

• 论 著 •

抗 CCP 抗体和 RF 对类风湿关节炎诊断价值的评价

朱继文, 章小军, 朱 华, 戴宝平, 王 涛

(泰兴市第二人民医院检验中心, 江苏泰兴 225400)

摘要:目的 评价单项检测抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)或类风湿因子(RF)及两者联合检测诊断类风湿关节炎(RA)的作用。方法 选取 56 例 RA 患者纳入 RA 组, 34 例非 RA 患者纳入非 RA 组, 采用电化学发光免疫分析(ECLIA)测定 RF 与抗 CCP 抗体水平, 比较两组 RA 及抗 CCP 抗体水平, 并评价 RA 与抗 CCP 抗体单项及联合检测的诊断效能。结果 RA 组患者抗 CCP 抗体和 RF 水平均高于非 RA 组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在 RA 诊断中, 抗 CCP 抗体和 RF 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.925 和 0.822, 抗 CCP 抗体的灵敏度和特异度均高于 RF。与抗 CCP 抗体单项检测相比, 抗 CCP 抗体/RF 不能明显提高诊断灵敏度, 而特异度明显下降; 抗 CCP 抗体 + RF 特异度无明显变化, 但灵敏度明显下降。结论 RA 诊断中, 抗 CCP 抗体检测优于 RF, 两者联合检测不能明显提高灵敏度和特异度, 建议采用单项检测抗 CCP 抗体诊断 RA。

关键词: 类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2681-03

Evaluate the value of anti-CCP antibody and RF in diagnosis of rheumatoid arthritis

Zhu Jiwen, Zhang Xiaojun, Zhu Hua, Dai Baoping, Wang Tao

(Center of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Taixing City, Taixing, Jiangsu 225400, China)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness of using anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody or rheumatoid factor(RF) as the single laboratory parameter for rheumatoid arthritis(RA) diagnosis, versus to using the two parameters in combination. Methods A total of 56 cases of patients with RA were enrolled into RA group, other 34 cases of patients with out RA were enrolled into non-RA group. Levels of anti-CCP antibody and RF were detected by using electro-chemiluminescence immunoassay(ECLIA) and compared between the two groups. And the diagnostic efficacy of single and combined detection of anti-CCP antibody and RF were evaluated. Results The levels of anti-CCP antibody and RF in the RA group were higher than those in the non-RA group, had statistically significant differences ($P < 0.05$). In diagnosis of RA, the areas under receiver operating characteristic (ROC) curve of anti-CCP antibody and RF were 0.925 and 0.822 respectively. The sensitivity and specificity of anti-CCP antibody were both higher than those of RF. Compared with single detection of anti-CCP antibody, there was no significant increase of sensitivity in using anti-CCP antibody/RF, whereas the specificity dropped significantly. Combined detection of anti-CCP antibody and RF, compared with single detection of anti-CCP antibody, had significantly lower sensitivity, but no significant changes were found in specificity. Conclusion Single detection of anti-CCP antibody is more effective than RF for diagnosing RA, while combined detection of anti-CCP antibody and RF could not significantly improve the specificity and sensitivity. It is suggested to only use anti-CCP antibody for diagnosis of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factor

类风湿关节炎(RA)是一种临床常见的自身免疫性疾病,其发病原因至今未明,发病时常伴有关节的慢性炎症,并产生能导致关节损伤的多种自身抗体。RA 的全球发病率为 0.5%~1.0%,且女性高于男性^[1-2]。美国风湿病学会(ACR)1987 年提出了诊断 RA 的 7 项标准,且符合其中的 4 项即可诊断为 RA^[3]。临床主要依靠临床表现、X 射线检查,类风湿因子(RF)检测进行诊断。RF 用于诊断 RA 的灵敏度为 60%~80%,特异度为 70%~90%^[4-6],但在其他多种自身免疫病中,RF 表达水平也会表现出异常。近年来,抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)在诊断 RA 中的应用逐渐引起人们的重视,其灵敏度与 RF 接近,而特异度明显高于 RF^[7]。2009 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)共同提出了新的 RA 分类标准,将抗 CCP 抗体和 RF 共同作为 RA 的血清学评分标准^[8]。本文旨在通过联合分析本院 2013 年收集的 RA 患者抗 CCP 抗体、RF 检测结果,评价两者在诊断 RA 中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1~12 月本院门诊和住院 RA 患者

56 例纳入 RA 组,男 17 例,女 39 例;年龄 17~83 岁,平均(55±14)岁;均符合 ACR/EULAR2009 标准。非 RA 组共 34 例,男 16 例,女 18 例,平均年龄(55±15)岁,包括系统性红斑狼疮(SLE)、原发性干燥综合征、多发性皮炎、硬皮病、骨关节炎、强直性脊柱炎、痛风、糖尿病、风湿性心脏病等患者,且均符合相应的国际诊断标准。

1.2 方法 RF 和抗 CCP 抗体检测采用电化学发光免疫分析(ECLIA),仪器为德国罗氏 Cobas e501 全自动电化学发光免疫分析仪,试剂由德国罗氏公司生产,按试剂说明书操作。抗 CCP 抗体参考范围为 0~17 U/mL,RF 参考范围为 0~20 IU/mL。

1.3 统计学处理 采用 Medcalc8.3 和 Excel2003 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。建立受试者工作特征(ROC)曲线,比较抗 CCP 抗体和(或)RF 诊断 RA 的能力,使用 Youden 指数评价诊断价值。

2 结果

2.1 两组血清抗 CCP 抗体和 RF 水平比较 RA 组患者抗 CCP 抗体和 RF 的水平均高于非 RA 组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清抗 CCP 抗体和 RF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	抗 CCP 抗体	RF
RA 组	56	291.27 ± 194.82	106.66 ± 97.55
非 RA 组	34	9.87 ± 12.22	21.86 ± 27.74
t		3.410	7.713
P		0.003 5	0.000 1

2.2 抗 CCP 抗体和 RF 诊断 RA 的 ROC 曲线及曲线下面积 抗 CCP 抗体和 RF 的 ROC 曲线下面积分别为 0.925 和 0.822, 以 0.5 作为参考界值, 两种标志物曲线下面积均大于界值, 见表 2。抗 CCP 抗体和 RF 的 ROC 曲线见图 1。

表 2 抗 CCP 抗体和 RF 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积

标志物	ROC 曲线下面积	标准误	95% 置信区间 ($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)
抗 CCP 抗体	0.925	0.025 6	0.850 ~ 0.970
RF	0.822	0.044 7	0.727 ~ 0.895

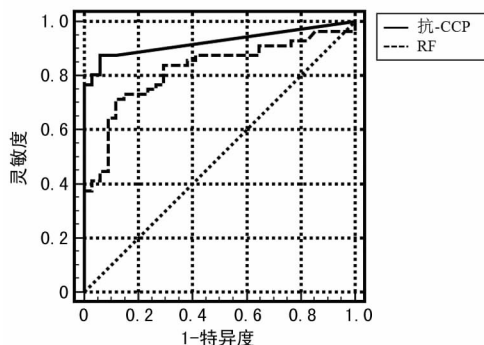


图 1 抗 CCP 抗体与 RF 的 ROC 曲线

2.3 血清标志物及联合模式对 RA 的诊断价值 用抗 CCP 抗体和 RF 及两者的组合模式诊断 RA, 结果显示抗 CCP 抗体 + RF (两项均为阳性时, 才判定为阳性) 较抗 CCP 抗体单项检测的特异度有所提高, 但灵敏度下降至 73.2%, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。抗 CCP 抗体 / RF (两项中有一项阳性即判断为阳性) 较抗 CCP 抗体单项检测的灵敏度略有上升, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但特异度下降至 67.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 抗 CCP 抗体和 (或) RF 对 RA 的诊断价值

标志物	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
抗 CCP 抗体	85.7	94.1	0.798
RF	76.8	70.6*	0.474
抗 CCP 抗体 + RF	73.2	97.1	0.703
抗 CCP 抗体 / RF	89.3	67.6*	0.569

*: $P < 0.05$, 与抗 CCP 抗体单项检测比较。

3 讨论

RF 是 1987 年 ACR 关于 RA 分类标准中的唯一血清学指标, 由于其缺乏较好的灵敏度和特异度, 由 RF 诊断的患者常

常已出现不可逆的关节损伤。且在其他自身免疫病和感染性疾病, 甚至在健康人群中也可检测到 RF, 因此, 限制了其在 RA 诊断中的应用。

近年来, 国内外学者就抗 CCP 抗体对 RA 的诊断和预测价值进行了深入研究, 认为该抗体是诊断 RA 的特异性指标^[9]。检测抗 CCP 抗体可与患者关节受损伤的程度及药物治疗效果相关^[10-11], 同时抗 CCP 抗体能较好地区分各类非 RA 疾病引起的关节痛和关节炎^[12-13]。抗 CCP 抗体的检测方法先后经历了两代的发展, 第 1 代特异度很高, 但灵敏度不是很理想。第 2 代相对于第 1 代的检测灵敏度有了很大提高, 灵敏度和特异度均超过了 RF, 目前临床开始推广应用^[14]。

在本研究中, 笔者发现抗 CCP 抗体的灵敏度略高于 RF, 但其特异度明显高于 RF, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抗 CCP 抗体和 RF 的 ROC 曲线下面积均大于 0.5, 且抗 CCP 抗体大于 RF。在各种诊断模式中, 抗 CCP 抗体诊断 RA 的 Youden 指数值最高。在以抗 CCP 抗体和 RF 均阳性作为诊断 RA 的模式中, 笔者发现其特异度略增高, 但灵敏度降低明显。笔者分析原因是抗 CCP 抗体的特异度已经接近 100%, 联合检测对提高特异度的意义并不大, 明显降低的灵敏度反而会导致许多病例的漏检。在以抗 CCP 抗体或 RF 为阳性作为诊断 RA 的模式中, 笔者发现灵敏度提高, 但特异度下降, 这与国内相关报道相类似^[15]。以上结果说明, 不能将联合检测指标同时阳性作为判定检测结果阳性的标准, 也不能以检测其中一项阳性为判断检测结果的标准, 联合检测并不优于抗 CCP 抗体单项检测。值得一提的是, 国内外许多学者认为 RF 和抗 CCP 抗体联合检测能提高 RA 的诊断效能, 与本研究有所不同, 笔者分析其原因为: 本实验室所用抗 CCP 抗体检测方法为 ECLIA 法, 灵敏度高于其他报道所用的酶联免疫吸附试验 (ELISA), 而两种方法的特异度相同, 国内学者也有类似报道^[16]。

综上所述, 检测抗 CCP 抗体的灵敏度和特异度都比较理想, 单项检测抗 CCP 抗体诊断 RA 优于单项检测 RF。抗 CCP 抗体和 RF 的联合检测不能明显提高诊断 RA 的灵敏度和特异度, 同时增加患者的经济负担。因此, 建议采用抗 CCP 抗体单项检测作为诊断 RA 的首选实验室指标。

参考文献

- [1] Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis; determinants of onset, persistence and outcome[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002, 16(5): 707-722.
- [2] 叶伟胜, 张铁良. 类风湿关节炎流行病学进展[J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(3): 144-147.
- [3] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 889.
- [4] Khan AH, Jafri L, Hussain MA, et al. Diagnostic utility of anti-citrullinated protein antibody and its comparison with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2012, 22(11): 711-715.
- [5] Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2007, 386(1/2): 76-81.
- [6] Block DR, Jenkins SM, Dalenberg DA, et al. Analytical and clinical comparison of anti-CCP assays with rheumatoid factor for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim (下转第 2685 页)

为普遍,目前 HPV 疫苗主要针对 HPV-16 和 HPV-18 型感染,提出在今后 HPV 疫苗中还应注意对 HPV-52 和 HPV-58 型的防治。

综上所述,做好 HPV 基因亚型的检测,才能早发现、早诊断、早干预宫颈细胞癌前病变,从而有效防止宫颈癌的发生,降低宫颈癌的病死率。

参考文献

[1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical Cancer worldwide [J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.

[2] Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical Cancer; a worldwide perspective. International biological study on cervical Cancer (IBSCC) Study Group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(11): 796-802.

[3] Coglianò V, Buan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomavirus [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(4): 204-207.

[4] Das AB, Loying P, Bose B. Human recombinant Cripto-1 increases doubling time and reduces proliferation of HeLa cells Independent of pro-proliferation pathways [J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 189-198.

[5] 满宝华,汪坚,黄艳梅. 1372 例宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型的探讨 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 6(2): 110-112.

[6] 张晓静,袁瑞,代红莹. 重庆永川地区妇科门诊人乳头瘤病毒亚型分布的研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(9): 1407-1410.

[7] 余鑫煜,孙红岗,李志国,等. 女性人乳头瘤病毒感染及基因型别分析 [J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(12): 98-100.

[8] Cox JT. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal Papanicolaou management [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(6 Suppl 1): S15-25.

[9] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases [J]. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S26-34.

[10] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical Cancer worldwide; a meta-analysis [J].

Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.

[11] An HJ, Cho NH, Lee SY, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method [J]. *Cancer*, 2003, 97(7): 1672-1680.

[12] Kw LW, Yf W, Chan MK, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical Cancer; a multicenter study in China [J]. *Int J Journal Cancer*, 2002, 100(3): 327-331.

[13] 王红旗,郭远瑜,汪敏,等. 6868 例妇科门诊病人 HPV 感染状况及基因型分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(5): 1204-1206.

[14] Huang S, Afonina I, Miller BA, et al. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women [J]. *Int J Cancer*, 1997, 70(4): 408-411.

[15] 张丽娜,周蓓蓓,陈昕华,等. 区域性人乳头状瘤病毒基因型别检测临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(16): 2216-2218.

[16] 罗招凡,王惠英,彭永排,等. 快速流式杂交法检测人乳头瘤病毒基因分型及其临床意义 [J]. *中国热带医学*, 2007, 7(9): 1540-1541.

[17] 孙丽君,娄雪玲,王东红,等. 贵州省部分地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查及分析 [J]. *中国综合临床*, 2009, 25(9): 923-927.

[18] 罗招云,杨立业,翁妙珊,等. 潮州地区人乳头瘤病毒型别分布特征分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(3): 177-180.

[19] 何俊伟,杜娟. 广西南宁地区女性人乳头瘤病毒感染情况分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(1): 38-40.

[20] Sandri MT, Riggio D, Salvatici M, et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes [J]. *J Med Virol*, 2009, 81(2): 271-277.

[21] Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJ, et al. IARC HPV prevalence surveys study group. concurrent infection with multiple human papillomavirus types; pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(2): 503-510.

(收稿日期: 2015-07-28)

(上接第 2682 页)

Acta, 2012, 413(11/12): 1015-1017.

[7] Vincent C, Nogueira L, Clavel C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins; ACPA [J]. *Autoimmunity*, 2005, 38(1): 17-24.

[8] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265-270.

[9] 秦望森,邓予晖,许泼实. RF、抗 RA33 抗体、抗 CCP 抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用 [J]. *检验医学*, 2011, 26(10): 703-705.

[10] Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice; role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(9): 1090-1095.

[11] Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(10): 1218-1221.

[12] Vander C, Hoffman I, Zmierzak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(8): 1145-1149.

[13] Ezzat WM, Raslan HM, Aly AA, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C-related polyarthropathy [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(1): 65-69.

[14] Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis—a systematic review [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S69-76.

[15] 葛艳玲,宋慧,赵育靖. 单独检测环瓜氨酸肽抗体以诊断类风湿关节炎 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(1): 94-97.

[16] 吴庆军,曾小峰,史艳萍,等. 抗瓜氨酸化蛋白肽抗体对类风湿关节炎的诊断价值 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2008, 2(4): 261-265.

(收稿日期: 2015-06-28)