

• 论 著 •

老年类风湿性关节炎患者 ANA 和抗-CCP 检测及其与抑郁的相关性

裴文意¹, 蒋浩明¹, 袁海燕¹, 侯 健²

(上海市第一人民医院宝山分院: 1. 干部科; 2. 检验科, 上海 200940)

摘要:目的 探讨老年类风湿性关节炎(RA)患者抗核抗体(ANA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体(抗-CCP)表达与抑郁的相关性。**方法** 检测 58 例老年 RA 患者(RA 组)、50 例非 RA 患者(非 RA 组)及 50 例健康体检者(对照组)的 ANA、抗-CCP, 采用抑郁自评量表(SDS)调查 RA 患者抑郁发生情况, 并分析其与 ANA、抗-CCP 表达的相关性。**结果** RA 组抗-CCP 的阳性率明显高于非 RA 组和对照组($P < 0.05$), 而 ANA 阳性率 RA 组与非 RA 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 活动期患者的 ANA、抗-CCP 阳性率高于稳定期($P < 0.05$); 合并抑郁的患者 ANA、抗-CCP 的阳性率明显高于无抑郁者($P < 0.05$); 多元线性回归显示, ANA、抗-CCP 的阳性均是老年 RA 患者抑郁的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** 老年 RA 患者 ANA、抗-CCP 表达明显升高且与病情活动性及抑郁情绪相关。

关键词: 类风湿性关节炎; 抗核抗体; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抑郁; 老年人

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)20-2987-03

ANA and anti-CCP detection in elderly patients with rheumatoid arthritis and their relationship with depression

Pei Wenyi¹, Jiang Haoming¹, Yuan Haiyan¹, Hou Jian²

(1. Department of Cadres; 2. Department of Clinical Laboratory, Baoshan Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200940, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of antinuclear antibodies(ANA), anti-cyclic citrullinated peptide antibody(anti-CCP) in elderly patients with rheumatoid arthritis(RA), and analyze its relation with depression. **Methods** ANA, anti-CCP were detected in 58 elderly RA patients, 50 non-RA and 50 healthy people. Self-rating Depression Scale(SDS) was used to assess the incidence of depression. **Results** The positive rate of anti-CCP in RA group was significantly higher than that in control group and non-RA group($P < 0.05$), while there was no significantly difference in positive rate of ANA compared between RA group and non-RA group($P > 0.05$). The positive rates of anti-CCP and ANA in active stage were significantly higher than those in stable stage($P < 0.05$). The positive rates of anti-CCP and ANA in RA complicated with depression were significantly higher than those in RA without depression($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that positive rates of anti-CCP and ANA were all independent influence factors of depression in elderly RA patients($P < 0.05$). **Conclusion** Anti-CCP and ANA in elderly RA patients over express, and the positive rates are positively related with disease activity and depression.

Key words: rheumatoid arthritis; antinuclear antibodies; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; depression; elderly people

类风湿性关节炎(RA)是一种临床常见的自身免疫性疾病,以慢性滑膜炎为病理基础,慢性进行性地侵蚀下层软骨和骨,不可逆地破坏骨关节,最终导致关节功能丧失。RA 可见于任何年龄段的人群,但以老年人作为高发人群^[1]。另外,RA 作为一种致残性的慢性身心疾病,由于其病程长和缺乏有效的治疗方法,给患者心理造成极大的压力和障碍^[2]。RA 发病机制复杂,且早期诊断困难,目前仍依靠临床表现和类风湿因子(RF)检测,但 RF 特异性不高而使其在 RA 诊断中具有明显的局限性。近年来研究表明,多种 RA 相关性自身抗体对于 RA 诊断的灵敏度和特异度较高,其中较为常用的是抗核抗体(ANA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体(抗-CCP)^[3-4]。本研究拟通过检测老年 RA 患者 ANA、抗-CCP 的表达,探讨其表达变化及其与抑郁的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2014 年 6 月本院干部科

及风湿科收治的 RA 患者(RA 组),共 58 例,入组标准:(1)均符合美国风湿病学会(ACR)1987 年制订的诊断标准^[5];(2)年龄不小于 60 岁;(3)排除自杀倾向、精神病史、智力障碍及严重心、肝、肾功能障碍者。其中男 22 例、女 36 例;年龄 60~78 岁,平均(68.8±5.2)岁;病程 5~26 年,平均(14.7±3.5)年。选取非 RA 的自身免疫性疾病患者(非 RA 组)50 例。其中男 22 例、女 28 例;年龄 60~74 岁,平均(65.4±4.7)岁;原发性干燥综合征 17 例,系统性红斑狼疮(SLE)14 例,强直性脊柱炎(AS)11 例,骨性关节炎(OA)8 例。另外,选取本院同期 50 例健康体检者作为对照组。其中男 21 例、女 29 例;年龄 60~76 岁,平均(66.8±4.9)岁。各组人群年龄、性别等基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 免疫指标测定 抽取上述人群清晨空腹静脉血 4 mL,置于 EDTA 抗凝管中,3 000 r/min 离心 20 min 后分离血清,

-20℃ 贮存备用。采用间接免疫荧光法 (IIF) 测定 ANA, 以 Hep-2/鼠肝为抗原基质, 将血清按 1:100 稀释, 荧光显微镜显示细胞或组织内出现特异性荧光视为阳性。采用 ELISA 法测定抗-CCP, 将血清按 1:100 稀释, 抗-CCP > 5 U/mL 为阳性, 抗-CCP ≤ 5 U/mL 为阴性。试剂盒均由德国欧蒙 (杭州) 医学实验诊断有限公司提供, 所有检测均严格按照标准化操作流程进行, 并通过室内质量控制确保检测质量。

1.2.2 抑郁状态评估 采用抑郁自评量表 (SDS)^[6] 评价研究对象的抑郁程度, 共包含 20 个条目, 每个条目按症状出现的频度分为 0~3 四级评分, 总粗分等于 20 个项目的各项得分累加之和, 再乘以 1.25 并取其整数部分得到标准分。其中不低于 50 分者纳入抑郁组; <50 分者纳入无抑郁组。分数越高, 抑郁倾向越明显。同时收集研究对象的文化程度、家族史、是否合并其他疾病等基本资料。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 版软件进行分析。计数资料比较采用 χ^2 检验, 采用多元逐步线性回归进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 ANA、抗-CCP 阳性率的比较 与对照组比较, RA 组、非 RA 组 ANA、抗-CCP 的阳性率明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。RA 组抗-CCP 的阳性率明显高于非 RA 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 ANA 阳性率两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 ANA、抗-CCP 的阳性率比较 [n(%)]

组别	n	ANA 阳性	抗-CCP 阳性
对照组	50	0(0.0)	2(4.0)
非 RA 组	50	27(54.0) ^a	14(28.0) ^a
RA 组	58	28(48.3) ^a	41(70.7) ^{ab}
χ^2		39.45	53.85
P		<0.05	<0.05

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与非 RA 组比较。

2.2 RA 组不同病情患者 ANA、抗-CCP 的阳性率比较 活动期患者的 ANA、抗-CCP 的阳性率明显高于稳定期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 RA 组不同病情患者 ANA、抗-CCP 的阳性率比较 [n(%)]

病情程度	n	ANA 阳性	抗-CCP 阳性
稳定期	35	12(34.3)	20(57.1)
活动期	23	15(65.2)	20(87.0)
χ^2		5.34	5.76
P		<0.05	<0.05

2.3 RA 组 ANA、抗-CCP 的阳性率与抑郁的相关性 合并抑郁组的 ANA、抗-CCP 的阳性率明显高于无抑郁组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 RA 组抑郁的多元线性回归分析 以是否抑郁为因变量, 以年龄、性别、病情程度、病程、家族史及伴随疾病为自变量, 拟合多元逐步线性回归模型, 结果显示, 在控制其他影响因

素后, ANA、抗-CCP 的阳性率均是抑郁的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 RA 组 ANA、抗-CCP 的阳性率与抑郁的相关性 [n(%)]

分组	n	ANA 阳性	抗-CCP 阳性
合并抑郁组	17	12(70.6)	13(76.5)
无抑郁组	41	15(36.6)	19(46.3)
χ^2		5.58	4.41
P		<0.05	<0.05

表 4 RA 组抑郁的多元线性回归分析

模型	回归系数	标准误差	标准回归系数	t	95%CI		P
					下限	上限	
ANA 阳性	0.035	0.014	0.326	3.318	1.016	1.604	0.035
抗-CCP 阳性	0.014	0.003	0.242	2.980	1.149	1.452	0.017

3 讨 论

迄今为止, RA 确切病因及发病机制尚不十分清楚, 普遍认为是遗传和外界环境因素共同作用的结果, RA 的致炎过程极为复杂, 是由多种细胞因子参与、多阶段发展的复杂免疫过程。在起病 2 年内, 50%~90% 的 RA 患者可出现关节受损的影像学改变, 且不可逆转^[7]。因此, 早期诊断和早期治疗对于避免关节畸形和致残, 改善患者预后至关重要。RA 作为一种自身免疫性疾病, 体内存在的多种自身抗体成为 RA 免疫诊断的重要依据。RF 是目前最常用的血清学指标, 但其他自身免疫性疾病患者也可能水平较高, 甚至少数健康人也有表达, 特异性不高^[8]。

近年来随着 RA 免疫机制研究的不断深入, ANA、抗-CCP 等多种自身抗体的相继出现。ANA 是一组具有多种细胞核成分的自身抗体总称, 阳性率较高。可作为自身免疫性疾病的初筛指标, 但不能确诊疾病^[9]。抗-CCP 是环状聚丝蛋白的多肽片段, RA 患者早期即可出现抗-CCP 升高, 且与关节损害快速发展明显相关^[10], 具有较高特异度和灵敏度, 有助于 RA 的早期诊断。研究认为, 随着病情的进展, 抗-CCP 阳性者易发展成更为严重的骨关节破坏^[11]。本研究显示, RA 组抗-CCP 的阳性率明显高于非 RA 组和对照组 ($P < 0.05$), 而 ANA 阳性率 RA 组和非 RA 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 活动期患者的 ANA、抗-CCP 的阳性率明显高于稳定期 ($P < 0.05$), 表明抗-CCP 在老年 RA 患者中呈高度表达, 且 ANA、抗-CCP 与疾病严重程度和活性相关, 可能与 RA 发病过程中多种免疫功能异常有关, 而二者联合应用对于 RA 的诊断具有一定临床意义。

RA 所致关节疼痛及治疗不适给老年患者造成极大的心理压力, 严重影响其生活质量。本研究调查发现, 合并抑郁者的 ANA、抗-CCP 的阳性率明显高于无抑郁者 ($P < 0.05$), 且在控制年龄、性别、病情程度、病程及伴随疾病等其他影响因素后, ANA、抗-CCP 的阳性率仍是抑郁发生的独立影响因素 ($P < 0.05$), 表明 ANA、抗-CCP 的高表达与抑郁的发生存在一定相关性, 分析其原因, 可能是两种抗体 (下转第 2991 页)

依据。本次监测结果显示革兰阳性菌 451 株,占 52.2%;革兰阴性菌 398 株,占 46.1%。居于前 7 位的主要病原菌分别为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌。缪应业等^[2]的研究显示分离自伤口分泌物的 420 株病原菌中,革兰阳性菌占 38.1%;革兰阴性菌占 61.9%,与本数据有一定差别,也与国内以阴性菌为主的相关监测结果略有不同^[3],可能与菌株来源有关。

金黄色葡萄球菌是本研究中引起骨科伤口感染的最主要的病原菌,占阳性菌的 51.7%。其中甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占 25.8%,此比例与周乐飞等^[4]的报道结果一致。分离出表皮葡萄球菌 68 株,其中甲氧西林耐药表皮葡萄球菌占 86.8%,明显高于 MRSA 的比例。此结果与丁才智等^[5]的研究结果较为一致。

粪肠球菌是引起骨科伤口感染的第三位致病菌,共分离出 73 株,占菌株总数的 8.4%,明显高于相关报道的 2%^[2,5]。对红霉素、四环素、喹努普汀/达福普汀的耐药率都大于 70%,未发现万古霉素耐药菌株。

铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是引起骨科伤口感染的主要革兰阴性非发酵菌。铜绿假单胞菌所占比例为 10.9%,低于张磊^[6]32.7%的报道,其对头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、头孢吡肟、左氧氟沙星、庆大霉素等多种抗菌药物保持着较低的耐药率,多重耐药菌较少。鲍曼不动杆菌居于阴性菌的第三位,明显高于国内相关报道^[2,4-5],是本院伤口感染的主要致病菌之一,应引起临床高度重视。

阴沟肠杆菌和大肠埃希菌是引起骨科伤口感染的主要肠杆菌科细菌。阴沟肠杆菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星耐药率低于 10%,未发现对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星耐药菌株。大肠埃希菌对三代、四代头孢菌素、庆大霉素、环丙沙星等多种药物耐药率高于阴沟肠杆菌,其主要耐药机制是产生超广谱 β -内

酰胺酶(ESBLs),51 株大肠埃希菌中有 26 株为 ESBLs 阳性,阳性率为 51.0%。未发现对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南耐药菌株。

本次研究中共分离出真菌 6 株,主要为白假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、葡萄牙假丝酵母菌等念珠菌属真菌。本研究中分离出的厌氧菌多来源于深部伤口感染,部分来源于截肢患者。

骨科创伤患者尤其是大面积多发伤的患者,极易发生伤口感染,严重时甚至威胁患者生命,因此及时有效地抗感染治疗显得尤为重要。研究显示骨科感染细菌对抗菌药物的耐药情况日益严重,实验室应做好细菌耐药监测工作,以便临床医师及时、准确地掌握细菌、真菌耐药信息,为临床治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S19 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2009.
- [2] 缪应业, 谢国旗, 刘新, 等. 2009-2012 年伤口分泌物病原菌分布及耐药研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(3): 585-587.
- [3] 胡志东, 王凤霞, 李金, 等. 2010 年度卫生部全国细菌耐药监测网报告: 伤口感染病原菌分布及耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(1): 23-27.
- [4] 周乐飞, 陈利珍, 丁雅萍, 等. 骨科患者伤口分泌物病原菌分布及药敏 277 例分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(4): 445-447.
- [5] 丁才智, 谈涛, 张大明. 骨外科伤口分泌物病原菌及药敏结果分析[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(19): 2628-2630.
- [6] 张磊. 骨科手术切口感染的临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(13): 2687-2688.

(收稿日期: 2015-05-16)

(上接第 2988 页)

的升高预示着病情控制不佳,或出现反复,影响患者的躯体活动,进而导致患者的负性情绪产生^[12]。

综上所述,老年 RA 患者 ANA、抗-CCP 的表达明显上调,且与病情活动性密切相关,二者联合检测可为 RA 的早期诊断和治疗提供重要依据。同时 ANA、抗-CCP 与患者的抑郁情绪具有相关性,但抑郁的发生机制是否涉及这两种抗体尚待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2010, 9(5): A288-A292.
- [2] 周润华, 朱芳晓, 王晓桃, 等. 76 例类风湿关节炎患者抑郁症状临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(4): 466-468.
- [3] 余妍, 张小宁, 程小东, 等. 抗 RA33 抗体、RF、CRP、ANA 与 ENA 联合检测在类风湿性关节炎患者诊断、治疗及预后中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(16): 3104-3106.
- [4] Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result[J]. Am J Med, 2013, 126(4): 342-348.
- [5] 黄嘉, 黄慈波. 类风湿性关节炎的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗

杂志, 2010, 8(1): 1-5.

- [6] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 194-197.
- [7] 石青峰. 类风湿性关节炎中多种自身抗体的检测及应用进展[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(5): 593-595.
- [8] Singh U, Vishwanath A, Verma PK, et al. Is rheumatoid factor still a superior test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? [J]. Rheumatol Int, 2010, 30(8): 1115-1119.
- [9] 谢其冰, 尹耕. 三种自身抗体在类风湿关节炎诊断及关节侵蚀预测中的价值[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(3): 508-512.
- [10] Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(11): 707-713.
- [11] 陆晓东, 成海龙, 潘红宁, 等. 系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎患者 ANA、ENA 多肽谱及抗 ds-DNA 抗体联合检测的意义[J]. 山东医药, 2009, 49(20): 80-81.
- [12] 姚血明, 马武开, 黄颖, 等. 关节功能对类风湿关节炎患者生存质量及抑郁的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 4017-4018.

(收稿日期: 2015-07-11)