

• 论 著 •

抗 CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 检测在 RA 诊断中的应用价值*

张 梅, 黄延峰, 梁大立, 罗永钊, 王 欢

(广州医科大学附属第六医院检验科, 广东清远 511518)

摘 要:目的 探讨抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)在早期类风湿关节炎(RA)患者中的水平变化及其在诊断治疗中的应用价值。方法 选取 2015 年 12 月至 2016 年 6 月在该院就诊的早期 RA 患者 210 例(RA 组),其中男 28 例,女 182 例;同时选取其他风湿病患者 115 例(非 RA 组),其中男 38 例,女 77 例;健康体检者 85 例(健康组),其中男 46 例,女 39 例。采用胶乳增强免疫比浊法定量检测抗 CCP 抗体;采用免疫比浊法定量检测 RF 及 CRP 水平;采用魏氏法检测 ESR,检测其在 RA 及非 RA 的其他自身免疫系统病患者体内的水平变化。结果 RA 组的抗 CCP 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数分别是 60.95%、97.64%、98.46%、50.30%、0.59;RF 检测分别是 52.38%、95.29%、96.49%、44.75%、0.48;CRP 检测分别是 30.48%、89.41%、87.67%、87.67%、34.23%、0.20;ESR 检测分别是 49.52%、87.06%、90.43%、41.11%、0.37。RA 组抗 CCP 抗体水平明显高于 RF 水平,两者的检测结果明显高于非 RA 组和健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CRP 与 ESR 检测 RA 组与非 RA 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在 RA 患者中抗 CCP 抗体水平较高,明显优于 RF 检测,抗 CCP 抗体检测对 RA 早期诊断有较高的价值。

关键词:抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; C 反应蛋白; 红细胞沉降率; 类风湿关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0447-03

Application value of anti-CCP antibody, RF, ESR and CRP detection in diagnosis of RA*

ZHANG Mei, HUANG Yanfeng, LIANG Dali, LUO Yongzhao, WANG Huan

(Department of Clinical Laboratory, Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of anti-cyclic citrullinated peptide antibody, rheumatoid factor(RF), erythrocyte sedimentation rate(ESR) and C reactive protein(CRP) levels in the patients with early rheumatoid arthritis(RA) and their application value in the diagnosis and treatment. **Methods** A total of 210 cases of early RA in sixth affiliated hospital of Guangzhou Medical University from December 2015 to June 2016 were selected as the RA group, including 28 males and 182 females, at the same time 115 cases of other rheumatism were selected as the non-RA group, male, including 38 males and 77 females. 85 persons undergoing the healthy physical examination were taken as the health group, including 46 males and 39 females. The latex enhanced immune turbidimetry was adopted to quantitatively detect anti-cyclic citrullinated peptide antibody. The RF and CRP levels were quantitatively detected by using the immune turbidimetry. The Westergren method was used to test the ESR, their content changes in RA, non-RA arthritis and other autoimmune diseases were detected. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and Youden index of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in the RA group were 60.95%, 97.64%, 98.46%, 50.30% and 0.59 respectively, which of RF test were 52.38%, 95.29%, 96.49%, 44.75% and 0.48 respectively, which of CRP test were 30.48%, 89.41%, 87.67%, 87.67%, 34.23% and 0.20 respectively, which of ESR test were 49.52%, 87.06%, 90.43%, 41.11% and 0.37 respectively. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody detection in the RA group was obviously higher than that of the RF test, their test results were obviously higher than those of the non-RA group and healthy group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CRP and ESR detection had no statistical difference between the RA group and non-RA group ($P>0.05$). **Conclusion** Anti-cyclic citrullinated peptide antibody level is higher in the patients with RA, which is significantly superior to the RF test, and anti-cyclic citrullinated peptide antibody detection has higher value for early diagnosis of RA.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factor; C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)的主要临床表现为关节及周围组织受到损害,病变主要因关节滑膜慢性炎症引起,可致软骨破坏甚至侵蚀而造成关节强直畸形,严重时还可导致患者失去劳动力和生活自理能力,其为呈持续性和进行性的风湿性自身免疫性疾病。系统性的自身免疫性疾病包括 RA 及痛风、系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮症、强直性脊柱炎等。RA 的发病原因可能与

病毒、细胞、环境、遗传、性激素及神经精神等因素密切相关。遗传因素可提高 RA 易感性,多种复杂的感染因子参与了 RA 关节内及全身免疫紊乱过程,促使其发病^[1]。当关节滑膜炎反复发作或者持续增生就易形成血管翳,而破坏关节软骨及其周围的结构,使其功能受到了损伤,甚至造成不可逆的关节破坏^[2]。

* 基金项目:广东省清远市社会发展领域科技计划立项项目(2016B046)。

作者简介:张梅,女,主管技师,主要从事免疫学研究。

本病女性的发病率是男性的 2~3 倍,可发生在任何年龄,尤其高发于 40~50 岁。据国内初步统计,我国人群发病率约为 35%,在欧美发达国家约为 15%^[3],而 60%~70% 的患者以隐匿的发病方式逐步起病,8%~15% 的患者可在感染、手术或分娩等外界因素刺激后呈现急性发作。该病早期症状常不典型,易误诊或不能及时确诊而延迟治疗使该病的预后很差,如能及早确诊本病并及时医治,则会明显改善预后^[4]。美国风湿病学会(ACR)诊断 RA 的标准中血清检测主要依靠类风湿因子(RF)的检测,但随着对 RA 不断地研究,发现 RF 缺乏明显的特异性^[5]。近年来国内研究发现,抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)等可在 RA 早期出现,具有较高的敏感度和特异度。本次研究探讨抗 CCP 抗体、RF、C 反应蛋白(CRP)及红细胞沉降率(ESR)检测在 RA 诊断中的意义,旨在提高检测 RA 的检出率,提高对 RA 的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2016 年 6 月在本院就诊的早期 RA 患者(RA 组)210 例,其中男 28 例,女 182 例,年龄 15~80 岁,平均(51±2)岁;同时选取其他风湿病患者 115 例(非 RA 组),其中男 38 例,女 77 例,年龄 22~79 岁,平均(43±2)岁,包括强直性脊柱炎 18 例、硬皮症 1 例、系统性红斑狼疮 24 例、混合性结缔组织病 3 例、痛风 12 例、关节炎 57 例等。健康体检者 85 例(健康组),其中男 46 例,女 39 例,年龄 23~83 岁,平均(46±2)岁。3 组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。收集类风湿关节炎患者年龄、性别、工作行业、炎症部位、发病时间、治疗过程及 X 光影像学结果等临床资料。

1.2 入选标准 所有患者的临床诊断均符合 ACR 和欧洲风湿病联盟(EULAR)2010 年的 RA 分类标准^[6]。排除标准:艾滋病患者及其他因素导致免疫功能低下的患者;血液病及其他恶性肿瘤患者;病程超过 6 个月者;依从性差,不能配合检查的患者。

1.3 标本采集与保存 空腹抽取受试对象两管静脉血,第 1 管抽 3 mL 并分离血清测定抗 CCP 抗体、RF、CRP,第 2 管抽 2 mL 用枸橼酸钠抗凝并且于 1 h 内检测 ESR。血清可在 4~6℃ 保存 48 h,保存期之外的检测标本则置于-20℃ 保存。

1.4 仪器与试剂 罗氏 Cobas 8000 型生化免疫全自动分析仪、亚辉龙 Vision-C 血沉仪。

1.5 方法 抗 CCP 抗体检测采用胶乳增强免疫比浊法,试剂

由宁波美康生物科技股份有限公司生产,结果 >35 U/mL 为阳性;CRP 和 RF 检测采用免疫比浊法,试剂由罗氏公司生产,成人结果 CRP >8.2 mg/L 为阳性,RF >20 U/mL 为阳性;ESR 检测采用魏氏法,男性 >28 mm/h 为阳性,女性 >37 mm/h 为阳性。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对检测数据进行分析。计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。针对检测的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数等进行诊断价值评估。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

RA 组血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 平均水平分别为 102 IU/mL、97.77 U/mL、11.18 mg/L、42 mm/h;非 RA 组的平均水平分别为 71 IU/mL、33.36 U/mL、16.15 mg/L、39.67 mm/h;健康组的平均水平分别为 25.02 IU/mL、9.22 U/mL、5.21 mg/L、16.82 mm/h,RA 组的抗 CCP 抗体与 RF 检测结果明显高于非 RA 组和健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$),RA 组的 CRP 与 ESR 检测结果与非 RA 组相当,差异无统计学意义($P<0.05$),非 RA 组的 CRP 与 ESR 检测结果明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。RA 组及非 RA 组的各种检测方法阳性率比较见图 1;RA 组与非 RA 组的性能比较见表 1。在图 1 中,可见抗 CCP 抗体与 RF 检测阳性率,RA 组明显高于非 RA 组;CRP 与 ESR 检测阳性率,RA 组与非 RA 组相当。在表 1 中,抗 CCP 抗体检测的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及约登指数明显高于 RF 检测,RF 检测则明显高于 CRP 与 ESR 检测水平,RA 组阳性数明显高于非 RA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

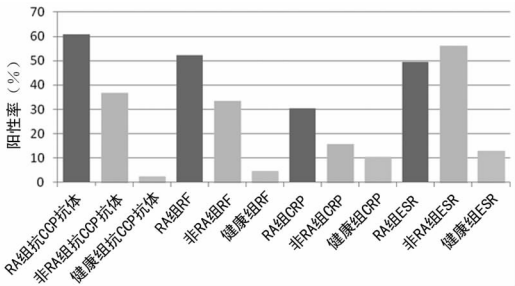


图 1 各组检测方法阳性率比较

表 1 两组性能评价

项目	总数(n)	阳性数(n)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	约登指数
RA 组							
抗 CCP 抗体	210	128	60.95	97.64	98.46	50.30	0.59
RF	210	110	52.38	95.29	96.49	44.75	0.48
CRP	210	64	30.48	89.41	87.67	34.23	0.20
ESR	210	104	49.52	87.06	90.43	41.11	0.37
非 RA 组							
抗 CCP 抗体	42	2	36.84	97.64	95.45	53.20	0.49
RF	115	38	33.33	95.29	85.19	46.82	0.32
CRP	115	18	15.79	89.41	76.92	47.2	0.24
ESR	115	65	56.14	87.06	85.71	60.16	0.46

3 讨 论

近年来,随着人们对自身免疫性疾病的深入研究,对此病的免疫学检测技术不断发展,变得越来越丰富也更简易。RF 是 RA 实验室诊断常用的经典血清学指标,但其缺乏特异性,其阳性还可见于痛风性关节炎、肝炎、SLE、强直性脊柱炎、结缔组织病、硬皮症、肿瘤及感染性疾病等其他的疾病,甚至是健康人^[7]。虽然 RF 对 RA 的特异度比较差,但其滴度与 RA 病情密切相关^[8],滴度越高提示患者的预后越差,是损伤指标中比较强而有力的预后因子,其他自身抗体尚不能取代 RF 在诊断和预后判断中的地位。因 RF 在 RA 疾病中有出现早、敏感度高等优点,仍是 RA 临床早期诊断的主要依据之一。但只有单一的 RF 检测容易造成临床上的误诊或者是漏诊,故一般需要结合其他指标与 RF 联合检测以确诊 RA^[9]。CRP 是目前临床上使用最广的炎症标志物之一,是在各种急慢性感染、组织损伤、恶性肿瘤等疾病均有升高的急性时相反应蛋白,ESR 的临床意义与 CRP 相同。虽然它们无特异度,但是判断疾病活动程度的重要参考指标。本次研究发现,CRP、ESR 检测阳性率 RA 与其他免疫性疾病无明显差别,但明显高于对照组,是诊断 RA 的辅助指标。从临床表现中发现,病变活动度越高,CRP 和 ESR 升高越明显,是判断机体炎症的极其灵敏的指标,其在 RA 病情进展过程中起着重要作用,能够作为 RA 诊断和预后判断的参考指标,且其升高程度与 RA 活动程度呈正相关^[10]。在本项研究中,RA 患者血清中的 CRP 敏感性比较高,说明对于部分 RF 阴性的 RA 患者,是可以通过检测 CRP 来避免漏诊的。但因其特异度太低,其检出率与非 RA 组相当,则容易引起临床误诊,故在临床上常常只作为辅助诊断指标,用以和其他检测指标联合应用以提高诊断的准确度。

传统诊断 RA 的方法为观察其临床表现(包括关节肿胀、晨僵、疼痛、畸形和功能障碍),X 线检查,RF 检测等,但当患者符合影像学诊断标准时已出现了骨质破坏,RF 的敏感性与特异度都比较差,不利于 RA 早期诊断。RF 在非 RA 组的检出率为 20%;甚至在健康组也有 4.7% 的检出率^[11]。近年来发现抗 CCP 抗体对 RA 诊断有很高的特异度及敏感度,是其较好的早期诊断标志物,也是鉴别 RA 是否为侵蚀性的敏感指标,其与 RA 疾病的活动度及骨侵蚀等临床指标具有密切联系。在 2010 年 ACR 与 EULAR 共同推出的 RA 诊断标准中,抗 CCP 抗体被定为 RA 诊断的血清学标志性抗体,可见这一指标在 RA 的早期诊断中有重要价值^[12]。本项研究中,RA 组抗 CCP 抗体的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数明显高于非 RA 组及健康组,因此临床上抗 CCP 抗体的检测有助于提高 RA 的诊断率,特别是早期、临床表现不明显的病例^[13]。因此联合检测这 4 项指标可提高诊断 RA 的敏感度、特异度,减少了漏诊率及误诊率,有利于早期诊断和干预治疗,阻断疾病的进程,减少对关节的破坏,使患者能够得到及时有效的治疗,对于及时控制患者病情和改善预后有重要的意义。

参考文献

[1] Mohamed A, Abdo E, Aml H, et al. The clinical value of

anti-cyclic citrullinated peptide (anti-ccp) antibodies and insulin resistance (IR) in detection of early and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis (RA)[J]. Egy Heart J, 2016, (68):109-116.

[2] 茅华英, 金文君. 抗 CCP 联合 RF、hsCRP、ESR 检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(1):56-57.

[3] Nass FR, Skare TL, Goeldner I, et al. Analysis of four serum biomarkers in rheumatoid arthritis: association with extra articular manifestations in patients and arthralgia in relatives[J]. Ev Bras Reumatol, 2016, 32(16):276-284.

[4] Aannone F, Tampoia M, Giannini M, et al. Changes in anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes serum levels in patients with rheumatoid arthritis following treatment with different biological drugs[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 20(9):35-39.

[5] Pyun JC, Lee EH, Han H, et al. Performance characteristic of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) assay on Korean rheumatoid arthritis (RA) patients and healthy controls[J]. J Phar Bio, 2014, 29(2):69-73.

[6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9):25-69.

[7] 杨梅花, 王向红, 冯忠军, 等. 类风湿性关节炎患者血浆 Ghrelin 水平变化及其与血清 CRP、RF、抗-CCP 的关系[J]. 山东医药, 2015, 55(33):18-20.

[8] Mohamed A, Imen S, Hajer S, et al. Anti-CCP antibodies, rheumatoid factors and anti-keratin antibodies: clinical value in established rheumatoid arthritis[J]. Latunisie Medicale, 2011, 89(1):231.

[9] 林国聪. 抗 CCP 抗体抗体与 RF 检测对类风湿性关节炎的临床意义[J]. 中国医学创新, 2012, 9(8):82-83.

[10] 王波, 牛莉莉, 常波. 联合检测 RF、AKA、抗 CCP 抗体和 CRP 对 RA 的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3):425-428.

[11] 霍爱鑫, 张苗, 赵辉, 等. 抗环瓜氨酸肽(抗 CCP)抗体检测在类风湿关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(8):1317-1318.

[12] 王蓉辉, 马丽辉. 早期类风湿关节炎患者血清抗 CCP 抗体水平的变化及其诊断价值[J]. 海南医学, 2015, 26(14):2056-2058.

[13] 茅华英, 金文君. 抗 CCP 联合 RF、hsCRP、ESR 检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(1):56-27.

(收稿日期:2016-11-05 修回日期:2016-12-26)