

• 临床研究 •

抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体、类风湿因子联合检测在类风湿性关节炎诊断中的价值

刘兰芳

(荆门市掇刀人民医院检验科,湖北荆门 448124)

摘要:目的 探讨血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)及类风湿因子(RF)在类风湿性关节炎(RA)诊断中的价值。方法 选择 RA 患者 64 例(RA 组),与 89 例非 RA 自身免疫性疾病患者(非 RA 组)、70 例健康体检者(健康对照组)进行对照。检测各组抗 CCP 抗体、RF、AKA 阳性率及 RA 组超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和红细胞沉降率(ESR)水平。结果 RA 组 RF、AKA 阳性率均显著高于非 RA 组及健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),RA 组抗 CCP 抗体阳性率显著高于非 RA 组和健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且在健康对照组中抗 CCP 抗体无阳性表达。各指标联合检测,健康对照组 3 项指标联合检测阳性率均为 0.0%。RA 组各指标联合检测的阳性率均显著高于非 RA 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),RA 组以 RF+AKA+抗 CCP 抗体阳性率最高,显著高于其他联合检测,差异具有统计学意义($P<0.05$)。RF 灵敏度高于 AKA 及抗 CCP 抗体,抗 CCP 抗体的特异度及阳性预测值最高,显著高于 RF 及 AKA,差异具有统计学意义($P<0.05$)。RF+AKA+抗 CCP 抗体的特异度及阳性预测值最高,均为 100.0%,且准确度达到 89.6%。RA 组抗 CCP 抗体阳性患者 hs-CRP、ESR 水平均显著高于抗 CCP 抗体阴性患者,差异具有统计学意义($P<0.05$),而 RF、AKA 阳性与阴性患者差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 RF+AKA+抗 CCP 抗体联合检测可提高对 RA 诊断的特异度,且抗 CCP 抗体可为 RA 患者的疾病活动和预后提供预测价值,对 RA 的早期诊断及预后判断有重要意义。

关键词:抗 CCP 抗体; 类风湿因子; 抗角蛋白抗体; 类风湿性关节炎; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.052

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)18-2635-03

类风湿性关节炎(RA)是临床常见的一种炎症性自身免疫性疾病,临床多表现为以双手和腕关节等小关节受累为主的对称性、多发性的关节滑膜炎,病变往往迁延难愈,反复发作,引起关节软骨及骨质破坏,最终导致关节强直、畸形和功能丧失,严重影响患者的生活质量^[1]。由于 RA 早期临床症状不典型,表现多种多样,诊断较为困难,容易漏诊或误诊,延误患者早期治疗时机。因此,寻找灵敏度和特异度较高的血清标志物对于 RA 的早期诊治具有重要临床意义。目前,临床上常用的诊断 RA 的血清学标志物主要是类风湿因子(RF),虽然有较高的灵敏度,但特异度却不高,不利于 RA 的早期诊断和治疗。本研究检测了 RA 患者血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)及类风湿因子(RF)的阳性率,并与非 RA 自身免疫病患者及健康对照组相对照,旨在探讨上述几项指标及其联合检测在 RA 早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于本院风湿科门诊和住院的 RA 患者 64 例作为 RA 组,其中男 23 例,女 41 例,年龄 17~73 岁,平均(37.2±12.6)岁。所有患者均根据 1987 年美国风湿病学会(ACR)制定的诊断分类标准确诊,且病程均<24 个月。选取同期于本院治疗的非 RA 自身免疫病患者 89 例作为非 RA 组,其中男 36 例,女 53 例,年龄 18~75 岁,平均(38.9±14.1)岁。疾病包括系统性红斑狼疮 41 例,原发性干燥综合征 9 例,混合性结缔组织病 14 例,系统性硬化症 4 例,肌炎或皮肌炎 5 例,强直性脊柱炎 16 例,上述均符合相应疾病的诊断标准。随机选取同期于本院行健康体检者 70 例作为健康对照组,其中,男 33 例,女 37 例,年龄 19~78 岁,平均(40.3±15.9)岁。3 组在性别构成、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有入组患者均抽取清晨空腹静脉血 3~4 mL,4 000 r/min 离心 15 min 后分离血清,-20℃保存备用。

1.2.1 抗 CCP 抗体、RF、AKA 采用酶联免疫吸附法检测抗

CCP 抗体(试剂盒由雅培公司提供),免疫散射比浊法检测 RF(使用美国德灵公司生产的 BNP 特种蛋白仪及其配套试剂),采用间接免疫荧光法检测 AKA(试剂盒购自北京和杰公司)。

1.2.2 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和红细胞沉降率(ESR) 其中 hs-CRP 通过免疫散射比浊法检测(使用美国德灵公司生产的 BNP 特种蛋白仪及其配套试剂),ESR 采用魏氏法检测。

1.3 观察指标 检测抗 CCP 抗体、RF、AKA 在各组的阳性率及各指标联合检测的阳性率、灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值。测定 RA 组 hs-CRP 和 ESR 的水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。率的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 CCP 抗体、AKA、RF 在各组中的阳性率比较 RA 组 RF、AKA 阳性率均显著高于非 RA 组及健康对照组,且非 RA 组 RF、AKA 阳性率亦显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。RA 组抗 CCP 抗体阳性率显著高于非 RA 组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),非 RA 组与健康对照组的抗 CCP 抗体阳性率之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 抗 CCP 抗体、AKA、RF 联合检测的阳性率、灵敏度、特异度、准确度比较 各指标联合检测,健康对照组 3 项指标联合检测阳性率均为 0.0%。RA 组与非 RA 组比较,RA 组各指标联合检测的阳性率均显著高于非 RA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。RA 组各指标联合检测中以 RF+AKA+抗 CCP 抗体阳性率最高,显著高于其他联合检测,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 单独与联合检测 ROC 曲线诊断效能评价 抗 CCP 抗

体、RF 与 AKA 3 项指标单独检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.58、0.61、0.50；而经拟合后，3 个指标联合检测的 ROC 曲线下面积 0.82。见图 1。各单项指标检测比较，RF 灵敏度高 于 AKA 及抗 CCP 抗体，但抗 CCP 抗体的特异度及阳性预测值 最高，显著高于 RF 及 AKA，且差异具有统计学意义 ($P <$

0.05)，且准确度亦高于 RF 及 AKA。各指标联合检测比较， 以 3 项指标联合检测的特异度及阳性预测值最高，均为 100.0%，且准确度达到 89.6%，高于其他两两联合检测。见 表 3。

表 1 抗 CCP 抗体、AKA、RF、hs-CRP 在各组中的阳性率比较[n(%)]

组别	n	RF		AKA		抗 CCP 抗体	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
RA 组	64	51(79.7)	13(20.3)	46(71.9)	18(28.1)	48(75.0)	16(25.0)
非 RA 组	89	14(15.7) [△]	75(84.3)	29(32.6) [△]	60(67.4)	2(2.2) [△]	87(97.8)
健康对照组	70	3(4.3) ^{△▲}	67(95.7)	3(4.3) ^{△▲}	67(95.7)	0(0.0) [△]	70(100.0)

注：与 RA 组比较， $\Delta P < 0.05$ ；与非 RA 组比较， $\blacktriangle P < 0.05$ 。

表 2 各指标联合检测的阳性率[n(%)]

组别	n	检测结果	RF+AKA	RF+抗 CCP 抗体	AKA+抗 CCP 抗体	RF+AKA+抗 CCP 抗体
RA 组	64	阳性	38(59.4)	42(61.8)	37(57.8)	45(70.3)
		阴性	26(40.6)	26(38.2)	27(42.2)	19(29.7)
非 RA 组	89	阳性	5(5.6) [△]	2(2.2) [△]	1(1.1) [△]	0(0.0) [△]
		阴性	84(94.4)	87(97.8)	88(98.9)	89(100.0)

注：与 RA 组比较， $\Delta P < 0.05$ 。

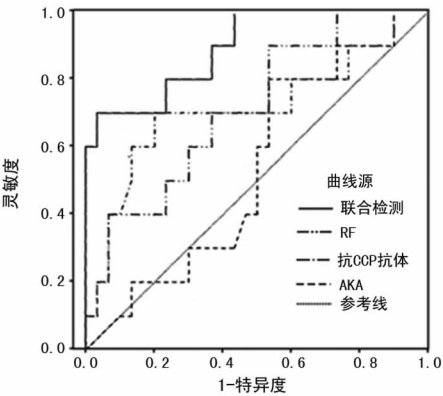


图 1 抗 CCP 抗体、RF 与 AKA 联合检测的 ROC 曲线图

2.4 RA 组各指标阳性患者与阴性患者 hs-CRP 和 ESR 的比 较 RA 组中单指标 RF 阳性、AKA 阳性患者的 hs-CRP、ESR

水平与同指标阴性患者比较，差异均无统计学意义 ($P >$ 0.05)。而 RA 组中抗 CCP 抗体阳性患者 hs-CRP、ESR 水平 均显著高于抗 CCP 抗体阴性患者，差异均有统计学意义 ($t =$ 6.066, $P < 0.05$; $t = 6.398$, $P < 0.05$)。见表 4。

表 3 不同指标检测评价指标结果(%)

指标	灵敏度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值	准确度
RF	79.7	84.3	78.5	85.2	82.4
AKA	71.9	67.4	61.3	76.9	69.3
抗 CCP 抗体	75.0	97.8	96.0	84.5	88.2
RF+AKA	59.4	94.4	88.4	76.4	79.7
RF+抗 CCP 抗体	59.4	98.1	95.0	77.0	81.7
AKA+抗 CCP 抗体	57.8	98.9	97.4	76.5	81.7
RF+AKA+抗 CCP 抗体	70.3	100.0	100.0	82.4	89.6

表 4 RA 组各指标阳性患者与阴性患者 hs-CRP 和 ESR 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	RF		AKA		抗 CCP 抗体	
	阳性(n=51)	阴性(n=13)	阳性(n=46)	阴性(n=18)	阳性(n=48)	阴性(n=16)
hs-CRP(mg/L)	23.71 $\pm$ 5.16	21.74 $\pm$ 4.97	23.62 $\pm$ 5.37	22.51 $\pm$ 5.19	25.62 $\pm$ 5.31	16.38 $\pm$ 5.17
ESR(mm/h)	43.96 $\pm$ 7.92	39.41 $\pm$ 7.13	43.75 $\pm$ 7.85	41.21 $\pm$ 6.98	46.51 $\pm$ 7.63	32.61 $\pm$ 7.19

3 讨 论

RA 是一种临床最常见的以慢性、对称性及侵袭性关节病 变为主要表现的炎性自身免疫性疾病，在我国的发生率为 0.32%~0.36%，女性患病率较高，约为男性的 2 倍，病变多反 复发作，迁延难愈，最终可导致不可逆的关节损害，严重者还可 诱发心血管和神经等多系统损害，严重影响患者生活质量。目前，1987 年美国 ACR 年修订的 RA 诊断标准^[2]中主要的诊断

依据包括临床表现、X 线片改变和 RF 检测，但由于 RA 早期 临床症状不典型，表现多种多样，RF 虽然有较高的灵敏度，但 特异度却不高，若 X 线片出现关节变形等表现说明 RA 已处于 疾病的晚期，因此，通过目前的诊断标准，早期诊断 RA 较为困 难，容易漏诊或误诊，延误患者早期治疗时机。RA 的发病机 制尚不清楚，但大多数学者认为与组织的免疫病理损伤有密切 关系。研究发现，在早期 RA 患者体内存在多种自身抗原和抗

体,如抗 CCP、AKA 等抗体,并与多种细胞因子相互作用^[3-4],对疾病的发生发展起着关键的作用^[5],因此,这些抗体的检测可能对 RA 的早期诊断和治疗具有十分重要的意义。

其中 AKA 可提高对 RF 阴性早期 RA 患者的准确诊断,AKA 阳性可作为 RF 的补充,但 AKA 在 RA 患者中灵敏度低,且其检测结果需在荧光显微镜下观察,结果易受主观因素影响,因此存在一定的局限性^[6]。抗 CCP 抗体首次于 2000 年由学者 Schellekens 人工合成并报道,其主要由 21 个氨基酸碱基环肽组成。研究发现,在早期 RA 患者体内即可检测出抗 CCP 抗体,具有良好的灵敏度和特异度^[7],主要由 RA 患者的 B 细胞所分泌,而在其他疾病患者和健康人群体内水平较低,这可能与上述人群 B 细胞不自发分泌抗 CCP 抗体有关。抗 CCP 抗体与 AKA 的靶抗原有一定的相关性,但又不能完全重叠,它们可能是同一抗原分子上的不同抗原位点。

本研究结果显示,RA 组 RF、AKA 阳性率均显著高于非 RA 组及健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),然而在非 RA 自身免疫性疾病组和健康对照组中亦有一定的阳性率,说明 RF、AKA 对于 RA 的诊断缺乏特异度,不能单独用于 RA 的临床诊断,而需结合 X 线片及临床表现,因此仅仅依靠 RF、AKA 的阳性表达,往往已出现关节改变,因此不利于 RA 的早期诊断。RA 组抗 CCP 抗体阳性率显著高于非 RA 组和健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且在健康对照组中抗 CCP 抗体无阳性表达,提示抗 CCP 抗体的特异度较高,能更好地为 RA 的诊断提供依据。多项研究报道,指标联合检测可有效提高 RA 诊断的特异度和准确度^[8-9]。本研究中各指标联合检测时,健康对照组 3 项指标联合检测阳性率均为 0.0%。且 RA 组各指标联合检测的阳性率均显著高于非 RA 组,提示指标联合检测能够有效地减少 RF、AKA 对 RA 的诊断过度,且可鉴别出 RF、AKA 阳性表达的健康患者。而 RA 组各指标联合检测中以 RF+AKA+抗 CCP 抗体阳性率最高,且在非 RA 组的阳性率为 0,提示 RF+AKA+抗 CCP 抗体能提高 RA 诊断的准确度,为非 RA 自身免疫性疾病提供鉴别依据。

进一步比较各指标检测的灵敏度、特异度等,RF 灵敏度虽高于 AKA 及抗 CCP 抗体,但特异度不及抗 CCP 抗体,且抗 CCP 抗体的阳性预测值及准确度亦高于 RF 及 AKA($P < 0.05$)。各指标联合检测时,其特异度均有所提升,以 RF+AKA+抗 CCP 抗体的特异度及阳性预测值最高,均为 100.0%,且准确度达到 87.6%。说明联合检测可提高其特异度,特别是对临床表现不典型的早期 RA 具有诊断价值^[10]。王丽萍等^[11]报道部分 RF 阴性但抗 CCP 抗体阳性的患者随访 15 个月,最终确诊为 RA,因此抗 CCP 抗体对早期 RA 患者,特别是 RF 阴性的患者具有重要的诊断价值。而检测指标中,若综合考虑灵敏度、特异度、简便、经济等因素,抗 CCP 抗体则是最优指标。

另有研究报道称,通过 1~6 年的随访,将 RA 患者的抗 CCP 抗体水平与影像学评分的连续观察作对照,发现抗 CCP 抗体阳性 RA 患者更易发展至影像学可见的关节损害,且该抗体水平与疾病的病程^[12]、活动度和患者的治疗反应密切相关,若抗体水平较高,则疾病严重程度越重,对治疗的灵敏度也越低。

本研究进一步观察了 RA 组各指标阳性患者与阴性患者在疾病活动程度指标 hs-CRP 和 ESR 的差别,结果显示仅抗 CCP 抗体阳性患者 hs-CRP、ESR 水平均显著高于抗 CCP 抗体

阴性患者,而 RF、AKA 阳性与阴性患者无差异,说明抗 CCP 抗体能在一定程度上评估 RA 的活动性^[13-14]。

综上所述,RF+AKA+抗 CCP 抗体联合检测可提高对 RA 诊断的特异度,且抗 CCP 抗体可为 RA 患者的疾病活动和预后提供预测价值,对 RA 的早期诊断及预后判断有重要意义。

参考文献

- [1] 缪怡,胡朝英,钱柳,等.类风湿性关节炎免疫学研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2011,31(7):1035-1040.
- [2] Arnett FC,Edworthy SM,Bloch DA,et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988,31(3):315-324.
- [3] 李旭光,上官改珍,徐燕,等. IL-18 和 IL-8 在类风湿性关节炎患者血清中的表达及其与抗 CCP 相关性的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2014,30(8):865-867.
- [4] 吕社民,孟列素,朱文华. Toll 样受体参与类风湿性关节炎发病机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版),2014,35(4):423-428.
- [5] 杨凤. 抗角蛋白抗体在类风湿性关节炎早期诊断中的价值[J]. 北方药学,2013,10(1):63-64.
- [6] 秦亮,穆康,马彬,等. 抗角蛋白抗体对类风湿性关节炎诊断价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(3):265-272.
- [7] 梁海,吴久鸿,向卓,等. 抗 CCP 抗体在类风湿性关节炎诊断中的应用进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(11):1375-1378.
- [8] 刘影,龙琴,肖亚雄,等. 血清抗-CCP 和 RF 联合检测在类风湿性关节炎诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(6):730-731.
- [9] 王波兰. 联合检测血清抗环瓜氨酸多肽抗体与类风湿因子对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报,2013,38(12):1659-1660.
- [10] 李玉梅,高翔,邱迟娥,等. 抗环瓜氨酸肽抗体在早期类风湿性关节炎诊断中的临床意义[J]. 中国社区医师,2014,30(22):107.
- [11] 王丽萍,韩丙遵,王洪英,等. 类风湿性关节炎患者抗 CCP 和抗 RA33 抗体检测的临床意义[J]. 中国医药导刊,2008,10(6):914-916.
- [12] 刘婷婷,邱家洋,陈桂珍. 定量检测抗 CCP 抗体在类风湿性关节炎中的临床价值[J]. 中华全科医学,2012,10(8):1293-1294.
- [13] 黄丽娟,徐星洋,徐秋波. 抗-CCP 及 RF 检测在类风湿性关节炎诊断中的相关性[J]. 检验医学与临床,2012,9(5):605-606.
- [14] 王霞,谷磊,张迎梅. 抗 CCP 抗体与 RF 联合检测诊断类风湿性关节炎的临床价值[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(15):3517-3518.