

类风湿关节炎患者 3 项联合检测分析

石青峰, 马 韵[△], 杨 峻, 何永玲 (广西壮族自治区桂林医学院附属医院检验科 541001)

【摘要】 目的 分析类风湿关节炎(RA)患者类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)、抗核抗体(ANA)检测结果,探讨这些指标在 RA 诊断中的临床应用价值。**方法** RF 检测采用胶乳凝集法,抗 CCP 抗体检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)、ANA 检测采用间接免疫荧光法。**结果** 128 例 RA 患者中,RF 阳性率 75%,抗 CCP 抗体阳性率 72.7%,ANA 阳性率达 79.7%。联合检测 RF、抗 CCP 抗体、ANA 3 项指标可将 RA 诊断的敏感性提高到 95.3%。抗 CCP 抗体检测结果与 RF 检测结果呈正相关。RA 患者中 ANA \geq 1:320 阳性时的荧光模式主要是核均质型。**结论** 对 RA 患者进行 RF、抗 CCP 抗体、ANA 联合检测,可以明显提高 RA 诊断的灵敏度,并且能提示患者血清中存在的自身抗体,从而为 RA 的诊断和疗效观察提供重要的参考指标。

【关键词】 类风湿关节炎; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗核抗体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.21.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)21-2581-02

Analysis of three indicators on detection in patients with rheumatoid arthritis SHI Qing-feng, MA Yun[△], YANG Jun, HE Yong-ling (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi 541001, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody, rheumatoid factor(RF) and ANA in diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** RF was measured by latex agglutination method. Anti-CCP antibody was measured by ELISA. ANA was measured by indirect immunofluorescence. **Results** Among the 128 samples, positive rate of RF, anti-CCP and ANA was 75%, 72.7% and 79.7%, respectively. The sensitivity rate was 95.3% with the combined detection of RF, anti-CCP and ANA. Anti-CCP showed a significant positive correlation with RF. Among the samples of positive ANA with high titer(\geq 1:320), ANA patterns were mainly Homogeneous-Nucleolar. **Conclusion** The combined determination of RF, anti-CCP and ANA can not only significantly improve the sensitivity of diagnosis RA, but also can discover the multiple antibodies. It can provide important information for diagnosis and treatment of RA.

【Key words】 rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-CCP antibody; ANA

类风湿关节炎(RA)是常见的慢性、系统性自身免疫性疾病。对 RA 的诊断主要以临床表现、X 线片检查及类风湿因子(RF)检测及 1987 年美国风湿病协会修订的分类诊断标准为依据^[1],而 RF 检测的敏感性及特异性均较差。2000 年国外首次报道用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体),对 RA 的诊断具有很高的特异性和敏感性^[2-3]。RA 作为自身免疫性疾病,患者体内可能存在多种自身抗体,而这些自身抗体也成为自身免疫诊断的重要依据^[4]。这些自身抗体种类比较多,最常见的如抗核抗体(ANA)、RF 等。本文通过对 128 例 RA 患者的 ANA、RF、抗 CCP 抗体等结果进行综合分析,以探讨这些指标在 RA 患者诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 RA 患者 128 例,为 2010 年 3 月至 2011 年 3 月在本院住院的 RA 患者,其中男 40 例,女 88 例,年龄 9~80 岁,平均 45.6 岁。均符合 1987 年美国风湿病学会 RA 的诊断标准。

1.2 检测方法 抽取 RA 患者清晨空腹静脉血,分离血清,2~8℃保存,1 周内检测完抗 CCP 抗体、RF 因子、ANA。

1.2.1 抗 CCP 抗体检测 采用 ELISA 检测抗 CCP 抗体,使用德国欧蒙公司生产的抗 CCP 抗体试剂盒,严格按试剂盒说明书操作。血清做 1:101 稀释,450 nm 比色,分别以试剂盒内 5 个

标准品的相对单位数和其吸光度为横、纵坐标作标准曲线,据此求出血清中抗 CCP 抗体的浓度,结果以抗 CCP 抗体大于或等于 5 U/mL 为阳性,抗 CCP 抗体小于 5 U/mL 为阴性。

1.2.2 RF 检测 采用胶乳凝集法检测 RF,使用上海捷门生物技术合作公司生产的 RF 试剂盒检测,严格按试剂盒说明书操作。以出现乳胶颗粒凝集判为阳性。

1.2.3 ANA 检测 采用间接免疫荧光法检测 ANA,使用德国欧蒙公司生产的 ANA 试剂盒,严格按试剂盒说明书操作。将患者血清以 1:100、1:320、1:1 000 稀释后滴加于包被有人喉癌上皮细胞的膜条上。血清中的特异性抗体与固相上细胞中的抗原结合,再滴加荧光素标记的抗人抗体,与已经结合的抗体反应,若血清中有特异性的抗体,呈现特异性的荧光。使用欧蒙 EUROStar II 型荧光显微镜观察,记录荧光强度与荧光模式。血清稀释度大于或等于 1:100 出现特异性荧光为 ANA 弱阳性,血清稀释度大于或等于 1:320 出现特异性荧光为 ANA 阳性。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两变量间的相关性分析采用 Kendall's Taub 相关分析。计量资料采用中位数表示,两组均数比较采用 Wilcoxon 检验。

2 结果

2.1 RA 患者的基本指标 128 例 RA 患者中男 40 例

[△] 通讯作者, E-mail: yunandama@hotmail.com.

(31.2%), 女 88 例(68.8%)。RF 阳性 96 例(75.0%); 抗 CCP 抗体阳性 93 例(72.7%); ANA ≥ 1 : 100 阳性 102 例(79.7%), ANA ≥ 1 : 320 阳性 32 例(25.0%)。

表 1 128 例 RA 患者 ANA 阳性荧光模式分布情况[n(%)]

ANA 滴度	阳性例数	抗核抗体谱阳性患者的 ANA 核型分布				
		胞浆颗粒型	核颗粒型	核均质型	核仁型	着丝点型
ANA ≥ 1 : 100 阳性	102	64(43.0)	41(27.5)	37(24.8)	6(4.0)	1(0.7)
ANA ≥ 1 : 320 阳性	32	14(29.8)	10(21.3)	22(46.8)	1(2.1)	0(0.0)

2.3 RA 患者血清中 RF、抗 CCP 抗体、ANA 的关系 RA 患者血清中 RF、抗 CCP 抗体、ANA 的关系见表 2、3。采用 McNemar χ^2 检验两种指标阳性率之间差异, $P < 0.05$ 判断为差异有统计学意义, 用 Kendall's Taub 相关分析两种实验结果间的关系, $P < 0.05$ 判断为二者之间呈显著相关。由表 2、3 可见, 在 RA 患者中, 抗 CCP 抗体阳性率与 RA 阳性率、ANA 阳

2.2 ANA 的荧光模式分布情况 ANA 阳性标本的荧光模式有多种, 不同的荧光模式可单独出现, 也有两种甚至 3 种荧光模式同时出现的情况, 具体的荧光模式出现情况见表 1。

性率相比差异无统计学意义。抗 CCP 抗体检测结果与 RF 检测结果呈正相关性, 相关系数为 0.496, 而与 ANA 检测结果无相关性。RF 阳性率与 ANA 阳性率相比差异无统计学意义, RF 与 ANA 检测结果无相关性。采用 McNemar χ^2 检验, $\chi^2 = 0.803, P = 0.456$; 采用 Kendall's Taub 相关分析, $CO = 0.067, P = 0.448$ 。

表 2 RA 患者抗 CCP 抗体与 RF、ANA 检测结果的比较

项目	抗 CCP 抗体		McNemar χ^2 检验		Kendall's Taub 相关分析	
	阳性组(n=93)	阴性组(n=35)	χ^2	P	CO	P
RA(+)	82	14	0.182	0.776	0.496	<0.01
ANA(+)	80	22	1.743	0.240	0.257	0.004

表 3 RA 患者 RF 与 ANA 检测结果的比较

项目	RF		合计
	阳性	阴性	
ANA 阳性	78	24	102
ANA 阴性	18	8	26
合计	96	32	128

2.4 RA 患者联合检测 RF、抗 CCP 抗体及 ANA 的诊断价值 单项检测 RF 敏感 96 例(75.0%), 单项检测抗 CCP 敏感 93 例(72.7%), 单项检测 ANA 敏感 102 例(79.7%), 联合检测 RF 和抗 CCP 抗体敏感 107 例(83.6%), 联合检测 RF、抗 CCP 抗体和 ANA 敏感 122 例(95.3%)。

3 讨论

RA 是临床常见的一种致畸性自身免疫性疾病, 其特征性的临床表现为多个受累的周围性关节疼痛、肿胀、功能下降, 病变呈持续、反复发作的过程。目前 RF 检测结合临床表现是诊断 RA 的最常用方法。RF 指针对免疫球蛋白 IgG Fc 段的自身抗体, 常和 IgG 形成免疫复合物, RF 除了在 RA 中出现阳性外, 在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征等其他自身免疫性疾病也可出现, 甚至少数健康人也可出现, 因而并不具备诊断的特异性^[5]。近年来国内外大量研究证明, 抗聚丝蛋白抗体、抗核周因子和抗角质蛋白抗体对 RA 诊断具有较高的敏感性和特异性^[6]。这些抗体识别的靶抗原是人类表皮细胞胞浆内的聚丝蛋白(Filaggrin)。之后的研究发现, 瓜氨酸是这些抗体识别 Filaggrin 表位的主要组成成分。根据该主要表位合成的 CCP 抗体检测已应用于临床诊断。文献[7-9]报道抗 CCP 抗体与 RF 相比, 具有高度的特异性和较好的敏感性, 可用于 RA 的早期诊断。RA 患者还可出现针对其他自身成分的自身抗体, 为了解 RA 患者体内自身抗体与 RF、抗 CCP 抗体的关系,

本文对 RA 患者的 RF、抗 CCP 抗体、ANA 进行了综合分析。

本组资料显示, 128 例 RA 患者中, RF 阳性率 75.0%, 抗 CCP 抗体阳性率 72.7%, 与其他文献报道相近^[9-10]。RA 患者自身抗体出现率也较高, ANA 滴度大于或等于 1 : 100 阳性率达 79.7%。

采用间接免疫荧光法检测 ANA, 不仅可以检测 ANA 的阳性滴度, 同时能观察 ANA 阳性的荧光模式。间接免疫荧光法测定 ANA 是对总的 ANA 筛查, 阳性率较高但特异性不强。ANA 靶抗原分布由传统的细胞核抗原扩展到现在的整个细胞, 包括细胞核、细胞骨架、胞浆、细胞分裂周期相关蛋白等, ANA 可与不同来源的细胞核起反应, 无器官特异性和种属特异性^[11]。本研究表明, RA 患者中出现 ANA 滴度大于或等于 1 : 100 的弱阳性荧光的比例较高, 达 79.7%, 出现 ANA 滴度大于或等于 1 : 320 的强阳性荧光的比例为 25.0%。在 RA 患者的 ANA 阳性标本中, 可出现单独一种荧光模式, 也有两种、甚至 3 种荧光模式同时出现的情况。ANA 滴度大于或等于 1 : 100 阳性的 RA 患者中, 各类荧光模式阳性率从高到低依次为胞浆颗粒型(43.0%)、核颗粒型(27.5%)、核均质型(24.8%)、核仁型(4.0%)及着丝点型(0.7%)。而在 ANA 滴度大于或等于 1 : 320 的 RA 患者中, 各类荧光模式阳性率从高到低依次为核均质型(46.8%)、胞浆颗粒型(29.8%)、核颗粒型(21.3%)、核仁型(2.1%)。胞浆颗粒型 ANA 阳性荧光表明主要是针对胞浆成分出现的 ANA, 而核颗粒型、核均质型、核仁型 ANA 阳性荧光主要是针对细胞核成分出现的 ANA, 可以推测 RA 患者血清中总的 ANA 对细胞核成分的比例针对胞浆成分的比例高, 特别是当 ANA 结果为强阳性时。

本资料表明, 在 RA 患者中, 抗 CCP 抗体阳性率与 RA 阳性率、ANA 阳性率相比差异无统计学意义。抗 CCP 抗体检测结果与 RF 检测结果呈正相关, 相关系数为 0.496, 而与 ANA 检测结果无相关性。RF 阳性率与 ANA 阳(下转第 2584 页)

无生育要求的输卵管脓肿患者行输卵管切除术,其余病例行脓肿切开引流术,并用大量生理盐水冲洗盆腔,然后行盆腔粘连松解术,术中 12 例取脓液培养,指导用药,术后平均 2 d 体温恢复正常,术后无一例盆腔残留脓肿等并发症。

3 讨 论

近年来,腹腔镜诊断治疗异位妊娠的价值已得到广泛认可,随着腹腔镜技术水平的不断提高,腹腔镜越来越广泛用于妇科急腹症,拓宽了手术适应证,国内已有腹腔镜手术治疗宫外孕、异位妊娠破裂失血性休克的成功报道。急腹症腹腔镜手术的実施和成功率已成为衡量腹腔镜手术水平的指标之一,腹腔镜对异位妊娠的诊断治疗价值已得到广泛公认^[1],且随着腹腔镜技术的不断提高,腹腔镜越来越广泛地应用于妇科急腹症,如宫外孕、异位妊娠破裂失血性休克,国内已有许多腹腔镜手术成功的报道^[2-5]。对于异位妊娠失血性休克的患者,在血源充足的情况下,采取快速全身麻醉,快速进腹,并采用 1 cm 直径大号吸管,快速吸净盆腔积血,暴露病变部位,迅速止血,切除病变部位。对于有生育要求的异位妊娠患者,采取输卵管切开取胚,局部注射 MTX,保守性手术成功率为 92.8%。但对保守性手术成功的患者,其输卵管的通畅性及对再生育的影响还有待于进一步跟踪随访。对于宫外孕,因术中出血多,手术难度大,一般采取传统开腹手术,行部分子宫切除术或次全子宫切除术,则尝试采取腹腔镜手术,术中为了减少出血量,先行患侧子宫动脉上行支、卵巢子宫动脉交通支阻断,再行宫角切开取胚,局部注射 MTX,本组 4 例宫外孕采取此种手术方式均获成功。开展此种手术方式,手术前必须充分备血,且具备转开腹手术的条件,并且手术医生应有熟练的腹腔镜手术操作技术。急性盆腔炎并发盆腔脓肿以往是腹部手术的禁忌证,被认为可使炎症扩散以及伤口愈合不良,但近年来已成为腹腔镜手术的适应证。腹腔镜是诊断急、慢性盆腔

炎最直观、最精确的方法,在诊断的同时行脓肿切开引流或切除术,并予大量生理盐水灌洗,放置甲硝唑,能破坏腹腔厌氧环境,增加药物与炎症部位的接触时间和面积,有效控制感染,术后留置腹腔引流也有利于脓液引流及炎症消退,且细菌培养和药敏试验结果可合理有效地选用抗生素。本组资料中有 8 例盆腔脓肿在药物保守治疗数周疗效欠佳后才行手术,术中可见盆腔粘连、包裹致密而增加手术难度。妇科急腹症往往起病急、发展快,必须紧急处理,但有时诊断和鉴别诊断较困难,腹腔镜探查术则可早期明确诊断,并同时进行治疗。随着手术医生腹腔镜技术熟练程度不断提高和设备的改进,在有充分备血并有转开腹手术的条件下随着手术医生腹腔镜技术水平的不断提高和设备的改进,妇科急腹症实施腹腔镜手术快速、安全且有效,可作为一种常规手术加以推广。

参考文献

- [1] 王欣彦,张忠福.特殊部位异位妊娠 88 例临床分析[J].中华妇产科杂志,2001,36(9):563-564.
- [2] 钱海虹,程忠平.妇科急症腹腔镜手术 360 例临床分析[J].腹腔镜外科杂志,2008,13(5):440-441.
- [3] 刘衍华.妇科急症腹腔镜手术 126 例临床分析[J].中国现代医生,2010,48(20):116,121.
- [4] 李燕.妇科急症腹腔镜手术 46 例临床分析[J].吉林医学,2010,31(18):2788.
- [5] 洪瑾,郭欢,朱艺,等.腹腔镜联合甲氨蝶呤保守性治疗输卵管妊娠 286 例[J].中国微创外科杂志,2009,9(2):185-186.

(收稿日期:2011-06-16)

(上接第 2582 页)

性率相比差异无统计学意义,RF 检测结果与 ANA 检测结果无相关性。联合检测 RF 和抗 CCP 抗体,RA 诊断的敏感性提高至 83.6%,联合检测 RF、抗 CCP 抗体、ANA 3 项指标,RA 诊断的敏感性提高到 95.3%。因此从提高诊断效率方面考虑,本文认为采用 RF、抗 CCP 抗体、ANA 3 项指标联合检测 RA 效果最好。

综上所述,对 RA 患者进行 RF、抗 CCP 抗体、ANA 联合检测,不仅可以明显提高 RA 诊断的灵敏度,并且能明确提示患者血清中存在自身抗体,从而为 RA 的诊断和疗效观察提供重要的参考指标,为最终达到有效控制病情发展,改善患者生活质量的目的。

参考文献

- [1] Arnett FC, Eolworthy 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.
- [2] Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000,43(1):155-163.
- [3] Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide anti-

body in patients with recent onset rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2000,43(8):1831-1835.

- [4] 许聆雁,黄宪章,庄俊华.类风湿性关节炎的免疫学检测方法进展[J].国际检验医学杂志,2008,29(1):51-53.
- [5] 崔琢,李季青.抗 CCP 抗体检测在类风湿性关节炎诊断中的价值[J].实用医学杂志,2010,26(3):482-483.
- [6] 赵金霞,果占国.风湿免疫性疾病相关抗原的研究进展[J].中华检验医学杂志,2006,29(8):757-760.
- [7] 周彬,朱静,刘建,等.抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎中的诊断及预后意义探讨[J].中华风湿病杂志,2004,8(6):360-362.
- [8] 富炳罡.抗 CCP 抗体和 RF 联合检测对类风湿性关节炎诊断的价值[J].中国实验诊断学,2010,14(6):910-911.
- [9] 胡学芳,魏华,朱爱萍,等.抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎诊断中的临床意义[J].中华检验医学杂志,2003,26(8):484-487.
- [10] 易明忠,张济,余萍.抗 CCP 抗体、抗 Sa 抗体、RF 检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J].实用预防医学,2009,16(4):1212-1214.
- [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.

(收稿日期:2011-06-11)