

血清抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎诊断中的价值

李玉刚, 李兴达, 李磊 (江苏省徐州市中医院检验科 221009)

【摘要】 目的 探讨血清中抗环瓜氨酸肽(抗 CCP)抗体和类风湿因子(RF)联合检测在类风湿关节炎(RA)诊断中的意义。**方法** 应用酶联免疫吸附试验和散射比浊法对 52 例 RA 患者、35 例非 RA 相关疾病患者和 30 例健康体检者血清中抗 CCP 抗体和 RF 水平进行检测。**结果** 抗 CCP 抗体和 RF 在 RA 患者中的阳性率分别为 65.4% 和 88.5%, 明显高于疾病对照组(5.7% 和 22.9%)和健康对照组(0) ($P < 0.01$), 抗 CCP 抗体和 RF 联合检测的特异性达 98.5%, 抗 CCP 抗体和 RF 浓度无相关性 ($P > 0.05$)。**结论** 抗 CCP 抗体和 RF 联合检测可显著提高对 RA 的诊断特异性, 对 RA 的诊断和治疗有重要意义。

【关键词】 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; 类风湿关节炎

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.23.027 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)23-2868-02

The clinical value of serum anti-cyclic citrullinated peptide antibody in diagnosis of rheumatoid arthritis LI Yu-gang, LI Xing-da, LI lei (Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Hospital of TCM, Jiangsu 221009, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The anti-CCP antibody of RF in 52 RA patients, 35 patients with non-related diseases and 30 healthy controls were detected by ELISA and immunoturbidimetric assay. **Results** The results showed that the positive rates of anti-CCP and RF in RA patients were much higher than those of control groups ($P < 0.01$); The specificity increased to 98.5% by combined determination of Anti-CCP antibody and RF. The anti-CCP level was negative correlated with the level of RF ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined determination of anti-CCP and RF can greatly improve the specificity for diagnosis of RA and has an important significance in diagnosis and treatment of RA.

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

类风湿关节炎(RA)是由抗原驱动及 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病, 主要病理变化是关节滑膜有慢性炎症和血管翳的形成, 致使软骨和骨的破坏, 最终导致关节变形或强直。RA 诊断标准以往主要依靠临床表现和血清学指标, 后者只限于类风湿因子(RF), 且缺乏特异性。2000 年, Schellekens 等^[1]将环瓜氨酸肽(CCP)作为抗原, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清中的抗 CCP 抗体, 结果显示, 抗 CCP 抗体具有很高的敏感性和特异性, 分别为 68% 和 96%, 是临床诊断 RA 的一个重要的指标。作者采用 ELISA 和散射比浊法分别检测 117 例标本中抗 CCP 抗体和 RF 的浓度, 探讨其联合检测对 RA 诊断的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 明确诊断的 RA 组 2009 年 11 月至 2010 年 11 月在本院风湿科门诊及住院部确诊的 RA 患者 52 例, 诊断均符合 1987 年美国风湿病协会修订的 RA 诊断标准。其中男 14 例, 女 38 例, 年龄 18~76 岁。

1.1.2 其他结缔组织疾病组(非 RA 组) 共 35 例(结缔组织病 8 例, 强直性脊柱炎 5 例, 血清阴性脊柱关节病 4 例, 痛风 8 例, 骨关节炎 5 例, 系统性红斑狼疮 5 例), 均系同期在本院风湿科门诊及住院部确诊的患者, 诊断均符合 1987 年美国风湿病协会修订的相应诊断标准。其中男 10 例, 女 25 例, 年龄 23~71 岁。

1.1.3 健康对照组 30 例 系同期在本院体检中心体检的健康人员。其中男 15 例, 女 15 例, 年龄 16~64 岁。

1.2 仪器 HS PW-960 全自动洗板机, BIORAD Model 680

酶标仪, 贝克曼 IMMAGE800 特定蛋白仪。

1.3 试剂与方法

1.3.1 抗 CCP 抗体检测 试剂由上海富苑科芯生物有限公司提供, 具体操作严格按试剂盒说明书进行。用 ELISA 方法检测 RA 组、非 RA 组和健康对照组血清中的抗 CCP 抗体浓度, >25 RU/mL 为阳性。

1.3.2 RF 检测 试剂由贝克曼公司提供, 采用散射比浊法在特种蛋白检测仪上测定 RA 组、非 RA 组和健康对照组血清中的 RF 浓度, >20 U/mL 为阳性。

1.4 统计学处理 率采用 χ^2 检验。分别计算抗 CCP 抗体和 RF 以及联合检测对 RA 诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。抗 CCP 抗体和 RF 浓度之间的相关性采用 Spearman 检验。

2 结果

2.1 抗 CCP 抗体和 RF 在各组中的敏感性比较 52 例 RA 患者中抗 CCP 抗体阳性 34 例(65.4%), RF 阳性 46 例(88.5%), 联合检测(同时阳性)31 例(59.6%), 其他结缔组织疾病组中抗 CCP 抗体阳性 2 例(5.7% CTD 1 例, SLE 1 例), RF 阳性 8 例(22.9%), 同时阳性仅 1 例(2.9%, 为 SLE), 健康对照组无阳性例数, 3 组敏感性比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), RF 在其他结缔组织疾病组中敏感性与抗 CCP 抗体和联合检测比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 抗 CCP 抗体和 RF 对 RA 诊断的临床意义 52 例 RA 患者中, 抗 CCP 抗体、RF 和联合检测阳性例数分别为 34 例、46 例和 31 例, 计算对 RA 的敏感性分别为 65.4%、88.5% 和 59.6%。特异性为 96.9%、87.7% 和 98.5%, 阳性预测值为

94.4%、85.2%和96.9%，阴性预测值为77.8%、90.5%和75.3%。可见 RF 在 RA 中的敏感性虽然高于抗 CCP 抗体和联合检测，但特异性仅有 87.7%，较抗 CCP 抗体和联合检测低，联合检测的特异性高于抗 CCP 抗体或 RF 单项检测。见表 2。

2.3 抗 CCP 抗体与 RF 测定的相关性 52 例 RA 患者中，抗 CCP 抗体和 RF 同时阳性 31 例，同时阴性 3 例；46 例 RF 阳性标本中，抗 CCP 抗体与 RF 的符合率为 67.4% (31/46)；6 例 RF 阴性标本，抗 CCP 抗体阳性 3 例，与 RF 的不符合率为 50% (3/6)。将 RF 浓度作为 X 轴，抗 CCP 抗体浓度作为 Y 轴进行相关性分析，表明二者之间无相关性。见表 3 和图 1。

组别	抗 CCP 抗体	RF	联合检测
RA 组	65.4(34/52) ^a	88.5(46/52) ^a	59.6 (31/52) ^a
非 RA 组	5.7(2/35)	22.9(8/35) ^b	2.9(1/35)
健康对照组	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)

注：^a 与其他结缔组织疾病对照组、健康对照组比较， $P<0.01$ (与他结缔组织疾病对照组比 χ^2 分别为 30.7、38.2、30.1，与健康对照组比 χ^2 分别为 33.5、60.4、28.8)；^b 与抗 CCP 抗体、联合检测比较， $P<0.01$ (χ^2 分别为 4.2、6.3)。

项目	阳性例数	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
抗 CCP 抗体	34	65.4	96.9	94.4	77.8
RF	46	88.5	87.7	85.2	90.5
联合检测	31	59.6	98.5	96.9	75.3

抗 CCP 抗体	RF		合计	χ^2	P
	阳性	阴性			
阳性	31	3	34	0.71	>0.05
阴性	15	3	18		
合计	46	6	52		

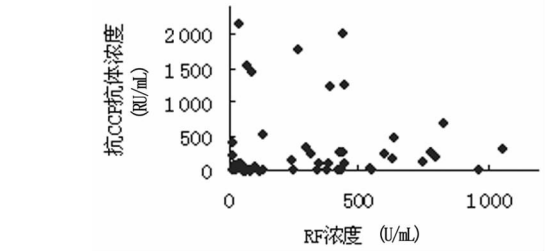


图 1 抗 CCP 抗体与 RF 相关性

3 讨 论

CCP 是人工合成的环化瓜氨酸肽。人外周血 B 淋巴细胞在有外界刺激物的条件下，如与 L-CD40L 细胞和白细胞介素-10 或抗 CD-3 激活 T 淋巴细胞共同培养，则可产生抗 CCP 抗体^[2]。患者血清中的抗 CCP 抗体检测在 RA 诊断中的应用价值已得到国内外专家的肯定^[3-4]。

RF 是 1987 年美国风湿病协会修订的 RA 诊断标准中唯一的血清学诊断指标，尽管 RF 敏感性高，但特异性较差，不但

可在结缔组织病中阳性，在一些非结缔组织病如感染、肿瘤等疾病中，甚至健康人中也有一定阳性率，这就限制了它的诊断作用^[5]。2000 年，Schellekens 等^[1]报道抗 CCP 抗体对 RA 的诊断具有极高的特异性和较高的敏感性。本研究对 52 例 RA 患者，35 例非 RA 患者以及 30 例健康体检人群同时进行抗 CCP 抗体和 RF 检测，结果表明，抗 CCP 抗体、RF 和联合检测在 RA 组的敏感性均较其他组高 ($P<0.01$)。在 RA 组患者中，抗 CCP 抗体敏感性低于 RF，但特异性为 96.9%，阳性预测值为 94.4%，RF 敏感性高于抗 CCP 抗体，但特异性和阳性预测值均较低 (87.7%，85.2%)，联合检测特异性和阳性预测值均最高 (98.5%，96.9%)，阴性预测值最低 (75.3%)。在非 RA 组，RF 敏感性显著增高 ($P<0.01$)。由此可见，RF 对诊断 RA 虽然敏感性较好，但特异性较差，可造成一定比例的假阳性，抗 CCP 抗体对 RA 诊断敏感性略低于 RF，但特异性较好，是优于 RF 的诊断 RA 的血清学指标，抗 CCP 抗体与 RF 联合检测的特异性又高于单项检测，因此抗 CCP 抗体与 RF 联合检测可提高对 RA 的诊断特异性。

本文 52 例 RA 患者中，抗 CCP 抗体的特异性为 96.9%，与国内外文献报道基本一致^[1-4]，但敏感性为 65.4%，低于国内学者的报道^[6]，原因可能是不同试剂的敏感性略有不同，也可能是每个 RA 患者血清中含有抗体的亚群不同，而且检测所使用的合成肽不能完全代表目前仍未知的抗原决定簇。

国内有些学者报道抗 CCP 抗体浓度与 RF 浓度存在明显正相关。本文将 RF 浓度作为 X 轴，抗 CCP 抗体浓度作为 Y 轴，采用 Spearman 检验进行相关性分析发现，抗 CCP 抗体与 RF 并无明显相关性。综上所述，抗 CCP 抗体确实是 RA 的一种特异性血清学检测指标，与 RF 联合检测可提高 RA 诊断特异性，值得在临床推广。

参考文献

[1] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000,43(1):155-163.

[2] Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2001,44(1):41-47.

[3] Grootenboer-Mignot S, Nicaise-Roland P, Delaunay C, et al. Second generation anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP2) antibodies can replace other anti-filaggrin antibodies and improve rheumatoid arthritis diagnosis[J]. Scand J Rheumatol, 2004,33(4):218-220.

[4] 董巍, 张剑波, 胡雪, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体测定对类风湿关节炎诊断的临床价值[J]. 实用医院临床杂志, 2005,2(1):84-86.

[5] 赵冠飞, 李永哲. 葡萄糖-6-磷酸异构酶与类风湿关节炎研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2007,11(12):750-754.

[6] 吴茜. 抗环瓜氨酸肽抗体的检测及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2005,20(2):64-65.