

### 3 种抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用

曾曼妮<sup>1</sup>, 陈浩全<sup>2</sup> (1. 广西壮族自治区玉林市第一人民医院检验科 537000; 2. 广西壮族自治区玉林市骨科医院检验科 537000)

**【摘要】 目的** 探讨抗突变型瓜氨酸波形蛋白(抗-MCV)抗体、抗瓜氨酸化纤维蛋白原抗体(ACF)、抗-RA33 联合检测在类风湿关节炎(RA)中的临床应用价值。**方法** 对 96 例 RA 患者和 50 例其他自身免疫疾病患者及 50 名健康对照者采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗-MCV、抗-ACF、抗-RA33, 观察各指标及 3 项联合检测对 RA 的诊断价值。**结果** 单指标检测抗-MCV 对 RA 的敏感性为 84.37%(81/96), 特异性为 95.00%(95/100); 抗-ACF 对 RA 的敏感性为 64.58%(62/96), 特异性为 93.00%(93/100); 抗-RA33 对 RA 的敏感性为 13.54%(13/96), 特异性为 98.00%(98/100)。3 项指标中任一指标阳性即作为阳性的敏感性最高(95.22%); 而 3 项指标均为阳性才视为阳性的敏感性略低于抗-ACF, 但特异性可达 99.00%。**结论** 抗-MCV、抗-ACF、抗-RA33 是 RA 较为特异的指标, 3 项指标联合检测可以把阳性患者的误诊率降到最低, 有助于对 RA 的早期诊断、治疗和病情预后估计。

**【关键词】** 类风湿关节炎; 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体; 抗瓜氨酸化纤维蛋白原抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)18-2374-02

#### Application of combined detection of anti-MCV, anti-ACF and anti-RA33 in the diagnosis of rheumatoid arthritis

ZENG Man-ni<sup>1</sup>, CHEN Hao-quan<sup>2</sup> (1. Department of Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi 537000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Orthopaedics Hospital of Yulin, Yunlin, Guangxi 537000, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the application value of combined detection of anti-mutant citrullinated vimentin (anti-MCV), anti-citrullinated fibrinogen (ACF) and anti-RA33 in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** 96 RA patients, 50 patients with other autoimmune diseases and 50 healthy controls were enrolled and detected for the three indicators by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the diagnosis value of single and combined detection was evaluated. **Results** For single detection, the diagnostic sensitivity and specificity of anti-MCV for RA were 84.37%(81/96) and 95.00%(95/100), of ACF were 64.58%(62/96) and 93.00%(93/100), of anti-RA33 were 13.54%(13/96) and 98.00%(98/100). Taking positive results of any of the three indicator as the criterion for positive results of combined detection, the diagnostic sensitivity was the highest (95.22%), and taking positive results of all of the three indicators as the criterion, the sensitivity was lower than ACF, but the specificity could reach 99.00%. **Conclusion** anti-MCV, ACF and anti-RA33 could be specific indicator of RA, and combined detection of the three indicators could minimize the misdiagnosis rate in patients with positive results and contribute to the early diagnosis, treatment and prognostic estimation of RA.

**【Key words】** rheumatoid arthritis; anti-mutant citrullinated vimentin; anti-citrullinated fibrinogen; anti-RA33

类风湿关节炎(RA)是一种致残性自身免疫疾病,其基本病理改变为滑膜炎,由于关节滑膜炎和增生,造成关节软骨、骨、滑膜破坏,最终导致关节畸形和功能丧失。关节滑膜的破坏可在 RA 发病 3 个月内出现,若未及时治疗,部分患者可在 2 年内出现不可逆的骨质破坏。因此 RA 的早期诊断极其重要。现行 RA 诊断依据主要是临床表现、X 线检查及类风湿因子(RF)检测<sup>[1-2]</sup>,但 RA 早期症状隐匿,符合上述标准时患者常已出现骨关节损坏,加之 RF 在其他自身免疫性疾病也有一定阳性率,不利于 RA 的早期诊断和干预治疗。本研究对 RA 患者同时检测抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体(anti-MCV)、抗瓜氨酸化纤维蛋白原抗体(抗-ACF)、抗-RA33 水平,以探讨 3 项指标联合检测在 RA 诊断中的临床应用价值。

#### 1 材料与与方法

**1.1 标本来源** RA 组共 96 例患者,系本院 2011 年 2~12 月住院和门诊患者,所有病例均符合 1987 年美国风湿病学学会

(ACR)的 RA 分类诊断标准。其中男 35 例,女 60 例,年龄 23~72 岁。非 RA 组 50 例,其中系统性红斑狼疮 25 例、混合结缔组织病 5 例、干燥综合征 14 例、皮炎 6 例,均符合相应的诊断标准。健康对照组 50 例,均为医院体检中心体检健康者,且无自身免疫性疾病及风湿病史。

**1.2 试剂与检测方法** 标本均来自本院和门诊患者血清,2~8℃保存 1 周内完成。抗-MCV 检测用德国 Orgente 公司 ELISA 试剂盒,抗-MCV>20 U/mL 为阳性;抗-ACF 检测用美国 Pierce 公司试剂盒,在 490 nm 波长下读取光密度值,用光密度值大于正常标本检测结果  $\bar{x} \pm 2s$  为阳性阈值;抗-RA33 检测用德国 AMEC 公司提供的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒,>25 U/mL 为阳性。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析,不同指标间及不同组间阳性率和特异性差异比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 单项指标检测 抗-MCV、抗-ACF、抗-RA33 阳性率的多组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 各实验组血清单指标阳性结果比较(%)

组别	n	抗-MCV	抗-ACF	抗-RA33
RA 组	96	81(84.37)	62(64.58)	13(13.54)
非 RA 组	50	5(10.00)	7(14.00)	2(4.00)
健康对照组	50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.2 3 项指标联合检测 3 项指标中任一指标阳性即作为阳性的敏感性最高(95.22%);而 3 指标均为阳性才视为阳性的敏感较低,但特异性可达 99.00%。见表 2。

表 2 抗-MCV、抗-ACF、抗-RA33 联合检测对 RA 的敏感性和特异性

指标	RA 组 (n=96)	非 RA 组 (n=50)	健康对照组 (n=50)	敏感性 (%)	特异性 (%)
抗-MCV(+)	81	5	0	84.37	95.00
抗-ACF(+)	62	7	0	64.58	93.00
抗-RA33(+)	13	2	0	13.54	98.00
抗-MCV、抗-RA33、RF(+)	67	1	0	69.70	99.00

## 3 讨 论

抗-MCV 所针对的抗原决定簇部分是波形蛋白(vimentin, 原称 Sa 抗原<sup>[3-4]</sup>)的瓜氨酸修饰残基,其暴露后引起自身免疫反应而产生抗-MCV<sup>[5-6]</sup>。本项研究发现,抗-MCV 诊断 RA 的敏感性可达 84.37%,特异性可达 95.00%。

ACF Fg 由两组 A $\alpha$ 、B $\beta$  和  $\gamma$  3 条多肽链通过二硫键结合形成 1 个蛋白分子,在变性凝胶电泳中二硫键断裂,3 条多肽链分开,因此出现 3 条电泳带。Fg 在 Ca<sup>2+</sup> 存在下,被 PAD 酶催化,3 条多肽链中的精氨酸残基脱氨基基转变为瓜氨酸残基,其相对分子质量会稍有增加。同时由于电荷改变,导致多肽链去折叠、肽链展开,通过抗修饰后瓜氨酸抗体与瓜氨酸化的 Fg 3 条肽链均有结合,Fg 瓜氨酸化成功,以此为基质建立 ELISA 法对 ACF 进行检测。Pérez 等<sup>[7]</sup>对 ACF 在早期 RA 中的诊断和预后价值进行研究,证实 ACF 在 RA 诊断中的敏感性与抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)相近,而且对 RA 早期诊断的敏感性高于 IgM RF,并与 RA 的影像学进展相关,在 RA 中具有很高的敏感性和特异性,在对 RA 的诊断上具有与抗 CCP 同样的价值。ACF 与 RA 患者体内红细胞沉降率的水平相关,ACF 检测对于 RA 相关抗体阴性的患者具有辅助诊断的价值。本研究中抗-ACF 对 RA 的敏感性为 64.58%,特异性为 93.00%。

RA33 是近年发现的相对分子质量为 33 $\times$ 10<sup>3</sup> 的一致性核糖核蛋白(hnRNP)的核心蛋白 A2,参与核蛋白剪接体的形成,能与 RA 患者的自身抗体反应。研究表明抗-RA33 对 RA

诊断的阳性率多为 20.0%~40.0%,最高为 61.0%,最低为 6.0%<sup>[8]</sup>,且抗体在系统性红斑狼疮及混合结缔组织病中也有一定的阳性率<sup>[9-10]</sup>,本文采用 ELISA 法检测 95 例 RA 患者血清总 RA33 抗体敏感性和特异性分别为 13.54%和 98.00%,与文献报道一致。

多指标联合检测是有助于提高疾病诊断效率的方法,本文利用抗-MCV、抗-ACF 及抗-RA33 阳性结果的不完全重叠性,对 RA 进行血清学联合诊断,发现 3 项指标中任一指标阳性即作为阳性的敏感性最高(95.22%);而 3 项指标均为阳性才视为阳性的敏感性略低于抗-ACF,但特异性可达 99.00%,可以把阳性患者的误诊率降到最低,具有较高的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 叶获庆,唐静. 67 例临床标本 ANA、RF 测定结果分析[J]. 现代医药卫生,2003,19(12):1517-1518.
- [2] 鲁然. 风湿性关节炎的实验室研究与进展[J]. 中国误诊学杂志,2004,4(6):846-847.
- [3] Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(3):592-603.
- [4] El-Gabalawy HS, Wilkins JA. Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(2):86-89.
- [5] Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(8):2503-2511.
- [6] 晋淑慧,王艾丽,王娟,等. 抗 Sa、抗 KA、抗 RA54 抗体和 RF 联合检测对类风湿性关节炎诊断的意义[J]. 临床检验杂志,2004,22(3):178-180.
- [7] Pérez ML, Gómara MJ, Ercilla G, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen synthetic peptides in diagnosing rheumatoid arthritis[J]. J Med Chem, 2007, 50(15):3573-3584.
- [8] 杨玲,于孟学,林嘉友,等. 抗异质性细胞核核糖核蛋白 A2/RA33 抗体酶联免疫吸附法的建立及临床应用[J]. 中华检验医学杂志,2003,26(7):428-430.
- [9] Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis[J]. Clin Chem, 2001, 47(6):1089-1093.
- [10] 徐胜前,徐建华,王芬,等. 醋氯芬酸缓释片治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2006,10(5):92-93.

(收稿日期:2013-01-03 修回日期:2013-02-27)