

抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断价值研究

彭吉芳(冀中能源峰峰集团有限公司总医院检验科,河北邯郸 056200)

【摘要】 目的 评价抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的早期诊断价值。**方法** 随机选择 85 例类风湿关节炎患者、43 例非类风湿关节炎患者及 30 例健康者,分别采用酶联免疫吸附法和免疫透射比浊法检测血清抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子。采用诊断灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值等指标评价抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子单独及联合检测对类风湿关节炎的诊断效能。**结果** 类风湿关节炎及非类风湿关节炎患者血清抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子阳性率均明显高于健康者($P<0.05$);类风湿关节炎患者血清抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子阳性率均高于非类风湿关节炎患者($P<0.05$);抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测可将类风湿关节炎的诊断灵敏度提高至 91.76%。**结论** 血清抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测可提高类风湿关节炎的诊断灵敏度,对类风湿关节炎的早期诊断具有重要价值。

【关键词】 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; 类风湿关节炎; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0756-03

Clinical value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for the early diagnosis of rheumatoid arthritis PENG Ji-fang (Department of Clinical Laboratory, Jizhong Energy Fengfeng Group General Hospital, Handan, Hebei 056200, China)

【Abstract】 Objective To estimate the clinical value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody and rheumatoid factor (RF) for the early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 85 RA patients, 43 non-RA patients and 30 healthy subjects were enrolled and detected for serum anti-CCP antibody and RF by enzyme-linked immunosorbent assay and immune turbidimetric assay, respectively. Diagnostic efficiency for RA of single and combined detection of these two biomarkers was evaluated based on sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. **Results** The positive rates of serum anti-CCP antibody and RF in RA patients and non-RA patients were all significantly higher than those in healthy subjects ($P<0.05$). The positive rates of serum anti-CCP antibody and RF in RA patients were higher than those in non-RA patients ($P<0.05$). The combined detection of serum anti-CCP antibody and RF could significantly increase the diagnostic sensitivity of RA to 91.8%. **Conclusion** The combined detection of serum anti-CCP antibody and RF could significantly improve the diagnostic sensitivity of RA, which might indicated the important clinical value of the combined detection for the early diagnosis of RA.

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

类风湿关节炎是一种自身免疫性疾病,临床特征为对称性的关节滑膜炎,可导致关节强直、畸形和功能丧失^[1]。对于临床表现、X线检查特征不典型,且类风湿因子检测结果为阴性的类风湿关节炎患者而言,早期诊断较为困难,极易因错过最佳诊治时间而出现不可逆的骨关节破坏,严重时甚至导致终身残废^[2]。抗环瓜氨酸肽抗体检测对类风湿关节炎的具有较高的诊断特异度和灵敏度^[3-4]。目前,临床对类风湿关节炎的诊断主要依据中华医学会风湿病学分会于 2010 年发布的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》,该项指南提出的类风湿关节炎的诊断指标中包括抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子的检测。本研究通过比较不同种类疾病患者和健康者血清抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子检测结果,探讨了二者联合检测对类风湿关节炎的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 9 月至 2012 年 10 月于本院就诊的类风湿关节炎患者 85 例纳入类风湿关节炎组,所有患者均符合 2010 年版《类风湿关节炎诊断及治疗指南》制定的诊断标

准^[5];85 例患者中,男 23 例、女 62 例,年龄 21~78 岁,平均 45.6 岁。同期于本院就诊的非类风湿关节炎患者 43 例纳入对照组,包括系统性红斑狼疮 6 例、结缔组织病 7 例、干燥综合征 6 例、系统性硬化症 5 例、自身免疫性肝病 4 例、强直性脊柱炎 5 例、痛风 5 例、骨性关节炎 5 例;43 例患者中,男 14 例、女 29 例,年龄 18~75 岁,平均 43.1 岁,均符合国内或国外通行的相关疾病诊断标准。同期于本院体检健康者 30 例纳入健康对照组,男 10 例、女 20 例,年龄 26~68 岁,平均 42.0 岁。

1.2 方法 抗环瓜氨酸肽抗体检测采用酶联免疫吸附法,试剂购自上海富绅科芯生物技术股份有限公司,检测结果大于 25 RU/mL 时判为阳性。类风湿因子检测采用 TBA-40FR 型全自动生化分析仪(日本东芝),免疫透射比浊法检测试剂购自上海科华生物工程股份有限公司,检测结果大于 14 IU/mL 时判为阳性。所有检测均由具有上岗证的专业技术人员严格按试剂及仪器说明书进行操作,质控品检测结果均在控制范围内。抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测时,任意一项检测结果未阳性时,判为联合检测结果为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计学分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验; $P<0.05$ 为比较差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各研究组抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子检测阳性率比较 健康对照组受试对象抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子检测结果均为阴性,阳性率均为 0.0%。类风湿关节炎组、非类风湿关节炎组抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子检测阳性率均高于健康对照组($P<0.05$)。类风湿关节炎组抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子检测阳性率均高于非类风湿关节炎组($P<0.05$)。详见表 1。

2.2 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子对类风湿关节炎诊断价值比较 单独检测抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子,其对类风湿关节炎的诊断灵敏度分别为 69.4%和 81.2%,二者比较差异无统计学意义($P>0.05$);单独检测抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断特异度为 93.0%,高于单独检测类风湿因子(67.4%),比较差异有统计学意义($P<0.05$);单独检测抗环瓜氨酸肽抗体诊断类风湿关节炎的阳性预测值为 95.2%,高于单独检测类风湿因子(83.1%),比较差异有统计学意义

($P<0.05$)。二者联合检测对类风湿关节炎的诊断灵敏度为 91.8%,高于二者单独检测时的诊断灵敏度。详见表 2。

表 1 各研究组抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子检测阳性率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	抗环瓜氨酸肽抗体	类风湿因子
类风湿关节炎组	85	59(69.4)	69(81.2)
非类风湿关节炎组	43	3(7.0)	14(32.6)
干燥综合征	6	0(0.0)	3(50.0)
系统性红斑狼疮	6	1(16.7)	5(83.3)
结缔组织病	7	1(14.3)	4(57.1)
自身免疫性肝病	4	0(0.0)	0(0.0)
系统性硬化症	5	0(0.0)	2(40.0)
骨性关节炎	5	0(0.0)	0(0.0)
痛风	5	1(20.0)	0(0.0)
强直性脊柱炎	5	0(0.0)	0(0.0)
健康对照组	30	0(0.0)	0(0.0)

表 2 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子在不同研究组的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值

组别	<i>n</i>	抗环瓜氨酸肽		类风湿因子		抗环瓜氨酸肽联合类风湿因子	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
类风湿关节炎组(<i>n</i>)	85	59	26	69	16	78	7
非类风湿关节炎组(<i>n</i>)	43	3	40	14	29	15	28
健康对照组(<i>n</i>)	30	0	30	0	30	0	30
灵敏度(%)		69.4		81.2		91.8	
特异度(%)		93.0		67.4		65.1	
阳性预测值(%)		95.2		83.1		83.9	
阴性预测值(%)		60.6		64.4		80.0	

3 讨 论

类风湿关节炎是一种以关节组织慢性炎症病变为主要表现的全身性疾病^[5-6]。其发病机制是患者体内 IgG 分子发生了变性,从而刺激机体产生抗变性 IgG 的自身抗体。这种自身抗体多以 IgM 类抗体为主,也可以是 IgG 或 IgA 类抗体,临床称之为类风湿因子^[7]。类风湿因子与发生变性的 IgG 结合形成的免疫复合物可沉积于关节滑膜,进而激活补体,导致慢性、渐进性免疫炎症性损伤,从而引起类风湿关节炎^[8]。类风湿因子是最早应用于类风湿关节炎临床诊断的血清学指标。70%的类风湿关节炎患者类风湿因子结果为阳性,但系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、慢性肺结核、恶性肿瘤等其他疾病也可导致类风湿因子检测出现阳性结果,甚至在 5%的健康人体内也可检出低滴度的类风湿因子^[9]。因此,类风湿因子对于类风湿关节炎的诊断灵敏度较高,但特异度相对较低,易造成误诊^[10-12]。此外,约有 25%的类风湿关节炎患者类风湿因子检测结果为阴性,可能与以下因素有关:(1)早期类风湿关节炎患者体内不一定出现类风湿因子水平的升高,达不到现有试剂盒的最低检测限;(2)目前常用检测试剂主要是针对 IgM 类抗体进行检测,无法检出 IgA 或 IgG 类抗体,导致因受到方法学限制,部分类风湿关节炎患者无法检出,易造成漏诊^[13]。因此,单独检测类风湿因子不利于类风湿关节炎的早期诊断。寻找

具有更高灵敏度和特异度的类风湿关节炎的早期诊断指标已成为国内外学者研究的热点。

2000 年,国外学者首次根据细胞骨架成分 fiaggrin 的 cDNA 序列,将 1 条由 19 个氨基酸残基组成的瓜氨酸肽链中的 2 个丝氨酸替换为半胱氨酸,并通过二硫键的形成,合成了含有瓜氨酸成分的环肽,即环瓜氨酸肽,并以此作为抗原,采用酶联免疫吸附法检测了类风湿关节炎和非类风湿关节炎患者的血清标本,结果证实抗环瓜氨酸肽抗体检测对早期类风湿关节炎具有很高的诊断价值^[14]。Kroot 等^[15]对数百例发病 1 年以内的类风湿关节炎患者进行了为期 1~6 年的随访,结果发现,抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿关节炎发病早期即可检出。本研究结果显示,抗环瓜氨酸肽抗体诊断类风湿关节炎的灵敏度为 69.4%,特异度为 93.0%,与国内王厚照等^[16]报道的结果接近。本研究还发现,类风湿关节炎患者中,有 9 例患者抗环瓜氨酸肽阳性而类风湿因子阴性,通过对上述 9 例患者进行为期半年至一年的随访,发现其中 2 例(22.2%)抗环瓜氨酸肽抗体水平较高的患者,其类风湿因子检测结果由阴性转为阳性,3 例(33.3%)患者类风湿因子检测结果随仍为阴性,但抗环瓜氨酸肽抗体水平明显增高,其余 4 例(44.4%)患者抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子水平均未出现明显变化。由此可见,抗环瓜氨酸肽抗体检测对于类风湿关节炎的早期诊断具有重要价值。

Ronnellid 等^[17]的研究表明,抗环瓜氨酸肽抗体检测结果为阳性的早期类风湿关节炎患者,数几年内发生严重关节损伤的风险明显高于抗环瓜氨酸肽抗体检测结果为阴性的患者。Forslind 等^[18]对 379 例类风湿关节炎患者的调查发现,抗环瓜氨酸肽抗体检测结果为阳性的患者,2 年后极易出现具有放射学表现的关节损伤。本研究发现,抗环瓜氨酸肽抗体水平较高的患者,其关节损伤程度重于抗环瓜氨酸肽抗体水平相对较低的患者,且病情发展更为迅速,提示抗环瓜氨酸肽抗体水平能够反映患者的病情变化,可作为监测病情和判断预后的指标。

在本研究中,类风湿关节炎患者抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子检测阳性率均高于非类风湿关节炎患者和健康者($P<0.05$),说明抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子均对类风湿关节炎具有一定的诊断价值。抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子对类风湿关节炎的诊断灵敏度分别为 69.4% 和 81.2%,特异度分别为 93.0% 和 67.4%,抗环瓜氨酸肽抗体诊断特异度和阳性预测值均高于类风湿因子($P<0.05$),但二者的诊断灵敏度及阴性预测值比较差异无统计学意义($P>0.05$),与国内类似研究报道的结果相似^[19-20]。抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测则可将类风湿关节炎的诊断灵敏度升高至 91.8%。由此可见,抗环瓜氨酸肽抗体检测对类风湿关节炎具有较高的诊断特异度,优于类风湿因子,二者联合检测则可以显著提高类风湿关节炎的诊断灵敏度。

综上所述,类风湿因子作为血清学指标,在诊断类风湿关节炎方面存在一定的局限性,抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断效能优于类风湿因子,二者联合检测可以显著提高对类风湿关节炎的诊断灵敏度,避免漏诊,在类风湿关节炎的早期诊断、鉴别诊断及病情评估等方面具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] 齐育英. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子联合检测在诊断类风湿关节炎中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(18): 2268-2269.

[2] 张明, 孟和宝力高, 高智文. 联合检测类风湿因子、抗角蛋白抗体、C 反应蛋白和抗环瓜氨酸肽抗体诊断类风湿关节炎的临床意义[J]. 中国临床医学, 2011, 18(1): 38-40.

[3] 李玉刚, 李兴达, 李磊. 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[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(23): 2868-2869.

[4] 陈平, 樊卫. CCP 抗体、AKA 和 RF 检测对类风湿关节炎早期诊断的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2012(20): 2584-2585.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[6] 邓雪强. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子在类风湿关节炎中的意义[J]. 临床医学工程, 2012(4): 549-550.

[7] 王碧玉. 抗环瓜氨酸肽抗体与 RF、CRP、ESR 联合检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 右江民族医学院学报, 2011, 33(4): 417-419.

[8] 吕世静. 临床免疫学检验[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 263.

[9] 富炳星. 抗 CCP 抗体和 RF 联合检测对类风湿关节炎诊断的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(6): 910-911.

[10] 靳启国, 师建成, 周方. 类风湿因子阴性类风湿关节炎的临床诊断研究[J]. 临床误诊误治, 2007, 20(10): 3-5.

[11] 刘金禄, 何晓峰, 王蕾, 等. 类风湿因子与抗环瓜氨酸肽抗体在诊断类风湿关节炎中的应用[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2011, 27(6): 79-80.

[12] 严海东, 王珂. 抗环瓜氨酸肽抗体联合类风湿因子在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(1): 64-65.

[13] 卿之驹, 秦立新, 蒋洪敏. 检测类风湿因子 IgM-RF、IgG-RF 和 IgA-RF 在类风湿关节炎中的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(14): 117-118.

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

[15] Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(8): 1831-1835.

[16] 王厚照, 马芳芳, 谢则金, 等. 四项检测指标对类风湿关节炎的临床诊断价值[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(4): 782-784.

[17] Ronnellid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis; anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(12): 1744-1749.

[18] Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice; role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP)[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(9): 1090-1095.

[19] 吴清坛. 抗 CCP 抗体对类风湿关节炎诊断的临床价值[J]. 医学临床研究, 2011, 28(4): 635-637.

[20] 胡记妹, 钟燕华, 邓丽珍, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2011, 8(32): 84-85.

(收稿日期: 2013-08-22 修回日期: 2013-10-26)

(上接第 755 页)

内固定在下颌骨骨折中的应用[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(5): 805-806.

[9] 沈志浩, 费伟, 李铮, 等. 颌骨骨折坚强内固定术 97 例应用体会[J]. 口腔颌面外科杂志, 2007, 17(2): 168-169.

[10] 齐东元, 王如. 钛板内固定术治疗颌骨骨折并发病及其防治[J]. 口腔医学研究, 2009, 25(2): 179-181.

(收稿日期: 2013-08-13 修回日期: 2013-11-06)