血清抗角蛋白抗体对类风湿关节炎的诊断及与实验室指标相关性分析

肖秀林¹, 王艳娇², 彭长华¹, 王昌富¹ (1. 华中科技大学同济医学院附属荆州医院检验科, 湖北荆州 434020; 2. 湖北中医药大学医学检验与技术学院, 湖北武汉 436400)

【摘要】 目的 研究抗角蛋白抗体(AKA)在类风湿关节炎(RA)的临床意义。方法 收集 171 例 RA 患者和 186 例非 RA 患者, 采用间接免疫荧光法检测患者血清标本中的 AKA, 采用电化学发光法检测血清中的抗环胍氨酸胺(CCP)抗体, 采用免疫比浊法检测血清中的类风湿因子(RF), 采用酶联免疫吸附试验检测血清中炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。分析比较 AKA、抗 CCP 抗体、RF 对于 RA 诊断的灵敏性和特异性, 分析 AKA 与抗 CCP 抗体、RF 及炎症因子之间的相关性。结果 AKA、抗 CCP 抗体、RF 对于 RA 诊断的灵敏性分别为 56.73%、85.12%、75.61%, 特异性分别为 97.89%、96.48%、90.32%。AKA 阳性组与 AKA 阴性组比较, 抗 CCP 抗体和 RF 水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。AKA 阳性组 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 水平与 AKA 阴性组比较偏高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 AKA 对于 RA 的诊断具有很高的特异性, AKA 阳性可能预示更为严重的病情。

【关键词】 抗角蛋白抗体; 类风湿关节炎; 抗环胍氨酸胺抗体; 类风湿因子; 炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.09.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)09-1227-02

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性进行性关节病变为主的全身性自身免疫性疾病。血清学抗体检测是诊断 RA 的重要辅助指标, 其中包括类风湿因子(RF)、抗环胍氨酸胺(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)。AKA 在 RA 中致病机制不明确, 关于 AKA 与 RA 其他实验室指标是否相关存在不同报道^[1-3]。鉴于此, 本文分析了 AKA 对 RA 的诊断以及与其他相关指标的相关性, 旨在进一步探讨 AKA 在 RA 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2012 年 6 月在华中科技大学同济医学院附属荆州医院门诊就诊及住院的 RA 患者 171 例, 符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)修订的 RA 诊断标准, 其中男 41 例, 女 130 例, 平均 52.28 岁。同时期在本院门诊就诊及住院的非 RA 患者共 186 例, 其中男 80 例, 女 106 例, 平均 51.47 岁。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 试剂 AKA(IgG 型)检测试剂盒购自德国欧蒙公司; 抗 CCP 抗体(IgG 型)电化学发光法检测试剂购自 Roche 公司; RF(IgG 型)免疫透射比浊法检测试剂购自上海景源医疗器械有限公司; 白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附试验检测试剂盒购自上海西塘生物科技有限公司。

1.2.2 仪器 荧光显微镜(BX51TRF, Olympus 公司), 电化学发光分析仪(cobas e601 型, Roche 公司), 酶免疫分析处理系统(BEP III 型, Siemens 公司), 自动血沉仪(SD-100, 赛科希德公司), 全自动生化分析仪(7080, HITACHI 公司)。

1.3 方法 (1)抗 CCP 抗体的检测: 采用电化学发光法定量检测血清抗 CCP-IgG 型抗体, 以大于 17 U/mL 为阳性。(2)AKA 的检测: 血清 1 : 10 稀释, 采用间接免疫荧光法检测 AKA, 以大鼠食管组织为基质, 荧光显微镜下观察角质层呈线性、板层状荧光为阳性。根据 AKA 结果将 RA 患者分为 AKA (+)组与 AKA (-)组。(3)RF 的检测: 采用速率散射比浊法定量检测, RF > 30 IU/mL 为阳性。(4)IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 的检测: 以酶联免疫吸附试验检测。以上所有检测均按照商家提供的说明书严格进行。(5)红细胞沉降率(ESR)的检测: 采用动态血沉测试仪检测患者外周静脉血红细胞沉降率, 健康男性小于 17 mm/h, 健康女性小于 20 mm/h。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKA、抗 CCP 抗体、RF 对于 RA 诊断的灵敏性分别为 56.73%、85.12%、75.61%, 特异性分别为 97.89%、96.48%、90.32%。AKA 灵敏度明显低于后两者($P < 0.01$), AKA 特异性与抗 CCP 抗体比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 与特异性 RF 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 RA 患者 AKA (+)组与 AKA (-)组抗 CCP 抗体、RF 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), ESR、CRP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 检测 RA 患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 的水平结果见表 2。AKA (+)组患者组各因子水平与 AKA (-)组比较偏高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 RA 患者 AKA (+)组和 AKA (-)组检测指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	抗 CCP 抗体(U/mL)	RF(IU/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
AKA (+)组	97	327.06 ± 18.58	124.37 ± 9.52	70.80 ± 4.11	43.80 ± 6.27
AKA (-)组	74	229.64 ± 25.14	83.55 ± 10.11	75.64 ± 6.37	47.02 ± 8.31
<i>t</i>		3.122	2.748	-0.665	-0.308
<i>P</i>		0.002	0.007	0.507	0.759

表 2 RA 患者 AKA(+)组和 AKA(-)组细胞因子的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β (pg/mL)	TNF(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)
AKA(+)组	97	108.29 $\pm$ 12.71	86.88 $\pm$ 10.96	39.75 $\pm$ 12.05	22.94 $\pm$ 6.67
AKA(-)组	74	99.58 $\pm$ 21.38	64.63 $\pm$ 6.79	28.31 $\pm$ 3.40	15.82 $\pm$ 2.27
t		0.374	1.726	0.726	0.812
P		0.71	0.088	0.47	0.419

3 讨 论

1979 年在 RA 中发现抗大鼠食管角化上皮层的血清抗体,即 AKA,实际上该抗体针对的抗原是人皮肤的丝集蛋白。RF 是美国风湿病学院规定的诊断经典 RA 的标准,然而 RF 阳性或者阴性既不能确认也不排除 RA,仅为 RA 的有力支持点。抗 CCP 抗体针对的抗原是精氨酸残基被替换成为胍氨酸的前丝集精氨酸短肽,对 RA 诊断有相当高的特异性和敏感性^[4]。本研究显示 56.73% 的 RA 为 AKA 阳性,其阳性率不及 RF、抗 CCP 抗体,AKA 特异性(97.89%)高于 RF(90.32%),提示对于 RA 的诊断,AKA 灵敏性虽低于 RF、抗 CCP 抗体,但仍是协助 RA 诊断的重要指标,AKA 检测有利于临床对 RA 与其他疾病的鉴别诊断。研究认为 AKA 极少见于其他疾病,可先于 RA 的临床表现出现^[5],因此对于检测出 AKA 阳性的非 RA 患者,若排除检测的假阳性,对这些患者可长期监测观察其后期是否出现 RA 的临床表现,以达到早期治疗的目的。

有研究分析显示 RA 患者 AKA 的出现与 CRP、ESR 有相关性^[1],同时存在相反报道的文献^[2-3]。本研究结果显示,AKA 的出现与 CRP、ESR 无相关性,AKA 阳性患者具有更高的抗 CCP 抗体与 RF 水平。AKA 阳性 RA 患者 RF 平均水平高于 AKA 阴性患者近 50%,AKA 阳性抗 CCP 抗体平均水平高于 AKA 阴性患者 40%。研究认为 RA 患者 RF 效价与疾病活动程度有关,高效价 RF 也与严重疾病和不良预后有关^[6],抗 CCP 抗体阳性患者通常出现或易发展成为较抗体阴性患者更严重的关节骨质破坏^[7]。AKA 阳性与抗 CCP 抗体、RF 水平的相关性提示 RA 患者 AKA 阳性可能预示更为严重的病情,国内外文献^[3,8]亦提示这一点。

RF 作为一种慢性炎症性疾病,炎性细胞因子在其发生与发展过程中发挥重要作用。研究显示 RA 患者体内大量炎性细胞因子水平升高,其中包括 IL-1 β ^[9]、IL-6^[10]、TNF- α ^[11] 与 IL-17^[12],其水平的高低与 RA 病情有相关性。本研究分析以上 4 种细胞因子水平与 RA 患者 AKA 阳性的相关性,显示虽差异无统计学意义($P > 0.05$),但 AKA 阳性 RA 患者组细胞因子水平与 AKA 阴性组比较均偏高。关于炎性细胞因子与 RA 血清学标志物之间的相关性研究不多。大量炎性细胞因子参与 RA 的发生,形成复杂的网络,本研究仅局限于以上 4 种细胞因子,AKA 的产生与其他细胞因子是否存在相关性尚未可知,还需要进一步的研究,这对于探究 AKA 的产生机制以及在 RA 中的意义有着重要意义。

参考文献

[1] 丁从珠,王红,冯学兵,等.血清抗角蛋白抗体抗环瓜氨酸

肽抗体和类风湿因子在类风湿关节炎中的意义[J].中华风湿病学杂志,2008,12(11):774-776.

[2] 于学满,王晓非.类风湿关节炎患者类风湿因子及抗角蛋白抗体阳性与阴性的临床及实验室特点分析[J].中国医药,2008,3(5):288-289.

[3] Vasiliauskiene L, Wiik A, Hoier-Madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(5): 459-466.

[4] 仲人前,范列英.自身抗体基础与临床[M].北京:人民军医出版社,2006:220.

[5] Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology(Oxford), 2000, 39(Suppl 1): 24-29.

[6] Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(4): 906-912.

[7] Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent(erosive) arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(2): 357-365.

[8] 彭晓东,王兰兰,武永康,等.抗角蛋白抗体及相关自身抗体在 RA 诊断中的应用评价[J].免疫学杂志,2002,18(2):142-145.

[9] Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2003, 42(Suppl 2): ii3-ii10.

[10] Madhok R, Crilly A, Watson J, et al. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity[J]. Ann Rheum Dis, 1993, 52(3): 232-236.

[11] 李萍,刘显红,赵丽娟.类风湿关节炎患者血清 sTNF-R、TNF- α 的变化[J].免疫学杂志,2001,17(2):119-122.

[12] Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study(the DAMAGE study cohort)[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(4): 1122-1131.