

有研究提示糖尿病病程 5 年以上可能为 DN 的危险因素^[1]。本研究结果显示清蛋白尿正常组平均病程 52 个月;微量清蛋白尿组平均病程 74 个月;临床清蛋白尿组平均病程 111 个月。

收缩压在 3 组呈增高趋势,差异有统计学意义,而舒张压的变化无统计学意义。说明高血压是 DN 的危险因素,原因为高血压引起血管舒张,肾小球毛细血管压增加:(1)参与了肾小球硬化的发生。(2)使系膜经历了极度的机械伸展,刺激了基质成分的合成和沉积,正常的滤过屏障受损,蛋白质滤过增加使肾小球功能逐步更新、逐步丧失^[2]。因此良好的控制血压可逆转 DN 的发生、发展。

糖代谢紊乱是 DN 重要的危险因素。(1)糖基化终产物(AGEs):持续高血糖状态使 AGEs 产生增多,肾小球系膜细胞增生,基底膜增厚。并可促进反应性氧簇(ROS)产生,参与氧化应激,加速 DN 进展。(2)多元醇旁路代谢激活:长期高血糖激活醛糖还原酶,使葡萄糖转换为山梨醇和果糖,二者积聚可导致细胞内渗透压增加,细胞肿胀和受损,直接影响肾小球和肾小管功能。(3)蛋白激酶 C:高血糖使二脂酰甘油生成增加,激活蛋白激酶 C,诱导 ROS 合成,上调细胞黏附因子在肾小球系膜细胞中的表达,促进肾小球处白细胞聚集,加速肾小球损伤。还能引起肾小球高灌注、高滤过,细胞外基质合成增加。(4)氧化应激:高血糖诱导 ROS 产生过多,造成肾组织的氧化应激状态,通过肾小球血流动力学、基质重构及间质纤维化的作用、足细胞损伤、炎症反应等多种途径参与肾组织损害^[3]。

糖尿病血脂代谢亦发生紊乱。2 型糖尿病的血脂异常以 TG 升高为主,LDL-C 可正常或升高,HDL-C 可正常或下降。血脂增高超过脂肪组织的储存能力,便沉积在非脂肪组织,造成该组织器官的损害。脂质在肾脏沉积,可直接损伤肾脏。脂质沉积在肾小球,刺激基底膜细胞增殖,细胞外基质聚集;渗入肾小球的单核细胞和巨噬细胞吞噬脂质增加形成泡沫细胞,加重肾小球的硬化。肾内脂肪酸结构改变,缩血管活性物质释放增加,使肾小球毛细血管内压升高;高脂血症降低纤溶活性造成肾小球毛细血管的血栓栓塞。高血脂影响凝血因子,促进血液凝固,加重微血管病变。血液黏稠度的增加使细胞聚集性增强,血流减慢,使肾脏血流量减少,肾脏缺血、缺氧,微血管受损,通透性增强,血浆蛋白漏出增加,清蛋白排出增多,导致 DN 的发生。总之,脂质在肾脏沉积的结果是引起肾小球基底膜增厚,细胞外基质聚集,这些都进一步导致肾小球硬化和肾小管损伤,最终导致肾功能受损^[4]。

CRP 为参与炎症或急性反应的主要蛋白,可以激活血管内皮细胞及促进炎症因子,CRP 的升高反映了血管内皮功能障碍,从而促进动脉硬化。DN 为糖尿病的微血管并发症,其

蛋白尿的出现,反映了血管内皮功能紊乱及损伤;另外 CRP 可使出球小动脉收缩,加重肾小球高灌注状态,引起肾脏损伤;炎症状态使 LDL 易氧化成氧化型 LDL,高水平的氧化型 LDL 有细胞毒作用,可损害肾小球小动脉血管内皮细胞和平滑肌细胞,造成清蛋白尿的进一步加重。故糖尿病是一种微炎症性疾病,其微炎症状态参与了其微血管病变的发生、发展^[5]。

高胰岛素血症与肾脏损害有关。近年研究表明,IR 及其效应的高胰岛素血症是代谢综合征的中心环节,是众多代谢性异常和心血管疾病的原始动因和致病基础,同时还可能是肾脏病进展的一个重要因素。高胰岛素血症能通过提高交感神经系统兴奋和肾素-血管紧张素系统活化而导致高血压,能刺激肝脏脂蛋白合成增加而出现高脂血症,能促进肾小管对尿酸的重吸收而导致高尿酸血症,还可引起血管内皮细胞损伤,刺激内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂-1 的产生而导致血液高凝状态。高血压、高脂血症、高尿酸血症和高凝状态,可通过多种途径直接或间接地造成肾脏损害,加重肾脏病变。此外,高胰岛素血症和胰岛素抵抗所致的高血糖,能使肾小球出现高灌注和高滤过,从而促进肾小球硬化。因而,高胰岛素血症作为非免疫因素引起的肾脏损伤作用,会加剧基础肾脏病变,造成肾功能恶化,临床上有必要对早、中期慢性肾脏病患者存在的胰岛素抵抗和高胰岛素血症进行干预治疗^[6]。

DN 是造成肾功能衰竭的最常见的原因之一,关键在于早期发现,合理治疗。糖尿病早期肾病的患者获益于多种危险因素的综合干预,强化降糖治疗是预防 DN 及早期治疗的关键。

参考文献

- [1] 丁鹤林,程桦.糖尿病分型及诊断进展[J].新医学,1999,30(3):4.
- [2] 潘长玉.糖尿病学[M].北京人民卫生出版社,885-899.
- [3] 孙志强.糖尿病肾病研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(6):539-541.
- [4] 文秀英,黄文凡.脂代谢紊乱在糖尿病肾病发病中的作用及其分子机制[J].内科急危重症杂志,2010,16(1):42-45.
- [5] 邱宏.各期糖尿病肾病患者血清 CRP 水平分析[J].中国误诊学杂志,2010,10(7):1540.
- [6] 张华,金石昆.早中期慢性肾病患者胰岛素抵抗与高胰岛素血症[J].中山大学学报,2005,26(35):401-402.

(收稿日期:2011-07-26)

类风湿关节炎患者血清抗环瓜氨酸肽抗体检测的意义

韩 刚,吴月平,曹亚丽,赵建华(江苏省南通市第三人民医院检验科 226006)

【关键词】 抗环瓜氨酸抗体; 类风湿关节炎; 类风湿因子; 自身免疫病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.075 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2012)04-0502-02

类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜慢性炎症病变为主要表现的自身免疫性疾病。发病 3 年内 70% 的患者出现骨关节影像学改变、骨关节不可逆的破坏,而造成运动功能的丧失和生活质量的下降。早期运用免疫抑制剂治疗能控制病情进展,阻止关节破坏^[1]。因此,寻找特异性检测指标对 RA 行

早期诊断成为近年来 RA 研究中的热点。近年来,国内外相关研究发现瓜氨酸是丝集蛋白(filaggrin)抗原表位的主要成分,而瓜氨酸残基是 RA 特异的抗 filaggrin 抗体(AFA)识别的必要表位^[2]。本文应用酶联免疫吸附试验检测了 RA 患者血清中的抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP),以探讨其在 RA 诊断中的

价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 RA 组 90 例,为 2008~2009 年来本院就诊的 RA 患者,均符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)修订的 RA 诊断分类标准;其中男 26 例,女 64 例,年龄 21~75 岁,平均(43±15)岁。非 RA 组 76 例,包括系统性红斑狼疮(SLE) 29 例,干燥综合征 18 例,多肌炎(PM) / 皮肌炎(DM) 5 例,骨关节炎(OA) 24 例;其中男 23 例,女 53 例,年龄 19~72 岁,平均(42±14)岁。健康对照组 30 例,为健康体检者,男 10 例,女 20 例,年龄 18~68 岁,平均(41±12)岁。

1.2 试剂与方法 抗 CCP 用欧蒙(Euroimmun) (德国)医学试验诊断有限公司提供的抗 CCP 抗体检测试剂盒,以 EL ISA 法检测,严格按说明书操作。类风湿因子(RF)定量检测用美国 Beckman 公司 Image 特种蛋白分析仪,试剂为 Beckman 公司专用试剂。

1.3 结果判断 抗 CCP 检测后,计算患者血清标本与参考质控品的比值 Ratio。Ratio<0.95 为阴性;Ratio>1.0 为阳性,Ratio 在 0.95~1.0 为临界,重复操作,再行判定。RF>20 U/L 判为阳性;RF<20 U/L 判为阴性。

1.4 统计学方法 用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理,采用四格表计算和配对资料 χ^2 检验。

2 结 果

抗 CCP 对 RA 诊断的灵敏度为 81.1%,特异性为 95.3%。RF 对 RA 诊断的灵敏度为 73.3%,特异性为 77.4%。检验结果阳性率、特异性之间的配对资料的 χ^2 检验分析,提示抗 CCP 与 RF 之间的差异有统计学意义(表 1、2)。

表 1 抗 CCP 与 RF 在 90 例 RA 患者中的结果分析(n)

抗 CCP	RF		合计
	阴性	阳性	
阴性	14	3	17
阳性	10	63	73
合计	24	66	90

注:两者阳性率之间存在显著性差异, $P<0.05$ 。

表 2 健康对照组与非 RA 组抗 CCP 与 RF 阳性分布(n)

组别	n	抗 CCP 阳性	RF 阳性
健康对照组	30	1	4
非 RA 组	76	4	20
合计	106	5	24

注:两者特异性之间差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

3 讨 论

Schellekens 等^[1]首次报道根据 filaggrin 的 cDNA 序列合成一条含瓜氨酸的环肽(CCP)作为抗原,并用于 ELISA 法检测 RA 患者血清中抗 CCP,其灵敏度为 68.0%,特异性为 98.0%,并证实采用环肽为抗原比直链肽检测的灵敏度有明显提高。本文通过试验检测抗 CCP 对 RA 的诊断的灵敏度为 81.1%,特异性为 95.3%。其特异性与文献报道相近,而灵敏度明显提高。迄今,对可疑 RA 患者最常做的血清学试验是检测 RF。RF 是抗 γ 球蛋白,主要为 IgM 类抗体,在 RF 患者中的阳性率为 60%~80%。在健康人群和各种感染性疾病以及

其他自身免疫性疾病(SLE、干燥综合征、硬皮病等)患者血清中也能检出 RF。在 40%~60%的 RA 患者血清中还可检出抗核周因子抗体(APF),但 APF 的具体蛋白成分还不十分清楚,它的抗原性一直存在争议,而且不同实验室以及不同人员间执行标准和看镜水平不同使报告结果有较大差异,这限制了它的推广。RA 血清中还存在抗角蛋白抗体(AKA),APF 与 AKA 有密切的相关性^[3],有实验表明其特异性(94%~98%)很令人满意,但其敏感性(40%~60%)要比其他指标低^[4]。抗 CCP 主要为 IgG 类抗体,在疾病早期阶段就可出现阳性^[5-6],抗 CCP 阳性的患者比阴性患者更容易发展成可通过放射性方法检测到的关节损害。它与其他指标相比,特异性和敏感性都令人满意。研究认为 RA 患者中抗 CCP 与 RF 存在正相关性^[7-8],但两者具体的相关关系,如分子机制、信号通路等还有待进一步研究。本实验证实,抗 CCP 是值得推广应用的对 RA 早期诊断的一个指标。它不仅有很高的灵敏度和特异性,而且避免了自身免疫抗体荧光检测中存在的标准化等问题。

参考文献

[1] 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, 43:155-163.

[2] Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies [J]. J Clin Invest, 1998, 101:273-281.

[3] Simon M, Girbal E, Sebbag M, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis [J]. J Clin Invest, 1993, 92: 1387-1393.

[4] Vincent C, Simon M, Sebbag M, et al. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin; a new diagnostic test for rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 1998, 25:838-846.

[5] Kroot EJA, de jong BAW, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43:1831-1835.

[6] Visser H, Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46:357-365.

[7] 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.

[8] 李桂凤, 高峰, 王蕾, 等. 血清中第二代抗环瓜氨酸肽抗体水平的检测在类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(1):84-87.