

抗环瓜氨酸肽抗体联合类风湿因子 IgA 和 IgM 诊断 类风湿关节炎的临床价值

邢雪梅, 李艳琴, 沈 钢, 张 军(西安交通大学医学院附属 3201 医院检验科, 陕西汉中 723000)

【摘要】 目的 评估单独或联合检测抗角蛋白抗体(AKA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)IgA 和 IgM 对类风湿关节炎(RA)的诊断价值。**方法** 分别检测 195 例 RA 患者和 195 例对照者血清中的 AKA、抗-CCP 抗体、IgA-RF 和 IgM-RF, AKA 采用间接免疫荧光的方法检测, 抗-CCP 抗体、IgA-RF 和 IgM-RF 采用酶联免疫吸附试验检测, 分析上述抗体在 RA 中的敏感性和特异性, 比较抗-CCP 抗体联合 IgA-RF 或(和)IgM-RF 诊断 RA 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。**结果** 抗-CCP 抗体、IgA-RF 和 IgM-RF 3 项联合检测特异性最高。抗-CCP 抗体+IgA-RF 的阳性预测值(87.59%)要明显高于抗-CCP 抗体+IgM-RF(78.49%)。**结论** 抗-CCP 抗体与 IgA/IgM-RF 联合检测可以显著提高 RA 的诊断效能, 降低误诊率。

【关键词】 类风湿因子 IgA; 类风湿因子 IgM; 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿关节炎

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)02-0173-03

Clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody combined with rheumatoid factor IgA and IgM for diagnosing rheumatoid arthritis XING Xue-mei, LI Yan-qin, SHEN Gang, ZHANG Jun (Department of Clinical Laboratory, Affiliated 3201 Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi 723000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the value of the single or combined detection of anti-keratin antibody (AKA), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody and rheumatoid factor (RF) for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Serum AKA, anti-CCP antibody, IgA-RF and IgM-RF were detected in 195 cases of RA and 195 controls. AKA was detected by using the indirect immunofluorescence method, RF and anti-CCP antibody were detected by using ELISA. The specificity and sensitivity of those antibodies in RA were analyzed in the diagnosis of RA. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of anti-CCP antibody combined IgA-RF and/or IgM-RF for diagnosing RA were compared. **Results** The combination detection of anti-CCP antibody, IgA-RF and IgM-RF had the highest specificity. The positive predictive value of anti-CCP antibody + IgA-RF was 87.59%, which was significantly higher than 78.49% of anti-CCP antibody + IgM-RF. **Conclusion** The combined detection of anti-CCP antibody and IgA/IgM-RF can significantly improve the diagnostic efficiency and reduce the misdiagnosis rate.

【Key words】 IgA-RF; IgM-RF; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种以是关节滑膜炎及对称性、破坏性的关节病变为主要特征的慢性进行性自身免疫性疾病。在中国 RA 的发病率约为 0.32%~0.36%^[1], RA 进展迅速, 患者在 2 年内可迅速发展为不可逆的关节破坏或变形, 严重影响患者的生活质量。近年来发现的抗角蛋白抗体(AKA)和抗聚蛋白微粒蛋白抗体的共同抗原决定簇环瓜氨酸肽(CCP)两种自身抗体可作为 RA 患者的早期诊断指标, 其特异性高但敏感性不高, 而类风湿因子(RF)是抗人或动物分子的片段, 在 RA 中敏感性高但特异性较低易受炎症因子的干扰。RF 可分为 IgG-RF, IgA-RF, IgM-RF 等类型。本文欲探讨单独或联合检测 AKA、抗-CCP 抗体、IgA-RF、IgM-RF 对 RA 的诊断价值, 并比较 IgA-RF 和 IgM-RF 对 RA 诊断意义的优劣。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2012 年 12 月本院血液风湿科住院确诊的 RA 患者 195 例为 RA 组, 其中男 64 例, 女 131 例, 平均年龄(41.05±19.81)岁; 其他自身免疫性疾病(AID)95 例(系统性红斑狼疮 48 例, 干燥综合征 29 例, 皮肤炎

10 例和强直性脊柱炎 8 例)为 AID 组, 其中男 32 例, 女 63 例, 平均年龄(49.55±14.3)岁。选择同期健康体检者 100 例为健康对照组, 其中男 33 例, 女 67 例, 平均年龄(42.1±10.6)岁。RA 的诊断符合 1987 年美国风湿病学会修订的 RA 诊断标准^[2]; 其他疾病的诊断均符合相应的国际标准。

1.2 方法

1.2.1 AKA 的检测 AKA 试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司, 采用间接免疫荧光的方法检测。以大鼠食管中段 1/3 的冷冻组织切片为基质, 待测血清 1:10 稀释, 室温反应, 浸泡清洗后加入异硫氰酸荧光素(FITC)标记的抗人 IgG 抗体, 结果用 Olympus BX-51 荧光落射显微镜判读, 以食管上皮角质层有较强的线性分层的均质荧光为阳性。

1.2.2 抗-CCP 抗体的检测 抗-CCP 抗体 IgG 试剂盒(德国欧蒙), 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。血清稀释倍数为 1:101, 室温反应, 加入过氧化物酶标记的兔抗人 IgG, 进行第 2 次室温反应, 经色原/底物液呈色后在 TECAN SUNRISE 酶标仪上 450 nm 波长读取吸光度, 以 5 个标准品相对应的浓

度及其吸光度作标准曲线,据此求出血清中抗-CCP 抗体的浓度。

1.2.3 IgA/IgM-RF 的检测 RF IgA/IgM 试剂盒(德国欧蒙),采用 ELISA 检测。血清稀释倍数为 1:201,室温反应,加入过氧化物酶标记的兔抗人 IgA/羊抗人 IgM,进行第 2 次室温反应,经色原/底物液呈色后在 TECAN SUNRISE 酶标仪上 450 nm 波长读取吸光度,以 3 个标准品相对应的浓度及其吸光度作标准曲线,据此求出血清中 IgA/IgM-RF 的浓度。

表 1 各组抗体阳性率的比较[n(%)]

组别	n	AKA	抗-CCP 抗体	IgM-RF	IgA-RF	抗-CCP 抗体+IgM	抗-CCP 抗体+IgA	抗-CCP 抗体+IgA+IgM
RA 组	195	64(32.82)	123(63.08)	172(88.21)	146(74.87)	135(69.23)	120(61.54)	114(58.46)
AID 组	95	2(2.11)	6(6.32)	48(50.53)	21(22.11)	36(37.89)	14(14.74)	6(6.32)
健康对照组	100	0(0.00)	0(0.00)	13(13.00)	2(2.00)	1(1.00)	3(3.00)	0(0.00)

2.2 比较 RA 组和对照组(AID 组和健康对照组)单独或联合检测抗-CCP 抗体、IgM-RF 和 IgA-RF 在 RA 诊断中的敏感性、特异性、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV),结果见表 2。

表 2 抗体单独或联合检测在 RA 中的敏感性、特异性、PPV 和 NPV 比较(%)

指标	敏感性	特异性	PPV	NPV
抗-CCP 抗体	63.08	96.92	95.35	72.41
IgM-RF	88.21	68.72	73.82	85.35
IgA-RF	74.87	88.21	86.39	77.83
抗-CCP 抗体+IgM	69.23*△	81.02**▽	78.49	72.48
抗-CCP 抗体+IgA	61.54	91.28	87.59	70.36
抗-CCP 抗体+IgA+IgM	58.46	96.92	95.00	70.00

注:与抗-CCP 抗体+IgA、抗-CCP 抗体+IgA+IgM 比较,* $P=0.076>0.05$,** $P=0.000<0.05$;与抗-CCP 抗体+IgA 比较,△ $P=0.110>0.05$,▽ $P=0.003<0.05$ 。

3 讨 论

RA 是以慢性侵蚀性关节炎为特征的全身性自身免疫病,RA 的病变特点为滑膜炎,其发病原因目前仍不明确,RF 是一种抗变性 IgG 的自身抗体,首次被报道是在 1940 年,可存在于 RA 患者的血清或滑膜炎中[2],RF 在体内的病理作用主要是参与固定补体,形成免疫复合物并加强炎性损伤[3],已有资料表明 RF 与病情活动度和关节侵蚀程度相关,但看法不一[4-6]。血清学检测 RF 以其高敏感性在 1987 年被美国风湿病协会列为 RA 分类诊断标准中唯一的血清学指标[7],但特异性较差,在很多自身免疫性疾病患者如系统性红斑狼疮、干燥综合征或骨性关节炎等均有一定的阳性率。Schellekens 等[8]首次报道将人工环化后合成的 CCP 作为抗原,用 ELISA 检测 RA 患者血清中的抗-CCP 抗体,结果显示抗-CCP 抗体有较好的敏感性(68%)和很高的特异性(98%),并且可在病程的早期出现[9],有文献报道 RA 患者可在任何临床症状出现前提前 2.5 年检测到抗-CCP 抗体或 RF[10]。抗-CCP 抗体对 RA 有较高的诊断价值[11]。在最新的 ACR/EULAR 2009/2010 年的 RA 分类诊断标准中血清学标志明确规定 RF 或抗-CCP 抗体在 RA 中

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,检验水平取 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组抗体的阳性率 见表 1。RA 组的抗体阳性率明显高于 AID 组和健康对照组,差异有统计学意义($P=0.000<0.05$)。

的诊断价值[12]。

本研究结果显示,抗-CCP 抗体、IgM-RF 和 IgA-RF 三者单独检测时,IgM-RF 的敏感性最高(88.21%),但特异性较差(68.72%),抗-CCP 抗体的特异性最高(96.92%)而敏感性仅为 63.08%,这与文献[13]的报道一致。IgM-RF 和 IgA-RF 相比,在对照组中,IgA-RF 阳性数明显少于 IgM-RF,这可能是由于自然发生的 RF 由种系基因决定,只分泌一种 IgM-RF 血清型;而病理性 RF 由 RA 患者的特殊细胞分泌,可分泌 IgM-RF、IgA-RF 和 IgG-RF 3 种血清型[14],并且在健康人(特别是老年人)中 IgM-RF 有 5%左右的阳性率。同时 IgA-RF 的特异性和阳性预测值要明显高于 IgM-RF,说明如果用 IgA-RF 作判定标准,对 RA 的误诊率要明显低于 IgM-RF。

联合检测中,抗-CCP 抗体+IgM、抗-CCP 抗体+IgA 和抗-CCP 抗体+IgA+IgM 3 组敏感性比较,最高的是抗-CCP 抗体+IgM 组,但 3 组敏感性差异无统计学意义($P>0.05$),特异性差异有统计学意义($P<0.05$),在不影响敏感性阳性率的情况下,三者联合检测特异性更好,能有效地降低误诊率,提高临床诊断效能。尤其地市级医院,在没有条件开展间接免疫荧光方法的前提下,抗-CCP 抗体和 RF 联合检测敏感性和特异性较好,且简便实用,实验室易于开展。

为了比较 IgM-RF 和 IgA-RF 对于诊断的优劣,二者分别与抗-CCP 抗体联合检测,敏感性差异无统计学意义($P>0.05$),而特异性抗-CCP 抗体+IgA 要明显高于抗-CCP 抗体+IgM,差异有统计学意义($P<0.05$),同时阳性预测值抗-CCP 抗体+IgA 组要明显高于抗-CCP 抗体+IgM,但阴性预测值二者差别不大,说明 IgA-RF 在诊断方面要比 IgM-RF 更可靠,更具有病理意义,有文献报道 IgA-RF 阳性的 RA 患者会有更严重的关节损伤和关节外表现及全身性损害[15],IgA-RF 阳性是否与关节的损伤程度有相关性,还有待于后期更进一步的研究。

参考文献

[1] Bukhari M, Harrison B, Lunt M, et al. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study[J]. Arthritis

- Rheum, 2001, 44(6): 1248-1253.
- [2] Posnett DN, Edinger J. When do microbes stimulate rheumatoid factor[J]. J Exp Med, 1997, 185(10): 1721-1723.
- [3] 顾映丽, 陈宇明, 吕玲, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体类风湿因子与 RA 活动度及骨侵蚀相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(11): 681-683.
- [4] Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(8): 939-946.
- [5] 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.
- [6] Knijff-Dutmer E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, et al. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(7): 603-607.
- [7] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [8] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic of rheumatoid arthritis recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1): 155-163.
- [9] Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V, et al. Value of anti-tibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2003, 30(12): 2535-2539.
- [10] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Anti-bodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(10): 2741-2749.
- [11] 曾小峰, 艾脉兴, 甘晓丹, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎中的意义[J]. 中华风湿学杂志, 2001, 5(5): 281-284.
- [12] Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2582-2591.
- [13] Gomez EL, Gun SC, Somanath SD, et al. Ethnic differences in the prognostic utility of rheumatoid factor isotypes and anticyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study[J]. Mod Rheumatol, 2013, 23(4): 716-721.
- [14] van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, et al. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis[J]. J Rheumatol, 1993, 20(1): 45-52.
- [15] Păi S, Păi L, Birkenfeldt R. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 1998, 27(4): 252-256.

(收稿日期: 2013-06-09 修回日期: 2013-09-21)

(上接第 172 页)

究。尿道炎如不能得到系统正规治疗, 可并发附睾炎、包皮阴茎头炎、前列腺炎^[10]、精囊炎、前列腺痛^[11], 还有研究证实男性生殖系统感染支原体、衣原体后可影响男性生育能力^[12]。

总之, 临床应该重视泌尿生殖道性病感染病原体的检测, 对支原体感染者的治疗应该参考药敏结果选药并采用规范疗程。地方性的支原体耐药监测分析及治疗效果对研究对临床经验用药意义重大。

参考文献

- [1] 伍拓, 汤育新, 吴萍辉, 等. 男性泌尿生殖道支原体感染及药敏分析[J]. 微生物学杂志, 2009, 29(5): 104-106.
- [2] 刘劲. 三类抗菌药物对非淋菌性支原体的药敏试验结果及耐药性文献分析[J]. 海南医学, 2009, 20(2): 80-81.
- [3] 那爱华, 庞晓文. 性病门诊患者泌尿生殖道支原体药敏试验结果分析[J]. 空军总医院学报, 2008, 24(4): 211-213.
- [4] 孙开胜, 李艳, 李从荣, 等. 非淋菌性尿道炎患者支原体感染及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(24): 4036-4037.
- [5] 陈景. 泌尿生殖道支原体感染和耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(17): 1833-1834.
- [6] 马寒, 陆春, 朱国兴, 等. 解脲脲原体 124 株对抗菌药物最小抑菌浓度测定[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(3): 162-163.
- [7] 冯华荣, 张培东. 非淋菌性泌尿生殖道感染 701 例支原体感染及药敏分析[J]. 广西医学, 2010, 32(10): 1277-1279.
- [8] 张莉, 张胜梅, 孙颖, 等. 非淋菌性尿道炎(宫颈)炎 283 例解脲脲原体药敏分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(8): 455.
- [9] 褚小玲, 孙立元, 朱英, 等. 急性泌尿生殖道症状患者支原体感染及抗生素的选择[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(2): 115-116.
- [10] Papadogeorgakis H, Pittaras TE, Papaparaskevas J, et al. Chlamydia trachomatis serovar distribution and neisseria gonorrhoeae coinfection in male patients with urethritis in Greece [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(6): 2231-2234.
- [11] Khadra A, Fletcher P, Luzzi G, et al. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis [J]. BJU Int, 2006, 97(5): 1043-1046.
- [12] 林文龙, 吴小娥, 林再菊, 等. 男性不育患者精液解脲支原体和沙眼衣原体检测的意义[J]. 浙江医学, 2008, 30(6): 652-654.

(收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-09-25)