

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 07. 007

抗环瓜氨酸肽抗体定量检测与类风湿关节炎早期诊断的相关性研究^{*}

钟国权, 曾泽霞

(广东省河源市源城区人民医院检验科 517000)

摘要:目的 探讨抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)定量检测与类风湿关节炎(RA)早期诊断的相关性。
方法 采用日立 7600 全自动生化分析仪应用乳胶增强免疫比浊法对 82 例病程≤1.5 年的 RA 患者及 53 例非 RA 患者的血清抗 CCP 抗体水平进行检测,同时检测类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、抗链球菌溶血素 O (ASO)血清水平并进行比较。**结果** 抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 血清水平在 RA 组的敏感度分别为 68.3%、59.8%、69.5%、12.2%,特异度分别为 92.5%、79.2%、57.2%、84.9%,抗 CCP 抗体的敏感度与 RF、CRP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),特异度明显高于 RF 和 CRP;对抗 CCP 抗体阳性而 RF 阴性患者进行为期 3~6 个月的动态观察,结果显示,其中 43.5% 的患者 RF 血清水平由阴性转为阳性。血清中抗 CCP 抗体水平较 RF 先期升高,血清抗 CCP 抗体水平检测对早期 RA 的诊断有非常高的特异度,并且可反映 RA 病情活动与否,有助于判断预后。**结论** 抗 CCP 抗体血清水平检测对 RA 的诊断具有较高的敏感度和特异度,具有早期诊断价值;同时检测抗 CCP 抗体、RF、CRP 血清水平对 RA 的诊断、鉴别诊断、预后观察均有一定临床意义,而 ASO 对 RA 的诊断意义不大。

关键词:抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; 类风湿关节炎; 早期诊断; C 反应蛋白
中图法分类号:R446.1;R684.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)07-0888-03

Correlation between quantitative determination of anti CCP and early diagnosis of rheumatoid arthritis^{*}

ZHONG Guoquan, ZENG Zexia

(Department of Clinical Laboratory, Yuancheng People's Hospital, Heyuan, Guangdong 517000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between quantitative determination of anti-cyclocyclic citrullinated peptide (CCP) and early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Serum anti-CCP levels were measured by Hitachi 7600 (latex-enhanced immunoturbidimetry) in 82 RA patients with a course of less than 1.5 years and 53 non-RA patients. Serum levels of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP) and anti-streptolysin O (ASO) were measured and compared. **Results** The sensitivity of anti-CCP, RF, CRP and ASO were 68.3%, 59.8%, 69.5% and 12.2% respectively in RA group, and the specificity were 92.5%, 79.2%, 57.2% and 84.9% respectively. There was no significant difference between anti-CCP, RF and CRP ($P>0.05$). The specificity of anti-CCP was significantly higher than that of RF and CRP. A 3–6 month dynamic observation on the patients with anti-CCP positive and RF negative showed that the RF serum levels of 43.5% patients changed from negative to positive. Anti-CCP in serum appeared earlier than RF. Detection of anti-CCP in serum had very high specificity for early RA diagnosis, and could reflect the activity of RA, which was helpful to judge the prognosis of RA. **Conclusion** The detection of anti-CCP serum level has high sensitivity and specificity in the diagnosis of RA, and it is valuable for early diagnosis. The detection of anti-CCP, RF and CRP serum level has certain clinical significance in the diagnosis, differential diagnosis and prognosis observation of RA. ASO has little significance in the diagnosis of RA.

Key words: anti cyclic citrullinated peptide; rheumatoid factor; rheumatoid arthritis; early diagnosis; C-reactive protein

类风湿关节炎(RA)是病因未明,主要以慢性滑膜炎为临床表现的系统性疾病,可引起关节畸形甚至功能丧失,全球约有 1% 的人患有此病^[1]。有研究显示,我国 RA 发病率为 0.32%~0.40%,RA 初期主要

表现为关节疼痛、僵直及肿胀等症状,常用临床实验室检测指标有类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、抗链球菌溶血素 O(ASO)及红细胞沉降率(ESR)等,其敏感度和特异度均不高^[2],若得不到及

^{*} 基金项目:广东省河源市社会发展科技计划资助项目[河科(2017)65 号]。
作者简介:钟国权,男,副主任技师,主要从事临床生化及分子诊断学方面的研究。

时诊断和治疗,极易发展为不可逆的关节损坏,最终导致骨关节僵直、畸形甚至功能丧失^[3]。早期诊断和及时治疗对判断 RA 病情及预后具有重要意义。国外 1998 年首次报道的抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)检测,在 RA 诊断中具有相对较高的敏感度和特异度,可作为诊断 RA 新的血清标志物^[4]。抗 CCP 抗体是以 IgG 为主的环状聚丝蛋白的多肽段抗体,是目前最有望成为用于 RA 早期诊断的自身抗体^[5-6]。本研究通过综合分析抗 CCP 抗体,并与 RF、CRP、ASO 等相关检测指标进行比较,探讨抗 CCP 抗体血清水平检测与 RA 早期诊断的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月至 2018 年 7 月在本院就诊的 82 例病程≤1.5 年的 RA 患者作为 RA 组,其中男 38 例,年龄 17~78 岁;女 44 例,年龄 16~78 岁;入选病例均符合 1987 年美国风湿病协会(ACR)修订的 RA 分类诊断标准。非 RA 组 53 例,来自同期在本院就诊的非 RA 患者,其中男 24 例,年龄 16~72 岁;女 29 例,年龄 14~75 岁;主要疾病有系统性红斑狼疮 18 例,狼疮性肾炎 2 例,干燥综合征 8 例,强直性脊椎炎 6 例,皮炎 7 例,结缔组织病 3 例,甲状腺自身免疫性疾病 4 例,自身免疫性溶血性贫血 5 例。

1.2 方法 所有受试者均抽取静脉血 3 mL,分离血清,肉眼观察无明显脂血,无溶血,所有检测项目均在采血后 3 h 内检测完毕。采用日立 7600 全自动生化分析仪对抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 进行定量测定。抗 CCP 抗体定量检测采用乳胶增强免疫比浊法,试剂由上海美康生物股份有限公司提供;RF、CRP、ASO 定量检测采用乳胶增强免疫比浊法,试剂由广州科方生物技术股份有限公司提供。所有检测均严格按照仪器及试剂操作说明书进行。阳性判断标准:抗 CCP 抗体>45 U/mL、RF>30 U/L、CRP>5 mg/L、ASO>200 U/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 检测结果比较 见表 1。RA 组抗 CCP 抗体、RF、CRP 水平明显高于非 RA 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间 ASO 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	抗 CCP 抗体(U/mL)	RF(U/L)	CRP(mg/L) ASO(U/L)
RA 组	82	92.0±60.8	53.0±23.7	23.0±19.4 263.0±103.0
非 RA 组	53	52.0±22.7	38.0±12.5	8.0±5.9 233.0±78.2

2.2 抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 检测诊断 RA 的敏感度与特异度比较 见表 2。抗 CCP 抗体诊断 RA 的敏感度和特异度分别为 68.3%、92.5%;RF、CRP、ASO 诊断 RA 的敏感度和特异度分别为 59.8%、69.5%、12.2%和 79.2%、57.2%、84.9%。由表 2 可以看出,抗 CCP 抗体的敏感度与 RF、CRP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),其特异度明显高于 RF 和 CRP,差异有统计学意义($P<0.05$),而 RA 组与非 RA 组 ASO(+)人员分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 检测敏感度与特异度比较(%)				
项目	RA 组 (<i>n</i> =82)	非 RA 组 (<i>n</i> =53)	敏感度 (%)	特异度 (%)
抗 CCP 抗体(+)	56	4	68.3	92.5
RF(+)	49	11	59.8	79.2
CRP(+)	57	24	69.5	57.2
ASO(+)	10	8	12.2	84.9

注:(+)表示阳性

2.3 抗 CCP 抗体和 RF 阳性、阴性结果 在最终确诊的 82 例 RA 患者中有 23 例在首次检测时抗 CCP 抗体阳性而 RF 阴性,对其进行为期 3~6 个月的动态监测,其中 10 例(43.5%)患者 RF 血清水平由阴性转为阳性。

3 讨论

抗 CCP 抗体是由患者 B 淋巴细胞分泌的,其他疾病患者和健康人群 B 淋巴细胞基本不分泌或微量分泌的一种高特异性自身抗体^[7-8]。RA 是一种以关节滑膜炎为特征,并以多发性关节炎为主要临床表现,进而导致关节畸形甚至功能障碍的常见致残率高的自身免疫性疾病,目前没有特殊的治疗方法,早期诊断至关重要。但是,之前的诊断均依据 1987 年 ACR 修订的 RA 分类诊断标准,其中最常用的实验室诊断指标是血清中的 RF。但 RF 容易受某些抗原、抗体物质的干扰,容易出现假阳性,且敏感度和特异度均不高,从而限制了它在 RA 中的诊断应用价值。近几年来,随着人们对抗 CCP 抗体研究的不断深入,2010 年欧洲抗风湿联盟和 ACR 共同提出了新的 RA 分类标准,并对 1987 年 ACR 的分类标准进行了改进及优化,强调抗 CCP 抗体及 RF 在 RA 诊断中的意义,并确定抗 CCP 抗体为第 2 项血清学指标。近年来,随着对抗 CCP 抗体的深入研究,其对 RA 诊断的敏感度逐渐提升,是提高其诊断率的关键。目前,越来越多的厂商研发出纯度更高的第 2 代 CCP 作为抗原物质,明显增加了与抗 CCP 抗体的结合率。抗 CCP 抗体诊断 RA 的研究目标是提高其敏感度,杨玉芹等^[9]研究显示,抗 CCP 抗体、RF 对 RA 的敏感度分别为 76.5%、80.3%,特异度分别为 95.4%、78.0%,

二者联合检测可明显提高其敏感度和特异度。根据国内研究报道,分析早期 RA 患者血清抗 CCP 抗体水平与其他实验室指标的关系发现,抗 CCP 抗体阳性的 RA 患者,CRP 及 ESR 均明显高于抗 CCP 抗体阴性的 RA 患者,抗 CCP 抗体和 RF 2 项指标均为阳性的 RA 患者,其血清抗 CCP 抗体水平明显高于抗 CCP 抗体单项阳性的 RA 患者^[10];同时,抗 CCP 抗体血清水平较高的患者,其 RF 水平也常较高,由此提示抗 CCP 抗体可作为监测病情变化及预后的指标。

本研究对 2015 年 3 月至 2018 年 7 月在本院就诊的 82 例 RA 患者及 53 例非 RA 患者进行了血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 水平检测及比较,结果显示,抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 血清水平在 RA 组的敏感度分别为 68.3%、59.8%、69.5%、12.2%,特异度分别为 92.5%、79.2%、57.2%、84.9%,抗 CCP 抗体的敏感度与 RF、CRP 比较接近,但其特异度明显高于 RF 和 CRP;并对抗 CCP 抗体阳性而 RF 阴性患者进行了为期 3~6 个月的动态观察,结果显示,其中 10 例(43.5%)患者 RF 血清水平由阴性转为阳性。血清抗 CCP 抗体较 RF 先期升高,因此,血清抗 CCP 抗体水平检测对早期 RA 的诊断有非常高的特异度,具有早期诊断价值,且有助于判断预后;同时检测抗 CCP 抗体、RF、CRP 血清水平对 RA 的诊断、鉴别诊断、预后观察均具有一定临床意义。ASO 对 RA 的诊断意义不大,联合检测可作为了解 RA 患者是否为链球菌感染的重要指标。

参考文献

[1] ATEŞ A, KARAASLAN Y, AKSARAY S. Predictive value

(上接第 887 页)

参考文献

[1] 王安杰,杨瑞英.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术应用垂体后叶素的效果[J].中国妇幼保健,2015,30(5):798-800.
[2] 罗维,彭彬,李艳.腹腔镜子宫肌瘤切除术中垂体后叶素的应用价值[J].重庆医学,2011,40(21):2146-2147.
[3] 宋铁鹰,马朋羽,高国华,等.不同剂量乌拉地尔预防垂体后叶素诱发腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者心血管反应的效果[J].中华麻醉学杂志,2011,31(7):792-794.
[4] 刘朝文,梅杨,李有长,等.不同剂量尼卡地平预防垂体后叶素诱发腹腔镜下子宫肌瘤切除术患者心血管不良反应的效果[J].临床麻醉学杂志,2015,31(11):1061-1064.
[5] 赵国胜,赵恩慈.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术中联合应用垂体后叶素与催产素对循环系统的影响[J].临床麻醉学杂志,2012,28(5):485-487.
[6] KONGNYUY EJ, VAN DEN BROEK N, WIYSONGE C S. A systematic review of randomized controlled trials to reduce hemorrhage during myomectomy for uterine fibroids[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2008, 100(1): 4-9.
[7] 王海霞,陈丽,李红伟,等.尼卡地平对垂体后叶素所致心

of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(4): 499-504.
[2] 陈文彬,藩祥林. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:16-19.
[3] 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.
[4] SCHELLEKENS G A, DE JONG B A, VAN DEN HOOGEN F H, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. J Clin Invest, 1998, 101(1): 273-281.
[5] 崔琢,李季青.抗 CCP 抗体检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J].实用医学杂志,2010,26(3):482-483.
[6] 王玉俊,陈洁,万年红.抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎早期诊断的应用研究[J].检验医学,2011,26(7):440-443.
[7] 王勇,方勇飞,钟兵.类风湿关节炎诊断中抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子的意义[J].中国临床康复,2004,8(9):1616-1617.
[8] BERGLIN E, PADYUKOV L, SUNDIN U, et al. A combination of autoanti-bodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 I0C0S anti-gens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(4): 303-308.
[9] 杨玉芹,张迎梅.类风湿关节炎患者抗环瓜氨酸肽抗体检测的临床意义[J].检验医学与临床,2008,5(6):343-346.
[10] 韩文明,魔燕.抗 CCP 抗体检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(16):2018-2019.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2018-12-08)

血管反应的效果观察[J].中国药物与临床,2014,14(10):1434-1436.
[8] DESCHAMPS A, KRISHNAMURTHY S. Absence of pulse and blood pressure following vasopressin injection for myomectomy[J]. Can J Anaesth, 2005, 52(5): 552-553.
[9] 刘佳.乌拉地尔预防全麻拔管期不良反应的临床观察[J].临床麻醉学杂志,2010,26(1):76-77.
[10] YILDIZ Y, SALIHOGLU E, CELIK S, et al. The effect of postoperative positive end-expiratory pressure on postoperative bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting[J]. Arch Med Sci, 2014, 10(5): 933-940.
[11] 李洪,卢来春,刘桥义,等.艾司洛尔与尼卡地平联合使用对全麻诱导插管时循环的稳定作用[J].重庆医学,2001,30(6):495-496.
[12] 郭晓光,韩传宝,钱燕宁.佩尔地平对垂体后叶素诱发腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者心血管反应的效果[J].临床麻醉学杂志,2013,29(5):432-434.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2018-12-04)