

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.016

抗氨基甲酰化蛋白抗体对类风湿关节炎诊断价值的 Meta 分析

陈飞宇¹, 刘春永², 张 萍³, 王 蓉¹, 李双华⁴

1. 广东省广州市花都区人民医院医学检验科, 广东广州 510800; 2. 广东药科大学附属第一医院检验科, 广东广州 510030; 3. 广东省广州市中西医结合医院检验科, 广东广州 510800; 4. 南方医科大学珠江医院肝胆一科, 广东广州 510282

摘要:目的 采用 Meta 分析方法综合评价抗氨基甲酰化蛋白(CarP)抗体诊断类风湿关节炎(RA)的效果。方法 通过检索 Pubmed、万方、维普、CNKI 4 个数据库, 获得有价值的 CarP 抗体诊断 RA 的文献, 直接或间接提取真阳性数(TP)、假阳性数(NP)、假阴性数(FN)、真阴性数(TN); 采用 Revman 5.3、Meta-Disc 1.4、Stata 14.0 软件进行诊断试验 Meta 分析, 采用加权法、非加权法及稳健法分别拟合筛查方法的受试者工作特征(ROC)曲线。采用 QUADAS-2 的方法学质量评价体系进行总结。结果 血清 CarP 抗体诊断 RA 灵敏度为 0.43、特异度为 0.92, 阳性似然比为 6.07, 阴性似然比为 0.65, AUC 为 9.43。结论 CarP 抗体对 RA 具有中等的诊断价值, 特异度较高, 但对 RA 诊断的灵敏度较低。

关键词:抗氨基甲酰化蛋白抗体; 类风湿关节炎; Meta 分析

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)01-0062-04

Meta analysis of anti-carbamylated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritisCHEN Feiyu¹, LIU Chunyong², ZHANG Ping³, WANG Rong¹, LI Shuanghua⁴

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Huadu District, Guangzhou, Guangdong 510800, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of School of Clinical Medicine of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510030, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Integrated Chinese and Western Hospital, Guangzhou, Guangdong 510800, China; 4. the First Department of Liver and Gall Bladder, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China

Abstract: Objective Meta-analysis of diagnostic test was used to evaluate the effect of anti-carbamoylated protein antibody (anti-Carp antibody) in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** By searching Pubmed, Wanfang, Weipu, CNKI databases, valuable anti-Carp antibody diagnostic RA literatures were obtained. True positive number (TP), false positive number (NP), false negative number (FN), true negative number (TN) were extracted directly or indirectly, and Revman 5.3, Meta-Disc 1.4, Stata 14.0 were used for Meta-analysis of diagnostic test, and weighted, non-weighted and soundness methods were used to fit the receiver operating characteristic curve (ROC curve) of screening method. Methodological quality evaluation of QUADAS-2 was summarized. **Results** The sensitivity of serum CarP antibody to RA was 0.43, the specificity was 0.92, the positive likelihood ratio was 6.07, the negative likelihood ratio was 0.65, and the AUC value of ROC was 9.43. **Conclusion** CarP antibody has medium diagnostic value for RA, high specificity, low sensitivity for RA diagnosis.

Key words: anti-carbamylated protein antibody; rheumatoid arthritis; Meta analysis

类风湿关节炎(RA)是一种病因未明的、以炎症滑膜炎为主的慢性系统性疾病,是存在于手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎,常伴有关节外器官受累及血清类风湿因子阳性,可以导致关节畸形及功能丧失。RA在全世界约 0.8% 的成人中普遍存在,如果不治疗,20%~30% 的 RA 患者关节功能会

在随后的 3 年内出现严重衰退,甚至永久性残疾^[1]。在过去 10 年里,RA 患者的治疗效果已得到明显改善,治疗重点转移到早期干预,积极治疗,以抑制炎症和防止进一步的关节损伤。RA 晚期、重症或长期卧床患者,因合并感染,消化道出血,心、肺或肾病变等可危及患者生命,其特征是血清中可检出多种自身抗

体。目前,发现一种与 RA 相关的新的自身抗体——抗氨基甲酰化蛋白(CarP)抗体^[2]。已有报道表明 RA 及 RA 疾病前期患者血清中可以检测出 CarP 抗体^[3],且该抗体与疾病的进展具有较强的关联性。由于国内对 CarP 抗体研究报道较少,本研究借助 Meta 分析的方法,对 CarP 抗体诊断 RA 的效果进行分析,以获得综合特异度及灵敏度,用于评价该指标的诊断效果。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 本研究的所有数据均来自 Pubmed、万方、维普、CNKI 4 个数据库,检索的开始日期为数据库创建时间。筛选的关键词或者主题词包括:RA、CarP 抗体等。两位研究人员分别独立地评价文章,筛选标题和摘要,使用 Note Express 软件删除不同数据库之间的重复文献。对于研究人员持有不同观点的文献研究,通过讨论解决。

1.2 纳入标准与排除标准 (1)纳入标准:①有灵敏度与特异度结果,或者能够被计算出来;②样本大于 30 例,并且具有代表性;③RA 的判定按照 1987 年美国风湿病协会(ARA)修订的 RA 标准;④必须从文献中完整提取四格表;⑤选取 CarP 抗体对 RA 诊断价值的研究论文。排除标准:①研究 CarP 的动物实验、细胞实验;②CarP 对 RA 相关治疗性研究;③样本量不足 30 例的研究;④数据不全;⑤病例的选择与分组没有使用随机数字表法分组;⑥无法提取完整四格表数据。调查人员独立阅读标题和摘要,随后进行全文审查,对不满足上述标准或者条件不清楚的文献,予以剔除。

1.3 数据提取与质量评价 提取信息为:论文年份、国家或地区、患者样本大小、年龄构成、性别比例等;论文中的重要数据如 CarP 的诊断特异度、灵敏度、阳性预测值和阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比、受试者工作特征(ROC)曲线、诊断比值比(DOR)、ROC 曲线下面积(SAUC)。一位研究人员独立进行研究数据的整理,输入 RevMan 5.3、Meta-Disc1.4 和 Stata14.0 软件。两位研究人员独立地进行数据录入

复查,评估纳入 Meta 分析研究的论文质量,评价标准为诊断性研究的 QUADAS-2 质量评价体系^[4]。

1.4 统计学处理 Meta 分析采用软件 Revman 5.3、Meta-Disc 1.4、Stata 14.0 完成。分析的主要数据为特异度、灵敏度、阳性预测值和阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比、ROC、DOR、SAUC 等。在研究没有统计学异质性($P>0.10, I^2<50\%$)的情况下,Meta 分析使用固定效应模型(FEM)。如果有统计学异质性,使用随机效应模型(REM)。采用 χ^2 检验来判断各研究之间的异质性, I^2 判断研究之间异质性的 大小和显著情况。 $I^2>50\%$ 为有显著的异质性; I^2 介于 25%~50% 为中等的异质性; I^2 值<25% 为较低的异质性。结果均以 95% 置信区间(CI)表示。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本信息 通过检索 Pubmed、万方、维普、CNKI 数据库,初筛获得 134 篇文献。经过 Note Express 软件查重,排除 29 篇,剩余 105 篇。阅读题目、摘要、全文,按纳入标准、排除标准进行筛选,排除不合格文献 99 篇,共纳入 6 篇文献,文献筛选过程及结果见图 1。文献分析尚未发现有 CarP 抗体诊断 RA 的 Meta 分析的中文文献报道。时间为 1990—2018 年,英文文献 6 篇。纳入研究对象中 RA 患者 3 618 例,对照组患者 1 223 例。纳入研究的文献基本信息见表 1。

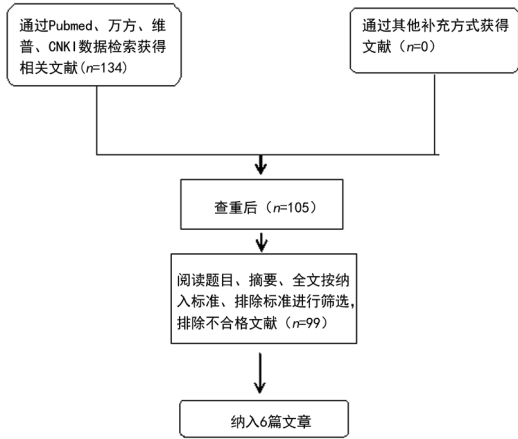


图 1 文献筛选及流程图

表 1 CarP 抗体在 RA 诊断中价值的 6 项研究数据

姓名	发表时间 (年)	年龄 (min~max,岁)	男女比例 (n/n)	病例组(n)	对照组(n)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	TP	FP	FN	TN
SHI 等 ^[5]	2015	—	—	2 044	42	44.0	88.9	899	5	1 145	37
GAN 等 ^[6]	2015	—	—	83	82	26.7	93.9	22	5	61	77
CRISTINA 等 ^[7]	2017	63.0~75.0	51/49	530	532	41.9	87.0	222	69	308	463
SHI 等 ^[8]	2011	—	—	557	305	44.9	97.0	250	9	307	296
CHALLENGER 等 ^[9]	2015	51.0~63.0	3/7	212	65	38.2	95.4	81	3	131	62
BRINK 等 ^[10]	2015	50.5~63.5	3/7	192	197	42.2	96.4	81	7	111	190

注:TP 为真阳性数;FP 为假阳性数;FN 为假阴性数;TN 为真阴性数;—为无数据。

2.2 文献质量评价 两位研究人员独立地进行数据录入复查,评估纳入 Meta 分析研究的论文质量,评价标准为诊断性研究 QUADAS-2 质量评价体系^[4],分析过程与各项标准均按照 QUADAS-2 手册进行,结果见图 2。对诊断性研究的质量评价采用 QUADAS-2 的方法学质量评价总结见图 3。

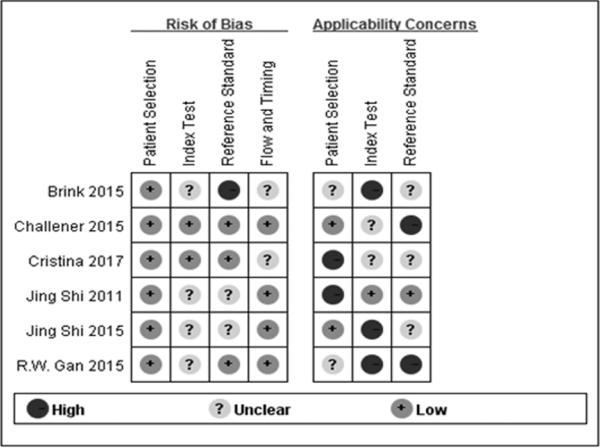


图 2 根据诊断性研究的 QUADAS-2 质量评价体系对纳入研究的评价结果

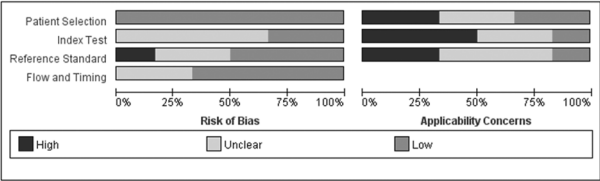


图 3 采用 QUADAS-2 的方法学质量评价总结

2.3 Meta 分析结果 研究共纳入 6 篇文献,提供了完整的数据。CarP 抗体的诊断准确性试验是研究的重点。关于 CarP 抗体诊断灵敏度和特异度的森林图见图 4、5。血清 CarP 抗体诊断的阳性似然比和阴性似然比森林图见图 6、7。评价 RA,血清 CarP 抗体诊断 DOR 森林图见图 8。血清 CarP 抗体诊断 RA 灵敏度为 0.43(95% CI 为 0.41~0.45)、特异度为 0.92(95% CI 为 0.90~0.93),阳性似然比为 6.07(95% CI 为 3.08~11.97),血清阴性似然比为 0.65(95% CI 为 0.59~0.71),ROC 的 AUC 值为 9.43(95% CI 为 4.54~19.59),分析结果显示血清 CarP 抗体有比较高的特异度、灵敏度。此外,血清 CarP 抗体 AUC 比较大,RA 诊断的准确性较高。

2.4 异质性分析 根据 3 种判断阈值效应的方法可以得出:ROC 森林图显示灵敏度增加的同时,特异度并不降低,二者呈非负相关关系;每个研究的精确估计量在 ROC 平面图分布不呈典型的“肩臂”状;灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关分析显示,本次研究的 $SE(Q^*)$ 相关系数为 0.06,本研究所以纳入文献无阈值效应。

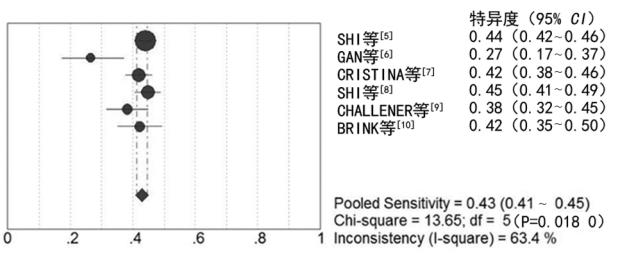


图 4 血清 CarP 抗体对评价 RA 的灵敏度森林图

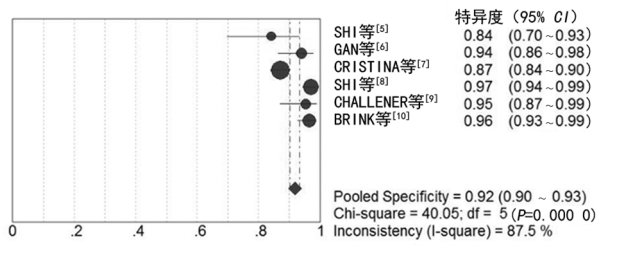


图 5 血清 CarP 抗体对评价 RA 的特异度森林图

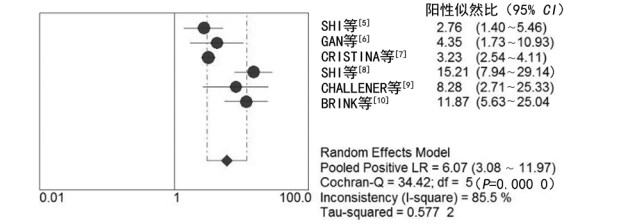


图 6 血清 CarP 抗体对评价 RA 阳性似然比的森林图

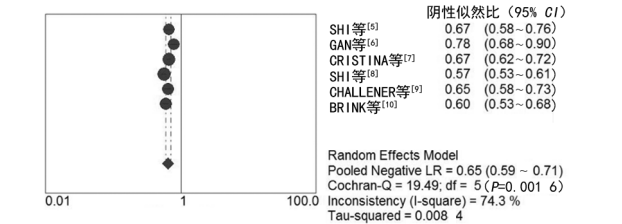


图 7 血清 CarP 抗体对评价 RA 阴性似然比的森林图

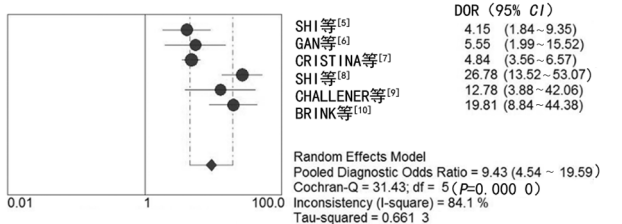


图 8 血清 CarP 抗体对评价 RA 的诊断 DOR 的森林图

3 讨论

RA 可导致功能性残疾,降低生活质量。早期准确治疗干预在防止大规模糜烂的发展中起着重要的作用。目前,抗环瓜氨酸(CCP)抗体和类风湿因子(RF)是 2010 届美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟(欧拉)RA 分类标准中推荐的检测指标,尽管如此,约 1/3 的 RA 患者的 CCP 抗体和 RF 保持血清阴性,因此,临床上迫切需要新的血清学标志物来进一步提高

对 RA 患者的诊断水平。CarP 抗体作为一种新发现的自身抗体指标在 RA 诊断、RA 疾病前期筛查中具有潜在的研究价值和重要的应用前景。

本研究结果显示,血清 CarP 抗体诊断 RA 特异度为 0.92(95% CI 为 0.90~0.93),阳性似然比为 6.07(95% CI 为 3.08~11.97)提示 RA 患者具有 CarP 抗体阳性的可能性高。ROC 的 AUC 为 0.93(95% CI 为 0.89~0.97),表明血清 CarP 抗体水平有助于诊断 RA。

通过分析,CarP 抗体在 RA 中的价值可总结为如下几个方面:(1)CarP 抗体是新发现的生物标志物,需要进一步深入研究来确定其具体的临床应用价值;(2)CarP 抗体在症状发展前出现,提示可用于早期诊断或改善患者预后;(3)CarP 抗体在 RA 发病机制方面的免疫学功能值得进一步研究;(4)有必要对 CarP 抗体在不同疾病患者血清中的阳性率进行探讨。

本次 Meta 分析也有一定局限性:(1)文献检索时未检索灰色文献数据库及论文数据库,且只纳入了中英文文献,所以不可避免地存在出版偏倚和其他类型的偏倚。(2)由于纳入的研究数量少,不能进一步分析其他影响异质性的因素,如临床表现、病情活动等。(3)目前的研究多为病例对照研究,需要大样本的前瞻性研究来进一步证实 CarP 抗体对 RA 的价值。(4)在目前的研究中,研究对象多为白种人,只有一项研究涉及亚洲人,在研究的人群中没有非洲人,不同人种、不同地域的 RA 患者的 CarP 抗体表达情况需要进一步证实。

综上所述,CarP 抗体对 RA 具有中等的诊断价值,特异度较高,但对 RA 诊断的灵敏度较低。

参考文献

[1] YEE A, WEBB T, SEAMAN A, et al. Anti-CarP antibodies as promising marker to measure joint damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Immunol Res, 2015, 61(1/2): 24-30.

[2] SHI J, VAN DE STADT L A, LEVARHT E W, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in ar-

thralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4): 911-915.

[3] JIANG X, TROUW L A, VAN WESEMAEL T J, et al. Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(10): 1761-1768.

[4] SHI J, KNEVEL R, SUWANNALAI P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(42): 17372-17377.

[5] SHI J, VAN STEENBERGEN H W, VAN NIES J A, et al. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 24(17): 339-342.

[6] GAN R W, TROUW L A, SHI J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis[J]. J Rheumatol, 2015, 42(4): 572-579.

[7] CRISTINA R, LAURA N. Value of measuring anti-carbamylated protein antibodies for classification on early arthritis patients[J]. Sci Rep, 2017, 7: 12023.

[8] SHI J, VAN DE STADT L A. Anticarbamylated protein antibodies (anti-CarP) are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4): 911-915.

[9] CHALLENGER G J, JONES J D, PELZEK A J, et al. Anti-carbamylated protein antibody levels correlate with anti-citrullinated vimentin antibody levels in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2015, 43(2): 273-281.

[10] BRINK M, VERHEUL M K, RONNELID J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 25.

(收稿日期:2019-05-21 修回日期:2019-08-22)