

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 02. 016

RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA 及 CRP 联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用价值

徐士荣,徐 骏,徐红珍,王 露

江苏省泰州市第二人民医院检验科,江苏泰州 225500

摘 要:目的 探究类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)及 C 反应蛋白(CRP)联合检测用于类风湿关节炎(RA)的诊断价值。方法 选择 2016 年 12 月至 2019 年 1 月于该院住院治疗的 65 例 RA 患者及 62 例非 RA 的自身免疫性疾病患者作为研究对象,测定两组患者 RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA 及 CRP 水平,比较两组患者各项指标阳性表达情况,分析各项指标单项或联合检测的诊断效能。结果 RA 组患者 RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA、CRP 阳性率均明显高于非 RA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);抗 AKA、抗 CCP 抗体对 RA 的诊断特异度高于 RF、CRP,RF 对 RA 的诊断特异度高于 CRP,差异均有统计学意义($P<0.05$);RF 联合 CRP、抗 CCP 抗体联合抗 AKA、抗 CCP 抗体联合 CRP、抗 AKA 联合 CRP 及 3 项指标联合、4 项指标联合诊断的灵敏度明显高于单项指标检测;联合检测中,抗 CCP 抗体+抗 AKA 诊断的特异度及准确度最高;4 项指标联合诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为 92.31%、40.32%、66.93%、61.86%、83.33%。结论 RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA 及 CRP 对 RA 具有一定的诊断价值,4 项指标联合检测可提高灵敏度及特异度,可提高 RA 的早期诊断效能。

关键词:类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗角蛋白抗体; C 反应蛋白; 类风湿关节炎

中图法分类号:R446.6;R593.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)02-0199-03

Value of combined detection of RF,anti-CCP antibody,anti-AKA with CRP in the diagnosis of rheumatoid arthritis

XU Shirong,XU Jun,XU Hongzhen,WANG Lu

Department of Clinical Laboratory,Second People's Hospital of Taizhou,Taizhou,Jiangsu 225500,China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of rheumatoid factor (RF),anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody,anti-keratin (AKA) combined with C-reactive protein (CRP) for rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 65 RA patients (RA group) and 62 patients with the other autoimmune diseases (non-RA group) who were hospitalized in the hospital from December 2016 to January 2019 were enrolled as subjects. RF,anti-CCP antibody,anti-AKA and CRP in the two groups of patients were measured. The positive expression rates of each index were compared between the two groups of patients. The diagnostic value of each index detected alone or their combination detection was analyzed. **Results** The positive rates of RF,anti-CCP,anti-AKA and CRP in RA group were significantly higher than those in non-RA group ($P<0.05$). The specificity of anti-AKA and anti-CCP antibody for RA was higher than that of RF and CRP in diagnosis of RA ($P<0.05$). The diagnostic specificity of RF was higher than that of CRP ($P<0.05$). The detection sensitivity of RF combined CRP,anti-CCP antibody combined anti-AKA,anti-CCP antibody combined CRP,anti-AKA combined CRP and the combination of the three indexes,the combination of the four indexes were significantly higher than the indicator detected alone. Anti-CCP antibody combined with anti-AKA had the highest diagnostic specificity and accuracy. The sensitivity,specificity,accuracy,positive predictive value and negative predictive value of combination diagnosis were 92.31%,40.32%,66.93%,61.86%,and 83.33%,respectively. **Conclusion** There is certain diagnostic value of RF,anti-CCP antibody,anti-AKA and CRP for RA. Combination detection with the 4 indexes can improve sensitivity and specificity,and improve the early diagnosis efficiency for RA patients.

Key words: rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; anti-keratin; C-reactive protein; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种累及周围关节的自身免疫性疾病,以受累关节疼痛肿胀、功能下降为主要临床表现^[1]。RA起病缓慢,但病变呈持续、反复发作趋势,可降低患者劳动力,严重受累者可致残,严重影响患者的身心健康。目前临床上对RA主要通过临床表现、影像学检查及血清学抗体检查进行诊断,近年来,自身抗体及抗原检测为RA的快速早期诊断提供了重要依据^[2]。类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)及C反应蛋白(CRP)均为临床较为常见的血清学指标,目前也有诸多研究证实这些指标与RA的活动度相关,对RA的诊断及病情评价有一定诊断价值^[3-4],但这些指标联合检测应用于临床的价值仍需大样本验证。本研究主要分析RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP单项及多项联合检测用于RA诊断的价值,旨在为RA的早期诊断方法选择提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年12月至2019年1月于本院住院治疗的65例RA患者作为RA组,所有患者均符合美国风湿病学会制定的RA诊断标准^[5],排除其他风湿性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、心脑血管疾病及全身性感染者。RA组男7例,女58例;年龄19~69岁,中位年龄55岁。另选择同期于本院就诊的62例其他自身免疫性疾病患者作为非RA组,男10例,女52例;年龄22~70岁,中位年龄54岁;骨关节炎22例,干燥综合征30例,结缔组织病10例。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有受试者入院后均采集空腹外周静脉血5 mL,促凝后静置,以3 500 r/min离心5 min,取上清液分离血清确定标本无溶血后备用。

1.2.2 血清RF、CRP测定 采用免疫速率散射比浊法进行血清RF、CRP测定,检测仪器为Siemens BNII全自动特定蛋白分析仪,试剂盒为Siemens公司提供的仪器配套试剂,实验操作严格按照试剂盒说明书执行。RF>15.9 U/mL判定为阳性,CRP>10 mg/L判定为阳性。

1.2.3 抗CCP抗体检测 采用电化学发光法检测抗CCP抗体,仪器为罗氏Cobas e601化学发光仪,试剂盒为罗氏公司提供的仪器配套试剂,实验操作严格按照说明书执行。抗CCP抗体>17 U/mL判定为阳性。

1.2.4 抗AKA检测 采用间接免疫荧光法检测抗AKA,试剂盒购自江苏浩欧博生物医药有限公司,于荧光显微镜下观察,当大鼠食管组织的角质层上层观察到连续线性且分层的特征性荧光表现即判定为阳性。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析处理,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较;以临床诊断确诊结果作为金标准,计算各指标诊断RA的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值;以4项指标均为阳性为串联诊断

阳性,其中1项指标阳性为并联诊断阳性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP阳性情况比较 见表1。RA组患者RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP阳性率均明显高于非RA组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 两组患者RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP阳性情况比较[n(%)]

组别	n	RF	抗CCP抗体	抗AKA	CRP
RA组	65	46(70.77)	44(67.69)	53(81.54)	54(83.08)
非RA组	62	13(20.96)	4(6.45)	5(8.06)	30(48.39)
χ^2		31.640	48.049	66.110	15.538
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP对RA的诊断效能比较 见表2。各项指标诊断RA的灵敏度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);抗AKA、抗CCP抗体对RA的诊断特异度高于RF、CRP,RF对RA的诊断特异度高于CRP,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP对RA的诊断效能比较(%)

项目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
RF	70.76	79.03	76.38	80.70	72.85
抗CCP抗体	67.69	93.54	80.31	91.67	73.42
抗AKA	81.54	91.93	86.61	91.38	82.61
CRP	83.07	51.61	67.71	64.28	74.42

2.3 RF、抗CCP抗体、抗AKA、CRP联合检测对RA的诊断效能分析 见表3。RF联合CRP、抗CCP抗体联合抗AKA、抗CCP抗体联合CRP、抗AKA联合CRP及3项联合、4项联合的诊断灵敏度均明显高于单项指标;联合检测中,抗CCP抗体+抗AKA诊断特异度及准确度最高。

表3 各项指标联合检测对RA的诊断效能分析(%)

项目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
RF+抗CCP抗体	81.54	69.35	73.22	72.46	74.13
RF+抗AKA	84.61	74.19	79.53	77.46	82.14
RF+CRP	86.15	45.16	66.14	62.22	75.67
抗CCP抗体+抗AKA	87.69	80.65	84.25	82.60	86.21
抗CCP抗体+CRP	89.23	46.47	68.50	63.74	80.56
抗AKA+CRP	92.31	46.77	70.08	64.52	85.29
RF+抗CCP+抗AKA	90.77	67.74	79.53	74.68	87.50
RF+抗CCP+CRP	92.31	48.39	70.87	65.22	85.71
抗CCP+抗AKA+CRP	92.31	46.77	70.01	64.52	85.29
RF+抗CCP+抗AKA+CRP	92.31	40.32	66.93	61.86	83.33

3 讨论

RA起病隐匿,可累及关节、皮肤、肌肉、消化系统、泌尿系统及神经系统等,以关节滑膜炎及外周关节受累最为严重。未进行有效控制的RA患者病情

可迁延反复,疾病终末期可出现关节永久性破坏,导致关节畸形或关节功能丧失,严重影响患者生活质量^[6]。有研究证实,RA 早期进行抗风湿药物治疗可有效延缓其不可逆关节损伤,早期诊断 RA 对于提高患者预后及生存质量有重要临床意义^[7]。

RF 是最早用于 RA 诊断的血清学指标,既往报道其诊断阳性率高达 80.00% 以上,但因 RF 也可在其他结缔组织疾病、感染性疾病中有所表达,其诊断特异度欠佳,在 RA 的诊断中受到一定限制^[8]。本研究中 RA 患者 RF 阳性率为 70.77%,与其他 4 项指标比较无明显差异,但特异度为 79.03%,明显低于抗 CCP 抗体、抗 AKA,这一结果与冯念等^[9]报道结果类似。抗 CCP 抗体检测采用电化学发光法,既往有研究报道,抗 CCP 抗体诊断 RA 的特异度达 88.9%~100.0%^[10],本研究中抗 CCP 抗体的诊断特异度为 93.54%,明显高于 RF 及 CRP。抗 AKA 靶抗原为不溶性纤维蛋白,是细胞骨架的重要成分。既往有研究证实,抗 AKA 阳性的受试者几乎均可发展成为典型的 RA,因而抗 AKA 检测在 RA 的早期诊断中有较好的诊断价值^[11]。本研究结果显示,抗 AKA 的诊断灵敏度略高于抗 CCP 抗体,而诊断特异度与抗 CCP 抗体相当,高达 91.93%,由此提示抗 AKA 具有较高的灵敏度和特异度。除上述较为经典的抗体检测指标外,CRP 等急性时相反应蛋白也被证实存在 RA 患者中存在明显升高的现象^[12]。CRP 可在诸多疾病中出现升高,因此其存在较大误诊可能。本研究中 CRP 诊断 RA 的灵敏度与其他指标相当,但特异度较低,为 51.61%,由此提示血清 CRP 检测用于诊断 RA 的效能不佳。

本研究结果显示,RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA、CRP 单项检测诊断 RA 均存在一定误诊及漏诊可能,临床诊断宜结合多项指标进行检测。本研究分别对 RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA、CRP 指标联合诊断的效能进行分析,结果显示,抗 CCP 抗体联合抗 AKA、抗 CCP 抗体联合 CRP、抗 AKA 联合 CRP 及 3 项联合、4 项联合诊断的灵敏度均高于 87.00%,且明显高于单项指标;而特异度及准确度方面,以抗 CCP 抗体+抗 AKA 联合检测最高,而 4 项联合检测诊断的灵敏度高达 92.31%,特异度较低。王波等^[13]的类似研究证实,4 项指标串联联合诊断的特异度提升至 91.2%,并联联合诊断的灵敏度提升至 100.00%;张明等^[14]也证实,这 4 项指标联合诊断有较高的灵敏度,达 98.00%,但特异度仅为 22.00%,本研究与前人研究结论基本相同,诊断效能具体值存在细微差异,其原因可能是因为样本量差异及诊断方法、阳性值定义差异。目前,对于多项指标联合检测诊断的方法尚无统一标准,多项指标联合检测可能难以同时满足高灵敏度及特异度,因此,在临床上可进行各项指标的综合评价,并结合临床特征进行诊断。

综上所述,RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA 及 CRP 对 RA 有一定的诊断价值,但多项指标联合检测可提高灵敏度和特异度,提高 RA 患者的早期诊断效能。

参考文献

- [1] 孙兴,李茹,李玉翠,等.免疫球蛋白 G 型类风湿因子在类风湿关节炎诊断和预后判断中的意义[J].中华风湿病学杂志,2018,22(4):220-221.
- [2] 张思荣,陈艳芝.抗核抗体谱在类风湿性关节炎患者中的检测意义[J].标记免疫分析与临床,2019,11(2):205-207.
- [3] 谷磊.抗环瓜氨酸多肽抗体与类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J].临床输血与检验,2017,19(6):611-613.
- [4] 高学祥,汪六庆.血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 水平联合检测在类风湿性关节炎患者早期诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2018,15(14):2156-2159.
- [5] 吴冬梅,童宗武,朱桂华,等.2010 年欧洲风湿病联盟和美国风湿病学会类风湿关节炎分类标准的敏感性和特异性研究[J].中国全科医学,2012,15(14):1545-1548.
- [6] MCINNES I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2017, 389(10):2328-2337.
- [7] 路峰. DMARDs 早期干预及治疗依从性对类风湿关节炎患者预后的影响[J].解放军预防医学杂志,2018,36(10):30-36.
- [8] VERHEUL M K, BÖHRINGER S, MAM V D, et al. The combination of three autoantibodies, ACPA, RF and anti-CarP antibodies is highly specific for rheumatoid arthritis; implications for very early identification of individuals at risk to develop rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 8(9):18-20.
- [9] 冯念,卢沈华,潘少华.血清类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体联合检测在类风湿性关节炎诊断中的意义[J].中国卫生检验杂志,2018,28(16):93-95.
- [10] 赵万辉,王泽筠,亓琳,等.抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体等多种检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J].检验医学,2017,32(11):975-978.
- [11] 张春兰,易甲其,郑晓芬,等.类风湿关节炎患者免疫球蛋白和血小板参数与病情活动的相关性[J].检验医学与临床,2018,15(8):1207-1210.
- [12] YU Z, KIM S C, VANNI K, et al. Association between inflammation and systolic blood pressure in RA compared to patients without RA[J]. Arthritis Research Therapy, 2018, 20(1):107-111.
- [13] 王波,牛莉莉,常波.联合检测 RF、AKA、抗 CCP 抗体和 CRP 对 RA 的诊断价值[J].中国实验诊断学,2016,20(3):425-428.
- [14] 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性关节炎的临床意义[J].中国临床医学,2011,18(1):38-40.