

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.013

RF、Ig、ANA 与抗 ENA 抗体检测在类风湿关节炎患者诊断及预后分析中的价值

赵婵媛, 闻苗苗[△]

陕西省西安市第五医院检验科, 陕西西安 710082

摘要:目的 探讨类风湿因子(RF)、免疫球蛋白(Ig)、抗核抗体(ANA)、抗可提取性核抗原多肽(ENA)抗体检测在类风湿关节炎(RA)患者诊断及预后中的价值。方法 选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月该院收治的 71 例 RA 患者(RA 组)、55 例非 RA 自身免疫性疾病患者(非 RA 组)为研究对象,并选取 30 例同期体检健康者作为对照组。RA 组患者接受 3 个月的标准治疗,根据疗效分为缓解组($n=45$)、活动组($n=26$)。抽血检测 RA 组患者治疗前后及非 RA 组、对照组入院时血清 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体水平。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体对 RA 诊断及预后评估的价值。结果 RA 组患者血清 RF 阳性率明显高于非 RA 组患者及对照组,而血清 ANA、抗 ENA 抗体阳性率虽高于对照组,但明显低于非 RA 组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);RA 组患者血清 IgA、IgG、IgM 水平明显高于非 RA 组患者及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。缓解组患者血清 RF、ANA、抗 ENA 抗体阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平均明显低于活动组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线显示,RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体联合检测对 RA 诊断及预后评估的价值高于各指标单独检测($P<0.05$)。结论 RF、Ig、ANA 与抗 ENA 抗体检测可用于 RA 的诊断及预后评估,且当上述指标联合检测时诊断及预后评估价值更高。

关键词: 类风湿因子; 免疫球蛋白; 抗核抗体; 抗可提取性核抗原多肽抗体; 类风湿关节炎
中图分类号: R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2021)23-3408-04

The role of RF, Ig, ANA and anti-ENA antibody in the diagnosis, treatment and prognosis of patients with rheumatoid arthritis

ZHAO Chanyuan, WEN Miaomiao[△]

Department of Clinical Laboratory, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710082, China

Abstract: Objective To explore the value of rheumatoid factor (RF), immunoglobulin (Ig), anti-nuclear antibody (ANA), and anti-extractable nuclear antigen polypeptide (anti-ENA) antibody detection in the diagnosis, treatment and prognosis of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The clinical data of 71 RA patients (RA group) and 55 non-RA autoimmune disease patients (non-RA group) from June 2018 and June 2020 were collected retrospectively, and 30 healthy people with normal physical examination during the same period were selected as the control group. Patients in the RA group received 3 months of standardized treatment, and were divided into remission group ($n=45$) and active group ($n=26$) according to the efficacy. Blood was drawn to detect serum levels of RF, IgA, IgG, IgM, ANA and anti-ENA antibody before and after treatment in RA group, non-RA group and control group. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the value of RF, IgA, IgG, IgM, ANA and anti-ENA antibody in the diagnosis and prognosis of RA. **Results** The positive rate of serum RF in the RA group was significantly higher than those of the non-RA group and the control group ($P<0.05$). Although the positive rate of serum ANA and anti-ENA antibody was higher than that of the control group, it was significantly lower than that of the non-RA group ($P<0.05$). The serum IgA, IgG and IgM levels of the RA group were significantly higher than that of the non-RA group and the control group ($P<0.05$). The positive rates of serum RF, ANA and anti-ENA antibody and the levels of IgA, IgG, IgM in the remission group were significantly lower than those in the active group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the value of combined detection of RF, IgA, IgG, IgM, ANA and anti-ENA antibody was higher than the indicators detected separately ($P<0.05$). **Conclusion** The detection of RF, Ig, ANA and anti-ENA antibody can be used in the diagnosis and prognosis evaluation of RA, and

作者简介: 赵婵媛, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 273260454@qq.com。

本文引用格式: 赵婵媛, 闻苗苗. RF、Ig、ANA 与抗 ENA 抗体检测在类风湿关节炎患者诊断及预后分析中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3408-3411.

the diagnosis and prognosis evaluation value is higher when the detection of above indicators are combined.

Key words: rheumatoid factor; immunoglobulin; anti-nuclear antibody; anti-extractable nuclear antigen polypeptide antibody; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)为一种常见的自身免疫性疾病,在我国发病率为 0.28%~0.42%^[1]。目前,RA 诊断主要根据患者的临床表现,如长时间晨僵、关节炎、疼痛、肿胀、功能障碍等,但早期 RA 往往不具有典型症状,临床中难以做出准确判断^[2]。类风湿因子(RF)是最早用于 RA 诊断的血清学指标,灵敏度较高但特异度较差,使得其在 RA 诊断中应用受限^[3]。免疫球蛋白(Ig)是具有抗体活性或化学结构与抗体相似的球蛋白的统称,对 RA 诊断具有重要意义^[4]。近年来多种和 RA 相关的抗体被发现,如抗核抗体(ANA)、抗可提取性核抗原多肽(ENA)抗体等,被认为是 RA 早期即出现的特异性抗体,对 RA 具有较高的诊断价值^[5]。因此,本研究检测了 RA 患者和非 RA 患者、体检健康者血清 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体水平差异,旨在探讨以上指标对 RA 的诊断及预后评估的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月本院收治的 71 例 RA 患者(RA 组)、55 例非 RA 自身免疫性疾病患者(非 RA 组)为研究对象。RA 组纳入标准:(1)均符合 RA 诊断标准^[6];(2)初治患者。排除标准:(1)其他风湿性疾病、自身免疫性疾病患者;(2)恶性肿瘤患者;(3)合并心、肝、肾等严重功能障碍患者;(4)妊娠、哺乳期患者;(5)急性感染性疾病患者。RA 组中男 32 例、女 39 例,年龄 35~65 岁、平均(51.09±12.57)岁。非 RA 组均明确诊断为相应非 RA 自身免疫性疾病,其中男 25 例、女 30 例,年龄 33~64 岁、平均(50.84±12.88)岁,包括 33 例系统性红斑狼疮、14 例混合性结缔组织病、8 例干燥综合征。并选取 30 例同期体检健康者作为对照组,其中男 14 例、女 16 例,年龄 34~65 岁、平均(51.42±11.94)岁。3 组受检者性别、年龄等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 RA 组患者接受 3 个月的标准治疗^[7],氨甲蝶呤(生产厂家:上海上药信谊药厂有限公司;批准文号:国药准字 H31020644;规格:每片 2.5 mg,共 100 片;用法用量:口服,每次 5~10 mg,1 次/天,1~2 次/周)、来氟米特(生产厂家:江苏亚邦爱普森药业有限公司;批准文号:国药准字 H20080420;规格:每片 10 mg,共 10 片;用法用量:口服,每次 20 mg,1 次/天)、柳氮磺吡啶(生产厂家:北京嘉林药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H20054246;规格:0.25 g;用法用量:口服,每次 0.5 g,3 次/天),并在医师指导下适量补充维生素 D。

1.2.2 检测方法 抽取 3 组受检者空腹状态静脉血

5 mL(RA 组为入院时及治疗 3 个月后,非 RA 组及对照组均为入院时抽取),3 000 r/min 离心处理 10 min,分离血清,-80 °C 保存待检。采用免疫比浊法检测待测标本中 RF、IgA、IgG、IgM 水平,RF 试剂盒购自深圳市生科源技术有限公司;IgA、IgG、IgM 试剂盒购自山东博科生物产业有限公司,检测仪器为贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪;采用间接免疫荧光法检测待测标本中 ANA 水平,试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司;采用免疫印迹法检测待测标本中抗 ENA 抗体水平,试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司。严格按照试剂盒说明书进行操作。

结果判读:RF、IgA、IgG、IgM 为定量分析,ANA、抗 ENA 抗体为定性分析。RF>20 IU/mL 判定为阳性;IgA、IgG、IgM 参考范围:0.69~3.82 g/L、7.23~16.85 g/L、0.63~2.77 g/L;ANA 滴度 $\geq 1:100$ 判定为阳性;抗 ENA 抗体滴度 $\geq 1:80$ 判定为阳性。

1.2.3 预后评估及分组 RA 组患者接受 3 个月标准化治疗后,采用 RA 28 个关节病情活动评分表(DAS28)评估其预后^[8],其中 DAS28 评分 ≤ 3.2 分代表疾病缓解,纳入缓解组(45 例);DAS28 评分 >3.2 分代表疾病活动,纳入活动组(26 例)。DAS28 评分=(0.70×红细胞沉降率+0.28×肿胀关节数+0.56×压痛关节数)×1.08+0.16。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。计数资料以百分数表示,3 组间比较采用 χ^2 检验,两两成对比较采用连续校正 χ^2 或 Fisher 确切概率法检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两成对比较采用 LSD-*t* 检验;治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验;诊断及预后的价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行评估,曲线下面积(AUC)为 0.7~0.9 时有一定准确性, >0.9 准确性较高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受检者血清 RF、抗 ENA 抗体、ANA 阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平比较 RA 组患者血清 RF 阳性率明显高于非 RA 组患者及对照组,而血清 ANA、抗 ENA 抗体阳性率虽高于对照组,但明显低于非 RA 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);RA 组患者血清 IgA、IgG、IgM 水平明显高于非 RA 组患者及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体单独及多项联合检测对 RA 的诊断价值 ROC 曲线显示,检测血清 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体对 RA 具有一定诊断价值,见表 2。将 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体进行联合检测,结果显示,联合检

测的诊断价值均高于 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体单项检测,见表 2。

表 1 3 组受检者血清 RF、抗 ENA 抗体、ANA 阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平比较

组别	n	RF 阳性 [n(%)]	ANA 阳性 [n(%)]	抗 ENA 抗体阳性 [n(%)]	IgA (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgG (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgM (g/L, $\bar{x} \pm s$)
RA 组	71	53(74.65)*#	14(19.72)*#	12(16.90)*#	3.12±0.97*#	15.28±4.16*#	1.69±0.45*#
非 RA 组	55	17(30.91)*	44(80.00)*	34(61.82)*	2.72±0.80*	13.72±4.21*	1.35±0.34*
对照组	30	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	2.19±0.66	11.89±2.52	1.18±0.23
χ^2/F		50.556	75.820	47.643	12.711	8.235	23.526
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.023

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非 RA 组比较,# $P < 0.05$ 。

表 2 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体单独及联合检测对 RA 的诊断价值

指标	AUC	S. E.	P	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
RF	0.767	0.039	<0.001	0.690~0.845	17.999 IU/mL	74.6	68.8	0.534
IgA	0.761	0.039	<0.001	0.686~0.837	2.890 g/L	49.3	91.1	0.493
IgG	0.740	0.040	<0.001	0.663~0.818	14.390 g/L	46.5	96.5	0.43
IgM	0.753	0.039	<0.001	0.677~0.830	1.555 g/L	49.3	97.8	0.481
ANA	0.724	0.041	<0.001	0.644~0.804	—	89.0	51.8	0.448
抗 ENA 抗体	0.71	0.042	<0.001	0.628~0.792	—	83.1	58.8	0.419
联合检测	0.901	0.023	<0.001	0.855~0.947	—	93.0	98.8	0.678

注:—表示该项无数据。

2.3 不同预后的 RA 患者血清 RF、ANA、抗 ENA 抗体阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平比较 缓解组患者血清 RF、ANA、抗 ENA 抗体阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平均明显低于活动组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体对 RA

患者预后的评估价值 ROC 曲线显示,血清 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体对 RA 患者预后具有一定评估价值。将 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体进行联合检测,结果显示,联合检测以上指标评估 RA 患者预后的价值均高于各指标单独检测,见表 4。

表 3 不同预后的 RA 患者血清 RF、ANA、抗 ENA 抗体阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平比较

组别	n	RF 阳性 [n(%)]	ANA 阳性 [n(%)]	抗 ENA 抗体阳性 [n(%)]	IgA (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgG (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgM (g/L, $\bar{x} \pm s$)
缓解组	45	3(6.67)	1(2.22)	0(0.00)	2.42±0.80	12.31±2.74	1.44±0.41
活动组	26	6(23.08)	4(15.38)	3(11.54)	3.01±0.96	13.93±3.16	1.66±0.45
χ^2/t		4.009	4.361	5.421	2.780	2.268	2.102
P		0.045	0.037	0.045	0.007	0.026	0.039

表 4 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体单独及联合检测对 RA 患者预后的评估价值

指标	AUC	S. E.	P	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
RF	0.717	0.068	0.002	0.583~0.851	16.294 IU/mL	93.3	50.0	0.433
IgA	0.744	0.063	0.001	0.621~0.868	2.570 g/L	94.2	50.0	0.500
IgG	0.729	0.063	0.001	0.606~0.853	13.475 g/L	88.9	50.0	0.389
IgM	0.757	0.061	<0.001	0.638~0.877	1.585 g/L	97.8	53.8	0.516
ANA	0.720	0.069	0.002	0.585~0.855	—	97.8	46.2	0.440
抗 ENA 抗体	0.712	0.070	0.003	0.575~0.848	—	93.4	42.3	0.423
联合检测	0.962	0.023	<0.001	0.918~1.000	—	98.4	84.6	0.846

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

早期诊断 RA 一直以来是医学界研究热点。随着现代医学不断发展,越来越多实验室指标应用于

RA 早期诊断中,但诊断效能不尽相同^[9]。RF 是最早用于诊断 RA 的血清学指标,也是美国风湿病学会(ACR)在 RA 诊断标准中提出唯一的血清学指标。

因其灵敏度高,目前仍为诊断 RA 的有效指标之一,但由于该指标还可在其他自身免疫性疾病、慢性感染性疾病中表达,因此缺乏特异性,使其在 RA 早期诊断中使用受限。本研究中 RF 在 RA 组患者中阳性率明显高于非 RA 组患者及对照组,ROC 曲线显示,其诊断 RA 的灵敏度为 74.6%,特异度仅为 68.8%,与国内相关研究结果一致^[10]。龙欣^[11]研究表明,RA 患者常出现免疫功能紊乱,动态监测血清 Ig 水平对 RA 病情进展及预后具有重要评估价值。Ig 可分为 IgA、IgD、IgE、IgG、IgM,通常检测 IgA、IgG、IgM 这 3 类 Ig 就可以代表血清 Ig 的水平。Ig 是调节体液免疫重要因子,而体液免疫紊乱被认为和 RA 发生有关^[12]。本研究结果显示,RA 患者血清 IgA、IgG、IgM 水平明显高于非 RA 患者及对照者,ROC 曲线显示,IgA、IgG、IgM 诊断 RA 的灵敏度均较低,但特异度均较高,说明检测 RA 患者血清 IgA、IgG、IgM 水平可对 RA 诊断起辅助作用^[13]。ANA 为近年来诊断 RA 的常用指标之一,在不同类型疾病中表达存在明显差异。AHRARI 等^[14]报道,ANA 诊断 RA 的灵敏度为 95.0%,特异度仅为 30.0%,对 RA 具有一定辅助诊断价值。本研究中,RA 组患者血清 ANA 阳性率虽明显高于对照组,但亦显著低于非 RA 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);ROC 曲线显示,ANA 诊断 RA 的灵敏度较高,但特异度较低,提示 ANA 不能作为 RA 诊断的特异性指标,但可用于 RA 辅助诊断。抗 ENA 抗体是细胞中由小分子 RNA 及多肽构成的核中非组蛋白总称,包括数十种蛋白多肽抗原,其中抗干燥综合征 A 抗原抗体(抗 SS-A 抗体)、抗干燥综合征 B 抗原抗体(抗 SS-B 抗体)、抗 Sm 抗体、抗 nRNP 抗体最为常用。不同类型自身免疫性疾病会产生不同抗 ENA 抗体,因此检测抗 ENA 抗体在自身免疫性疾病诊断、鉴别诊断中具有关键作用^[15]。本研究结果显示,单独检测抗 ENA 抗体在 RA 组患者血清中阳性率虽高于对照组,但明显低于非 RA 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);ROC 曲线显示,抗 ENA 抗体诊断 RA 的灵敏度尚可,但特异度较差,表明抗 ENA 抗体能用作 RA 筛查指标,但单独检测诊断 RA 的效果不理想。

以上结果表明,RF、Ig、ANA、抗 ENA 抗体单独检测诊断 RA 均存在一定局限性,而当上述指标联合检测时发现,联合检测的灵敏度、特异度均较单独检测显著提高,且检测经济方便,可用于早期诊断 RA。此外,本研究还发现,相对于活动组患者,缓解组患者血清 RF、ANA、抗 ENA 抗体阳性率及 IgA、IgG、IgM 水平均明显降低($P < 0.05$),提示可反映 RA 患者预后情况。进一步 ROC 曲线分析显示,RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗 ENA 抗体单独检测评估 RA 患者预后的灵敏度均较高,但特异度均较低,联合检测评估 RA 患者预后的特异度较高,说明联合检测 RF、IgA、IgG、IgM、ANA、抗

ENA 抗体可作为 RA 患者预后评估的方法。

综上所述,检测 RF、Ig、ANA 与抗 ENA 抗体可用于 RA 的辅助诊断及预后评估,且当上述指标联合检测时诊断及预后评估价值更高。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] DELFT M A M V, HUIZINGA T W J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102392.
- [3] 孙兴, 栗占国, 李茹, 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): 220-223.
- [4] 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): 157-160.
- [5] 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, 26(2): 31-33.
- [6] RADNER H, NEOGI T, SMOLEN J S, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 114-123.
- [7] 李艳琴, 孙强. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者的疗效及对血清生长因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(21): 108-111.
- [8] 崔潞萍, 周芸, 房丽华, 等. 类风湿关节炎患者血清学相关指标与 28 个关节疾病活动评分相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(10): 1733-1734.
- [9] 周春红. 免疫学检验联合检测在诊断类风湿关节炎诊断中的有效应用[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(2): 164-165.
- [10] 冯婧, 喻晓雯, 吴斌, 等. 血清多项自身抗体检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 9-11.
- [11] 龙欣. RF、CRP、Ig 检测在类风湿关节炎诊断中的应用及其临床价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(3): 394-396.
- [12] 郭慧娟, 田冰超, 唐今扬, 等. 类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及原发性干燥综合征肾损伤与体液免疫的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(29): 115-118.
- [13] 李岚, 蔡枫, 茅婷婷, 等. 类风湿关节炎患者 RF、ANA、CCP、Ig 及炎症因子的水平测定及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5912-5916.
- [14] AHRARI A, BARRETT S S, BASHARAT P, et al. Appropriateness of laboratory tests in the diagnosis of inflammatory rheumatic diseases among patients newly referred to rheumatologists[J]. Joint Bone Spine, 2020, 87(6): 588-595.
- [15] 杨丽红, 张世国, 毕其华, 等. ANA、抗 ENA 抗体联合抗 ds-DNA 抗体在自身免疫性疾病中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(19): 2877-2879.