

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.019

抗 MCV 抗体滴度与类风湿关节炎患者系统受累和疾病复发的相关性

赵浩宇

陕西省汉中市中心医院血液风湿病科, 陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体滴度与类风湿关节炎(RA)患者系统受累和疾病复发的相关性。方法 选取 RA 患者 121 例作为 RA 组,体检健康者 60 例作为对照组,比较两组的抗 MCV 抗体滴度,以及不同临床特征 RA 患者的抗 MCV 抗体滴度。根据 RA 患者的治疗效果,分为缓解组和未缓解组,比较两组不同治疗时间的抗 MCV 抗体滴度。记录缓解组患者随访中的复发情况,采用 Spearman 相关分析患者治疗前、治疗 3 个月和治疗 6 个月时抗 MCV 抗体滴度与复发的相关性。结果 RA 组抗 MCV 抗体滴度明显高于对照组($P<0.05$)。RA 患者抗 MCV 抗体滴度与关节受累程度、关节腔积液、疾病活动性评分(DAS28 评分)以及肺间质病变有关($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,抗 MCV 抗体预测 RA 患者肺间质病变的曲线下面积为 0.770,灵敏度为 89.60%,特异度为 61.60%。治疗 3 个月和 6 个月时,缓解组的抗 MCV 抗体滴度低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果提示,治疗前、治疗 3 个月和治疗 6 个月时患者的抗 MCV 抗体滴度与复发均无相关性($P>0.05$)。结论 抗 MCV 抗体滴度与 RA 患者 DAS28 评分、关节受累程度、关节腔积液及肺间质病变有关,与复发无关,抗 MCV 抗体可作为 RA 患者肺间质病变预测和疗效评估的有效指标。

关键词:抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体; 关节受累; 类风湿关节炎; 肺间质病变; 复发

中图法分类号:R593.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)11-1518-04

Correlation between anti-MCV antibody titer with systemic involvement and recurrence in patients with rheumatoid arthritis

ZHAO Haoyu

Department of Hematology and Rheumatology, Hanzhong Municipal Central Hospital,
Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between anti-mutant citrulline vimentin (MCV) antibody titer with systemic involvement and recurrence in the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 121 patients with RA were selected as the RA group, and 60 healthy subjects undergoing physical examination served as the control group. The anti-MCV antibody titers were compared between the two groups, and the anti-MCV antibody titers were compared among the RA patients with different clinical characteristics. According to the treatment effect in RA patients, they were divided into the remission group and non-remission group, and the anti-MCV antibody titers in the two groups were compared among different treatment time. The recurrence in the remission group was recorded during follow-up, and the Spearman correlation was adopted to analyze the correlation between the anti-MCV antibody titers and recurrence before treatment, in 3 months and 6 months of treatment. **Results** The anti-MCV antibody titers in the RA group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The anti-MCV antibody titers in RA patients was correlated with the degree of joint involvement, joint cavity effusion, DAS28 score and pulmonary interstitial lesion ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis results showed that the area under the curve of anti-MCV antibody in predicting pulmonary interstitial lesions in RA patients was 0.770, the sensitivity was 89.60%, and the specificity was 61.60%. At 3 and 6 months of treatment, the anti-MCV antibody titers in the remission group were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis results showed that there was no correlation between the anti-MCV antibody titers before treatment, in 3 months and 6 months of treatment with the recurrence ($P>0.05$). **Conclusion** The anti-MCV antibody titer is correlated with the DAS28 score, the degree of joint

involvement, joint cavity effusion and pulmonary interstitial lesion in RA patients, but has no relation with recurrence. The anti-MCV antibody could be used as an effective indicator for predicting pulmonary interstitial lesion and evaluating the treatment efficacy in RA patients.

Key words: anti-mutant citrulline vimentin antibody; joint involvement; rheumatoid arthritis; interstitial lung lesion; recurrence

类风湿关节炎(RA)为主要发生于 30~50 岁女性群体的关节滑膜长期炎症性病变,可反复发作,导致关节畸形、功能障碍,并与循环系统、呼吸系统等多系统损伤有关^[1]。早期诊断和治疗对于延缓 RA 患者病情进展以及改善预后具有积极的意义。RA 的临床症状不典型,早期表现与关节炎相似,影像学确诊时患者已发生骨破坏,类风湿因子(RF)虽然在 RA 患者发病早期水平即可明显上升,但是在其他疾病或者部分健康人群中水平也较高,使其在 RA 患者早期诊断中的应用有限^[2]。抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)属于 RA 的特异性抗体,近年来,在 RA 早期诊断中的应用逐渐增多,其中抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体在 RF 患者诊断中的应用最多,并已被收入 RA 分类标准^[3]。抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体属于 RA 诊断的新型标志物,虽然其与抗 CCP 抗体的化学结构相似,但抗 MCV 抗体的抗原决定簇更多。有研究认为,与抗 CCP 抗体相比,抗 MCV 抗体对 RA 的早期诊断价值更高^[4]。但是目前关于抗 MCV 抗体的研究多集中于 RA 的早期诊断及与抗 CCP 抗体诊断价值的对比,关于其与 RA 患者系统受累和疾病复发的相关性研究较少^[5]。因此,本研究纳入 RA 患者 121 例,对此进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2019 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 RA 患者 121 例作为 RA 组,其中男 25 例、女 96 例,年龄 21~65 岁、平均(42.47±9.41)岁,病程 1~13 年、平均(7.55±3.16)年。纳入本院同期体检健康者 60 例作为对照组,其中男 14 例、女 46 例,年龄 22~67 岁、平均(42.25±9.02)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组研究对象均知情同意,本研究通过医院医学伦理委员会审批。纳入标准:RA 组患者确诊为 RA,并具有良好的治疗依从性^[6];对照组研究对象身体健康,无自身免疫性疾病;年龄≥18 岁;临床及随访资料完整。排除标准:关节创伤或手术史;伴肺结核等其他肺部疾病史;不耐受治疗;合并恶性肿瘤;伴其他自身免疫性疾病;合并贫血等血液系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 两组研究对象均于入组时采集空腹静脉血,使用 RT-6100 酶标分析仪(深圳雷

杜生命科学股份有限公司)进行抗 MCV 抗体检测,试剂盒购自天津秀鹏生物技术开发公司,抗 MCV 抗体滴度≥20 U/mL 即为阳性^[7]。

1.2.2 一般资料收集 收集 RA 组患者的临床资料,比较不同临床特征患者的抗 MCV 抗体滴度。临床特征包括年龄、性别、病程、关节受累程度、关节腔积液、疾病活动性评分(DAS28 评分)、肺间质病变和贫血情况。其中年龄、病程均以均值作为分界点;关节受累程度^[6]分为 I 期、II 期、III 期和 IV 期,其中 I 期为早期,II 期、III 期和 IV 期为进展期;DAS28 评分以 3.2 分作为分界点^[8]。

1.2.3 分组及随访 RA 组患者均经非甾体抗炎药等规范化治疗 6 个月,根据是否达到临床缓解,分为缓解组和未缓解组,其中临床缓解定义为患者治疗后的 DAS28 评分≤2.6 分^[8]。对缓解组和未缓解组治疗 3、6 个月时的抗 MCV 抗体滴度进行测定,比较两组不同治疗时间的抗 MCV 抗体滴度。对缓解组患者进行至少 12 个月的随访,随访终点为患者复发或到达随访终止时间。复发定义为随访过程中 DAS28 评分增加 0.6 分以上,且 DAS28 评分>3.2 分^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件处理数据,计量资料先进行正态性检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析抗 MCV 抗体在 RA 患者系统受累中的预测价值;使用 Spearman 相关分析患者治疗前、治疗 3 个月和 6 个月时抗 MCV 抗体滴度与复发的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抗 MCV 抗体滴度比较 入组时,RA 组抗 MCV 抗体滴度为 398.50(232.32~620.95)U/mL,明显高于对照组的 13.28(7.15~17.67)U/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不同临床特征 RA 患者的抗 MCV 抗体滴度比较 RA 患者抗 MCV 抗体滴度与关节受累程度、关节腔积液、DAS28 评分以及肺间质病变有关($P<0.05$),与年龄、性别、病程等无关($P>0.05$)。见表 1。

2.3 抗 MCV 抗体对 RA 患者肺间质病变的预测价值 抗 MCV 抗体预测 RA 患者肺间质病变的曲线下

面积(AUC)为 0.770(95%CI:0.686~0.854),灵敏度为 89.60%,特异度为 61.60%,约登指数为 0.512, cut-off 值为 333.06 U/mL。见图 1。

表 1 不同临床特征 RA 患者的抗 MCV 抗体滴度比较[M(P ₂₅ ~P ₇₅),U/mL]				
临床特征	n	抗 MCV 抗体滴度	Z	P
年龄>43 岁				
是	56	453.92(290.62~624.94)	1.321	0.061
否	65	323.94(187.94~584.55)		
性别				
男	25	326.56(172.75~592.18)	0.739	0.646
女	96	409.05(259.51~623.74)		
病程>8 年				
是	66	431.66(286.79~620.82)	1.212	0.106
否	55	326.56(206.15~630.50)		
关节受累程度				
早期	38	218.90(119.35~410.21)	2.878	<0.001
进展期	83	503.50(329.9~674.65)		
关节腔积液				
是	89	485.89(327.83~662.39)	3.191	<0.001
否	32	176.44(118.16~277.57)		
DAS28 评分≥3.2 分				
是	96	451.61(284.72~654.80)	1.898	0.001
否	25	170.81(128.97~500.33)		
肺间质病变				
是	48	526.45(407.77~691.91)	3.538	<0.001
否	73	283.68(158.35~569.07)		
贫血				
是	41	408.56(254.51~613.25)	0.430	0.993
否	80	402.05(247.50~621.07)		

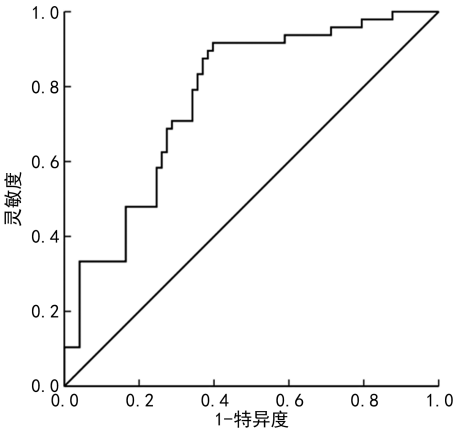


图 1 抗 MCV 抗体预测 RA 患者肺间质病变的 ROC 曲线

2.4 缓解组和未缓解组不同治疗时间的抗 MCV 抗体滴度比较 121 例 RA 患者,经过治疗,临床缓解 89 例,未缓解 32 例。治疗前,两组的抗 MCV 抗体滴度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月时,缓解组的抗 MCV 抗体滴度低于未缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月时,缓解组的抗 MCV 抗体滴度低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。未缓解组不同治疗时间的抗 MCV 抗体滴度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.5 缓解组不同治疗时间的抗 MCV 抗体滴度与复发的相关性 随访过程中,25 例 RA 患者复发。Spearman 相关分析提示,治疗前、治疗 3 个月和治疗 6 个月时患者的抗 MCV 抗体滴度与复发均无相关性($r=0.086、0.160、0.127,P>0.05$)。

表 2 缓解组和未缓解组不同治疗时间的抗 MCV 抗体滴度比较[M(P ₂₅ ~P ₇₅),U/mL]				
组别	n	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
缓解组	89	390.86(224.49~607.39)	298.54(153.98~454.92)*	211.47(65.39~312.34)* [#]
未缓解组	32	408.56(254.32~628.80)	395.23(223.49~602.38)	387.47(195.63~583.16)
Z		0.647	3.271	3.895
P		0.796	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 3 个月相比,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

RA 病因复杂,患者临床表现多样,以滑膜炎症为主要病理特征,且病情进展快,发病 2 年内即可引起骨关节畸形,使患者劳动能力和预期寿命明显下降^[10]。目前 RA 的早期诊断主要通过检测 RF,但是特异度较低。研究发现,ACPA 靶抗原在 RA 患者机体中表达升高,并与 RA 患者病情进展相关,其中抗 MCV 抗体在 RA 患者诊断中的应用逐渐增多,并被认为其不仅参与了 RA 患者病情的进展,还与患者关节骨侵蚀有关^[11]。通过明确抗 MCV 抗体滴度与 RA 患者系统受累和疾病复发的相关性,可为抗 MCV 抗

体在 RA 患者预后判断中的应用提供依据。本研究发现,RA 组抗 MCV 抗体滴度明显高于对照组($P<0.05$),且高 DAS28 评分、关节受累进展期和具有关节腔积液的 RA 患者抗 MCV 抗体滴度更高($P<0.05$),提示抗 MCV 抗体滴度与 RA 患者病情进展有关。这可能是由于随着 RA 患者病情的进展和 DAS28 评分的提高,关节滑膜炎症因子水平明显升高,促进血管翳的形成以及波形蛋白在凋亡细胞内的合成和分泌,并随着波形蛋白的瓜氨酸化和结构的改变,导致 MCV 的产生,刺激机体产生更多的抗 MCV 抗体^[12]。此外,抗 MCV 抗体还可通过与 RF

的相互作用,激活补体系统,促使膜攻击复合物及关节滑膜炎因子水平升高,进而使 RA 患者关节滑膜炎性反应增加,关节病变进一步加重^[13]。

研究发现,对于病程超过 5 年的 RA 患者,约有 70% 在临床中表现为肺部受累,其中肺间质病变为最常见表现^[14]。肺间质病变早期,患者并无明显的呼吸道症状,漏诊率高,随着肺间质病变的进展,患者可逐渐表现为咳嗽、呼吸困难等症状,影响预后。本研究中,伴肺间质病变的 RA 患者抗 MCV 抗体滴度更高($P < 0.05$),且抗 MCV 滴度对 RA 患者肺间质病变的诊断价值较高。这可能是由于钙依赖性肽酰精氨酸亚胺酶(PAD)与蛋白瓜氨酸化有关,RA 患者肺间质病变可受吸烟、环境等多因素影响,促使肺部 PAD 水平增加,进而使抗 MCV 抗体等多种 ACPA 水平增加,但是具体机制仍需进一步研究^[15]。贫血为 RA 患者常见的关节外表现,与患者疾病活动有关,本研究中,RA 患者贫血与抗 MCV 抗体滴度无关($P > 0.05$),这可能是由于 RA 患者贫血的发生受炎症反应、抗风湿药物服用情况、饮食习惯等多方面影响,发生机制较为复杂^[16]。

本研究发现,缓解组治疗 3 个月和 6 个月时的抗 MCV 抗体滴度均低于治疗前($P < 0.05$),而未缓解组治疗前后未有明显变化($P > 0.05$),提示抗 MCV 抗体可作为 RA 患者早期疗效评估的有效指标。这与申旺等^[17]的研究结果相似。然而本研究中 RA 患者不同治疗时间抗 MCV 抗体滴度与复发并无相关性($P > 0.05$),提示抗 MCV 抗体对 RA 患者复发的评估价值有限。本研究的样本量较少,关于抗 MCV 抗体与复发的关系仍需扩大样本,进行深入研究。

综上所述,抗 MCV 抗体滴度与 RA 患者 DAS28 评分、关节受累程度、关节腔积液以及肺间质病变有关,与复发无关,抗 MCV 抗体可作为 RA 患者肺间质病变预测和疗效评估的有效指标。

参考文献

- [1] 谢文慧,张卓莉. 类风湿关节炎治疗目标的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2019,23(3):195-198.
- [2] 葛君琰,王丽娜,郭苗,等. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(10):91-92.
- [3] SULAIMAN F N, WONG K K, WAN A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is highly associated with

- rheumatoid factor and radiological defects in rheumatoid arthritis patients[J]. Medicine,2019,98(12):1494-1503.
- [4] 文振华,罗筱雯,田锋,等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎中的诊断效能[J]. 解放军医药杂志,2019,31(10):55-58.
- [5] 赵俊平,付小蕾. 抗环瓜氨酸肽抗体及抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体对类风湿关节炎诊断价值分析[J]. 中国药物与临床,2020,20(18):3132-3134.
- [6] 徐丽玲,苏茵. 2015 年美国风湿病学会类风湿关节炎的治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(1):69-72.
- [7] 虞航行. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎中的研究[D]. 长沙:中南大学,2014.
- [8] 王子铭,周莹,李晓军,等. 血小板/淋巴细胞比值与类风湿关节炎系统受累和疾病活动相关分析[J]. 医学研究生学报,2020,33(5):487-492.
- [9] 杜婉怡,郝燕捷,张卓莉. 抗环瓜氨酸肽抗体滴度变化与类风湿关节炎患者达标和复发的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志,2021,25(2):79-84.
- [10] 汪志,林奕鹏,李棋. 类风湿关节炎生物学指标:血清与关节液来源抗体的效能分析[J]. 中国组织工程研究,2019,23(19):3102-3108.
- [11] 陈楚涛,张学培,杨莉娟,等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体对类风湿关节炎患者一年关节影像学进展的预测价值[J]. 中华内科杂志,2021,60(2):128-133.
- [12] 高向阳,杨春显,伍玉,等. 抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和类风湿因子在早期类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(6):945-948.
- [13] 余晓萍,黎村艳,张蜀澜,等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体对类风湿关节炎诊断的补充价值[J]. 中华检验医学杂志,2019,34(4):287-292.
- [14] 杨金良,任占芬,罗寰,等. 类风湿关节炎合并肺间质性病变的临床特点及与抗环瓜氨酸肽抗体的相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2020,25(7):1062-1065.
- [15] AVDEEVA A, CHERKASOVA M, NASONOV E. POS0465 different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in ra patients[J]. Ann Rheuma Dis,2021,80(1):464-464.
- [16] 孙艳秋,刘健,忻凌,等. 基于 Logistic 回归分析 2 716 例类风湿关节炎贫血患者红细胞参数变化的危险因素[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(20):2517-2521.
- [17] 申旺,李海涛,杨文丽,等. 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体在 RA 中的表达及意义[J]. 现代免疫学,2019,39(3):189-194.

(收稿日期:2021-12-30 修回日期:2022-02-23)