

三种自身抗体联合检测对类风湿关节炎早期诊断的临床价值

高科, 陶娟, 王继红, 谢立民

(咸阳市第一人民医院 检验科, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 目的: 分析血清中抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP)、抗角蛋白抗体(AKA)和类风湿因子(RF)联合检测对类风湿性关节炎(RA)的早期诊断价值。方法: 以118例RA患者(RA组)、74例其它自身免疫性疾病患者(非RA组)和40例健康体检者(健康对照组)为研究对象, 分别检测抗CCP、AKA、RF水平, 比较单项检测、双项检测和3项联合检测对RA诊断的敏感性和特异性。结果: 3指标单独检测对RA诊断的灵敏度和特异度RF为82.20%、71.62%, AKA为52.54%、90.54%, 抗CCP为68.64%、89.19%; 联合检测对RA诊断的灵敏度和特异度RF联合AKA为83.90%、93.24%, RF联合抗CCP为87.29%、91.89%, AKA联合抗CCP为73.73%、94.59%, 3指标联合为94.92%、97.30%。结论: RA诊断中RF具有较高的敏感性, AKA和抗CCP具有较高的特异性, 联合检测可以大大提高RA诊断的灵敏度和特异度, 有利于RA的早期诊断。

[关键词] 关节炎, 类风湿; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗角蛋白抗体; 诊断

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)02-0179-04

The Clinical Value of Early Diagnosis on Rheumatoid Arthritis by Joint-detection of Three Kinds of Autoantibodies

GAO Ke, TAO Juan, WANG Jihong, XIE Limin

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the early diagnostic value of rheumatoid arthritis (RA) by using joint-detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti CCP), anti keratin antibody (AKA) and rheumatoid factor (RF) in serum. **Methods:** A total of 118 RA patients (RA group), 74 patients with other autoimmune diseases (non RA group) and 40 healthy subjects (healthy control group) were selected. The levels of anti CCP, AKA, RF of each subjects were tested. The sensitivity and specificity of RA diagnosis were compared through single, double and three joint specificity detection. **Results:** Sensitivity and specificity for the RA diagnosis by using RF, AKA and anti-CCP single detection were respectively: RF (82.20%, 71.62%), AKA (52.54%, 90.54%) and anti-CCP (68.64%, 89.19%). Sensitivity and specificity for combined detection were respectively: RF and AKA (83.90%, 93.24%), RF and anti-CCP (87.29%, 91.89%), AKA and anti CCP (73.73%, 94.59%), RF, AKA and anti CCP (94.92%, 97.30%). **Conclusions:** RF exhibits higher sensitivity for RA diagnosis, AKA and anti-CCP has higher specificity. The levels of sensitivity and specificity for RA's diagnosis are improved greatly by using combined detection, which is favorable for early clinical diagnosis of RA.

[Key words] arthritis, rheumatoid; rheumatoid factor; anti cyclic-citrullinated peptide antibody; anti-keratin antibody; diagnosis

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种异质性、系统性、自身免疫性疾病,以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现,可造成关节软骨和骨的破坏,引起患病人群丧失劳动力和致残。临床确诊时多数患者关节已经变形,RA 早期诊断和早期治疗至关重要。RA 诊断主要依据患者病史、临床表现、血清学及影像学检查进行综合分析,需要在排除其他疾病以后才能确诊。美国风湿病学会 (ARA) 1987 年提出的 RA 的诊断标准应用最广泛,临床实验室目前检测类风湿性疾病最为常见的方法就是检测血清中的类风湿因子 (rheumatoid factors, RF) 和 C 反应蛋白 (CRP) 等,RF 灵敏度虽高但特异性较差,因此寻找特异性和敏感性较高的血清标志物对该病的早期诊断意义重大。近年来研究发现,除了 RF 外,抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, 抗 CCP) 和抗角蛋白抗体 (anti-keratin antibody, AKA) 对 RA 诊断具有很好的价值,本文收集了 2012 年 5 月~2013 年 11 月门诊及住院 RA 患者 118 例,检测 RF、AKA 和抗 CCP,探讨这 3 项指标联合检测在 RA 诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

(1) RA 组:2012 年 5 月~2013 年 11 月住院及门诊 RA 患者 118 例,男 45 例,女 73 例,26~75 岁,平均 (46.3 ± 11.8) 岁,所有患者均符合 1987 年美国风湿病学会 (ARA) 1987 年修订的 RA 诊断标准^[1]。(2) 非 RA 组:2012 年 5 月~2013 年 11 月住院及门诊其他自身免疫性疾病 74 例,男 32 例,女 42 例,年龄 21~73 岁,平均 (39.6 ± 12.6) 岁;其中关节炎患者 38 例,系统性红斑狼疮 (SLE) 17 例,硬皮病 5 例,原发性干燥综合征 (PSS) 14 例等有关节疼痛表现的临床病例,诊断均符合相应的国际诊断标准。(3) 对照组:来自体检中心的健康查体体检人群 40 例,全部排除了各种自身免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 RF 检测 RF 水平采用免疫比浊法测定,仪器为德国罗氏公司的全自动生化分析仪,试剂采用仪器配套试剂盒,以 $RF > 20 \text{ U/mL}$ 判为阳性。

1.2.2 抗 CCP 抗体检测 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA)。检测试剂盒购自 Axis-Shield Diagnos-

tics Limited 公司,严格按照产品说明书进行操作,抗 CCP 抗体滴度 $\geq 5 \text{ U/mL}$ 为阳性。

1.2.3 AKA 检测 AKA 检测试剂盒来自德国欧蒙实验诊断试剂有限公司,用间接免疫荧光法 (IIF) 进行检测,以大鼠食管中段角质层为底物,荧光显微镜下观察围绕角质层细胞的荧光情况,以角质层出现线状、板层状与阳性对照血清显示一致的典型荧光染色判断为阳性。在大鼠食管其他部位产生的荧光均判为阴性反应。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件对收集数据进行相关分析,不同组间检测阳性率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 CCP、AKA 及 RF 阳性率

RA 组抗 CCP、AKA 及 RF 阳性率明显高于非 RA 组及对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。RA 组 3 项指标联合检测的阳性率最高。见表 1。

表 1 各实验组抗 CCP、AKA 及 RF 检测阳性率 ($n, \%$)

Tab. 1 Comparison of positive rates of single and joint detection of RF, AKA and anti-CCP among each experimental group

指标	RA 组	非 RA 组	对照组
<i>n</i>	118	74	40
RF	97 (82.20)	21 (28.38)	1 (2.5)
AKA	62 (52.54)	7 (9.46)	0 (0)
抗 CCP	81 (68.64)	8 (10.81)	0 (0)
AKA 和 RF	99 (83.90)	5 (6.76)	0 (0)
抗 CCP 和 RF	103 (87.29)	6 (8.11)	0 (0)
抗 CCP 和 AKA	87 (73.73)	5 (5.41)	0 (0)
3 项联合	112 (94.92)	2 (2.71)	0 (0)

2.2 抗 CCP、AKA 及 RF 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值

AKA 的灵敏度明显低于 RF 和抗 CCP,特异度明显高于 RF,与抗 CCP 的特异度接近;而抗 CCP、RF、AKA 3 项联合检测灵敏度高达 94.92%,特异度高达 97.3%,见表 2。

3 讨论

类风湿性关节炎 (RA) 是一种病因不明的慢性全身炎症反应性疾病,是最常见的风湿病之一,我

表 2 抗 CCP、AKA 及 RF 单项或联合检测的
灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值 (%)

Tab. 2 Comparison of sensitivity, specificity, positive
and negative predictive value of single and joint
detection of RF, AKA and anti-CCP

检测指标	灵敏度	特异度	阳性预 测值	阴性预 测值
RF	82.20	71.62	82.20	71.62
AKA	52.54	90.54	89.86	54.47
抗 CCP	68.64	89.19	91.01	64.08
AKA 和 RF	83.90	93.24	95.19	88.46
抗 CCP 和 RF	87.29	91.89	94.50	81.93
抗 CCP 和 AKA	73.73	94.59	95.60	69.31
3 项联合	94.92	97.30	98.25	92.31

国患病率约为 0.41%^[2]。目前对 RA 缺乏特异性治疗,所以致残率高,发病 2 年内即可出现不可逆的骨关节破坏,最后导致关节畸形和功能丧失,其血管炎病变可累及全身^[3]。RA 的诊断关键在早期,早发现和早治疗对 RA 患者的治疗和预后非常重要。长期以来,RF 是诊断 RA 的唯一血清学指标,但其存在敏感性高特异性差的缺点。例如在某些干燥综合征、结缔组织病等其他免疫性疾病患者的血清中,也会出现 RF 的升高,这就难以避免出现假阳性情况;况且很多早期的 RA 患者体内并不出现 RF 的升高,因此也会出现漏诊。本次实验结果也证明了这一点,所以单独用 RF 一个指标来诊断 RA 患者存在一定的局限性。

近年来研究发现,除 RF 外,抗角蛋白抗体(AKA)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP)对 RA 具有很好的诊断价值。文献报道,AKA 对 RA 的诊断具有较高的特异性,可用于 RA 的早期诊断^[4-5]。以往研究表明,AKA 对 RA 平均阳性率大于 46%,特异性接近 98%,被认为是 RA 最特异的生物学指标。AKA 是由 Young 等^[6]于 1979 年采用间接免疫荧光法(IF),以 Wistar 大鼠食管中 1/3 段上皮为底物,首先在 RA 的血清中检测到的,发现其对 RA 具有高度特异性。本次研究发现 AKA 灵敏度相对较低,但单项检测其特异性最高,本文为 90.54%,与吴晓宇等^[7]的报道接近。由于 AKA 采用间接免疫荧光法检测,所用底物成分不易获得,所以临床应用受到限制,对实验结果的判断较难标准化,存在一定主观因素,故不作为常规检查,这也是 AKA 推广一直受到限制的一个重要原因。

1998 年,荷兰学者 Schellekens 等^[8]将一条由

19 个氨基酸残基组成的瓜氨酸肽链中的 2 个丝氨酸替代为半胱氨酸,形成与 β -转角具有相似结构的二硫键,合成含瓜氨酸的环肽(CCP),首次将人工合成的 CCP 作为抗原,用 ELISA 法检测 RA 患者血清中的抗 CCP,结果显示抗 CCP 对 RA 具有较高的敏感性和很高的特异性。抗 CCP 是一种新的对 RA 有较高诊断价值的血清学标志物,国内近年相继报道抗 CCP 抗体在诊断 RA 中具有较高的敏感度和特异度^[9-12]。

Schellekens 等^[13-14]指出,抗 CCP 在化学结构上与 AKA 具有相关性,但并不完全重叠,它们可能是同一抗原分子上的不同抗原位点,也有文献报道此二者之间的差异并无统计学意义,在临床上可将抗 CCP 和 AKA 当成 RA 早期诊断的一个特异性指标。本研究结果显示抗 CCP 在 RA 中的敏感性和特异性分别为 73.73% 和 93.24%,与国内相关报道较为一致。如果对疑似患者进行抗 CCP 和 RF 联合检测就可以大大提高早期诊断率,有利于早期治疗^[15]。

本研究发现 RA 组中抗 CCP、AKA 及 RF 阳性率明显高于非 RA 组及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。抗 CCP 与 AKA 检测结果在 RF 阳性及阴性时差异无统计学意义($P > 0.05$),抗 CCP 单项检测在 RA 患者中阳性率为 73.73%,在非 RA 组的患者中仅为 10.81%,说明抗 CCP 这个指标是可以用来鉴别 RA 和其它相关自身免疫性疾病的,AKA 的灵敏度 44.92% 明显低于 RF 的 82.20% 和抗 CCP 的 73.73%;AKA 的特异度 91.89% 明显高于 RF 的 67.57%,与抗 CCP 的特异度 93.24% 接近。而抗 CCP、RF、AKA 3 项联合检测灵敏度高达 94.92%,特异度高达 97.3%,说明这 3 项指标联检时能够起到互补的作用,抗 CCP 和 AKA 的高特异度能够弥补用 RF 特异度低的这一缺陷。在研究中还发现,在 RA 患者中无论 RF 阳性还是阴性,都有可能检测出 AKA 和抗 CCP 的阳性结果,说明 AKA 和抗 CCP 的阳性与 RF 没有必然联系,AKA 与抗 CCP 在 RF 阳性及阴性时的阳性分布差异并无统计学意义($P > 0.05$),说明联合检测时也可只选择 RF 联合抗 CCP 或 RF 联合 AKA,这样可以为患者减少不必要的检查费用。由表 2 可见,两种抗体联合检测与 3 种抗体联合检测特异性接近,差异无统计学意义($P > 0.05$)。AKA 检测采用间接免疫荧光法,在结果判断上难以标准化,而抗 CCP 采用 ELISA 法检测,操作简便、客观、准确。因此,本

研究认为 RF 和抗 CCP 联合检测优于 RF 和 AKA。以上分析表明,任一指标单独检测对 RA 的诊断均有一定的局限性,只有联合检测才能起到互补作用,大大提高诊断符合率,当然具体检测组合应根据临床需要进行相应选择。

综上所述,抗 CCP 对 RA 的诊断有较高的敏感性、特异性和临床应用价值,AKA 是 RA 较理想的补充项目。抗 CCP、AKA、RF 联合检测能够提供更加丰富的诊断信息,可显著提高 RA 诊断的准确性,降低漏诊率和误诊率。合理地优化组合抗 CCP、AKA 及 RF,不仅提高了对 RA 诊断的灵敏度和特异性,同时也减轻了患者的经济负担。

4 参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010(4):265-270.
 - [2] 富炳罡. 抗 CCP 抗体和 RF 联合检测对类风湿关节炎诊断的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010(6):910-911.
 - [3] Mario HC, Paul PT, William B, et al. A phase 2 randomized, double-blind study of AMG 108, a fully human monoclonal antibody to IL-1R, in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010(5):R192.
 - [4] 刘斌, 刘春霞, 张红. 探讨 CCP-Ab、AKA、RF 在类风湿关节炎中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011(16):1839-1840.
 - [5] 贺赞静. 抗环瓜氨酸肽抗体联合类风湿因子检测在类风湿性关节炎诊断中的临床应用[J]. 中国医学创新, 2011(29):84-85.
 - [6] Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, et al. Anti keratin antibodies in rheumatoid arthritis [J]. Br Med J, 1979 (6182):97-99.
 - [7] 吴晓宇, 陈静, 徐友文, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体及相关自身抗体检测类风湿性关节炎的临床意义[J]. 现代实用医学, 2010(5):524-525.
 - [8] Schellekens GA, Visser H, de JONG BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid antibodies recognizing acyclic citrullinated peptide [J]. Arthritis Rheum, 2000 (1):155-163.
 - [9] 左勇, 李梅. 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎中的应用[J]. 中国医学检验杂志, 2011(2):68-69.
 - [10] 葛文亮. 抗-CCP 和 RF 联检在 RA 诊断中的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2010(2):131-133.
 - [11] 何应中, 王丽, 郑国波, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子和抗核抗体检测对类风湿关节炎诊断的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011(12):1392-1394.
 - [12] 潘秋荣, 孙肖依. 多指标联合检测对类风湿关节炎的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011(13):1436-1440.
 - [13] 邹旭美, 陆焱, 胡志刚. 抗-CCP 诊断类风湿性关节炎的临床应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011(1):120-121.
 - [14] 缪慧茜, 蔡其浩. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子联合检测的诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2009(4):283-284.
 - [15] 周郁, 李力, 伏建峰, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用[J]. 西北国防医学杂志, 2011(1):58.
- (2014-10-30 收稿, 2014-12-10 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅
-
- (上接第 178 页)
- [3] Hwang J, Kim SJ, Hong JM, et al. Microembolic signals in acute posterior circulation cerebral ischemia: sources and consequences[J]. Stroke, 2012(3):747-752.
 - [4] Peters S. Primary PCI or pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2014(3):e409-410.
 - [5] 杨佳, 陈勇. 纳络酮联合马来酸桂哌齐特注射液治疗后循环缺血临床观察[J]. 中外医学研究, 2012(6):17-18.
 - [6] Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI[J]. Am Heart J, 2014(3):315-321.
 - [7] Kassimis G, Patel N, Banning AP. Myocardial Revascularization Strategies in Diabetic Patients with Multi-Vessel Disease: CABG vs DES-Based PCI[J]. Curr Pharm Des, 2014(28):4589-4596.
 - [8] 李绍发. 马来酸桂哌齐特注射液对后循环缺血患者的血液流变学和血流动力学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010(24):52-54.
 - [9] Abramowitz Y, Banai S, Katz G, et al. Comparison of early and late outcomes of TAVI alone compared to TAVI plus PCI in aortic stenosis patients with and without coronary artery disease[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014 (4):649-654.
 - [10] 邓孝纯, 许斌, 李强. 马来酸桂哌齐特联合血栓通对后循环缺血患者椎动脉血流量的影响[J]. 中国医药导刊, 2011(11):1909-1911.
- (2014-10-30 收稿, 2014-12-12 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 周 凌