

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.14.0743

•论著•

早期类风湿关节炎患者血清抗 CCP 抗体水平的变化及其诊断价值

王蓉辉¹, 马丽辉²(三亚市人民医院中西医内科¹、血液风湿免疫科², 海南 三亚 572000)

【摘要】目的 探讨抗环瓜氨酸抗体(抗 CCP 抗体)在早期类风湿关节炎(RA)患者中的水平变化及其在诊断中的应用价值。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 5 月在我院就诊的早期 RA 患者 109 例(RA 组), 同时选取其他风湿病患者 92 例(非 RA 组)和健康体检者 80 例(健康组), 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测三组受试者的抗 CCP 抗体水平。**结果** RA 组血清抗 CCP 抗体水平为 (21.27 ± 10.32) IU/ml, 明显高于非 RA 组和健康组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而非 RA 组和健康组血清抗 CCP 抗体水平比较差异则无统计学意义($P > 0.05$); 抗 CCP 抗体诊断的灵敏度为 66.97%, 特异度为 84.30%, 阳性预测值为 73.00%, 阴性预测值为 80.11%, 约登指数 0.513; 抗 CCP 抗体诊断 RA 的受试者工作特征(ROC)曲线, 其 AUC=0.886, 95% 置信区间 0.837~0.934, 抗 CCP 抗体诊断 RA 最佳界值为 17.5 IU/ml。**结论** 在 RA 患者中抗 CCP 抗体水平较高, 抗 CCP 抗体检测对 RA 早期诊断有较高的价值。

【关键词】 类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸抗体; 诊断

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)14—2056—03

Analysis of change in serum anti-CCP antibody level and its diagnostic value in patients of early rheumatoid arthritis. WANG Rong-hui¹, MA Li-hui². Department of Internal Medicine in TCM and Western Medicine¹, Department of Blood, Immunology, Rheumatology², the People's Hospital of Sanya City, Sanya 572000, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the change in serum anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody level and its diagnostic value in patients of early rheumatoid arthritis (RA). **Methods** One hundred and nine patients with early rheumatoid arthritis (RA group) in our hospital from June 2012 to May 2014, 92 patients without rheumatoid arthritis (non-RA group) and 80 healthy subjects (healthy group) were enrolled in the study. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to test the anti-CCP antibody level in the three groups. **Results** Serum anti-CCP antibody level of RA group was (21.27 ± 10.32) IU/ml, significantly higher than that of non-RA group and the healthy group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in serum anti-CCP antibody level between non-RA group and healthy group ($P > 0.05$). The sensitivity of anti-CCP antibody diagnosis was 66.97%, and specificity was 84.30%, with the positive predictive value (+PV) of 73%, the negative predictive value (-PV) of 80.11%, and Youden index of 0.513. The receiver operating characteristic (ROC) curve for anti-CCP antibody in the diagnosis of RA was produced, with AUC=0.886, 95% confidence interval of (0.837~0.934), and the best bound value of 17.5 IU/ml. **Conclusion** Anti-CCP antibody levels are higher in RA patients, and anti-CCP antibody detection has a higher value in the early diagnosis of RA.

【Key words】 Rheumatoid arthritis (RA); Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; Diagnosis

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、对称性关节炎, 属于自身免疫系统疾病。RA 以关节肿胀、晨僵、疼痛、畸形和功能障碍为主要临床表现, 其病反复发作, 缠绵难愈^[1]。传统诊断 RA 的方法为临床表现、X 线、类风湿因子(RF)等, 但当患者符合影像学诊断标准时已出现了骨质破坏, RF 的敏感性与特异性较差, 不利于 RA 早期诊断。相关报道指

出^[2], 抗环瓜氨酸抗体(Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, 抗 CCP 抗体)是 RA 高度特异的血清学指标, 且与 RA 疾病的活动度与骨侵蚀等临床指标具有密切联系, 因此, 本文选择近年来在我院就诊的 109 例早期类风湿关节炎患者为研究对象, 分析抗 CCP 抗体在患者体内的变化及其诊断价值, 为临床治疗提供参考。

基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(编号: YW1206)

通讯作者: 王蓉辉。E-mail: 11690179972@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 6 月至 2014 年 5 月在我院就诊的早期 RA 患者 109 例(RA 组)。纳入标准^[3]:(1)诊断符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)修订的 RA 标准;(2)病程应在 6 个月内;(3)患者及家属知情同意,能配合研究。排除标准:病程超过 6 个月者;依从性差,不能配合检查者。选取其他风湿病患者 92 例(非 RA 组),所有患者均符合国内或国际相应诊断标准,其中包括系统性硬化症(SSc) 7 例,系统性红斑狼疮(SLE) 47 例,强直性脊柱关节炎(AS) 38 例,同时选取同期在我院的健康体检者 80 例(健康组),三组受试者的性别和年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 三组受者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	男/女(例)
RA 组	109	51.28±12.09	37/72
非 RA 组	92	52.10±11.83	24/68
健康组	80	51.92±13.07	30/50
F/ χ^2 值		0.894	2.744
P 值		>0.05	>0.05

1.2 检测方法 采集所有受者的静脉血 3 ml, 离心, 收集血清, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法, 使用美国 BIO-RAD550 全自动酶标仪, 试剂盒为德国 AESKV 公司生产, 抗 CCP 抗体水平>15 IU/ml 为阳性。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间两两比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 针对检测的灵敏度、特异度、ROC 曲线等进行诊断价值评估。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组抗 CCP 抗体水平比较 三组间血清抗 CCP 抗体水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中 RA 组血清抗 CCP 抗体水平明显高于非 RA 组和健康组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而非 RA 组和健康组血清抗 CCP 抗体水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 各组抗 CCP 抗体水平比较($\bar{x} \pm s$, IU/ml)

组别	例数	抗 CCP 抗体
RA 组	109	21.27±10.32
非 RA 组	92	11.12±3.42
健康组	80	10.76±3.14
F 值		10.837
P 值		<0.05

2.2 抗 CCP 抗体诊断价值 抗 CCP 抗体诊断的灵敏度(SEN)为 66.97%, 95%CI 为 58.14%~75.80%; 特异度(SPE)为 84.30%, 95%CI 为 78.87%~89.74%; 阳性预测值(+PV)为 73.00%, 95%CI 为 64.30%~81.70%; 阴性预测值(-PV)为 80.11%, 95%CI 为 74.30%~85.93%; 约登指数 = SEN + SPE - 1 = 0.513, 95%CI 为 0.409~0.616。

表 3 抗 CCP 抗体诊断价值(例)

抗 CCP 抗体检测	临床诊断		合计
	RA 患者	非 RA 患者	
阳性	73	27	100
阴性	36	145	181
合计	109	172	281

2.3 抗 CCP 抗体诊断 RA 的 ROC 曲线 抗 CCP 抗体诊断 RA 的受者工作特征曲线, 其 AUC=0.886, 95%置信区间 0.837~0.934, 抗 CCP 抗体诊断 RA 最佳界值为 17.5 IU/ml, 见图 1。

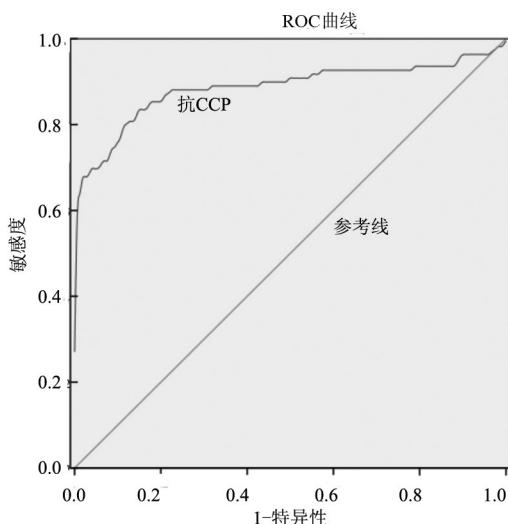


图 1 抗 CCP 抗体诊断 RA 的 ROC 曲线

3 讨论

RA 是一种慢性、以炎性滑膜炎为主的免疫系统性疾病。RA 一般发病年龄在 20~50 岁, 且女性多于男性, 一般好侵犯小关节如手、腕、足等关节^[4]。RA 的病变位于患者滑膜, 累及关节软骨、韧带、肌腱以及全身组织, 引发关节肿痛, 破坏软骨、关节间隙狭窄。RA 的发病机制还不明确, 本研究检测了早期 RA 患者血清抗 CCP 抗体水平的表达水平, 结果显示 RA 组血清抗 CCP 抗体水平高于非 RA 组和健康组($P < 0.05$), 而非 RA 组与健康组血清抗 CCP 抗体水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示在 RA 的发病过程中血清抗 CCP 抗体参与了病理变化。有关文献指出, RA 主要是指骨侵蚀侵犯机体的各

关节滑膜,在早期常常出现患者关节疼痛,并伴随着早起骨细胞的丢失^[5],若患者病程时间过长(≥2年),在晚期往往会导致患者关节异常变形,促使其病理改变进入不可逆期,导致致残,严重影响患者的生活质量。

抗 CCP 抗体是环状聚丝蛋白的多肽片段,属于风湿自身抗体系统的一种,且以 IgG 型抗体为主^[6]。抗 CCP 抗体是由 RA 患者 B 淋巴细胞分泌的特异性较高的抗体,且其他疾病与健康人群的 B 淋巴细胞则不会分泌该抗体。通过蛋白的瓜氨酸化导致细胞凋亡、打破免疫耐受,产生多克隆抗体,精氨酸残基的转录后修饰产生大量的 T 细胞与 B 细胞表位,促进特异性抗体的产生^[7]。抗 CCP 抗体是 RA 新的血清标志物,临床中采用环瓜氨酸肽为抗原基质用 ELISA 法检测 RA 患者血清中的抗 CCP 抗体,有助于诊断早期 RA^[8]。本文实验中抗 CCP 抗体诊断的灵敏度(SEN)为 66.97%,特异度(SPE)为 84.30%,阳性预测值(+PV)为 73.00%,阴性预测值(-PV)为 80.11%,约登指数 0.513。这说明了抗 CCP 抗体在 RA 血清中具有较高的敏感性与特异性,有利于 RA 早期检测与治疗,控制病情进展,减少骨关节破坏,改善预后。抗 CCP 抗体通过炎性细胞受体形成免疫复合物,激活细胞产生新细胞因子,促使 RA 患者滑膜中炎性介质浓度增高,加快炎症过程发展,形成病理性恶性循环,导致关节不可逆损伤^[9]。本文中 CCP 抗体诊断 RA 的受试者工作特征曲线,其 AUC=0.886,95% 置信区间 0.837~0.934,抗 CCP 抗体诊断 RA 最佳界值为 17.5 IU/ml。这表明早期 RA 患者的抗 CCP 抗体浓度明显升高,且与患者的病情严重程度和进展具有密切联系^[10]。因此,我们认为,通过检测早期 RA 患者的抗 CCP 抗体水平差异,能够对患

者预后进行预测,对患者疾病的进一步治疗、改善预后具有重要意义。

综上所述,抗 CCP 抗体存在于早期 RA 患者血清中,且对 RA 早期诊断具有良好的敏感性与特异性。临床检测抗 CCP 抗体可有助于诊断及评估 RA 的严重程度,为临床治疗方案提供依据,对缓解患者病情,提高患者生活质量具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 李婷,包军,殷健,等.抗环瓜氨酸多肽抗体在类风湿关节炎诊断中的价值[J].中华内科杂志,2011,50(2): 99-101.
- [2] 张园,张吟眉,崔丽艳,等.抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因子联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2014,37(8): 582-586.
- [3] 张园,崔丽艳,张捷.类风湿关节炎的早期诊断指标研究进展[J].山东医药,2014,54(19): 91-94.
- [4] 张锦花,殷海波,石白.类风湿关节炎的病因病机与治疗研究进展[J].风湿病与关节炎,2013,7(28): 62-66.
- [5] 汤国平,胡亮,张清华.白种人蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22 基因 1858C/T 多态性与类风湿关节炎易感性的 meta 分析[J].浙江大学学报(医学版),2014,43(4): 466-473.
- [6] 颜海希,蔡林灵,金高兵,等.抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体检测对类风湿关节炎诊断的 Meta 分析[J].中华检验医学杂志,2014,37(8): 603-607.
- [7] 何莉,田丽,孟冬娅,等.抗环瓜氨酸多肽抗体检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(5): 476-477.
- [8] 陈志伟,李大烨.抗环瓜氨酸多肽抗体检测在类风湿性关节炎中的应用[J].辽宁医学院学报,2013,34(4): 30-33.
- [9] 缪瑾.类风湿因子、抗角蛋白抗体、C 反应蛋白和抗环瓜氨酸抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的临床意义[J].实用临床医药杂志,2012,16(21): 124-125.
- [10] 吴晓宇,黄海东,李招云,等.13715 例抗环瓜氨酸肽抗体和抗角蛋白抗体检测临床分析[J].浙江中医结合杂志,2014,24(2): 93-96.

(收稿日期:2014-12-23)