

文章编号:1674-6309(2015)01-0017-05

· 论著 ·

## 抗环瓜氨酸肽抗体与风湿四项联合检测 对类风湿关节炎的诊断价值

郑锡铭<sup>1</sup>, 张涛<sup>1</sup>, 张爱君<sup>1</sup>, 郭乐<sup>1</sup>, 贾伟<sup>2</sup>, 徐广贤<sup>1,2</sup>

(1. 宁夏医科大学检验学院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 银川 750004)

**摘要:**目的 探讨抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP抗体)与风湿四项联合检测在类风湿关节炎(RA)诊断中的意义。方法 选择RA患者82例,OA患者64例,健康对照64例,记录RA患者28关节肿胀数(SW28)、28压痛关节数(T28)、总体健康评定(GH),计算疾病活动评价分数(DAS28)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测ACCP抗体;免疫比浊法检测类风湿因子(RF)、C-反应蛋白(CRP)、抗链球菌溶血素O(ASO);Westergren法检测血沉(ESR),分析其在RA诊断中的价值。结果 RA组ACCP抗体、RF、ESR、CRP、ASO水平显著高于OA组和健康对照组;对RA的诊断敏感度分别为71.25%、78.75%、82.50%、63.75%、42.50%,特异度分别为93.75%、68.75%、65.63%、64.06%、84.38%。联合检测出现一项阳性80例(100%),两项阳性47例(58.75%),三项阳性39例(48.75%),四项阳性33例(41.25%),五项阳性16例(20%),检测指标增多,特异度增高。ACCP抗体、RF、CRP、ESR、ASO ROC曲线下面积分别为0.913、0.813、0.786、0.619、0.575。除ASO、SW28外,ACCP阳性组各指标检测值均高于阴性组。ACCP抗体、RF、CRP、ESR、ASO与疾病活动正相关。结论 ACCP抗体对RA诊断具有较高的敏感度和特异度;多项指标联合检测有助于RA诊断和鉴别诊断;ACCP抗体、RF、CRP、ESR、ASO与RA疾病活动有关,对治疗和预后的检测具有一定的临床意义。

**关键词:**类风湿关节炎;抗环瓜氨酸肽抗体;类风湿因子;血沉;C-反应蛋白;抗链球菌溶血素O

中图分类号:R392.7 文献标识码:A

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以累及小关节为主的多系统炎症性自身免疫性疾病,病变特点为滑膜炎,以及由此造成的关节软骨和骨质破坏,最终导致关节畸形<sup>[1]</sup>。及时、准确的诊断RA具有极为重要的临床意义,目前国内对RA的诊断采用2009年美国风湿病学会(ACR)和欧洲风湿病防治联合会(EULAR)联合提出的诊断标准,血清学诊断指标仅限于类风湿因子(RF)的检测,其特异性不高,而抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)抗体在RA的诊断中有高度特异性。本研究通过对RA患者血清ACCP抗体和风湿四项检测结果进行敏感度、特异度及ROC曲线分析,以探讨它们的临床诊断价值;并与疾病活动度及临床疾病活动度监测指标进行相关性分析,

以探讨它们与病情活动度的关系。

### 1 资料与方法

1.1 对象 RA患者(RA组)80例,其中男20例,女60例,年龄21~71岁,平均(46.6±11.5)岁,为宁夏医科大学总医院2013年1~9月住院患者,均符合ACR/EULAR 2009年修订的诊断分类标准。骨关节炎(Osteoarthritis, OA)患者(OA组)64例,其中男24例,女40例,年龄26~75岁,平均(47.4±12.7)岁,为同期住院患者,符合2009年美国风湿病学会修订的分类标准<sup>[1]</sup>。健康对照组64例,其中男20例,女44例,年龄23~70岁,平均(41.6±13.4)岁,为同期健康体检者。以上样本的收集均获得患者同意及宁夏医科大学总医院医学伦理委员会同意。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 收集RA患者指定的28关节肿胀数(SW28)、指定的28关节压痛数(T28)、总体健康评定(GH),血沉(ESR),并计算RA疾病活动评价分数(DAS28)<sup>[1]</sup>,  $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(T28)} + 0.28 \times \sqrt{(SW28)} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$ ,其中 $\ln(ESR)$ 为ESR的自然对数;DAS28>2.6为疾病活动组,DAS28<2.6为

收稿日期:2014-07-06

基金项目:宁夏自然科学基金(NZ14095);教育部“新世纪优秀人才计划”支持项目(NCET11-11023)

作者简介:郑锡铭(1989-),男,河南人,在读硕士研究生,研究方向为临床检验诊断学。

通信作者:徐广贤(1973-),教授,博士,硕士研究生导师,主要从事临床病原微生物与免疫学检验方面的研究。E-mail: xgx205079@sina.com.cn

疾病缓解组。

1.2.2 检测指标 患者均于清晨采集血液标本, 并进行血清分离。采用欧蒙医学实验诊断公司 ELISA 试剂盒检测 ACCP 抗体, 以临界值  $> 5 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$  为阳性判断标准。采用 Beckman 公司 Array-360 检测系统及配套试剂, 应用免疫比浊法检测类风湿因子 (Rheumatoid Factor, RF)、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 与抗链球菌溶血素 O (Antistreptolysin O, ASO), 以  $\text{RF} > 20 \text{RU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $\text{CRP} > 5 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{ASO} > 200 \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  判定为阳性。采用 Westergren 法检测患者 ESR, 女性  $\geq 15 \text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$  为增快, 男性  $\geq 20 \text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$  为增快。以上检测严格按试剂说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 相关性采用 Pearson 相关分析, 采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC),  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者 ACCP 抗体、RF、CRP、ESR、ASO 检测结果 与健康对照组比较, RA 组五项指标均升高 ( $P < 0.05$ ), OA 组仅 RF 和 ASO 水平增高 ( $P < 0.05$ ); 与 OA 组相比, RA 组五项指标均升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 RA 患者 ACCP 抗体、风湿四项检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	RA 组 (n=80)	OA 组 (n=64)	对照组 (n=64)
ACCP/(RU · mL <sup>-1</sup> )	84.82 ± 51.47**	3.13 ± 4.11	2.61 ± 1.05
RF/(RU · mL <sup>-1</sup> )	60.10 ± 47.77**	15.60 ± 6.08*	7.31 ± 4.11
CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )	23.31 ± 148.83*	10.29 ± 10.29	2.08 ± 1.03
ESR/(mm · h <sup>-1</sup> )	33.49 ± 24.56*	26.00 ± 16.67	9.34 ± 3.95
ASO/(U · mL <sup>-1</sup> )	189.50 ± 73.04**	159.20 ± 45.7*	88.32 ± 44.35

与对照组比较\*  $P < 0.05$ ; 与 OA 组比较#  $P < 0.05$

2.2 五项指标对 RA 诊断的敏感度和特异度分析 RF 对 RA 的敏感度和特异度分别为 78.75%、68.75%; ACCP 对 RA 的敏感度和特异度分别为 71.25%、93.75%; CRP 对 RA 的敏感度和特异度分别为 82.50%、65.63%; ESR 对 RA 的敏感度和特异度分别为 63.75%、64.06%; ASO 对 RA 的敏感度和特异度分别为 42.50%、84.38%。OA 组作为疾病对照组, 用于检测指标的特异度计算; 对照组作为检测指标在健康人的检测结果, 表明其在健康人中的阳性数, 起到基础对照作用, 见表 2。

万方数据

表 2 五项指标对 RA 诊断的敏感度和特异度

项目	RA 组	OA 组	对照组	敏感度	特异度
	(n=80)	(n=64)	(n=64)	/%	/%
RF(+)	63	20	0	78.75(63/80)	68.75(1-20/64)
ACCP(+)	57	4	0	71.25(57/80)	93.75(1-4/64)
CRP(+)	66	22	0	82.50(66/80)	65.63(1-22/64)
ESR(+)	51	23	1	63.75(51/80)	64.06(1-23/64)
ASO(+)	34	10	1	42.50(34/80)	84.38(1-10/64)

注: + 为阳性

2.3 联合检测多项指标对 RA 的诊断评价 增加检测指标, 检测特异度增高; 联合检测三项, 特异度由 68.75% 增加到 96.88%, 联合检测五项, 特异度高达 100%, OA 组作为疾病对照组, 用于联合检测指标的特异度计算, 见表 3。

表 3 联合检测各项指标对 RA 诊断的敏感度和特异度分析

项目	RA 组	OA 组	敏感度	特异度
	(n=80)	(n=64)	/%	/%
RF(+)	63	20	78.75(63/80)	68.75(1-20/64)
RF+ACCP	47	4	58.75(47/80)	93.75(1-4/64)
RF+ACCP+CRP	39	2	48.75(39/80)	96.88(1-2/64)
RF+ACCP+CRP+ESR	33	2	41.25(33/80)	96.88(1-2/64)
5项检测指标全阳性	16	0	20(16/80)	100(1-0/64)

2.4 RA 患者五项检测指标 ROC 曲线分析 由 ROC 曲线可见, 以健康对照组为参照, ACCP 抗体诊断 RA 曲线下面积为 0.913 (95% CI 为 0.862 ~ 0.963,  $P = 0.000$ ); RF 诊断 RA 曲线下面积为 0.813 (95% CI 为 0.733 ~ 0.895,  $P = 0.000$ ); CRP 诊断 RA 曲线下面积为 0.786 (95% CI 为 0.704 ~ 0.868,  $P = 0.000$ ); ESR 诊断 RA 曲线下面积为 0.619 (95% CI 为 0.517 ~ 0.721,  $P = 0.004$ ); ASO 诊断 RA 曲线下面积为 0.575 (95% CI 为 0.469 ~ 0.681,  $P = 0.017$ ), 见图 1。

2.5 ACCP 抗体阳性组与阴性组 RA 患者各项指标的比较 除 ASO、SW28 外, ACCP 阳性组各项指标检测水平均高于 ACCP 抗体阴性组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 ACCP 抗体阳性与阴性组 RA 患者各项指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	ACCP 阳性	ACCP 阴性	t 值	P 值
	RA(n=57)	RA(n=23)		
RF/(RU · mL <sup>-1</sup> )	67.32 ± 39.54	41.94 ± 27.17	2.852	0.006
ESR/(mm · h <sup>-1</sup> )	38.91 ± 25.66	20.04 ± 15.00	3.298	0.001
CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )	30.28 ± 20.37	16.23 ± 11.78	3.098	0.003
ASO/(U · mL <sup>-1</sup> )	194.00 ± 73.78	178.52 ± 71.58	0.854	0.396
SW28/个	2.93 ± 2.43	1.87 ± 2.18	1.819	0.073
T28/个	4.56 ± 4.39	2.35 ± 2.92	2.225	0.029
GH/mm	49.18 ± 18.29	37.78 ± 19.18	2.487	0.015
DAS28	4.43 ± 1.48	3.34 ± 1.14	3.170	0.002

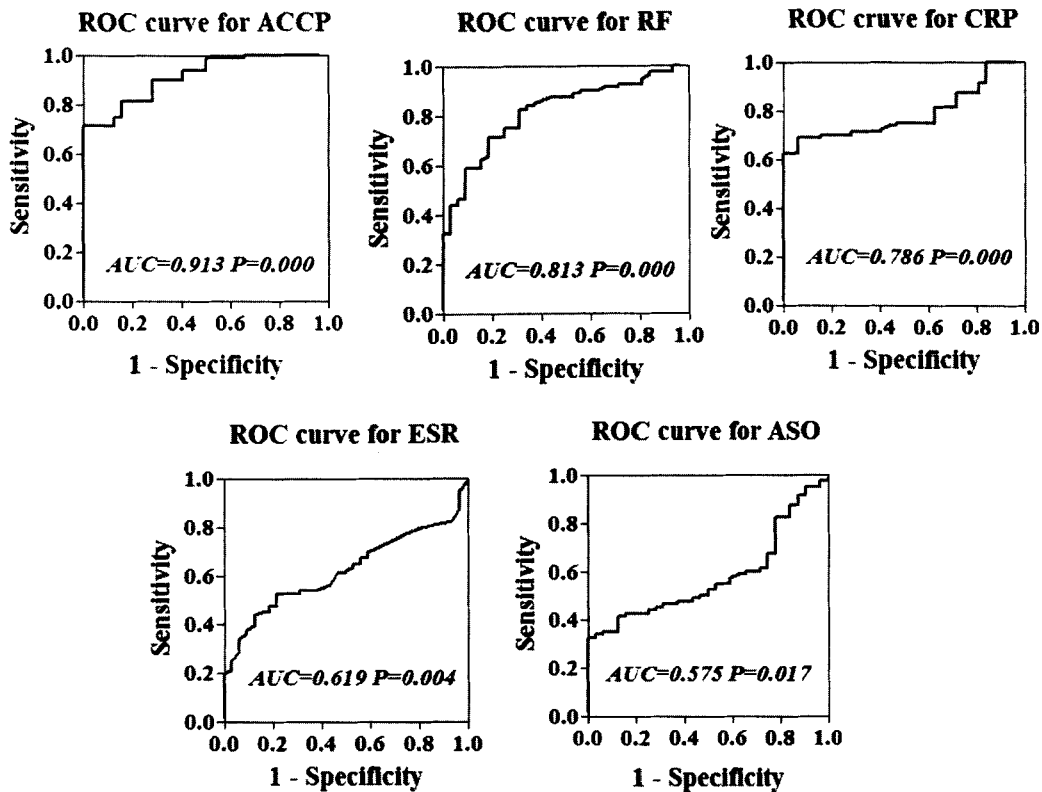


图1 各检测指标诊断 RA 的 ROC 曲线

2.6 RA 患者五项检测指标与疾病活动相关性分析 ACCP 抗体、RF、CRP、ESR、ASO 与 RA 疾病活动正相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

表 5 RA 患者各检测指标与疾病活动的相关性分析

项目	ACCP		RF		CRP		ESR		ASO	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
活动	49	11	52	8	55	5	48	12	31	3
缓解	8	12	11	9	11	9	3	17	3	17
$\chi^2$ 值	12.713		14.380		13.968		27.424		8.252	
P 值	0.000		0.000		0.000		0.000		0.004	

注: + 为阳性; - 为阴性

2.7 RA 患者 ACCP、RF 与 CRP、ESR 和 ASO 的相关性分析 RF 与 CRP、ESR 呈正相关; ACCP 抗体与 RF、CRP、ESR、ASO 均呈正相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 6。

表 6 RA 患者各项检测指标的相关性分析

项目	相关系数(r)	P 值
RF/CRP	0.318	0.000
RF/ESR	0.353	0.000
RF/ASO	-0.012	0.401
ACCP/RF	0.268	0.000
ACCP/CRP	0.429	0.000
ACCP/ESR	0.387	0.000
ACCP/ASO	0.075	0.000

### 3 讨论

RA 是一种以侵蚀性关节炎为主要特征, 伴

有关节外表现、全身表现及多种自身抗体的慢性进行性自身免疫性疾病。在我国, RA 患病率为 0.32% ~ 0.36%, 且女性约 3 倍于男性, 是我国人群致残的主要原因之一<sup>[2]</sup>。在发病 2 年内即可出现关节骨质破坏和关节间隙变窄<sup>[3-4]</sup>, 如不及时治疗, 患者多会出现关节畸形、功能障碍等, 所以早期诊断, 早期给予有效治疗, 对于改善患者预后就尤为重要。

RF 作为现行的 RA 诊断标准中唯一的血清学指标, 对检测 RA 具有较高的敏感度 (75% ~ 85%)<sup>[1]</sup>, 但特异度不足, 在其他自身免疫性疾病患者体内也能检测到, 健康人群的阳性率约为 3% ~ 5%, 超过 70 岁人群的阳性率可达 10% ~ 30%, 而且 RF 阴性不能排除 RA 的诊断。因此仅通过检测 RF 诊断具有一定的局限性, 容易漏诊、误诊<sup>[5-6]</sup>。本研究显示 RF 的敏感度和特异度分别为 78.57%、68.75%, ROC 曲线下面积为 0.813, 具有较高的临床诊断价值。

ACCP 抗体作为近年来新出现的检测指标, 对 RA 的诊断具有很高的特异性 (94% ~ 98%), 并可在 60% ~ 75% 的患者中出现<sup>[7]</sup>。Girbal 等报道其在 RA 诊断中敏感度为 68%, 特异度高达 98%。本研究显示 ACCP 抗体的敏感度和特异度分别为 71.25%、93.75%, 与文献<sup>[8]</sup>报道相当, ROC 曲线下面积为 0.913, 明显高于其它检测指

标,具有很高的诊断价值。

CRP 和 ESR 作为炎性标志物,在 RA 中常升高,并且和疾病的活动度有关<sup>[9]</sup>。CRP 是一种肝脏合成的急性时相蛋白,感染、组织损伤等疾病时可有不同程度升高;ESR 的临床意义与 CRP 相同,二者均是诊断 RA 的非特异性指标。本研究显示 CRP、ESR 的敏感度分别为 82.50%、63.75%,特异度分别为 65.63%、64.06%,ROC 曲线下面积分别为 0.786、0.619,对 RA 的临床诊断具有辅助作用。

血清 ASO 的检测有助于 A 族溶血性链球菌感染的诊断。本研究显示 ASO 的敏感度和特异度分别为 42.50%、84.38%,ROC 曲线下面积为 0.575,在 RA 诊断中具有较高的特异度。ASO、RF 的联合检测,在鉴别诊断 A 族溶血性链球菌感染和类风湿关节炎以及疗效评价方面具有重要意义<sup>[10]</sup>。

研究显示,与健康对照组和 OA 组相比,RA 组五项指标检测水平均显著升高,联合五项指标对 RA 的诊断特异度可达 100%。在 64 例 OA 患者中无 1 例五项指标同时阳性者,所以五项指标联合检测可互为补充,彼此验证,对 RA 诊断有重要意义。通过对比 ACCP 抗体阳性组和阴性组各临床检测指标,发现阳性组较阴性组明显升高,表明 ACCP 抗体与疾病活动相关。对五项检测指标与 RA 疾病活动度进行相关分析,发现 ACCP 抗体、RF、CRP、ESR、ASO 与 RA 疾病活动度正相关;进一步对 ACCP 抗体、RF 与 CRP、ESR、ASO 进行相关性分析显示,ACCP 抗体、RF 的水平变化与 CRP、ESR、ASO 的水平变化存在正相关,与 RA 疾病活动度相关分析结果相符,表明 ACCP 抗体、RF 的水平变化与 RA 的活动性变化存在正相关性,这与朱海龙<sup>[11]</sup>等的报道结果一致。

对于各种诊断不明的关节炎,应检查 RF 及 ACCP 抗体,加强对 RA 的诊断。ACCP 抗体对 RA 的诊断有很好的敏感度和特异度,并能联合 CRP、ESR 对疾病活动性进行监测。同时联合检测多个指标有助于 RA 的检出,尤其是对一些临床症状不典型者或 RF 阴性者,联合检测可以及早诊断,以便及早治疗,减少关节破坏。

#### 参考文献:

- [1] 施桂英,栗战国. 关节炎诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:189-222.
- [2] 叶任高. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2005:885-886.
- [3] Burr ML, Viatte S, Bukhari M, et al. Long-term stability of anti-cyclic citrullinated peptide antibody status in patients with early inflammatory polyarthritis [J]. *Arthritis Rheum and therapy*, 2012, 14 (3): 1186-1196.
- [4] Iulii B, Tanja AS, Jose MA, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the save study cohort [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(8):1335-1341.
- [5] Sun J, Zhang Y, Liu L, et al. Diagnostic accuracy of combined tests of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 (1):11-21.
- [6] 黄春晓,曹丽霞,吴艳鹏. 抗-CCP 与 RF 检测在 RA 诊断中的意义 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 09 (1):69.
- [7] Shakiba Y, Koopah S, Jamshidi AR, et al. Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody and rheumatoid factor isotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis: evaluation of clinical value and association with disease activity [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(3):147-156.
- [8] 刘阳,李晓军. 检测抗 CCP 自身抗体在类风湿关节炎诊治中的作用 [J]. *临床检验杂志*, 2012, 30(8): 602-604.
- [9] Hiura K, Iwaki-Egawa S, Kawashima T, et al. The diagnostic utility of matrix metalloproteinase-3 and high-sensitivity C-reactive protein for predicting rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative patients with recent-onset undifferentiated arthritis [J]. *Rheumatology International*, 2013, 33(9):2309-2314.
- [10] 肖群峰,王飙,赵和平,等. 抗链球菌溶血素 O 及类风湿因子定量测定 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(9):1039-1040.
- [11] 朱海龙. 抗 CCP 抗体与 RF 联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用价值 [J]. *现代医药卫生*, 2010, 22(11):1593-1594.

(责任编辑:路锦绣)

## Combined Detection Value of ACCP Antibody and Rheumatoid Four in Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

ZHENG Ximing<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>1</sup>, ZHANG Aijun<sup>1</sup>, GUO Le<sup>1</sup>, JIA Wei<sup>2</sup>, XU Guangxian<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Laboratory Medicine of Ningxia Med. Univ., Yinchuan 750004; 2. Medical Experimental Center, the General Hospital of Ningxia Med. Univ., Yinchuan 750004)

**Abstract: Objective** To investigate combined detection value of anti - cyclic citrullinated peptide antibody (ACCP antibodies) antibody and rheumatoid four in diagnosis of rheumatoid arthritis. **Methods** 80 patients with RA, 64 patients with OA and 64 cases of healthy controls were selected and the number of swollen joints 28 (SW28), tender joints 28 (T28) and general health assessment scores (GH) were recorded while the evaluation of disease activity score (DAS28) in patients with RA were calculated. ACCP was detected by ELISA and rheumatoid factor (RF), C - reactive protein (CRP) and Anti - streptolysin O (ASO) were tested by immunoturbidimetry while Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was monitored by Westergren method.

**Results** The levels of ACCP antibodies, RF, ESR, CRP and ASO in RA group were significantly higher than those in OA group and the healthy control group. The sensitivity of the diagnosis for RA were 71.25%, 78.75%, 82.50%, 63.75%, 42.50%, respectively, and the specificity of the diagnosis for RA were 93.75%, 68.75%, 65.63%, 64.06%, 84.38%, respectively. Combined detection of five indicators, there were 80 cases of one positive (100%), two kinds of positive in 47 cases (58.75%), three kinds positive in 39 cases (48.75%), four kinds of positive in 33 cases (41.25%), five kinds of positive in 16 cases (20%), and increased detection index, increased specificity. The curve area under ROC of ACCP antibodies, RF, CRP, ESR, ASO were 0.913, 0.813, 0.786, 0.619, 0.575, respectively. In addition to ASO and SW28, ACCP positive group index detection values were higher than the negative group. ACCP antibodies, RF, CRP, ESR and ASO were positively correlated with disease activity. **Conclusion** ACCP antibody for RA diagnosis with high sensitivity and specificity; Many indicators joint detection contribute to RA diagnosis and differential diagnosis. ACCP antibodies, RF, CRP, ESR and ASO were associated with the disease activity of RA, and had a certain clinical significance to monitor treatment and prognosis.

**Key words:** rheumatoid arthritis; anti - cyclic citrullinated peptide antibodies; rheumatoid factor; erythrocyte sedimentation rate; C - reactive protein; anti - streptolysin O

(上接第 16 页) Resection of the ileocecal junction of the rabbit was performed after 24 hours. Edaravone combined with Xuebijing were given in group EX, while normal saline were given in group C and group M. After operation 24h rabbits were executed, dry/wet weight (D/W) ratio of lung was counted and malondialdehyde (MDA) content, superoxide (SOD) activity, glutathione peroxidase (GSH - PX) activity in serum and lung were detected, respectively. In addition, the levels of tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), interleukin - 1 (IL - 1), heat shock protein 70 (HSP70) of serum were determined. **Results** The MDA content of serum and lung and the level of TNF -  $\alpha$ , IL - 1 in group M were significantly higher than those in group C and group EX ( $P < 0.05$ ). However, D/W ratio of lung, SOD activity, GSH - PX activity of serum and lung, HSP70 of serum in group M were significantly lower than those in group C and group EX ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Edaravone combined with Xuebijing can alleviate lung injury after intestinal obstruction surgery by inhibiting inflammatory mediators to relieve lung damage from oxygen free radicals which are generated by intestinal ischemia reperfusion.

**Key words:** edaravone; Xuebijing; intestinal obstruction; lung injury; heat shock protein