

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2015.11.022

# 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断、治疗及预后的临床价值<sup>①</sup>

张文兰 胡同平 王永福 尹芳蕊 赵剑波 王馨 (内蒙古科技大学包头医学院风湿免疫研究所包医一附院风湿免疫科,内蒙古自治区自体免疫学重点实验室,包头 014010)

中图分类号 R446.62 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2015)11-1541-04

**[摘要]** 目的:探讨抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)和类风湿因子(RF)联合检测对类风湿关节炎(RA)的诊断价值,并分析抗CCP抗体浓度与RA的预后判断、药物反应和骨质破坏的临床相关性。方法:采用酶联免疫吸附法(ELISA)和动态免疫散射比浊法分别检测480例RA患者和非RA患者血清中抗CCP抗体和RF。结果:抗CCP抗体对RA的敏感性和特异性分别为:83.0%、96.7%;RF对RA的敏感性和特异性分别为:76.0%、70.0%;二者联合检测,以抗CCP抗体阳性或RF阳性作为联合检测的阳性判定,以抗CCP抗体阴性且RF阴性作为联合检测的阴性判定,对RA的敏感性为87.0%,高于单独检测的敏感性;对RA的特异性为98.3%,高于单独检测的特异性。抗CCP抗体浓度在治疗前、治疗后3个月和治疗后6个月的RA患者间存在很大差异( $P<0.05$ )。RA患者是否发生骨侵蚀,其抗CCP抗体浓度存在较大差异( $P<0.05$ );而且关节损害越严重,其抗CCP抗体浓度越高( $P<0.05$ );随着治疗的进行,抗CCP抗体浓度的下降幅度在各组间也存在明显差异( $P<0.05$ )。结论:联合检测抗CCP抗体和RF能够明显提高RA的诊断和鉴别诊断。抗CCP抗体浓度可随治疗有效而发生改变,动态监测可以作为考察药物疗效的观察指标。同时,抗CCP抗体水平能反映RA患者骨侵蚀的程度,且骨破坏严重者,治疗效果差。

**[关键词]** 类风湿关节炎;抗环瓜氨酸肽抗体;类风湿因子

## Clinical value of anti-cyclic citrullinated peptides antibody in diagnosis, treatment and prognosis of rheumatoid arthritis

ZHANG Wen-Lan, HU Tong-Ping, WANG Yong-Fu, YIN Fang-Rui, ZHAO Jian-Bo, WANG Xin. Institute of Rheumatology of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Key Autoimmunity Lab of Inner Mongolia, Baotou 014010, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the diagnostic values of anti-cyclic citrullinated peptides antibody (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) in rheumatoid arthritis (RA), and analyse the clinical relevance of prognosis, drug reaction and bone destruction between anti-CCP and RA. **Methods:** Serum anti-CCP was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and RF was detected by immune rate nephelometry. **Results:** The sensitivity and specificity of anti-CCP in RA were 83.0% and 96.7%, while the sensitivity and specificity of RF in RA were 76.0% and 70.0%. When joint detect anti-CCP and RF, with anti-CCP or RF positive as a positive determination, with anti-CCP and RF negative as a negative judgment, the combined sensitivity was 87.0%, higher than that of detection alone. The combined specificity was 98.3%, higher than that of single detection. There were big different concentrations of anti-CCP among RA patients before treatment, three months after treatment and six months after treatment. There were significant differences between bone erosion and non-bone erosion in RA patients. And the more serious joint damage, the higher the concentrations of anti-CCP. As for treatment, anti-CCP concentrations declined. **Conclusion:** Combined detection of anti-CCP and RF can significantly improve the diagnosis and differential diagnosis of RA. The concentration of anti-CCP can change with effective treatment, then dynamic monitoring can be used as study drug efficacy. At the same time, the level of anti-CCP in patients with RA can reflect the degree of bone erosion, and serious bone destruction who was poor treatment effect.

**[Key words]** Rheumatoid arthritis; Anti-cyclic citrullinated peptides antibody; Rheumatoid factor

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性系统性自身免疫性疾病,主要侵蚀关节及周围组织导致骨质破坏,关节畸形并最终致残。由于疾病导致的骨破坏在两年内发生几率高达90%以

上,因此,早期诊断与早期治疗尤为关键。20世纪末,随着对RA研究的深入,逐步发现了抗核周因子(APF)、抗角蛋白(AKA)以及抗聚角蛋白微丝蛋白(AFA)对RA的诊断具有高度特异性。深入研究发现:以上高度特异的抗体在化学结构上均具备含有瓜氨酸的抗原决定簇。瓜氨酸是一种稀有氨基酸,来源于翻译后修饰的精氨酸残基<sup>[1]</sup>。2000年,荷兰学者 Schellekens 等<sup>[2]</sup>将上述由19个氨基酸残基组

①本文为内蒙古自治区医疗卫生科研计划项目(201301070)。

作者简介:张文兰(1974年-),女,副主任检验师,主要从事自身免疫功能方面的实验室检测研究, E-mail: zwl20051001@126.com。

成的一条瓜氨酸肽链中的两个丝氨酸替换为半胱氨酸,并使半胱氨酸环化形成与β-转角结构相类似的二硫键,而成为环瓜氨酸肽(Cyclic citrullinated peptide, CCP),以此为抗原成功构建了酶联免疫吸附试验(ELISA)法于 RA 患者血清中检测出抗 CCP 抗体。本文通过对抗 CCP 抗体及 RF 检测结果的分析,探讨两种抗体在临床检测中的应用问题。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2012 年 8 月至 2014 年 10 月本院门诊及住院患者临床检验标本 480 例,其中确诊 RA 患者 300 例,病程小于 1 年的 RA 患者(早期 RA)及病程大于 3 年的长病程 RA 患者(非早期 RA)各 150 例,男女比例为 3:7,年龄(46.1±6.3)岁。非 RA 患者(非 RA)120 例,其中干燥综合征患者 36 例,系统性红斑狼疮(SLE)患者 33 例,骨关节炎患者 24 例,系统性硬化症 15 例,强直性脊柱炎患者 12 例,各患者诊断均符合相应疾病的临床诊断标准,男女比例为 3:5,年龄(44.2±7.3)岁。健康对照组 60 例,来自于本院健康体检者,临床诊断未见异常,男女比例为 1:2,平均年龄(41.0±8.8)岁。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 RF 检测** 使用西门子 BNP 特种蛋白仪检测,RF>15 U/ml 判为阳性,≤15 U/ml 判为阴性。

**1.2.2 抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体检测** 采用酶联免疫吸附法(ELISA),定量检测入组标本的抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体。试剂盒购自上海科新生物技术股份有限公司,严格按照试剂盒说明书进行实验操作,结果>25 RU/ml 判为阳性,≤25 RU/ml 为阴性。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS17.0 统计软件包进行分析。计算抗 CCP 抗体和 RF 对 RA 诊断的敏感性、特异性、PPV 及 NPV。定量检测结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组之间的比较用 *t* 检验,相关性分析时对符合正态分布的资料采用 Pearson 相关,对于不服从正态分布的资料采用 Spearman 秩相关。以 *P*<0.05 为差异有显著性。

## 2 结果

**2.1 RF、抗 CCP 抗体以及二者联合检测对 RA 的诊断价值** 结果见表 1~7。如果以抗 CCP 抗体阳性或 RF 阳性作为联合检测的阳性判定,以抗 CCP 抗体阴性且 RF 阴性作为联合检测的阴性判定,则 RF、抗 CCP 及 RF 联合抗 CCP 抗体检测的敏感性和特异性见表 4。汇总结果表明,抗 CCP 抗体的检测

特异性高于 RF,差异有统计学意义(*P*<0.05);在早期 RA 的检测中,抗 CCP 抗体的敏感性高于 RF,差异有统计学意义(*P*<0.05);二者联合检测的敏感性高于 RF 单独检测,差异有统计学意义(*P*<0.05);二者联合检测的特异性高于 RF 单独检测,差异有统计学意义(*P*<0.05)。以上数据显示,在 RA 检测中,抗 CCP 抗体与 RF 检测结果无相关性。因此,抗 CCP 抗体检测结果与 RF 不相关,单独检测抗 CCP 抗体或联合检测抗 CCP 抗体与 RF 对 RA 的诊断性

表 1 RF、抗 CCP 抗体以及二者联合检测对早期 RA 的诊断效率

Tab. 1 Diagnostic efficiency of RF and anti-CCP in early RA

Item	RF	anti-CCP	RF and anti-CCP	RF or anti-CCP
Early RA group (n=150)	108	123	105	129
Non-RA group (n=120)	42	6	3	45
Normal group (n=60)	12	0	0	12
Sensitivity (%)	72.0	82.0	70.0	86.0
Specificity (%)	70.0	96.7	98.3	68.3
PPV (%)	66.7	95.3	97.2	69.4
NPV (%)	75.0	86.6	79.7	85.4

表 2 RF、抗 CCP 抗体以及二者联合检测对非早期 RA 的诊断效率

Tab. 2 Diagnostic efficiency of RF and anti-CCP in non-early RA

Item	RF	anti-CCP	RF and anti-CCP	RF or anti-CCP
Non-early RA group (n=150)	120	126	114	132
Non-RA group (n=120)	42	6	3	45
Normal group (n=60)	12	0	0	12
Sensitivity (%)	80.0	84.0	76.0	88.0
Specificity (%)	70.0	96.7	98.3	68.3
PPV (%)	69.0	95.5	97.4	69.8
NPV (%)	80.8	87.9	83.1	87.2

表 3 RF、抗 CCP 抗体以及二者联合检测对 RA 的诊断效率

Tab. 3 Diagnostic efficiency of RF and anti-CCP in RA

Item	RF	anti-CCP	RF and anti-CCP	RF or anti-CCP
RA (n=300)	228	249	219	261
Non-RA (n=120)	42	6	3	45
Normal group (n=60)	12	0	0	12
Sensitivity (%)	76.0	83.0	73.0	87.0
Specificity (%)	70.0	96.7	98.3	68.3
PPV (%)	80.9	97.6	98.6	82.1
NPV (%)	63.6	77.3	68.6	75.9

能,包括对早期 RA 的诊断性能优于单独使用 RF,且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 治疗前后抗 CCP 抗体的浓度变化** 从表 8 中可以看出,治疗后 6 个月的抗 CCP 抗体浓度明显低于治疗后 3 个月和治疗前的抗 CCP 抗体浓度,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后 3 个月的抗 CCP 抗体浓度明显低于治疗前的抗 CCP 抗体浓度,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3 骨侵蚀组和非骨侵蚀组的抗 CCP 抗体浓度**

将 300 例 RA 患者的 X 线按修正的 Sharp 评分法分为 2 组 骨侵蚀组 121 例,非骨侵蚀组 179 例。对骨侵蚀组和非骨侵蚀组的抗 CCP 抗体浓度进一步分析,结果发现,骨侵蚀组 IV 期患者抗 CCP 抗体水平明显高于 III、II 期、I 期和非骨侵蚀组( $P<0.05$ );且治疗后,非侵蚀组及关节损害 I 期、II 期、III 期浓度下降幅度较 IV 期患者有明显差异,提示抗 CCP 抗体水平能反映 RA 患者骨侵蚀的程度,且骨破坏严重者,治疗效果差,见表 9。

**表 4 RF 抗 CCP 抗体及 RF 联合抗 CCP 抗体检测的敏感性和特异性**

**Tab.4 Diagnostic sensitivity and specificity of RF and anti-CCP**

Group	RF		anti-CCP		RF and anti-CCP		RF or anti-CCP	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Early RA	72	70	82	96.7	70	98.3	86	68.3
Non-early RA	80	70	84	96.7	76	98.3	88	68.3
RA group	76	70	83	96.7	73	98.3	87	68.3

**表 5 RF 与抗 CCP 抗体在早期 RA 组中检测结果比较**

**Tab.5 Comparison of RF and anti-CCP in early RA**

	anti-CCP(+)	anti-CCP(-)	Total
RF(+)	102	6	108
RF(-)	21	21	42
Total	123	27	150

Note:  $\chi^2 = 13.489913, P = 0.00024$ .

**表 7 RF 与抗 CCP 抗体在 RA 组中检测结果比较**

**Tab.7 Comparison of RF and anti-CCP in RA**

	anti-CCP(+)	anti-CCP(-)	Total
RF(+)	216	12	228
RF(-)	33	39	72
Total	249	51	300

Note:  $\chi^2 = 30.915613, P = 0.000001$ .

**表 6 RF 与抗 CCP 抗体在非早期 RA 组中检测结果比较**

**Tab.6 Comparison of RF and anti-CCP in non-early RA**

	anti-CCP(+)	anti-CCP(-)	Total
RF(+)	114	6	120
RF(-)	12	18	30
Total	126	24	150

Note:  $\chi^2 = 18.005952, P = 0.000022$ .

**表 8 治疗前后抗 CCP 抗体的浓度变化( $\bar{x} \pm s, \text{RU/ml}$ )**

**Tab.8 Concentration of anti-CCP before and after treatment( $\bar{x} \pm s, \text{RU/ml}$ )**

Item	n	anti-CCP
Before treatment	300	732.37 ± 531.2 <sup>1)2)</sup>
3 months	300	401.25 ± 229.16 <sup>1)</sup>
6 months	300	212.41 ± 89.18

Note: 1)  $P < 0.05$ , compared with 6 months; 2)  $P < 0.05$ , compared with 3 months.

**表 9 抗 CCP 抗体在骨侵蚀组和非骨侵蚀组中的浓度分布( $\bar{x} \pm s, \text{RU/ml}$ )**

**Tab.9 Concentrations of anti-CCP in groups of bone erosion and non-bone erosion( $\bar{x} \pm s, \text{RU/ml}$ )**

Item	n		Before treatment	3 months	6 months
Bone erosion	28	Joint damage period I	412.31 ± 101.42 <sup>1)2)3)4)</sup>	267.17 ± 87.42 <sup>1)2)3)4)</sup>	124.16 ± 49.26 <sup>1)2)3)4)</sup>
	41	Joint damage period II	711.19 ± 143.23 <sup>1)2)3)</sup>	543.22 ± 94.54 <sup>1)2)3)</sup>	334.17 ± 63.25 <sup>1)2)3)</sup>
	33	Joint damage period III	921.65 ± 191.28 <sup>1)2)</sup>	817.15 ± 186.49 <sup>1)2)</sup>	656.26 ± 112.67 <sup>1)2)</sup>
	19	Joint damage period IV	1421.16 ± 321.17 <sup>1)</sup>	1332.45 ± 292.16 <sup>1)</sup>	997.86 ± 134.52 <sup>1)</sup>
Non-bone erosion	179		217.52 ± 77.65	101.31 ± 48.93	66.86 ± 25.64

Note: 1)  $P < 0.05$ , compared with Non-bone erosion; 2)  $P < 0.05$ , compared with Joint damage period IV; 3)  $P < 0.05$ , compared with Joint damage period III; 4)  $P < 0.05$ , compared with Joint damage period II.

### 3 讨论

RA 是一种病因尚未明了的慢性全身性炎症性疾病,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,属于自身免疫性疾病。RA 的诊断尤其是早期诊断,一直是各国学者关注的问题。

本文研究结果表明,抗 CCP 抗体的检测敏感性和特异性均高于 RF;抗 CCP 抗体和 RF 联合检测,以抗 CCP 抗体阳性或 RF 阳性作为联合检测的阳性判定,以抗 CCP 抗体阴性且 RF 阴性作为联合检测的阴性判定,对 RA 的敏感性为 87.0%,高于单独检测的敏感性;对 RA 的特异性为 98.3%,高于单独检测的特异性。抗 CCP 抗体检测结果与 RF 不相关,单独检测抗 CCP 抗体或联合检测抗 CCP 抗体与 RF 对 RA 的诊断性能,包括对早期 RA 的诊断性能优于单独使用 RF。这些结果充分证明抗 CCP 抗体可应用于 RA 的诊断和鉴别诊断,这与近几年国内外学者研究结果相一致<sup>[3-9]</sup>。

近年来,RA 患者的诊断与治疗在突出强调病情缓解的同时,越来越重视疾病的早期诊断。2009 年 10 月在美国费城召开的 ACR 年会上,EULAR 和 ACR 联合发布了类风湿关节炎的最新分类标准。新标准的核心内容是通过依靠对患者评分帮助确诊 RA,尤其是早期 RA。评分从受累关节情况、血清学、滑膜炎持续时间、急性时相反应物四个方面展开,评分 $\geq 6$ 分者,可以确诊 RA。其中血清学最高评分为 3 分,占可确诊评分的一半权重。在血清学的评分细则中,增加了抗 CCP 抗体,同时评分细则做如下规定:抗 CCP 抗体和 RF 均阴性评 0 分;抗 CCP 抗体或 RF 至少一项弱阳性评 2 分;抗 CCP 抗体或 RF 至少一项强阳性评 3 分。

通过对新标准血清学评分细则的解读,结合我们实验得到的联合检测敏感性及特异性数据,抗 CCP 抗体联合 RF 检测是提高对 RA 新分类标准尤其是早期 RA 诊断效率的关键。

本文对 RA 患者治疗前后的抗 CCP 抗体的浓度进行了比较,结果显示,治疗后 6 个月的抗 CCP 抗体浓度明显低于治疗后 3 个月和治疗前的抗 CCP 抗体浓度( $P < 0.05$ ),治疗后 3 个月的抗 CCP 抗体浓度明显低于治疗前的抗 CCP 抗体浓度( $P < 0.05$ )。国外学者 Esalatmanesh<sup>[10]</sup>通过研究 RA 患者的 ROC 曲线和计算疾病活动相关指数得分发现抗 CCP 抗体浓度和 RA 患者的疾病活动度相关。王玉俊等<sup>[11]</sup>的研究也表明抗 CCP 抗体具有反映 RA 病情是否活动和帮助判断预后的应用价值。王志强等<sup>[12]</sup>对接受 24 周治疗的患者根据疗效不同分组发现:抗 CCP 抗体浓度可随治疗有效而发生改变,动

态监测可以作为考察药物疗效的观察指标;同时它还可作为 RA 病情严重程度的提示指标。因此,定量检测抗 CCP 抗体浓度,是 RA 患者诊断、治疗、预后判断的非常重要的检测指标。

本文结果还显示,RA 患者是否发生骨侵蚀,其抗 CCP 抗体浓度存在很大差异( $P < 0.05$ );而且关节损害越严重,其抗 CCP 抗体浓度越高( $P < 0.05$ );随着治疗的进行,非侵蚀组及关节损害 I 期、II 期、III 期浓度下降幅度较 IV 期患者有明显差异( $P < 0.05$ )。这些结果均提示,抗 CCP 抗体水平能反映 RA 患者骨侵蚀的程度,且骨破坏严重者,治疗效果差。进一步证明了定量检测抗 CCP 抗体浓度的重要性和必要性,必须引起临床医生的高度重视。

### 参考文献:

- [1] Schellekens GA, Dejong BAW, Vanden Hoogen FHJ, *et al.* Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific auto-antibodies [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101 (2): 2735.
- [2] Schellekens GA, Visser H, Dejong BAW, *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 (5): 15512.
- [3] Raptopoulou A, Sidropoulos P, Katsouraki M, *et al.* Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2007, 44 (11): 339-363.
- [4] Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, *et al.* Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis [J]. *Ann Int Med*, 2007, 146 (2): 797-808.
- [5] 刘进, 盛丹. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的极早期预测 [J]. *免疫学杂志*, 2007, 23 (6): 700-701.
- [6] 许福亮, 伊鑫, 张霞, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体和抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在早期类风湿关节炎患者血清中的表达及其诊断价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29 (12): 1297-1298, 1305.
- [7] Matsui T, Shimada K, Ozawa N, *et al.* Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2006, 33 (8): 2390-2397.
- [8] 梁双吟, 庄祥龙, 吴宝花. 三种血清指标在类风湿关节炎中的诊断意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30 (7): 972-973, 981.
- [9] 许福亮, 张霞, 王云海. 抗环瓜氨酸肽抗体、葡萄糖 6-磷酸异构酶及类风湿因子的检测及对类风湿关节炎的诊断价值 [J]. *免疫学杂志*, 2012, 28 (8): 710-712.
- [10] Esalatmanesh K, Jamali R, Jamali A, *et al.* Serum anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may predict disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (12): 3799-3805.
- [11] 王玉俊, 陈洁, 万年红, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎早期诊断的应用研究 [J]. *检验医学*, 2011, 26 (7): 440-443.
- [12] 王志强, 闫学莉, 王光焱, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎的诊断价值 [J]. *中国药物与临床*, 2010, 10 (9): 1072-1073.