

# 抗 CCP 抗体和 RF 对类风湿关节炎患者 诊断价值的比较

叶剑荣 袁利群

**摘要** 目的 评价抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体和类风湿性关节炎因子 (RF) 在类风湿性关节炎 (RA) 中的意义。方法 对 90 例 RA 患者、30 例其他疾病患者和 35 例健康对照组血清用 ELISA 法检测抗 CCP 抗体、免疫散射比浊法检测 RF, 比较 2 种抗体单独或联合检测对诊断 RA 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、总符合率及 Youden 指数; 探讨抗 CCP 抗体和 RF 的相关性, 通过绘制 ROC 曲线, 计算 ROC 曲线下面积 (ACU)。结果 RA 组抗 CCP 抗体和 RF 阳性率均高于其他疾病患者和健康对照组 ( $P < 0.0125$ ); RF 诊断 RA 的敏感性高于抗 CCP 抗体; 抗 CCP 抗体对论断 RA 的其他 5 项指标均高于 RF; 抗 CCP 抗体和 RA 联合检测对 RA 的诊断的敏感性明显高于抗 CCP 抗体、RF 两项检测指标; 另外, 抗 CCP 抗体和 RA 联合检测对 RA 的诊断的阴性预测值, 总符合率及 Youden 指数也高于抗 CCP 抗体、RF 两项检测指标。抗 CCP 抗体、RF 及两者联合检测 ROC 曲线下面积 (ACU) 均  $> 0.5$ , 并且抗 CCP 抗体与 RF 联合检测 AUC 大于抗 CCP 抗体及 RF 的 AUC。结论 抗 CCP 抗体对 RA 有较高的诊断价值。和 RF 联合检测对诊断 RA 有重要意义。

**关键词** 类风湿性关节炎 抗环瓜氨酸肽抗体 类风湿因子

**Comparison of the Diagnostic Value of Anti - Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis.** Ye Jianrong, Yuan Liqun. Department of Clinical Laboratory, Hunan People's Hospital, Hunan 410002, China

**Abstract Objective** To evaluate the role of anti - cyclic citrullinated peptide antibody (ACCP) and rheumatoid factor (RF) in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** ACCP antibody and RF were detected in serum samples of 90 RA patients, 30 other diseases patients and 35 healthy blood donors. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, agreement rate and Youden's index of these parameters for the diagnosis of RA were analyzed. We mapped the receiver operative characteristic curve (ROC) and calculated area under the ROC curve. **Results** The positive rates of ACCP and RF were higher than those of patients with other diseases or healthy controls ( $P < 0.0125$ ). The sensitivity of RF (61.1%) showed difference from ACCP (63.3%); but the other 5 parameters of ACCP was significantly higher than RF. Combining ACCP with RF, the sensitivity was significant different from one diagnostic indicator. Both the three diagnostic indicators had large areas under the ROC curve ( $P > 0.5$ ). **Conclusion** ACCP is a valuable index for RA diagnosis. It is useful in improving the diagnostic accuracy of RA.

**Key words** Arthritis rheumatoid; Anti - cyclic citrullinated peptide antibody; Rheumatoid factor

类风湿性关节炎 (RA) 是一种以对称性、多关节炎为主要表现的慢性致残性的自身免疫性疾病。RA 的病理改变以滑膜慢性炎性增生、关节软骨和骨质进行性不可逆性破坏为特征。病情进展很快, 患者 2 年内即可发生不可逆的关节破坏或畸形。严重影响约 1% 的世界人口, 在我国的患病率为 0.32% ~ 0.36%<sup>[1]</sup>, 是造成我国人群丧失劳动和致残的主要病因之一。由于 RA 关节损坏发生早, 现代治疗策略为症状发生后尽早控制病情。RA 的实验室诊断主要依赖传统检测项目 RF, 其敏感性为 72.3% ~ 87%<sup>[2]</sup>。但是除 RA 患者外, RF 还见于结缔组织病、肝炎、感

染性疾病等其他疾病以及正常健康人。可见 RF 的特异性较差。20 世纪 60 年代起, 相继发现了与瓜氨酸化蛋白相关的抗核周因子 (APF)、抗角蛋白抗体 (AKA), 并建立了抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体的检测方法<sup>[3]</sup>, 目前国内逐渐应用抗 CCP 抗体和其他一些抗体对 RA 进行诊断<sup>[4,5]</sup>。本研究探讨抗 CCP 抗体和 RF 单独及联合检测对 RA 的诊断价值。

## 资料与方法

1. 病例选择: RA 组: 90 例, 均为 2008 年 8 月 ~ 2009 年 5 月在湖南省人民医院门诊就诊及风湿免疫科住院的 RA 患者, 男性 34 例, 女性 46 例, 年龄 19 ~ 67 岁, 符合 1987 年美国风湿病学会 (ACR) 修订的 RA 诊断标准; 其他疾患组: 30 例, 同期我院门诊及住院患者, 包括系统性红斑狼疮 (SLE)、硬皮病、原发性干燥综合征 (PSS)、混合性结缔组织病 (MCTD)、骨

关节炎(OA)、痛风等。以上各种疾病均符合相应的国际诊断标准,其中男性13例,女性17例,年龄17~70岁;健康对照组:同时期我院健康体检者,其中男性15例,女性20例。

2. 试验方法:(1)样本收集与处理:检测对象均于早晨抽取空腹静脉血于非抗凝的灭菌离心管内,2h离心10min(3000r/min)分离血清检测。(2)抗CCP抗体检测:抗CCP抗体彩ELISA法检测,试剂盒由赛尔公司提供,酶标仪为Biozell-2010主波长450nm,参考波长630nm,严格按照试剂盒说明书操作。(3)RF检测:使用德国Date behring公司的BN-2特种蛋白仪,采用免疫散射比浊法进行测定,RF>20U/ml为阳性,所用试剂、标准品及质控品均为相应公司配套产品。

3. 统计学方法:数据采用SPSS13.0统计软件进行统计分析,对抗CCP抗体及RF测定结果分别作四格表进行 $\chi^2$ 检验,应用 $\chi^2$ 检验分析抗CCP抗体与RF有无相关性,所有假设检验水准设定为 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。并计算抗CCP抗体、RF及两者联合测定的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,总符合率及Youden指数,然后进行比较分析。

4. 评价方法:首先确定划分RA与非RA的诊断标准,对试验结果进行评价。本文采用的金标准是1987年ACR对类风湿关节炎修订的诊断标准,简述如下:①晨僵持续至少1h/d,病程至少6周;②有3个或3个以上的关节肿,至少6周;③腕、掌指、近指关节肿至少6周;④对称性关节肿至少6周;⑤有皮下结节;⑥X线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄);⑦血清类风湿因子含量升高。有上述7项中至少4项者可诊断为类风湿性关节炎。采用的评价指标为敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,总符合率及Youden指数,ROC曲线下面积绘制和计算通过SPSS的ROC绘图功能实现。

## 结 果

1. RA组、其他疾病组和健康对照组的抗CCP抗体、RF检测结果,见表1、表2。RA组抗CCP抗体、RF检测阳性率分别为61.1%(55/90)和63.3%(57/90),经 $\chi^2$ 分割检验得到它们在RA组的阳性率均高于其他组,差异有统计学意义( $P<0.0125$ )。

表4 抗CCP抗体、RF及两者联合测定结果(n)

金标准		抗CCP抗体		RF		抗CCP抗体和RF	
		+	-	+	-	+	-
RA组	阳性	55	35	57	13	77	13
非RA组	阴性	1	64	33	52	13	52

非RA组包括其他疾病组和健康对照组

表5 抗CCP抗体、RF及两者联合测定对RA诊断的价值比较

	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	总符合率(%)	Youden指数
抗CCP抗体	61.1	98.5	98.2	64.6	76.8	59.6
RF	63.3	80.0	81.4	61.2	70.3	43.3
抗CCP抗体+RF	85.6	80.0	85.6	80.0	83.2	65.6

表1 各试验组血清抗CCP抗体检测阳性结果比较

组别	n	抗CCP抗体	
		阳性数(n)	阳性率(%)
RA组	90	55	61.1(55/90)
其他疾病组	30	1	3.3(1/30)
健康对照组	35	0	0

表2 各试验组血清RF检测阳性结果比较

组别	n	抗CCP抗体	
		阳性数(n)	阳性率(%)
RA组	90	57	63.3(57/90)
其他疾病组	30	9	30(9/30)
健康对照组	35	4	11.4(4/35)

2. 抗CCP抗体与RF测定的相关性分析:对90例RA患者血清同时分析抗CCP抗体与RF结果,见表3。RA组中抗CCP抗体与RF均阳性35例(38.9%),两者均阴性13例(14.4%),应用SPSS软件经交叉分类资料的 $\chi^2$ 检验分析,发现抗CCP抗体与RF不相关( $\chi^2=0.006, P>0.05$ )。

表3 抗CCP抗体与RF测定的相关性(n)

方法	RF		合计
	阳性	阴性	
抗CCP抗体	阳性	20	55
	阴性	13	35
	合计	33	90

3. 抗CCP抗体、RF及两者联合测定对RA诊断的价值比较,见表4、表5。由表5可以看出:RF诊断RA的敏感性高于抗CCP抗体;抗CCP抗体对诊断RA的其他5项指标均高于RF;抗CCP抗体和RA联合检测对RA的诊断的敏感性明显高于抗CCP抗体、RF两项检测指标;另外,抗CCP抗体和RA联合检测对RA的诊断的阴性预测值,总符合率及Youden指数也高于抗CCP抗体、RF两项检测指标。

4. 受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析以美

国风湿病学会(ACR)1987修订的RA分类标准为金

标准,根据诊断试验的敏感性和特异性绘制 ROC 曲线进行诊断试验效能评价,见图 1、图 2、图 3。

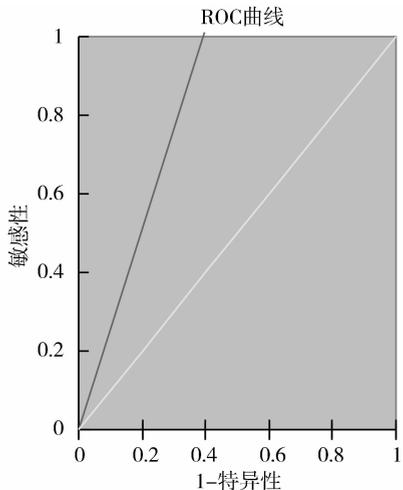


图 1 抗 CCP 抗体诊断 RA 的 ROC 曲线分析

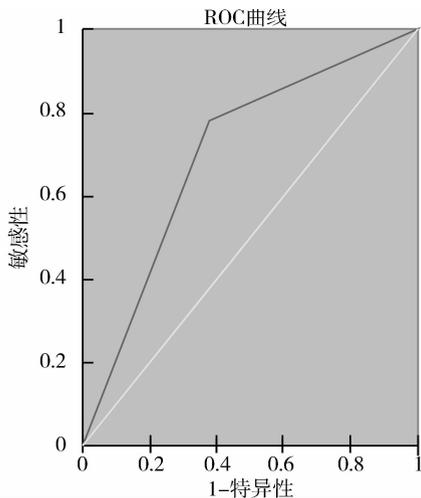


图 2 RF 诊断 RA 的 ROC 曲线分析

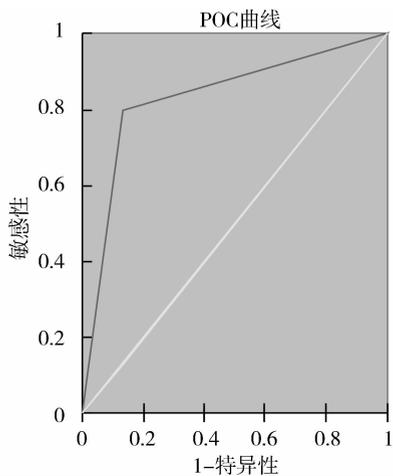


图 3 抗 CCP 抗体与 RF 联合检测诊断 RA 的 ROC 曲线

三者检测 ROC 曲线下面积(表 6)均大于 0.5,提示有一定的诊断价值,其中抗 CCP 抗体和 RF 的诊断效能属于一般;抗 CCP 抗体和 RF 联合测定的诊断效能属于好,抗 CCP 抗体和 RF 联合检测诊断效能优于抗 CCP 抗体、RF。

表 6 抗 CCP 抗体、RF 及两者联合测定对 RA 诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)比较

方法	AUC	95% CI
抗 CCP 抗体	0.798	0.728 ~ 0.868
RF	0.717	0.635 ~ 0.799
抗 CCP 抗体与 RF 联合	0.828	0.757 ~ 0.898

0.90 ~ 1.00 = 很好;0.80 ~ 0.90 = 好;0.70 ~ 0.80 = 一般;0.60 ~ 0.70 = 差;0.50 ~ 0.60 = 失败

讨 论

类风湿性关节炎(RA)的诊断,一直是国内外学者研究的热点,对于 RA 的治疗有重要意义。目前 RA 的主要血清学检测项目是 RF,RF 是  $\gamma$  球蛋白抗体(主要 IgM 类抗体),它的阳性率为 60% ~ 80%,但其他自身免疫性疾病患者血清中也可检测出 RF,特异性较差。

Schellekens 等将 1 条由 19 个氨基酸组成的瓜氨酸肽链的 2 个丝氨酸替换为半胱氨酸,形成与  $\beta_2$  转角具有相似结构的二硫键,合成环瓜氨酸肽(CCP),并建立以人工合成 CCP 为抗原的 ELISA 检测方法<sup>[6]</sup>。国内外研究均证明,RA 患者血清存在特异性抗 CCP 抗体,对 RA 诊断的敏感度为 40% ~ 85%,特异性高达成 94% ~ 98%<sup>[7,8]</sup>。患者血清抗 CCP 抗体目前已用于 RA 的临床诊断。

从表 3 可以看出抗 CCP 抗体和 RF 检测存在结果间的差异,经相关性分析抗 CCP 抗体与 RF 无相关性( $P > 0.05$ ),与相关研究结果相似<sup>[9]</sup>,提示抗 CCP 抗体的出现与 RF 无关,联合应用抗 CCP 抗体和 RF 可以进一步提高诊断的准确性。但也有研究显示两者有相关性<sup>[10]</sup>,造成不同结论的原因可能是:实验方法不同,大部分研究采用的只是某个横断面的研究;不同的抗体检测方法也会造成差异,抗 CCP 抗体试剂盒不同,阳性率可能有差异。

本实验是对 90 例 RA 患者、30 例其他疾患者和 35 例健康对照血清中抗 CCP 抗体和 RF 进行联合检测,结果显示 RF 诊断 RA 的敏感性高于抗 CCP 抗体;抗 CCP 抗体对诊断 RA 的其他 5 项指标均高于 RF。抗 CCP 抗体和 RA 联合检测对 RA 的诊断的敏感性明显高于抗 CCP 抗体、RF 两项检测指标,有利

于提高筛选效率;另外,抗 CCP 抗体和 RA 联合检测对 RA 的诊断的阴性预测值,总符合率及 Youden 指数也高于抗 CCP 抗体、RF 两项检测指标。RF 在其他疾患者和健康对照组中有一定的阳性率,更加说明抗 CCP 抗体是 RA 的特异性诊断指标。一项早期未分化关节炎前瞻性研究显示:抗 CCP 抗体阳性是患者发展成为 RA 的最重要的预测因素之一<sup>[11]</sup>。有国外学者报道,抗 CCP 抗体在疾病早期可出现阳性,甚至在临床症状出现前,且抗 CCP 抗体阳性的 RA 早期患者较阴性者更有可能发展为侵袭性疾病<sup>[12]</sup>。国内一些研究表明,抗 CCP 抗体对于预测关节炎发展为早期 RA 以及关节的破坏等有一定意义<sup>[13,14]</sup>。已有人提出将抗 CCP 抗体列入 RA 分类标准之中<sup>[15]</sup>。本实验中 RF 阴性 RA 患者抗 CCP 抗体阳性率是 60.6%,在 Quinn MA 等报道的阳性率范围内,由此可见,抗 CCP 抗体在 RF 阴性 RA 患者的诊断中有重要价值<sup>[16]</sup>。

ROC 曲线是将诊断试验的结果划分为若干个临界点,以每个临界点对应的敏感度为纵坐标,1 - 特异度为横坐标作图得出的曲线,所以 ROC 曲线下面积综合了诊断试验许多临界点敏感度、特异度,可全面反映诊断试验的准确性<sup>[17,18]</sup>。由本实验 ROC 曲线及表 6 可以看出,抗 CCP 抗体、RF、抗 CCP 抗体和 RF 联合检测曲线下面积均大于 0.5,具有诊断价值。并且抗 CCP 抗体和 RF 联合检测的临床诊断效能(AUC = 0.828)优于抗 CCP 抗体(AUC = 0.798)和 RF(AUC = 0.717)。曾有学者研究用 ROC 曲线分析抗 CCP 抗体在 RA 诊断中的价值高于 RF 各类型<sup>[19]</sup>。本研究结果与之基本相符。抗 CCP 抗体用 ELISA 方法检测,对试验结果可信度有很好的保障。因此,作为一种新的具有高的特异性和高敏感性特性的抗体,抗 CCP 抗体可以作为辅助诊断 RA 的一个重要指标,尤其抗 CCP 抗体和 RF 联合检测意义更大。

综上所述,抗 CCP 抗体是一对 RA 有较高诊断特异性的血清学指标,采用 ELISA 方法检测,简单,准确。与 RF 联合检测,有助于提高 RA 的诊断效能,便于对 RA 患者及时治疗,防止出现关节的损害。

#### 参考文献

- Bukhari M, Harrosiont B, Lunt M, *et al.* Time to first occurrence of eroaions in inflamma tory polyarthritis ; results from a prospective community - based study . *Arthritis Rheum*, 2001, 44:1248 - 1253
- Bas S, Perneger TV, Seitz M, *et al.* Diagnostic tests for rheuma toid arthritis; comparison of anti - cyclic citrullinated peptide antibodies, anti - keratin antibodies and IgM rheuma toid factor. *Rheuma tology (Oxford)*, 2002, 41(7): 809 - 814
- Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen fhj, *et al.* Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized byrheuma toid arthritis - specific autoantibodies. *J Clin Invest*, 2002, 101: 273 - 281
- 王伟,杨肃文,胡爱萍,等. 类风湿性关节炎患者抗环瓜氨酸肽抗体检测的意义[J]. *临床检验杂志*, 2004, 22(3): 213
- 李世荣,马金栋,王云增,等. 类风湿性关节炎患者抗 CCP 抗体、抗 RA33RY 抗体、CRP 的临床价值[J]. *临床检验杂志*, 2006, 24(4): 270 - 273
- Schellekens GA, Visser H, Jong BA, *et al.* The diagnostic properties of rheuma toid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated pepptide . *Arthritis Rheum*, 2000, 43:155 - 163
- Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, *et al.* technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of protein / peptide antibodies in the diagnos is of rheumatoid arthritis [ J ]. *Clin Chem*, 2007, 53(3): 498 - 504
- 张义东,董宇鸿. IgG, IgM, IgA 类风湿因子及抗 CCP 抗体对 RA 的诊断意义[J], *临床检验杂志*, 2006, 24(3): 205
- 崔华东,张宁,付海香,等. 抗环瓜氨酸多肽抗体检测早期诊断类风湿关节炎研究. *中国实用内科杂志*, 2006, 12(26): 1977 - 1978
- 张利方,阎有功,等. 抗环瓜氨酸多肽抗体在类风湿关节炎诊断中的应用. *免疫学杂志*, 2004, 20(1): 52 - 57
- Van Gaalen FA, Linn - rasker SP, van Venrooij WJ, *et al.* Auto - antibodies to cyclic citrullinated peptide predict progression to rheuma toid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:709 - 715
- Kroot EJ, De Jong BA, Van leeuwen MA, *et al.* The prognostic value of anti - cyclic citrullinated peptide antibody inpatients with recent - onset rheuma toid arthritis [ J ]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10): 1831 - 1835
- 姚小平. 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎诊断和治疗中应用. *临床和实验医学杂志*, 2005, 11: 681 - 683
- 戴渊. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在关节病中的临床应用 [ J ]. *中华内科杂志*, 2005, 44: 315 - 317
- Silveira IG, Burlingame RW, von Muhlen CA, *et al.* Anti - CCP antibodies have more diagnostic impact than rheuma toid factor (RF) in population tested for RF. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 1883 - 1889
- Quinn MA, Gough AK, Green MJ, *et al.* Anti - CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheuma toid arthritis and predict radiological and funetiinal outcome . *Rheuma tology (Oxford)*, 2006, 45: 478 - 480
- Park SH, Goo JM, Jo CH. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists . *Korean J Radiol*, 2004, 5: 11 - 18
- 林果为,沈福民. 现代临床流行病学. 上海:上海医科大学出版社, 2000: 42 - 66
- 顾丽,吕玲,等. 用受试者工作曲线评价抗环瓜氨酸肽抗体对诊断类风湿性关节炎的价值[J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9(1): 41 - 45

(收稿:2009 - 11 - 27)

(修回:2009 - 12 - 17)