

类风湿关节炎患者血清抗 CCP 抗体、RF 及 CRP 的诊断界值的建立及评价

刘伟平 何丽梅 殷明刚

摘要 **目的** 建立并评价抗 CCP 抗体、类风湿因子(RF)和 C 反应蛋白(CRP)对类风湿关节炎(RA)的最佳诊断界值。**方法** 选择 2014 年 6 月~2015 年 3 月以 RA 组 130 例、非 RA 组 130 例和对照组 100 例作为研究对象,采用酶联免疫吸附法测定血清抗 CCP 抗体,采用免疫透射比浊法测定血清 RF 及 CRP 的浓度,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 的最佳诊断界值并评价三者的诊断效能。**结果** RA 组和非 RA 组血清 RF 浓度分别为 275.9 ± 317.6 和 42.8 ± 131.3 IU/ml,前者显著高于后者($t=7.571, P<0.05$);RA 组和非 RA 组 CRP 浓度分别为 39.2 ± 47.3 和 29.7 ± 42.2 mg/L,前者显著高于后者($t=2.602, P=0.015$)。抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.868(0.820~0.916)、0.785(0.732~0.846)、0.587(0.512~0.661)。血清抗 CCP 抗体 10RU/ml 作为诊断界值时,诊断 RA 的敏感度、特异性和约登指数分别为 0.669、0.892 和 0.562;RF 以 25IU/ml 作为诊断界值时,诊断 RA 的敏感度、特异性、约登指数分别为 0.715、0.777 和 0.492;CRP 以 30mg/L 作为诊断界值时的敏感度、特异性和约登指数分别为 0.469、0.623 和 0.092。**结论** 抗 CCP 抗体、RF、CRP 的对 RA 的最佳诊断界值分别为 10RU/ml、25IU/ml 和 30mg/L。抗 CCP 抗体诊断效能高于 RF,而 RF 诊断效能高于 CRP。

关键词 类风湿关节炎 抗 CCP 抗体 类风湿因子 C 反应蛋白

中图分类号 R446.61

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.034

Establishment and Assessment of the Cut-off Values of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody, Rheumatoid Factor and C-reactive Protein in Serum for Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Liu Weiping, He Limei, Yin Minggang. Department of Clinical Laboratory, Zigong First People's Hospital, Sichuan 643000, China

Abstract **Objective** To establish and assess the cut-off values of anti-cyclic citrullinated peptide antibody(anti-CCP), rheumatoid factor(RF) and C-reactive protein(CRP) in serum for rheumatoid arthritis(RA). **Methods** A total of 130 RA, 130 non-RA patients and 100 healthy people from June 2014 to March 2015 were enrolled. The concentration of anti-CCP was analyzed by ELISA, and the concentration of RF and CRP were analyzed by immunity transmission turbidity. The optimal diagnostic cut-off values of anti-CCP, RF and CRP for RA were determined by ROC, and the diagnostic performance of them were assessed. **Results** The concentration of RF in RA and non-RA group were 275.9 ± 317.6 IU/ml and 42.8 ± 131.3 IU/ml respectively and the former was significantly higher than the latter. ($t=7.571, P<0.05$). The concentration of CRP in the RA and non RA group were 39.2 ± 47.3 mg/L and 29.7 ± 42.2 mg/L respectively and the former was significantly higher than the latter($t=2.602, P=0.015$). The area under ROC curve(AUC) of anti-CCP, RF and CRP were 0.868(0.820-0.916), 0.785(0.732-0.846), 0.587(0.512-0.661), respectively. For 10RU/ml as cut-off value of anti-CCP, the sensitivity, specificity and Youden index was 0.669, 0.892 and 0.562, respectively. For 25IU/ml as cut-off value of RF, sensitivity, specificity and Youden index were 0.715, 0.777 and 0.492, respectively. For 30mg/L as cut-off value of CRP, sensitivity, specificity and Youden index were 0.469, 0.623 and 0.092, respectively. **Conclusion** The optimal diagnosis cut-off values of anti-CCP, RF and CRP were 10RU/ml, 25IU/ml, and 30mg/L, respectively. The diagnostic performance of anti-CCP was higher than that of RF, which was better than that of CRP.

Key words Rheumatoid arthritis; Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; Rheumatoid factor; C-reactive protein

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性全身性

自身免疫性疾病,主要病理改变为滑膜炎、血管翳形成,可出现关节软骨和骨破坏,最终可导致关节畸形和功能丧失^[1,2]。以往 RA 的临床诊断普遍采用美国风湿学会(ACR)1987 年修订的诊断标准,诊断并不困难,但对于不典型及早期 RA 易出现误诊或漏诊。2010 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出了

作者单位:643000 自贡市第一人民医院检验科(刘伟平、殷明刚);646000 成都,四川医科大学医学检验系(何丽梅)

通讯作者:刘伟平,电子信箱:freeliuweiping@163.com

新的 RA 分类和评分标准,这一新标准纳入了炎症标志物包括红细胞沉降率(ESR)、CRP 和抗 CCP 抗体,提高了诊断敏感度,为早期诊断和早期治疗提供了重要依据。不同检测方法检测同一指标诊断界值不同^[3,4]。抗 CCP 抗体、RF、CRP 的诊断界值是值得研究并迫切需要解决的问题。本研究通过实验研究建立抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 的 ROC 曲线,确定三者的最佳诊断界值,为临床诊断 RF 提供参考依据。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2014 年 6 月~2015 年 3 月自贡市第一人民医院门诊和住院患者以及健康体检者 360 例作为研究对象。研究对象包括 RA 组 130 例、非 RA 组 130 例和健康对照组 100 例,RA 组男性 42 例、女性 88 例,年龄 20~85 岁,平均年龄为 54.1 ± 12.4 岁;非 RA 组包括系统性红斑狼疮(SLE)31 例、干燥综合征(SS)19 例、多发性肌炎/皮肌炎(DM)25 例、关节炎 33 例及结缔组织病 22 例,其中男性 44 例、女性 86 例,患者年龄 18~84 岁,平均年龄为 55.3 ± 13.1 岁;健康对照组为在医院体检中心做健康体检的正常健康人群,包括男性 32 例、女性 68 例,年龄 19~83 岁,平均 53.10 ± 12.3 岁。3 组间性别、年龄构成差异无统计学意义($P < 0.05$)。

2. 试剂、仪器和方法:抗 CCP 抗体(IgG)检测试剂盒购自欧蒙医学实验诊断股份公司;RF 和 CRP 购自德赛诊断系统(上海)有限公司;7600-020 型全自动生化分析仪购自日立公司。所有患者早晨 8:00~9:00 时空腹采集静脉血放入含有促凝剂的真空采血管中,待凝固后 4000r/min 离心分离血清,储存于 -70°C 冰箱中,所有血清标本在同一时间内完成检测。抗 CCP 抗体检测采用间接 ELISA 法,按照说明书步骤进行操作,分别以 1、5、10、20、50、25、30RU/ml 系列浓度标准品为临界值,比值 = 对照或患者样本的吸光度值/标准品的吸光度值,比值 ≤ 1.0 阴性;比值 > 1.0 阳性。RF 定量测定采用免疫透射比浊终点法,CRP 定量检测采用免疫透射比浊终点测定法。

3. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件和 Excel 2007 软件进行数据处理和统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. RA 组、非 RA 组和健康对照组血清抗 CCP 抗

体阳性率:如表 1 所示,以试剂盒说明书提供的 5 RU/ml 作为临界值,RA 组、非 RA 组和健康对照组抗 CCP 抗体阳性率分别为 75.4%、23.9% 和 2.0%,3 组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 RA 组、非 RA 组和健康对照组抗 CCP 抗体阳性率比较

组别	<i>n</i>	抗 CCP 抗体阳性 [<i>n</i> (%)]	抗 CCP 抗体阴性 [<i>n</i> (%)]
RA 组	130	98(75.4) Δ	32(24.6)
非 RA 组	130	31(23.9) $\#$	99(76.1)
健康对照组	100	2(2.0)	98(98.0)

与非 RA 组比较, $\chi^2 = 69.066$, $\Delta P = 0.000$;与健康对照组比较, $\chi^2 = 123.862$, $\Delta P = 0.000$;与健康对照组比较, $\chi^2 = 21.950$, $\#P = 0.000$

2. RA 组、非 RA 组和健康对照组 RF 和 CRP 水平比较:如表 2 所示,RA 组患者血清 RF 和 CRP 浓度均显著高于非 RA 组($P < 0.05$);RA 组和非 RA 组患者血清 RF 和 CRP 浓度均显著高于健康对照组($P < 0.05$)。

表 2 各组血清 RF、CRP 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RF(IU/ml)	CRP(mg/L)
RA 组	130	275.9 ± 317.6 Δ	39.2 ± 47.3 $\#$
非 RA 组	130	42.8 ± 131.3	29.7 ± 42.2
健康对照组	100	6.1 ± 11.6	4.3 ± 7.5

与非 RA 组比较, $t = 6.899$, $\Delta P = 0.000$;与对照组比较, $t = 8.487$, $\Delta P = 0.000$;与非 RA 组比较, $t = 2.602$, $\#P = 0.015$;与对照组比较, $t = 7.307$, $*P = 0.000$

3. 抗 CCP 抗体在不同诊断界值下的诊断效能:抗 CCP 抗体在以 10 RU/ml 为诊断界值,敏感度、特异性和约登指数分别为 0.669、0.892、0.562,诊断效能最高,详见表 3。

4. RF 在不同诊断界值下的诊断效能:RF 在以 25IU/ml 为诊断界值,敏感度、特异性和约登指数分别为 0.715、0.777、0.492,诊断效能最高,详见表 4。

5. CRP 在不同诊断界值下的诊断效能:CRP 在以 30mg/L 为诊断界值,敏感度、特异性和约登指数分别为 0.469、0.623、0.092,诊断效能最高,详见表 5。

6. 血清抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 的 ROC 曲线:根据血清抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 检测结果制作 ROC 曲线,结果如图 1 所示,抗 CCP 抗体诊断 RA 的 ROC 曲线下面积为 0.868,95% 置信限范围为 0.820~0.916;RF 的 ROC 曲线下面积为 0.785,95% 可信区间为 0.732~0.846;CRP 诊断 RA 的 ROC 曲线下

表 3 抗 CCP 抗体在不同诊断界值下的诊断效能

诊断界值 (RU/ml)	RA 组 (n = 130)		非 RA 组 (n = 130)		敏感度	特异性	1 - 特异性	约登指数
	阳性	阴性	阳性	阴性				
1	109	24	66	64	0.838	0.492	0.508	0.331
5	98	32	31	99	0.754	0.762	0.238	0.515
10	87	43	14	116	0.669	0.892	0.108	0.562
20	75	55	12	118	0.577	0.908	0.092	0.485
50	53	77	8	122	0.408	0.938	0.062	0.346
100	21	109	4	126	0.162	0.969	0.031	0.131

表 4 RF 在不同诊断切点时的诊断效能

诊断界值 (IU/ml)	RA 组 (n = 130)		非 RA 组 (n = 130)		敏感度	特异性	1 - 特异性	约登指数
	阳性	阴性	阳性	阴性				
15	106	24	80	50	0.815	0.385	0.615	0.200
20	99	31	56	74	0.762	0.569	0.431	0.331
25	93	37	29	101	0.715	0.777	0.223	0.492
30	81	49	28	102	0.623	0.785	0.215	0.408
35	62	68	19	111	0.477	0.854	0.146	0.331
40	48	82	14	116	0.369	0.892	0.108	0.262
45	37	93	11	119	0.285	0.915	0.085	0.200

表 5 CRP 在不同诊断切点时的诊断效能

诊断界值 (mg/L)	RA 组 (n = 130)		非 RA 组 (n = 130)		敏感度	特异性	1 - 特异性	约登指数
	阳性	阴性	阳性	阴性				
5	97	33	90	40	0.746	0.308	0.692	0.054
10	81	49	71	59	0.623	0.454	0.546	0.077
20	69	61	63	67	0.531	0.515	0.485	0.046
30	61	69	49	81	0.469	0.623	0.377	0.092
40	52	78	46	84	0.400	0.646	0.354	0.046
50	43	87	39	91	0.331	0.700	0.300	0.031
60	29	101	27	103	0.223	0.792	0.208	0.015

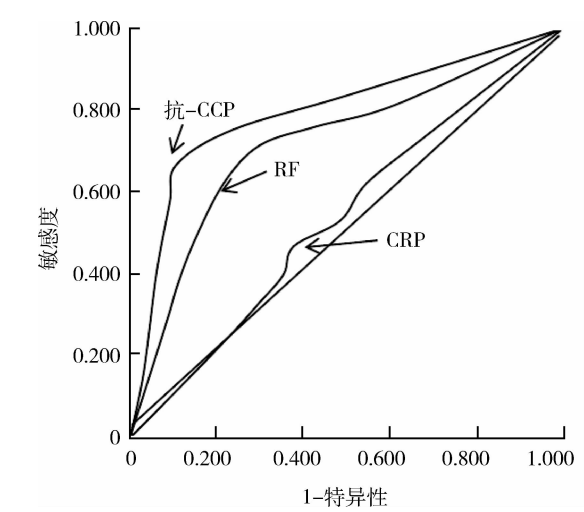


图 1 抗 - CCP、RF、CRP 诊断类风湿关节炎的 ROC 曲线

积为 0.587,95% 可信区间为 0.512 ~ 0.661;血清抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 的最佳诊断界值分别为 10RU/

ml、25IU/ml、30mg/L; 三者在最佳诊断界值下的 Youden 指数分别为 0.562、0.492、0.092。

讨 论

RA 是一种反复发作、早期不易诊断和发现的以关节滑膜慢性炎性病变及血管翳形成为主要表现的致畸性自身免疫性疾病,早期发现、早期诊断、早期治疗,对患者的预后尤其重要,可极大程度地降低患者致残率。

本研究若以试剂盒说明书提供的 5RU/ml 作为诊断界值,RA 组、非 RA 组和健康对照组抗 CCP 抗体阳性率分别为 75.4%、23.9% 和 2.0%,3 组间比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。而国内外研究报道抗 CCP 抗体敏感度为 0.766 ~ 0.846,而特异性为 0.915 ~ 0.978。这说明抗 CCP 抗体的诊断特异性较为肯定和一致,而敏感度有一定的差异^[5-7]。RF 在 RA 患者中的检出率较高,RF 阳性支持早期 RA 的倾

向性诊断,是诊断 RA 的重要指标。文献报道其敏感度为 0.774 ~ 0.800,高于抗 CCP 抗体;而特异性为 0.756 ~ 0.763,显著低于抗 CCP 抗体^[8-10]。CRP 既是急性时相反应蛋白,也可作为免疫调节因子,能激活补体经典途径,作为炎症反应的敏感标志物,其与自身免疫性疾病的关系越来越受到关注。彭宇生等^[11]研究表明 CRP 能够作为类风湿关节炎诊断和治疗的一个参考指标。CRP 用于 RA 诊断具有较高的敏感度(0.700),部分 RF 阴性的 RA 患者可通过 CRP 检测避免漏诊,但其特异性较低(0.580)。本研究表明,RA 组患者血清 RF 和 CRP 浓度均显著高于非 RA 组;RA 组和非 RA 组患者血清 RF 和 CRP 浓度均显著高于健康对照组。这也说明了 RF 对于鉴别诊断 RA 和非 RA 的自身免疫性疾病具有重要价值。

造成抗 CCP 抗体和 RF 诊断敏感度和特异性差异的主要原因有:①RA 的诊断标准未统一,可能存在一定的误诊率和漏诊率;②临床实验室检测抗 CCP 抗体和 RF 时选择的诊断界值不同,导致敏感度和特异性存在一定差异;③实验室选择的诊断方法和试剂盒厂家不同,各种诊断试剂本身的敏感度和特异性有所不同^[12]。本研究用 ROC 曲线建立 RF、CRP、抗 CCP 抗体的最佳诊断界值,并评价三者用于 RA 诊断的诊断效能。抗 CCP 抗体在以 10RU/ml 为诊断界值,敏感度、特异性和约登指数分别为 0.669、0.892、0.562,诊断效能最高。RF 在以 25IU/ml 为诊断界值,敏感度、特异性和约登指数分别为 0.715、0.777、0.492,诊断效能最高。CRP 在以 30mg/L 为诊断界值,敏感度、特异性和约登指数分别为 0.469、0.623、0.092,诊断效能最高。根据不同的诊断界值计算抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 的敏感度和特异性;绘制出三者诊断 RA 的 ROC 曲线。抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 的最佳诊断界值分别为 10RU/ml、25IU/ml 和 30mg/L。在最佳诊断界值下,抗 CCP 抗体的敏感度、特异性分别为 0.669 和 0.892;RF 的敏感度为 0.715,略高于抗 CCP 抗体;而特异性为 0.777,低于抗 CCP 抗体;CRP 的敏感度和特异性分别为 0.469 和 0.623,均低于抗 CCP 抗体。抗 CCP 抗体诊断 RA 的 ROC 曲线下面积为 0.868,95% 可信区间为 0.820 ~ 0.916;RF 的 ROC 曲线下面积为 0.785,95% 可信区间为 0.732 ~ 0.846;CRP 诊断 RA 的 ROC 曲线下

面积为 0.587,95% 可信区间为 0.512 ~ 0.661;三者在最佳诊断界值下的约登指数分别为 0.562、0.492、0.092。因此,抗 CCP 抗体诊断效能最高、RF 次之,CRP 最低。

综上所述,抗 CCP 抗体是 RA 较好的诊断指标,应将其与 RF 一起用于 RA 临床诊断,CRP 可作为一种辅助诊断指标。本研究通过 ROC 曲线建立了抗 CCP 抗体、RF、CRP 的最佳诊断界值,并进行了评价,确定的最佳诊断界值可为临床诊断 RA 提供参考依据。

参考文献

- 1 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:808-809
- 2 侯丽,沈波,郑玉芬,等.类风湿关节炎患者血浆 sHLA-G 表达及其与 Treg 细胞的相关性研究[J].医学研究杂志,2014,43(2):61-65
- 3 谢冰,钟树奇.抗 CCP 抗体诊断类风湿性关节炎的最佳临界值[J].现代检验医学杂志,2012,27(4):101-103
- 4 杨永昌,张淑艳,贾志凌,等.抗 CCP 抗体、类风湿因子及 C 反应蛋白在类风湿性关节炎诊断中的应用评价[J].国际检验医学杂志,2014,35(6):781-783
- 5 耿学丽,张秀琴,陈向华,等.类风湿性关节炎患者类风湿因子抗环瓜氨酸抗体抗角蛋白抗体联合检测的临床意义[J].河北医学,2015,21(5):736-739
- 6 张静思,陈鑫苹,陈斌.RF、抗-CCP、AKA 及 GPI 联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J].重庆医学,2015,44(13):1788-1789
- 7 Guo CJ, Lyu JH, Niu DS, *et al.* Detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients undergoing total knee arthroplasty[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 8(3): 4410-4414
- 8 刘晓丹,付海香,崔华东,等.抗 CCP 抗体在类风湿关节炎早期诊断中的意义及对 MTX 治疗反应的评价[J].实用药物与临床,2009,12(1):18-20
- 9 姚燕红,彭琪,黎四平.3 种血清学抗体检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].检验医学与临床,2012,9(22):2840
- 10 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,2011,32(1):58-59
- 11 彭宇生,王鹏.类风湿关节炎患者 CRP 和免疫球蛋白的检测分析[J].泸州医学院学报,2006,29(4):367-368
- 12 康霞,李欣,杨春莉,等.ECLIA、CMIA、ELISA3 种方法测定血清抗 CCP 抗体在 RA 诊断中的应用[J].重庆医学,2014,43(11):1290-1292,1295

(收稿日期:2015-07-15)

(修回日期:2015-07-16)