

抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体联合检测在类风湿关节炎合并间质性肺病中的意义

梁 金 殷寒秋 殷松楼

摘 要 **目的** 分析抗环瓜氨酸肽抗体 (CCP - Ab)、抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体 (MCV - Ab) 在类风湿关节炎 (RA) 合并肺间质病变 (ILD) 早期诊断及病情评估中的价值。**方法** 收集 267 例 RA 患者的临床资料,依据肺高分辨 CT 是否合并有 ILD 分为 RA - ILD 组 (有 ILD, $n = 105$) 和 RA - NILD 组 (无 ILD, $n = 162$)。比较各组血清 CCP - Ab、MCV - Ab 水平,并分析其在 ILD 中的诊断效能、与肺 HRCT 分级以及疾病活动相关指标的相关性。**结果** 单因素分析显示,年龄、病程、关节压痛数、DAS - 28 评分、RF、CCP - Ab、MCV - Ab 水平与 RA 是否合并 ILD 相关 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明,患者年龄、病程、CCP - Ab、MCV - Ab 水平为 RA 合并 ILD 的独立预测因素 ($P < 0.05$)。CCP - Ab、MCV - Ab 的 ROC 曲线 (AUC) 下面积分别为 0.769、0.736。两指标联合检测, AUC 值提高至 0.806, 特异性提高 (86.4% vs 72.2%, 69.8%)。CCP - Ab、MCV - Ab 水平与 HRCT 评分均呈正相关 ($r_s > 0$, $P < 0.05$), MCV - Ab 与疾病活动相关指标 (CRP、ESR、TJC、DAS28) 呈明显的正相关 ($r_s > 0$, $P < 0.05$)。**结论** CCP - Ab、MCV - Ab 是 RA 合并 ILD 的独立危险因素, 并与 RA - ILD 的疾病严重程度相关。两抗体联合检测有助于提高 RA - ILD 的早期诊断效能。

关键词 类风湿关节炎 间质性肺病 抗环瓜氨酸肽抗体 抗突变瓜氨酸波形蛋白抗体 相关性

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.028

Significance of Combined Detection of Anti - CCP - Ab and Anti - MCV - Ab in Rheumatoid Arthritis Complicated with Interstitial Lung Disease. LIANG Jin, YIN Hanqiu, YIN Songlou. Department of Rheumatism Immunology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221006, China

Abstract Objective To investigate the value of anti - cyclic citrullinated peptides antibody (anti - CCP - Ab) and anti - mutated citrullinated vimentin antibody (anti - MCV - Ab) in the early diagnosis and disease assessment of RA - ILD. **Methods** The clinical data of 267 patients with rheumatoid arthritis (RA) were collected, and they were divided into the RA - ILD group (with ILD) and the RA - NILD group (without ILD) based on the presence or absence of interstitial lung disease (ILD) according to the pulmonary high - resolution CT (HRCT). The levels of anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab in the serum of patients in each group were measured. Besides, the diagnostic efficacy of anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab in ILD was analyzed, and the correlation between anti - CCP - Ab and pulmonary HRCT classification and related indexes of disease activities was analyzed. **Results** As per univariate analysis, age, course of disease, the number of joint pains, DAS - 28 score, RF, anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab levels could exert impacts on whether RA was complicated with ILD ($P < 0.05$). As per multivariate Logistic regression analysis, age, course of disease, anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab levels were independent predictors of RA - ILD ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) for anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab was 0.769 and 0.736, respectively. Through the combined detection of both indicators, the AUC value increased to 0.806, and the specificity also increased (86.4% vs 72.2%, 69.8%). The levels of anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab were positively correlated with HRCT scores ($r_s > 0$, $P < 0.05$), and the level of MCV - Ab was significantly positively correlated with indicators (CRP, ESR, TJC, DAS28) related to disease activities ($r_s > 0$, $P < 0.05$). **Conclusion** Anti - CCP - Ab and anti - MCV - Ab are independent risk factors for RA complicated with ILD, and hence can be employed as serum biological indicators to evaluate the severity of patients with ILD. The combined detection of both contributes to enhancing the diagnostic efficiency for RA - ILD in the early stage.

Key words Rheumatoid arthritis; Interstitial lung disease; Anti - cyclic citrullinated peptides antibody; Anti - mutated citrullinated vimentin antibody; Correlation

作者单位: 221006 徐州医科大学附属医院风湿免疫科

通信作者: 殷松楼, 主任医师, 电子信箱: 860745482@qq.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的慢性全身性自身免疫性疾病, 主要涉及滑膜炎症和关节骨质破坏。RA 可损害多种关节外器官, 例如心脏、肺、肾脏等^[1]。类风湿关节炎相关间质性肺病 (rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease, RA - ILD) 是最严重的关节外表现之一, 肺高分辨 CT (HRCT) 是目前 ILD 诊断的最常用方法^[2]。然而, RA - ILD 因其起病隐匿, 早期缺乏明显的临床症状和体征, 缺乏简单易行且有效的方法, 使得早期容易漏诊。ILD 被诊断时多已进展到中晚期, 预后差, 有研究表明, 其诊断延迟与 RA 病死率增加有关^[3]。因此, 早期有效的诊断及病情判断对于改善预后极其重要。近年来, 国内外研究者致力于寻找 RA - ILD 相关血清学标志物, 以期在早期诊断, 病情评估中起到一定作用。

目前研究发现, 多种抗瓜氨酸化蛋白抗体 (anti - citrullinated protein antibody, ACPA) 可在 RA 患者中被检测到。其中, 血清抗环瓜氨酸肽抗体 (anti - cyclic citrullinated peptides antibody, CCP - Ab) 及抗突变瓜氨酸波形蛋白抗体 (anti - mutated citrullinated vimentin antibody, MCV - Ab) 在国内外多项研究被证明对于 RA 的诊断具有较高的价值, 但其与 RA - ILD 的相关性目前报道较少^[4,5]。本研究旨在探讨 CCP - Ab、MCV - Ab 联合检测在 RA - ILD 中的意义, 以求早期识别并干预疾病进展。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析 2018 年 8 月 ~ 2021 年 2 月于徐州医科大学附属医院风湿免疫科首诊住院的 RA 患者共 267 例。根据肺 HRCT 是否合并 ILD, 分为 RA - ILD 组 (有 ILD) 105 例 (男性 23 例, 女性 82 例), 以及 RA - NILD 组 (无 ILD) 162 例 (男性 45 例, 女性 117 例)。(1) 纳入标准: 所有患者均符合 2010 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的 RA 诊断标准^[6]; ILD 的诊断符合 2011 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会 (ATS/ERS) 提出的 IPF 诊断标准^[7]。(2) 排除标准: 年龄 < 18 岁; 临床资料不完整; 伴发其他诊断明确的结缔组织疾病及血液系统疾病; 合并其他肺部疾病; 排除由环境、物理因素、粉尘等因素引起的间质性肺疾病; 排除手术及外伤患者; 排除肿瘤相关疾病。

2. 临床资料: 通过电子病历系统收集患者首次住院的资料: 年龄、性别、病程、吸烟史、关节压痛数 (TJC)、关节肿胀数 (SJC)、类风湿因子 (RF)、C 反应

蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、肺 HRCT 等。HRCT 采用荷兰飞利浦公司 256 层螺旋极速 CT 机检测。HRCT 根据 Wiles 分级法: 1 级: 毛玻璃样改变比网格状改变更广泛; 2 级: 毛玻璃样改变和网格状改变同等广泛; 3 级: 网格状改变比毛玻璃样改变更广泛^[8]。疾病活动度评估采用 DAS28 评分标准。DAS28 - ESR = $[0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR})] \times 1.08 + 0.16$ 。

3. 血清 CCP - Ab、MCV - Ab 的检测: 所有患者均抽取晨起空腹静脉血液 5ml, 离心分离血清, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法, 由德国 ORGENTEC 公司酶联免疫吸附试验试剂盒检测两抗体水平。所有操作均遵守仪器规范及试剂盒说明书。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布的均采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的均采用中位数 (四分位数) [*M* (Q1, Q3)] 表示, 两组间比较采用 *Mann - Whitney U* 检验。计数资料均采用例数 (百分比) [*n* (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Spearman* 相关性分析各指标间的相关性。采用 *Logistic* 回归分析筛选影响 RA - ILD 的危险因素。采用 ROC 曲线分析 CCP - Ab、MCV - Ab 对 RA - ILD 的诊断价值, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较: RA - ILD 组患者年龄、病程、TJC、DAS - 28 评分、RF、CCP - Ab、MCV - Ab 均明显高于 RA - NILD 组 (*P* < 0.05), 两组患者性别构成、是否吸烟、关节肿胀数及 CRP、ESR 水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。RA 两亚组比较结果显示, 年龄、病程长短、关节压痛数、DAS - 28 评分、RF、CCP - Ab、MCV - Ab 水平两组间比较, 差异有统计学意义, 详见表 1。

2. RA 并发 ILD 的单因素及多因素 *Logistic* 回归分析: 以各临床指标作为暴露因素, 应用单因素 *Logistic* 回归分析 RA 合并 ILD 与各指标是否暴露之间的关联。RA - ILD 风险增加与年龄、病程长短、关节压痛数、DAS - 28 评分、RF、CCP - Ab、MCV - Ab 水平有关。以患者是否合并 ILD 为因变量, 以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量, 进行多因素 *Logistic* 回归分析, 年龄、病程、CCP - Ab、MCV - Ab 为 RA 合并 ILD 的独立预测因素 (*P* < 0.05), 详见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较[$n(\%)$, $M(Q1, Q3)$]

项目	RA - NILD($n = 162$)	RA - ILD($n = 105$)	t, χ^2, z	P
性别			1.158	0.282
男性	45(27.8)	23(21.9)		
女性	117(72.2)	82(78.1)		
年龄(岁)	56.69 ± 12.48	62.50 ± 12.81	3.684	<0.001
病程(月)	24(9.51)	36(14, 120)	-3.237	0.001
吸烟	27(16.7)	22(21.0)	0.781	0.377
CRP(mg/L)	13.30(4.57, 32.60)	18.20(8.67, 41.80)	-1.704	0.088
RF(IU/ml)	159.0(42.9, 360.0)	362.0(106.2, 815.5)	-3.386	0.001
ESR(mm/h)	34.5(17.0, 54.3)	42.0(26.0, 58.5)	-1.951	0.051
TJC(个)	4(2, 6)	5(4, 7)	-2.751	0.006
SJC(个)	3(2, 4)	4(2, 5)	-1.451	0.147
DAS28	4.52(3.85, 5.17)	5.11(4.18, 5.42)	-2.582	0.010
CCP - Ab(U/ml)	142.51(79.10, 199.01)	222.39(188.06, 249.17)	-7.426	0.000
MCV - Ab(U/ml)	167.80(40.95, 356.63)	424.00(205.50, 940.05)	-6.512	0.000

3. 应用 ROC 曲线评估 CCP - Ab、MCV - Ab 对 RA - ILD 的诊断效能: CCP - Ab、MCV - Ab 以及二者联合诊断 RA - ILD 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.769、0.736 和 0.806, 对应 P 值均 <0.05, 说明各指标诊断 RA - ILD 的价值差异均有统计学意义。敏感度为 75.2%、68.6%、65.7%, 特异性为 72.2%、69.8%、86.4%。二者联合诊断 RA - ILD 的曲线下面积增大, 敏感度较单一检测降低, 但其特异性为明显提高, 详见表 3、图 1。

4. RA - ILD 患者 CCP - Ab、MCV - Ab 与疾病活动度及 HRCT 分级的相关性分析: 经 *Spearman* 相关性分析结果显示, MCV - Ab 与疾病活动相关指标 (CRP、ESR、TJC、DAS28) 存在明显的正相关 ($r_s > 0$, $P < 0.05$); 与 SJC 之间的相关性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CCP - Ab 与疾病活动度相关指标的相关性差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。CCP - Ab、MCV - Ab 与 HRCT 评分存在明显的正相关 ($r_s > 0$, $P < 0.05$), 详见表 4。

表 2 RA 合并 ILD 的单因素及多因素 Logistic 回归分析

项目	单因素		多因素	
	P	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)
性别	0.238	1.371(0.771 ~ 2.440)		
年龄	0.000	1.038(1.017 ~ 1.060)	0.006	1.034(1.01 ~ 1.058)
吸烟	0.378	0.755(0.404 ~ 1.411)		
病程	0.008	1.005(1.001 ~ 1.008)	0.009	1.336(1.075 ~ 1.66)
TJC	0.007	1.131(1.034 ~ 1.237)		
SJC	0.127	1.080(0.978 ~ 1.193)		
CRP	0.717	1.002(0.993 ~ 1.010)		
ESR	0.145	1.008(0.997 ~ 1.018)		
DAS - 28	0.011	1.437(1.087 ~ 1.901)		
RF	0.032	1.000(1.000 ~ 1.001)		
CCP - Ab	0.000	1.013(1.009 ~ 1.018)	0.003	1.863(1.232 ~ 2.817)
MCV - Ab	0.000	1.003(1.002 ~ 1.004)	0.000	1.734(1.360 ~ 2.211)

表 3 CCP - Ab、MCV - Ab 及联合检测的 ROC 曲线分析

项目	CCP - Ab	MCV - Ab	CCP - Ab + MCV - Ab
AUC(95% CI)	0.769(0.710 ~ 0.828)	0.736(0.673 ~ 0.798)	0.806(0.748 ~ 0.863)
P	<0.001	<0.001	<0.001
截断值	190.96	278.95	0.4798
敏感度(%)	75.2	68.6	65.7
特异性(%)	72.2	69.8	86.4

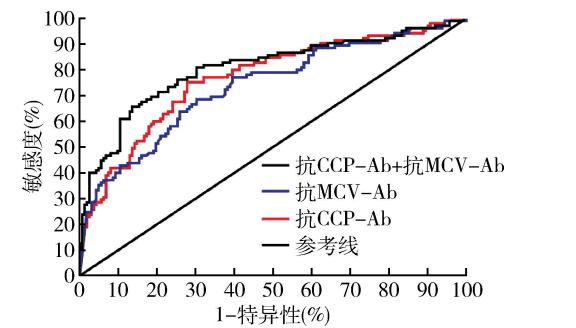


图 1 CCP-Ab、MCV-Ab 及联合检测评估 RA-ILD 的 ROC 曲线

表 4 CCP-Ab、MCV-Ab 与 HRCT 分级及疾病活动相关指标的相关性分析

项目	CCP-Ab		MCV-Ab	
	r_s	P	r_s	P
CRP	0.054	0.583	0.314	0.001
ESR	0.017	0.863	0.536	0.000
SJC	-0.009	0.930	0.168	0.087
TJC	0.000	0.998	0.296	0.002
DAS28	-0.009	0.924	0.464	0.000
HRCT 评分	0.404	0.000	0.523	0.000

讨 论

RA 以慢性、对称性、多关节滑膜炎为主要表现，肺脏因结缔组织丰富，是最常受累的脏器之一，ILD 是类风湿关节炎最常见的肺病并发症，患病率为 10%~40%，其发生机制可能与免疫应答改变、组织修复异常、基因以及环境等多种因素有关^[9]。ILD 主要病理改变为肺间质纤维化和肺泡、支气管周围组织炎症，因早期没有明显临床症状常被忽略，RA-ILD 预后极差，常因合并肺部感染或严重的呼吸衰竭而死亡。现 ILD 的诊断主要依据肺 HRCT，但因其具有放射性、费用高，在临床应用中受到限制。因此，寻找简单有效的血清学指标对于 RA-ILD 的早期诊断、及时干预、改善预后意义重大。

临床研究表明，男性、高龄、长期慢性病程以及有吸烟史的 RA 患者更容易合并 ILD，高效价自身抗体水平也是 ILD 的危险因素^[10,11]。本研究结果表明，高龄、长期病程、高 CCP-Ab、MCV-Ab 水平是 ILD 的独立危险因素，与目前国内外文献报道大致相符。吸烟常被认为是 RA-ILD 的危险因素，本研究中，RA-ILD 组吸烟率大于 RA 组，但差异无统计学意义，可能原因是本研究入组样本量小，故两组间差异无统计学意义。丹麦一项大型前瞻性人群队列研究显示，ILD 是 RA 的一种严重并发症，与没有 ILD 的

大规模 RA 匹配队列比较，RA-ILD 患者病死率显著增加^[12]。这一现象要求临床医生积极探寻 RA-ILD 发病的危险因素，对高危人群尽早筛查。

抗瓜氨酸蛋白抗体 (APCA) 是一类对瓜氨酸蛋白具有特异性，可识别多种瓜氨酸抗原的抗体。CCP-Ab、MCV-Ab 均属于 APCA 家族。越来越多证据表明，RA 患者在关节表现之前就可能存在亚临床的早期肺受累，随之发展为间质性肺病。肺部受累与组织蛋白的瓜氨酸化程度增加和局部产生 ACPA 有关，有关文献报道早期 RA 患者支气管肺泡灌洗液中的 ACPA 与血清比较更加富集^[13,14]。Zhu 等^[15]的一项纳入了 243 例 RA-ILD 患者和 1442 例 RA 对照组的 Meta 分析结果显示，血清 ACPA 阳性与 RA-ILD 风险高度相关。Giles 等^[16]研究发现，RA 患者肺组织中存在瓜氨酸化蛋白质，且 RA-ILD 患者体内具有更高水平的 ACPA，与本研究结果一致。本研究合并 ILD 的患者 CCP-Ab、MCV-Ab 水平均高于未合并 ILD 的 RA 患者 ($P<0.05$)，多因素回归分析显示两指标均为 RA-ILD 的独立预测因子 ($P<0.05$)。因此本研究认为，CCP-Ab、MCV-Ab 可能在 ILD 的发病机制中起作用。

CCP-Ab 作为 ACPA 家族的一员，在 RA-ILD 中的意义也有报道，其中一项纳入 2030 例受试者的回顾性研究结果提示，CCP-Ab 的存在和更高滴度与 RA-ILD 风险增加显著相关^[17]。在凋亡细胞中，肽酰精氨酸亚氨酶催化精氨酸向瓜氨酸的翻译后转化，从而改变了波形蛋白的结构，增加了潜在的抗原决定簇，形成突变型瓜氨酸波形蛋白，其独特的结构使其能被多种抗体识别，MCV-Ab 与 CCP 抗体的靶抗原均是瓜氨酸蛋白，在化学结构上具有相关性^[18]。Després 等^[19]的研究也证明高水平 MCV-Ab 可能与 RA-ILD 的发生、发展密切相关。本研究用 CCP-Ab、MCV-Ab 绘制 ROC 曲线，认为两抗体对 RA-ILD 具有诊断价值。CCP-Ab、MCV-Ab 联合检测 AUC (0.806) 较二者单一检测 (0.769、0.736) 提高。联合检测特异性 (86.4%) 较单一检测 (72.2%、69.8%) 显著提高，假阳性率减低，说明两指标对 RA-ILD 均有诊断意义，且联合检测诊断效能较单一检测好，降低了误诊，对于 RA-ILD 的早期诊断有较高临床价值。

目前已有多项研究可证实，ACPA 效价与 RA-ILD 肺组织损伤程度相关^[18,20]。目前临床上最常用 HRCT 结果反映肺损伤程度，在本研究 105 例 RA-

ILD 患者中, CCP - Ab、MCV - Ab 水平与 HRCT 分级均显著呈正相关($P < 0.05$), 与既往研究结论基本一致, 提示 ACPA 或可被用作评价 RA - ILD 疾病严重程度指标。本研究发现, MCV - Ab 与疾病活动相关指标 ESR、CRP、DAS - 28 评分均呈正相关($P < 0.05$), 而 CCP - Ab 与这些指标相关性比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一结论与 Ziegelsch 等^[21]的研究大致相符。根据本研究结果, MCV - Ab 可作为 RA - ILD 疾病活动度的血清学指标。

综上所述, 患者高龄、慢性病程、高 CCP - Ab、MCV - Ab 水平为 RA - ILD 的独立预测因素, 建议对相关高危患者及早检测 HRCT, 警惕间质性肺病的存在。CCP - Ab、MCV - Ab 联合检测对于 RA - ILD 早期诊断及病情评估具有良好的效能。本研究是一项单中心回顾性研究, 样本量小, 需开展前瞻性、多中心、大样本量研究进一步探索 CCP - Ab、MCV - Ab 在 RA - ILD 中的意义。

参考文献

- Yang H, Bian S, Chen H, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 554 - 558
- Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, *et al.* Rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment [J]. *Curr Treatment Options Rheumat*, 2020, 6(4): 337 - 353
- Cano - Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín - Robles I, *et al.* Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1 - 11
- Wu CY, Yang HY, Luo SF, *et al.* From rheumatoid factor to anti - citrullinated protein antibodies and anti - carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 686
- 张露月, 史丽璞, 茹晋丽, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎与幼年特发性关节炎患者诊断价值的比较 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(3): 176 - 180
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1580 - 1588
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence - based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 788 - 824
- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, *et al.* The predictive value of appearances on thin - section computed tomography in fibrosing alveolitis [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148(4 Pt 1): 1076 - 1082
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, *et al.* Rheumatoid arthritis - associated lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(135): 1 - 16
- Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, *et al.* Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology*, 2021, 48(5): 656 - 663
- 赵颖, 李菁, 吴庆军, 等. 类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6(3): 198 - 203
- Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, *et al.* A population - based cohort study of rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10): 1700 - 1706
- Roos LK, Joshua V, Skogh T, *et al.* Secretory anti - citrullinated protein antibodies in serum associate with lung involvement in early rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2020, 59(4): 852 - 859
- Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, *et al.* Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti - citrullinated protein antibody - positive rheumatoid arthritis [J]. *Arthr Rheumatol (Hoboken, N. J.)*, 2014, 66(1): 31 - 39
- Zhu J, Zhou Y, Chen X, *et al.* A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis - related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(7): 1282 - 1289
- Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, *et al.* Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1487 - 1494
- Chase S, Correia, Melissa R. Briones, *et al.* Elevated anti - cyclic citrullinated peptide antibody titer is associated with increased risk for interstitial lung disease [J]. *Springer London*, 2019, 38(4): 1201 - 1206
- Zhu JN, Nie LY, Lu XY, *et al.* Meta - analysis: compared with anti - CCP and rheumatoid factor, could anti - MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? [J]. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*, 2019, 57(11): 1668 - 1679
- Després N, Boire G, Lopez - Longo FJ, *et al.* The Sa system: a novel antigen - antibody system specific for rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21(6): 1027 - 1033
- Rocha - Muñoz AD, Ponce - Guarneros M, Gamez - Nava JJ, *et al.* Anti - cyclic citrullinated peptide antibodies and severity of interstitial lung disease in women with rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2015, (2015): 151626
- Ziegelsch M, Boman A, Martinsson K, *et al.* Anti - cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with radiographic damage but not disease activity in early rheumatoid arthritis diagnosed in 2006 - 2011 [J]. *Scand J Rheumatol*, 2020, 49(6): 434 - 442

(收稿日期: 2021 - 07 - 25)

(修回日期: 2021 - 08 - 24)