

血清学指标联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用

吴义忠 李海军 蹇国 罗清松

作者单位: 628000 四川广元, 广元市中心医院检验科

通信作者: 吴义忠, Email: 383032188@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.016

【摘要】 目的 探讨血清学指标抗环瓜氨酸肽抗体 (Anti-CCP)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、类风湿因子 (RF) 和 C-反应蛋白 (CRP) 联合检测在类风湿关节炎 (RA) 诊断中的应用。**方法** 选择 2018 年 1 月—2019 年 6 月广元市中心医院收治的 136 例确诊 RA 患者作为 RA 组, 另选择同期 30 例确诊为其他自身免疫性疾病患者作为非 RA 组, 以同期 30 名健康体检者作为正常对照组。收集所有受检对象的血清样本, 采用免疫比浊法测定 SAA、RF、CRP 水平, 采用化学发光微粒子免疫检测法测定 Anti-CCP 水平; 比较不同指标单独检测与联合检测对 RA 的诊断效能, 采用 Pearson 相关性分析进行不同指标间的相关性分析。**结果** RA 组 Anti-CCP、SAA、RF、CRP 水平均明显高于非 RA 组和正常对照组 [Anti-CCP (kU/L): 55.40 (3.90, 183.15) 比 0.75 (0.50, 1.60)、0.50 (0.50, 1.25), SAA (mg/L): 18.00 (4.60, 122.93) 比 9.40 (4.73, 15.73)、2.00 (0.55, 2.80), RF (kU/L): 82.50 (31.75, 283.75) 比 17.50 (14.25, 25.25)、13.00 (8.00, 14.00), CRP (mg/L): 7.25 (6.48, 37.98) 比 5.45 (4.38, 12.60)、0.70 (0.30, 1.28)], 差异均有统计学意义 (与非 RA 组比较, 均 $P < 0.05$; 与正常对照组比较, 均 $P < 0.01$)。非 RA 组 SAA、RF 和 CRP 水平均明显高于正常对照组 (均 $P < 0.05$), Anti-CCP 水平与正常对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。4 个指标联合检测 RA 的敏感度、准确度和阴性预测值均明显高于 Anti-CCP、SAA、RF、CRP 单独检测时 (敏感度: 97.8% 比 72.8%、49.3%、86.0%、56.6%, 准确度: 94.9% 比 79.1%、56.6%、84.2%、61.2%, 阴性预测值: 94.6% 比 60.2%、38.9%、71.6%、42.2%, 均 $P < 0.05$); Anti-CCP 单独检测的特异度和阳性预测值均明显高于 SAA、RF、CRP 单独检测 (特异度: 93.3% 比 73.3%、80.0%、71.7%, 阳性预测值: 96.1% 比 80.7%、90.7%、81.9%, 均 $P < 0.05$)。RA 组患者血清 SAA 与 CRP 水平呈中等相关性 ($y = 1.365x + 37.361$, $r = 0.545$, $P = 0.000$), 其余指标间均无相关性。**结论** 联合检测血清 Anti-CCP、SAA、RF、CRP 来诊断 RA 可以减少误诊和漏诊, 具有十分重要的临床应用价值。

【关键词】 类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸肽抗体; 血清淀粉样蛋白 A; 类风湿因子; C-反应蛋白

Application of combined detection of serum indexes in diagnosis of rheumatoid arthritis

Wu Yizhong, Li Haijun, Jian Guo, Luo Qingsong. Clinical Laboratory, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628000, Sichuan, China

Corresponding author: Wu Yizhong, Email: 383032188@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the application of serum indexes levels such as anti cyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP), serum amyloid A (SAA), rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP) in diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** 136 patients diagnosed with RA in Guangyuan Central Hospital from January 2018 to June 2019 were selected as RA group, the 30 patients diagnosed with other autoimmune diseases at the same period were selected as non-RA group, and other 30 healthy physical examiners at the same period were selected as normal control group. The serum samples of all subjects were collected, the levels of SAA, RF and CRP were measured by immunoturbidimetric method, and the level of Anti-CCP was measured by chemiluminescent microparticle immunoassay. The diagnostic efficacies of different indicators alone and combined detection for RA were compared, and Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between different indicators. **Results** The serum levels of Anti-CCP, SAA, RF and CRP in RA group were significantly higher than those in non-RA group and normal control group [Anti-CCP (kU/L): 55.40 (3.90, 183.15) vs. 0.75 (0.50, 1.60), 0.50 (0.50, 1.25), SAA (mg/L): 18.00 (4.60, 122.93) vs. 9.40 (4.73, 15.73), 2.00 (0.55, 2.80), RF (kU/L): 82.50 (31.75, 283.75) vs. 17.50 (14.25, 25.25), 13.00 (8.00, 14.00), CRP (mg/L): 7.25 (6.48, 37.98) vs. 5.45 (4.38, 12.60), 0.70 (0.30, 1.28)], with significant differences (all $P < 0.05$ compared with non-RA group and all $P < 0.01$ compared with normal control group). The serum SAA, RF and CRP levels

in non-RA group were significantly higher than those in the normal control group (all $P < 0.05$). There was no statistical difference between the non-RA group and the normal control group in the serum Anti-CCP level ($P > 0.05$). The sensitivity, accuracy and negative predictive value of combined detection of four indexes were higher than those of Anti-CCP, SAA, RF and CRP alone (sensitivity: 97.8% vs. 72.8%, 49.3%, 86.0%, 56.6%, accuracy: 94.9% vs. 79.1%, 56.6%, 84.2%, 61.2%, negative predictive value: 94.6% vs. 60.2%, 38.9%, 71.6%, 42.2%, all $P < 0.05$). The specificity and positive predictive value of Anti-CCP were higher than those of SAA, RF and CRP (specificity: 93.3% vs. 73.3%, 80.0%, 71.7%, positive predictive value: 96.1% vs. 80.7%, 90.7%, 81.9%, all $P < 0.05$). There was a moderate correlation between SAA and CRP levels in RA group ($y = 1.365x + 37.361$, $r = 0.545$, $P = 0.000$), but there was no correlation among other indexes. **Conclusion** The combined detection of serum Anti-CCP, SAA, RF and CRP to diagnose RA can reduce incidence of misdiagnosis and missed diagnosis, which has very important clinical application value.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Anti cyclic citrullinated peptide antibody; Serum amyloid A; Rheumatoid factor; C-reactive protein

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是临床常见的疑难病症,以累及周围关节为主,是一种多系统相关炎症性自身免疫疾病^[1]。RA 的临床表现主要为受累关节疼痛、肿胀、功能下降,病变持续、反复发作,并可伴有类风湿结节、血管炎、肺部及神经系统症状等关节外表现,其基本病理变化是自身免疫功能异常引起炎症细胞因子和炎症介质等的释放,以及由此导致的血管炎和滑膜炎^[2]。流行病学调查显示,RA 的全球发病率为 0.5%~1.0%,我国 RA 发病率约为 0.42%^[3],总患者数约为 500 万,男女比例约为 1:4。随着病程延长,患者残疾及运动功能受限的发生率逐渐升高。RA 不仅造成患者身体机能、生活质量和社会参与度下降,也给家庭和社会带来沉重的经济负担^[3]。本研究通过分析 RA 患者抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, Anti-CCP)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 和 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等血清学指标,探讨上述指标联合检测在 RA 诊断中的临床应用,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1 月—2019 年 6 月本院风湿免疫科收治并诊断明确的 136 例 RA 患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准 符合美国风湿病协会 (American Rheumatology Academy, ARA) 于 1987 年修订的诊断标准^[4]。

1.1.2 排除标准 ① 严重心脑血管疾病患者;② 肝肾疾病患者;③ 其他自身免疫性疾病患者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并通过本院伦理审批 (审批号:20200412),所有对受检者

的检测均获得过受检者或家属的知情同意。

1.2 研究分组 共纳入 136 例 RA 患者作为 RA 组;以同期在本院风湿免疫科住院的 30 例其他自身免疫性疾病患者作为非 RA 组,疾病类型主要有系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征 (Sjogren's syndrome, SS)、骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 等;另外选择同期在本院体检的 30 名健康体检者作为正常对照组。

1.3 仪器与试剂 i2000 SR 全自动化学发光分析仪、C16000 全自动生化分析仪均由美国雅培公司生产, SAA 试剂盒由安徽伊普诺康公司生产, RF 试剂盒、CRP 试剂盒、Anti-CCP 试剂盒均购自美国雅培公司。

1.4 检测方法 使用促凝采血管采集所有受检者空腹静脉血 2~3 mL,以 3 500 r/min ($2\ 280 \times g$) 离心 5 min 分离血清,不能立即测定的血清样本于 $-70\ ^\circ\text{C}$ 保存。采用免疫比浊法测定 SAA、RF、CRP,采用化学发光微粒子免疫检测法测定 Anti-CCP,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用秩和检验。不同指标间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。敏感度为真阳性人数与真阳性人数和假阴性人数之和的比值,特异度为真阴性人数与真阴性人数和假阳性人数之和的比值,准确度为真阳性人数和真阴性人数与总人数的比值,阳性预测值为真阳性人数与真阳性和假阳性人数之和的比值,阴性预测值为真阴性人数与真阴性和假阴性人数之和的比值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组受检者性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组受检者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
正常对照组	30	8	22	29~72	48.2±11.1
非 RA 组	30	10	20	32~73	51.8±9.8
RA 组	136	33	103	22~79	50.8±10.7

注: RA 为类风湿关节炎

2.2 3 组血清学指标水平比较 RA 组 Anti-CCP、SAA、CRP、RF 水平均明显高于非 RA 组和正常对照组(均 $P<0.05$), 非 RA 组 SAA、CRP、RF 水平均明显高于正常对照组(均 $P<0.05$); 非 RA 组与正常对照组 Anti-CCP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组受检者血清学指标比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	Anti-CCP (kU/L)	SAA (mg/L)
正常对照组	30	0.50(0.50, 1.25)	2.00(0.55, 2.80)
非 RA 组	30	0.75(0.50, 1.60)	9.40(4.73, 15.73) ^a
RA 组	136	55.40(3.90, 183.15) ^{bc}	18.00(4.60, 122.93) ^{bc}

组别	例数 (例)	CRP (mg/L)	RF (kU/L)
正常对照组	30	0.70(0.30, 1.28)	13.00(8.00, 14.00)
非 RA 组	30	5.45(4.38, 12.60) ^a	17.50(14.25, 25.25) ^a
RA 组	136	7.25(6.48, 37.98) ^{bc}	82.50(31.75, 283.75) ^{bc}

注: Anti-CCP 为抗环瓜氨酸肽抗体, SAA 为血清淀粉样蛋白 A, CRP 为 C-反应蛋白, RF 为类风湿因子, RA 为类风湿关节炎; 与正常对照组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与非 RA 组比较, ^c $P<0.05$

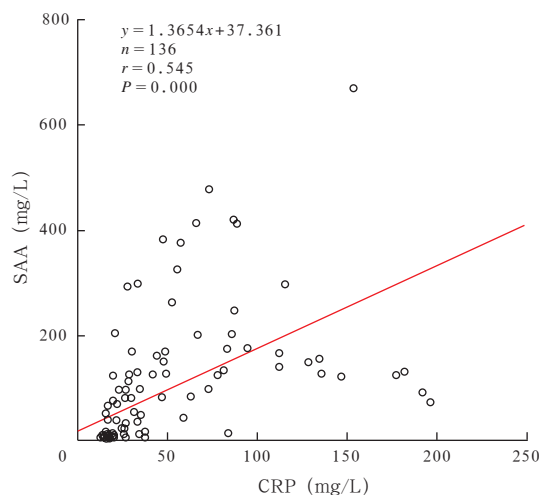
2.3 血清学指标在 RA 诊断中的应用 Anti-CCP、SAA、RF、CRP 联合检测的敏感度(97.8%)、准确度(94.9%)和阴性预测值(94.6%)均明显高于各指标单独检测; Anti-CCP 单独检测的特异度(93.3%)和阳性预测值(96.1%)明显高于其他指标单独检测和联合检测(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清学指标对 RA 的诊断效能比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Anti-CCP	72.8 ^a	93.3	79.1 ^a	96.1	60.2 ^a
SAA	49.3 ^a	73.3 ^b	56.6 ^a	80.7 ^b	38.9 ^a
RF	86.0 ^a	80.0 ^b	84.2 ^a	90.7 ^b	71.6 ^a
CRP	56.6 ^a	71.7 ^b	61.2 ^a	81.9 ^b	42.2 ^a
联合检测	97.8	88.3	94.9	95.0	94.6

注: RA 为类风湿关节炎, Anti-CCP 为抗环瓜氨酸肽抗体, SAA 为血清淀粉样蛋白 A, RF 为类风湿因子, CRP 为 C-反应蛋白; 与联合检测比较, ^a $P<0.05$; 与 Anti-CCP 比较, ^b $P<0.05$

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析显示, RA 组患者血清 SAA 与 CRP 呈中等正相关性($y=1.365x+37.361$, $r=0.545$, $P=0.000$; 见图 1)。其余指标间均无相关性(均 $P>0.05$)。



注: RA 为类风湿关节炎, SAA 为血清淀粉样蛋白 A, CRP 为 C-反应蛋白

图 1 RA 组患者血清 SAA 与 CRP 的相关性

3 讨论

RA 的致病机制较复杂, 病因尚未明确, 目前常认为其与感染、环境、遗传、免疫等因素有关^[5]。在 1987 年 ARA 修订的分类标准中, RF 阳性已作为唯一的血清学指标被纳入 RA 诊断标准^[6]。

目前, RF 是临床上应用最广泛的辅助诊断 RA 的血清学指标^[7]。RF 是抗变性免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 的 Fc 自身抗体, RF 检测对 RA 的诊断、分型和疗效观察具有重要意义。但是 RF 对早期 RA 诊断的特异度较低, 并且在其他自身免疫性疾病(如 SLE、SS 以及一些结缔组织病等)中也都有表达。

在 1998 年, Schellekens 等^[8]研究发现含有瓜氨酸的线性肽, 进一步研究表明这些肽类中一种含二硫键的环状变体即环状瓜氨酸多肽对 RA 的特异性与线性肽相似, 可检出 RA 患者外周血中的 Anti-CCP, 对 RA 具有较强的特异性, 且敏感度比线性肽高。2007 年欧洲风湿病防治联合会(European League Against Rheumatism, EULAR)出版了早期 RA 诊断指南, 将 Anti-CCP 作为血清学标志物进行检测。有研究表明, 在 RA 中 Anti-CCP 的特异度可达 89.2%~97.6%, 且在疾病早期即可检出 Anti-CCP, 疾病活动性也与其相关, 因此检测 RA 患者中的 Anti-CCP 具有重要价值^[9]。

本研究中 Anti-CCP 的特异度为 93.3%, 敏感度为 72.8%, 与谢小娥^[10]报道的 Anti-CCP 对 RA 诊断的特异度达 97.5%, 敏感度为 69.5%, 有 30% 的患者 Anti-CCP 表达呈阴性的结果一致。

CRP 和 SAA 都是急性时相反应蛋白, 均由肝脏产生。CRP 具有激活补体系统、调节免疫和促进吞噬等作用。CRP 可激活补体系统并加速清除抗原抗体结合物等, 还能与核抗原结合, 从而促进其清除^[11]。SAA 是一种高度保守的载脂蛋白, 在炎症刺激 4~6 h 后在血清中的浓度迅速升高约 1 000 倍, 是非常敏感的炎症指标。SAA 具有多种生物学功能, 可作为 T 细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞的趋化物; 同时, SAA 还可以显著增强白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等在患者体内的表达^[12]。有研究显示, SAA 也参与了 RA 血管新生过程, 能够诱导内皮细胞的迁移及血管形成, 从而参与 RA 的病理进程^[13-14]。沈忱等^[12]研究显示, SAA 与 RA 造成的关节破坏有关。本研究结果显示, RA 组患者血清 SAA 与 CRP 水平呈中等正相关性, 可能与两者均具有急性时相反应蛋白的特性有关, 且 SAA 和 CRP 检测的敏感度均较高, 在诊断中采用联合检测可在一定程度上减少 RA 的漏诊。

本研究分别检测了 136 例 RA 患者、30 例非 RA 患者以及 30 名健康体检者血清中的 Anti-CCP、SAA、RF 及 CRP 水平, 结果显示, RA 组 Anti-CCP、SAA、CRP、RF 水平均明显高于正常对照组和非 RA 组, 非 RA 组 SAA、CRP、RF 水平均明显高于正常对照组, 而 Anti-CCP 水平与正常对照组比较差异无统计学意义, 这与张志强等^[7]的研究结果基本一致。

本研究显示, 单独检测 RF 的敏感度为 86.0%, 高于其余 3 项血清学指标单独检测。Anti-CCP 的特异度达 93.3%, 明显高于其余 3 项。SAA 与 CRP 的敏感度与特异度相当, 与 Anti-CCP 和 RF 比较均较低, 可能与样本量较小有关。高卫红等^[15]研究表明, 在 RA 早期, 检测 CRP 的敏感度为 83.9%, 明显高于 Anti-CCP (72.6%) 和 RF (61.3%)。联合检测时, 诊断 RA 的敏感度、阳性预测值、阴性预测值、准确度均有明显提高, 可减少漏诊, 显著提高早期 RA 的诊断效率。

综上所述, 血清学指标联合检测可提高 RA 诊断的敏感度与准确度, 从而提高诊断效率, 同时应建

议临床医生, 对于疑难 RA 或其他自身免疫性疾病的诊断, 应联合检测多种血清学指标, 并结合临床表现加以鉴别。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 885-891.
- 2 白志瑶, 吕金娥, 尹春琼, 等. AKA、APF、抗-CCP 抗体与 RF 各亚型联合检测在类风湿关节炎早期诊断中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (1): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.015.
- 3 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- 4 ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31 (3): 315-324. DOI: 10.1002/art.1780310302.
- 5 孙家祥, 李艳, 张乃丹, 等. 类风湿关节炎患者血清抗核抗体表达分析[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (4): 207-210. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.005.
- 6 仲人前, 杨再兴. 几种常见自身免疫性疾病诊断标准进展及展望[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (2): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.001.
- 7 张志强, 黄辉如, 梁建群. 联合检测 IgM-RF、IgG-RF、IgA-RF 及抗 CCP 抗体对早期诊断类风湿性关节炎的意义[J]. 广东医学, 2012, 33 (24): 3783-3785. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2012.24.046.
- 8 SCHELLEKENS G A, VISSER H, de JONG B A, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43 (1): 155-163. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
- 9 代群, 潘顺文, 陈亚琼, 等. 联合检测血清抗-CCP、AKA 及 RF 对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25 (15): 2548-2552. DOI: CNKI:SUN:ZWJZ.0.2015-15-035.
- 10 谢小娥. 抗环瓜氨酸肽抗体检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 实用预防医学, 2010, 17 (3): 583-584. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2010.03.073.
- 11 谭立明, 丁耀东, 陈娟娟, 等. C1q 在自身免疫性疾病中的临床意义[J]. 检验医学, 2017, 32 (8): 686-690. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2017.08.006.
- 12 沈忱, 穆云, 刘娜, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与类风湿关节炎疾病活动度的相关性研究[J]. 天津医药, 2014, 42 (3): 245-247. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2014.03.016.
- 13 MULLAN R H, BRESNIHAN B, GOLDEN-MASON L, et al. Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix degradation in rheumatoid arthritis through an NF-kappa B-dependent signal transduction pathway[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54 (1): 105-114. DOI: 10.1002/art.21518.
- 14 HONG C, SHEN C, DING H, et al. An involvement of SR-B1 mediated p38 MAPK signaling pathway in serum amyloid A-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Mol Immunol, 2015, 66 (2): 340-345. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.03.254.
- 15 高卫红, 陶岚, 孙志宏. 血清抗 CCP 抗体、RF 及 CRP 联检对早期 RA 的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26 (3): 359-360. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2013.03.059.

(收稿日期: 2020-05-11)

(本文编辑: 邵文)