

文章编号 1006-8147(2020)01-0068-04

论著

# 联合检测抗 CCP、RF、抗 RA33 在类风湿关节炎的临床应用

岳超<sup>1</sup>, 刘勤<sup>2</sup>, 白虹<sup>1</sup>

(1.天津医科大学基础医学院免疫学系, 天津 300070; 2.天津市第五中心医院检验科, 天津 300450)

**摘要** 目的:探讨抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP)、类风湿因子(RF)、抗 RA33 抗体联合检测在类风湿关节炎(RA)诊断中意义。方法:选取在我院确诊 RA 患者 266 例、非 RA 风湿病患者 228 例(结缔组织病、强直性脊柱炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征)、健康体检者 215 名,检测 3 组抗 CCP、RF、抗 RA33 数值,统计各指标阳性率,并进行统计学分析比较;通过 Spearman 相关分析探讨各指标之间的关系;ROC 曲线比较各指标的诊断性能;通过平行试验与系列实验探讨 3 项指标联合检测 RA 的诊断效能。结果:RA 患者各指标数值均显著高于非 RA 自身免疫疾病患者与健康对照组( $P < 0.01$ );Spearman 相关分析显示 RA 患者抗 CCP 与抗 RA33 之间不存在关系,RF 与抗 CCP、RF 与抗 RA33 之间存在显著相关性( $P < 0.01$ );ROC 曲线分析显示,抗 CCP、RF、抗 RA33 的 AUC 值分别为 0.942、0.922、0.653;3 项指标中,阳性率:RF>抗 CCP>抗 RA33,敏感度:RF>抗 CCP>抗 RA33,特异度:抗 RA33>抗 CCP>RF;平行试验敏感度增高(98.50%),但特异度降低(64.91%),系列实验敏感度为 15.41%,特异度为 98.68%。结论:抗 CCP、RF、抗 RA33 联合检测可提高诊断 RA 的敏感性与特异性,适用于 RA 的早期诊断,临床上值得推广使用。

**关键词** 类风湿关节炎;抗环瓜氨酸肽抗体;类风湿因子;抗 RA33

**中图分类号** R392

**文献标志码** A

## Joint detection of anti-CCP, RF and anti-RA33 in rheumatoid arthritis clinical application

YUE Chao<sup>1</sup>, LIU Qin<sup>2</sup>, BAI Hong<sup>1</sup>

(1.Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Clinical Laboratory, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China)

**Abstract Objective:** To explore the significance and application value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), rheumatoid factor (RF) and anti-RA33 antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** 266 patients with RA and 228 patients with non-RA rheumatism (connective tissue disease, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome) and 215 healthy persons were selected. The anti-CCP, RF and anti-RA33 values of the three groups were detected, and the positive rates of each index were counted and analyzed by Spearman correlation analysis. The diagnostic performance of each index was compared by ROC curve, and the diagnostic efficiency of the three indexes was explored by parallel experiment and series experiment. **Results:** The values of each index in RA patients were significantly higher than those in non-RA patients with autoimmune diseases and healthy control group ( $P < 0.01$ ); Spearman correlation analysis showed that there was no relationship between anti-CCP and anti-RA33 in RA patients, but there was a significant correlation between RF and anti-CCP, RF and anti-RA33 ( $P < 0.01$ ); ROC curve analysis showed that the AUC values of anti-CCP, RF and anti-RA33 were 0.942, 0.922 and 0.653, respectively. The positive rate was RF>anti-CCP>anti-RA33, sensitivity: RF>anti-CCP>anti-RA33, specificity: anti-RA33>anti-CCP>RF; the sensitivity of parallel test increased (98.50%), but specificity decreased (64.91%), sensitivity of series test was 15.41%, specificity was 98.68%. **Conclusion:** The combined detection of anti-CCP, RF, anti-RA33 and anti-RA33 can improve the sensitivity and specificity in the diagnosis of RA, which is suitable for the early diagnosis of RA and is worth popularizing in clinic.

**Key words** rheumatoid arthritis; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factor; anti-RA33

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜关节病变为主要临床表现的系统性自身免疫疾病。其特征是小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎,可导致关节畸形及功能丧失,给患者生

活质量造成了严重影响<sup>[1-2]</sup>。因此,早发现、早诊断、早治疗显得尤为关键。目前 RA 的诊断主要依据临床表现、X 线检查和一些血清学指标,如类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP),但当患者依据以上诊断标准确诊时,已经出现关节损伤

作者简介 岳超(1986-)男,初级技师,硕士在读,研究方向:临床免疫学;通信作者:白虹, E-mail: hongbai25@163.com。

变形等不可逆的情形,错过了早期治疗的黄金时间<sup>[9]</sup>。为此,国内外也在不断寻找诊断 RA 敏感度和特异度高的血清学指标,抗 CCP 就是近年来被发现和被临床认可的诊断 RA 的新指标。本研究旨在探讨几项血清学指标联合检测对诊断 RA 的临床意义。

## 1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月–2018 年 9 月期间至我院感染免疫科确诊的 RA 患者 266 例,其中男 58 例,女 208 例,年龄(55±13)岁;非 RA 风湿病患者 228 例(结缔组织病 84 例、强直性脊柱炎 34 例、骨关节炎 57 例、系统性红斑狼疮 25 例、干燥综合征 28 例),其中男 67 例,女 161 例,年龄(47±17)岁。在我院同期健康体检者 215 例,其中男 49 例,女 166 例,年龄(48±14)岁。RA 组和非 RA 组患者均按照《实用内科学 13 版》的诊断标准确诊,且排除其他疾病干扰。RA 组、非 RA 组以及健康对照组 3 组研究对象之间年龄、性别比例差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器、试剂与方法 ACCP、RA33-IgG 测定仪器为深圳亚辉龙 UNION-C,检测原理为间接酶联免疫法,试剂由深圳亚辉龙生物科技有限公司提供,

分别采用德国欧蒙医学实验诊断公司生产的 CCP 抗体与 RA33 抗体 IgG 测定试剂盒;RF 测定仪器为美国贝克曼 Beckman IMMAGE800,检测原理为免疫投射比浊法,试剂由贝克曼库尔特商贸有限公司提供。

1.3 统计学分析 应用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析,正态分布计量数据采用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验比较分析;采用 Spearman 秩相关分析各指标之间的关系。采用 ROC 曲线分析对不同指标性能进行比较。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组间抗 CCP、RF、抗 RA33 数据比较分析 与非 RA 组和健康对照组相比,RA 组抗 CCP、RF、抗 RA33 数值显著升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与健康对照组相比,非 RA 组抗 CCP、RF、抗 RA33 数值也显著升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 1。

2.2 RF 与抗 CCP、抗 RA33 之间相关分析 通过 Spearman 相关分析,抗 CCP 与抗 RA33 之间不存在相关性( $P>0.05$ ),RF 与抗 CCP、RF 与抗 RA33 之间均存在显著相关性( $P<0.01$ ), $R_s$  数值分别为 0.439 和 0.149。见表 2。

表 1 3 组间抗 CCP、RF、抗 RA33 数据比较表

Tab 1 Data comparison tables of anti-CCP, RF and anti-RA33 among three groups

组别	例数	抗 CCP/ (AU/mL)	RF/ (U/L)	抗 RA33/ (AU/mL)
RA 组	266	900.60±957.06 <sup>△</sup>	258.29±536.72 <sup>△</sup>	38.43±60.76 <sup>△</sup>
非 RA 组	228	28.65±86.34 <sup>*</sup>	85.62±94.27 <sup>*</sup>	19.17±47.44 <sup>*</sup>
健康对照组	215	6.38±4.34	20.19±2.33	7.53±6.27

与非 RA 组和健康对照组相比,<sup>△</sup> $P<0.01$ ;与健康对照组相比,<sup>\*</sup> $P<0.01$

表 2 RF、抗 CCP、抗 RA33 之间相关分析表

Tab 2 Relevant analysis tables among RF, anti-CCP and anti-RA33

组别	RF	抗 CCP	抗 RA33
RF	$R_s$	0.439	0.149
	$P$	0.000	0.003
抗 CCP	$R_s$	0.439	0.089
	$P$	0.000	0.082
抗 RA33	$R_s$	0.149	0.089
	$P$	0.003	0.082

$R_s$  为两指标间相关系数, $P$  为概率值

2.3 3 组中抗 CCP、RF、抗 RA33 阳性检出率的比较分析 3 组间各阳性率比较,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。RA 组阳性率由高到低为 RF (86.84%)、抗 CCP(84.96%)、抗 RA33(18.05%),RF 与抗 CCP 阳性率最高,且数值相差不大,而抗 RA33 阳性率则非常低。见表 3。

2.4 抗 CCP、RF、抗 RA33 诊断 RA 的 ROC 曲线分析 通过对 3 项指标进行 ROC 曲线分析,抗 CCP

表 3 抗 CCP、RF、抗 RA33 在各组中阳性率比较[n( % )]

Tab 3 Comparison of positive rates of anti-CCP, RF and anti-RA33 in each group [n( % )]

组别	$n$	抗 CCP	RF	抗 RA33
RA 组	266	226(84.96)	231(86.84)	48(18.05)
非 RA 组	228	16(7.02)	23(10.09)	11(4.82)
健康对照组	215	0(0)	3(0.14)	3(0.14)
$\chi^2$	/	209.42	187.77	19.22
$P$	/	<0.01	<0.01	<0.01

与 RF 的诊断效能最好,AUC 依次为 0.942 和 0.922,而抗 RA33 的诊断效能一般,其 AUC 值为 0.653。见图 1。

2.5 抗 CCP、RF、抗 RA33 等 3 项指标单独检测对 RA 的诊断效能评价 通过分析 3 项指标,敏感度:RF(86.84%)>抗 CCP(84.96%)>抗 RA33(18.05%);特异度:抗 RA33(90.35%)>抗 CCP(85.96%)>RF(79.82%;阳性预测值:抗 CCP(87.60%)>RF(83.40%)

>抗 RA33(68.57%); 阴性预测值:RF(83.87%)>抗 CCP(83.05%)>抗 RA33(48.58%)。见表 4。

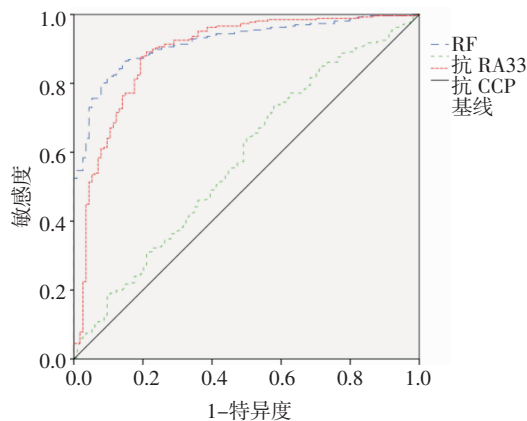


图 1 抗 CCP、RF、抗 RA33、CRP、ESR 的 ROC 曲线图

Fig 1 ROC curves of CCP, RF, RA33, CRP and ESR

表 4 抗 CCP、RF、抗 RA33 单独诊断 RA 的性能评价表

Tab 4 Performance evaluation of anti-CCP, RF and anti-RA33 in the diagnosis of RA alone

组别	抗 CCP		RF		抗 RA33	
	+	-	+	-	+	-
RA 组/例	226	40	231	35	48	218
非 RA 组/例	32	196	46	182	22	206
敏感度/%	84.96 (226/266)		86.84 (231/266)		18.05 (48/266)	
特异度/%	85.96 (196/228)		79.82 (182/228)		90.35 (206/228)	
阳性预测值/%	87.60 (226/258)		83.40 (231/277)		68.57 (48/70)	
阴性预测值/%	83.05 (196/236)		83.87 (182/217)		48.58 (206/424)	

2.6 3 项指标间平行试验对 RA 的诊断效能评价 3 项指标间进行平行试验结果显示, 敏感度:RF+抗 CCP+抗 RA33(98.50%)>RF+抗 CCP(98.12%); 特异度:RF+抗 CCP (70.18%)>RF+抗 CCP+抗 RA33 (64.91%)。见表 5。

表 5 3 项指标平行试验诊断 RA 性能评价表

Tab 5 Parallel test evaluation table for diagnostic RA performance with three indicators

组别	RF+抗 CCP		RF+抗 CCP+抗 RA33	
	+	-	+	-
RA 组/例	261	5	262	4
非 RA 组/例	68	160	80	148
敏感度/%	98.12(261/266)		98.50(262/266)	
特异度/%	70.18(160/228)		64.91(148/228)	

2.7 3 项指标间系列实验对 RA 的诊断效能评价 3 项指标间进行系列实验结果显示, 敏感度:RF+抗 CCP(77.44%)>RF+抗 CCP+抗 RA33(15.41%); 特异度:RF+抗 CCP+抗 RA33 (98.68%)>RF+抗 CCP

(97.37%)。见表 6。

表 6 3 项指标系列实验诊断 RA 性能评价表

Tab 6 Performance evaluation table for experimental diagnosis of RA with three indicators series

组别	RF+抗 CCP		RF+抗 CCP+抗 RA33	
	+	-	+	-
RA 组/例	206	60	41	225
非 RA 组/例	6	222	3	225
敏感度/%	77.44(206/266)		15.41(41/266)	
特异度/%	97.37(222/228)		98.68(225/228)	

### 3 讨论

类风湿关节炎(RA)作为一种慢性自身免疫性疾病,可导致不同程度的关节与全身炎症,在制约病人活动的同时也会导致中枢和周围神经系统的改变,甚至国外有研究表明 RA 患者患有抑郁症的概率为 32.4%<sup>[4]</sup>。长期以来,在美国风湿学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)共同修订的 RF 诊断标准中,RF 是诊断 RA 的唯一血清学指标<sup>[5]</sup>。目前已知,其敏感度较高,但特异度较差,在其他风湿性疾病中也会出现,例如结缔组织病、系统性红斑狼疮、干燥综合征等,甚至 3%~5%的健康人尤其是老年人血清中 RF 也会呈阳性,而且早期 RA 患者体内 RF 水平也可能没有升高,因此只检测 RF 会造成误诊与漏诊,给 RA 的早期诊断带来了困难,从而影响了早期干预治疗与预后<sup>[6-7]</sup>。而近年来被临床广泛认可并用于诊断 RA 的抗 CCP,其具有较高的特异度和敏感度,与其他血清学指标比较其可靠性最好<sup>[8]</sup>。同时,有国外研究发现,抗 CCP 含量与骨质破坏程度呈正相关,且在疾病早期、临床症状出现前便可呈现阳性,因此抗 CCP 是早期诊断 RA 的较好指标<sup>[9]</sup>。经研究发现,抗 RA33 稳定性较高,其含量与 RA 病情严重程度无关,对 RA 诊断具有一定的意义,但特异度较高,敏感度较差<sup>[10-11]</sup>。抗 RA33 抗体不能单独用来诊断 RA,它必须联合 RF 与抗 CCP 抗体同时检测,这是因为大量的实践与实验证明虽然抗 RA33 抗体特异性较高,但是其敏感性很低,阳性预测值与阴性预测值也较 RF 与抗 CCP 抗体较差。

通过本实验得知,RA 组抗 CCP、RF、抗 RA33 均值和阳性率与非 RA 风湿病患者组及健康对照组相比均显著升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),且通过 Spearman 相关分析,抗 CCP 与抗 RA33 之间不存在相关性( $P > 0.05$ ),抗 CCP 与 RF、抗 RA33 与 RF 之间均存在显著相关性( $P < 0.01$ )。RA 组 RF 与抗 CCP 抗体阳性率最高,且数值相差不大,分别

为86.84%和84.96%;而抗RA33抗体阳性率很低,为18.05%。通过对3项指标诊断RA的性能分析得知,抗CCP与RF的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值数值均较高且都稳定在大约80%以上;抗RA33抗体在3项指标中特异性最高,敏感性最低,阳性预测值与阴性预测值一般。通过ROC曲线分析,对各指标AUC值比较后得出,抗CCP抗体与RF数值最高,分别为0.942和0.922,而抗RA33数值一般,因此可以评价为抗CCP抗体与RF是单独诊断RA时最好的应用指标。平行实验目的是提高灵敏度,减少漏诊,将RF+抗CCP抗体、RF+抗CCP抗体+抗RA33抗体两组进行平行试验,其敏感度依次增加,RF+抗CCP抗体+抗RA33抗体的敏感度最高;系列实验的目的是提高特异度,减少误诊,将RF+抗CCP抗体、RF+抗CCP抗体+抗RA33抗体两组进行系列试验,其特异度依次增加,RF+抗CCP抗体+抗RA33抗体的特异度最高。因此,由以上研究得知,3项指标联合实验能提高敏感度与特异度,有效的减少漏诊率与误诊率。同时,抗CCP抗体与RF单独检测具有较高的敏感度与特异度,RF+抗CCP抗体的诊断敏感度与特异度较RF+抗CCP抗体+抗RA33抗体相差不大,所以采用RF+抗CCP抗体的组合也有较好的诊断价值。

综上所述,以上3项指标联合检测可以提高对RA诊断的敏感度与特异度,降低漏诊率与误诊率,对RA的早期诊断与治疗具有十分重要的意义,适合临床推广应用,同时通过联合实验,笔者得出采用RF+抗CCP抗体的组合便能够达到较好提高RA诊断效能的目的,而不用以上3种血清学指标一起联合检测来诊断RA,这样既节省了RA患者看病成本,又节约了社会资源,避免了资源的浪费。

#### 参考文献:

- [1] Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(10):2603
- [2] Thenganatt M A, JanKovic J. Parkinson Disease subtypes[J]. JANA Neurol, 2014,71(4):499
- [3] Shakiba Y, Koopah S, Jamshidi A R, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor isotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis:evaluation of clinical value and association with disease activity[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2014,13(3):147
- [4] Cheon Y H, Lee S G, Kim M, et al. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis [J]. Brain Behav Lummun, 2018,73: 274
- [5] Lieve V H, Julie J, Bert V C, et al. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis[J]. Ann rheumat dis, 2015,18(1):29
- [6] 张琼,罗以勤,汪元,等. 4种血清标志物在类风湿关节炎的诊断、疾病活动度的判断及骨侵蚀的预测的应用价值[J]. 安徽医科大学学报, 2015,50(12):1791
- [7] 王光彦,高冬花,龚丽坤,等. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子分型联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016,37(5):696
- [8] Fangxiang M, Hong W, Yong W. A retrospective study: the significance of combined tsetting of serum markers for diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Med Sci Mon Bas Res, 2017(23):295
- [9] Verheul M K, Böhringer S,van Delft M A M, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of at-risk individuals[J]. Arthritis Rheumatol, 2018,70(11):1721
- [10] Gomez E L, Gun S C, Somanath S D, et al. Ethnic differences in the prognostic utility of rheumatoid factor isotypes and anticyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis patients:a cross-sectional study[J]. Mod Rheumatol, 2013,23(4):716
- [11] 陈华,胡彦,陈娟娟,等.抗CCP、RF、AKA、RA33/36抗体在类风湿关节炎早期诊断中的作用[J]. 实验与检验医学杂志,2016,8(34):470

(2019-04-15 收稿)