

· 论 著 ·

ECLIA、CMIA、ELISA 3 种方法测定血清抗 CCP 抗体在 RA 诊断中的应用*

康 霞,李 欣[#],杨春莉,冯平锋,潘 洁,袁 帅,袁宇容[△]

(南方医科大学南方医院临床检验中心,广东广州 510515)

摘要:目的 评价电化学发光法(ECLIA)、化学发光法(CMIA)及酶联免疫吸附测定法(ELISA)3种方法测定血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体的差异及在类风湿关节炎(RA)诊断中的作用。方法 采用 ECLIA、CMIA 及 ELISA 测定 45 例临床确诊的 RA 患者、34 例非 RA 患者及 24 例其他患者(包括 HBsAg 阳性 9 例、anti-HCV 阳性 8 例、EB-IgA 阳性 7 例)血清中抗 CCP 抗体水平。结果 3 种方法测定所有标本抗 CCP 抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但 ELISA 与 ECLIA 及 CMIA 间的一致性均较差($Kappa<0.75$),ECLIA 与 CMIA 间一致性良好($Kappa>0.75$),ECLIA 灵敏度优于 CMIA 及 ELISA,CMIA 特异性优于 ECLIA 及 ELISA。HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 阳性均可造成 ELISA 结果假阳性,累计阳性率达 33.33%。结论 在临床标本抗 CCP 抗体检测中,ECLIA 灵敏度最高,CMIA 特异性最好,ECLIA、CMIA 优于 ELISA,具有重要临床应用价值。

关键词:电化学发光法;化学发光法;酶联免疫吸附测定;抗环瓜氨酸肽抗体;关节炎,类风湿

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)11-1290-03

Application of three kinds of detection method ECLIA,CMIA,ELISA for detecting serum anti-CCP antibody in diagnosis of RA*

Kang Xia, Li Xin[#], Yang Chunli, Feng Pingfeng, Pan Jie, Yuan Shuai, Qiu Yurong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

Abstract: Objective To evaluate the differences of electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA), chemiluminescence immunoassay(CMIA) and enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) for detecting serum anti-CCP antibody and their role in diagnosing rheumatoid arthritis(RA). **Methods** ECLIA, CMIA and ELISA were adopted to detect serum anti-CCP antibody in 45 patients with confirmed RA, 34 cases of non-RA and other 24 patients, including 9 cases of positive HBsAg, 8 cases of positive anti-HCV and 7 cases of positive EB-IgA, respectively. **Results** The positive rate of anti-CCP antibody in all samples detected by ECLIA, CMIA and ELISA had no statistically significant difference($P>0.05$). But the coincidences between ELISA with ECLIA and between ELISA with CMIA were poor($Kappa<0.75$), while which between ECLIA with CMIA was well($Kappa>0.75$). ECLIA showed better sensitivity than CMIA and ELISA, while the specificity of CMIA was superior to that of ECLIA and ELISA. HBsAg, anti-HCV and positive EB-IgA could cause the false-positive of anti-CCP antibody detected with ELISA, the accumulated positive rate reached to 33.33%. **Conclusion** In the anti-CCP antibody detection of clinical samples, ECLIA has the highest sensitivity and CMIA has the best specificity, ECLIA and CMIA are superior to ELISA with important application value in clinic.

Key words: electrochemiluminescence; chemiluminescence; enzyme-linked immunosorbent assay; anti-cyclic citrullinated peptide; arthritis, rheumatoid

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节损伤为主的慢性全身性自身免疫疾病。RA呈全球性分布,全世界的患病率大约为1%,中国该病患病率为0.24%~0.40%,患病总人数在400万人以上。RA患者致残率极高,如不能及早诊断、合理治疗,3年内关节破坏可达90%,进而造成永久性的关节畸形,因此RA也被称为“不死的癌症”^[1-2]。RA临床诊断主要依赖临床症状和类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C反应蛋白(CRP)等实验室检测,但RF是一种非特异性抗体,在多种疾病患者体内均可出现,且CRP是一种通用炎症标志物。近年来研究发现抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体对RA具有高度特异性,虽然抗CCP抗体在RA发病中的致病机制尚未阐明,但是其作为疾病的早期诊断和预测疾病进展指标均显示出良好的前景^[3-5]。因此,2010

年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿联盟(EULAR)一起宣布了新的RA分类诊断标准,抗CCP抗体被正式列入RA诊断标准之中^[6]。

抗CCP抗体现有的检测方法主要有酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、化学发光法(chemiluminescence assay, CMIA)、免疫荧光分析法、胶体金免疫层析法及最近出现的电化学发光法(electrochemiluminescence assay, ECLIA)等。目前,国内临床标本的检测普遍采用ELISA,其他方法多处于探索验证阶段,而ECLIA与CMIA以其检测过程全自动化、稳定性好以及较高的灵敏度和特异性等优点已逐渐引起临床工作者的关注。因此,本研究采用ECLIA、CMIA、ELISA 3种方法对RA、非RA患者及EB病毒(EB)IgA抗体阳性标本、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳

* 基金项目:广东省教育部产学研结合项目(2010B090400542、2012B091100461);广州市科技计划资助项目(12A62121523)。 作者简介:

康霞(1989-),硕士研究生,主要从事自身免疫性疾病诊治研究。 # 共同第一作者:李欣(1985-),技师,硕士研究生,主要从事自身免疫性疾病诊治研究。 △ 通讯作者, Tel: (020)61642143; E-mail: qiu yuronggz@126.com。

性标本、丙型肝炎病毒抗体(anti-HCV)阳性的 3 种病原体感染标本进行血清抗 CCP 抗体检测,拟在分析 3 种方法间的差异,评价 3 种方法测定血清抗 CCP 抗体在 RA 诊断中的临床应用价值,同时为后期试验中 RA 患者标本的收集及其血清抗 CCP 抗体水平的分析提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5~12 月本院门诊和住院的 RA 患者 45 例(RA 组),其中男 14 例,女 31 例;年龄 16~70 岁,平均 48.50 岁,均符合 ACR/EULAR 2010 年 RA 诊断标准。选取同期非 RA 患者 34 例(非 RA 组),其中男 16 例,女 18 例;年龄 13~83 岁,平均 44.29 岁;包括非类风湿关节疼痛 4 例、强直性脊柱炎 1 例、结缔组织病 2 例、炎症性疾病 4 例、癌症 6 例、慢性病 5 例、损伤性疾病 3 例、不育 2 例、查体 7 例。其他血清标本 24 份,包括 7 份 EB-IgA 阳性标本(S/CO:1.80~8.32)、9 份 HBsAg 阳性标本(滴度:40.76~225.00 COI)、8 份 anti-HCV 阳性标本(滴度:13.12~62.96 COI)。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器 RA/CP 酶免试剂盒(ELISA),为德国 AESKU 产品;ARCHITECH Anti-CCP 试剂盒(CMIA),为美国雅培产品;抗 CCP 抗体检测试剂盒(ECLIA),为德国罗氏产品;实验用水为去离子水。Genesis RSP 100 型自动加样系统,购自 Tecan 公司;BEP. III 型全自动酶免分析仪,购自 Dade Behring 公司;ARCHITECH i2000SR 全自动免疫分析仪,为美国雅培产品;Cobas e601 型全自动电化学发光分析仪,为 Roche 与 HITACHI 公司共同开发。

1.2.2 实验方法 采取 ELISA、CMIA、ECLIA 3 种方法检测血清抗 CCP 抗体,检测顺序为 ELISA、CMIA、ECLIA 3 种方法,均以厂家的原装配套质控品加强质量控制。试剂盒均在有效期内使用,并严格按照试剂盒说明及仪器操作规程进行标本检测及判断结果。根据标准曲线得到质控品和样本水平,ELISA 水平小于 12 U/mL 为阴性,12~<18 U/mL 为弱阳性(复查标本),≥18 U/mL 为阳性;CMIA 水平小于 5 U/mL 为阴性,≥5 U/mL 为阳性;ECLIA 水平小于 17 U/mL 为阴性,≥17 U/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。测定血清抗 CCP 抗体的阳性率差异采用 Pearson χ^2 检验,两两比较则采用配对 χ^2 检验,其差异采用 McNemar 检验,一致性检

验采用 Kappa 检验,Kappa>0.75 为两方法具有良好的一致性。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 种方法测定所有标本抗 CCP 抗体的结果比较 ECLIA、CMIA、ELISA 3 种方法间及两两方法间,测定所有标本抗 CCP 抗体的阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.76$, $P=0.42$),见表 1。但 Kappa 检验显示,ELISA 与 ECLIA 和 CMIA 两方法间一致性均较差(Kappa<0.75),RA 组和非 RA 组患者中 ELISA 与 ECLIA 同为阳性 34 例,同为阴性 33 例,总符合率为 84.81%;ELISA 与 CMIA 同为阳性 32 例,同为阴性 33 例,总符合率为 82.28%;而 ECLIA 与 CMIA 一致性良好(Kappa>0.9),抗 CCP 抗体的结果同为阳性 35 例,同为阴性 42 例,总符合率为 97.47%。ECLIA、CMIA、ELISA 3 种方法测定 79 份标本血清抗 CCP 抗体的结果同为阳性 32 例,同为阴性 33 例,总符合率为 82.28%。灵敏度及特异性检测结果显示,ECLIA 方法临床诊断灵敏度最高(80.00%),CMIA 与 ELISA 灵敏度均为 77.78%;CMIA 临床诊断特异性最高(100.00%),ECLIA 方法特异性居中(97.06%),ELISA 特异度最低(76.47%),见表 2、3。

表 1 3 种方法测定所有标本抗 CCP 抗体结果比较(n)

测定方法	阳性	阴性	合计	χ^2	P
ECLIA	37	42	79	1.76	0.42
CMIA	35	44	79		
ELISA	43	36	79		

2.2 3 种方法测定临床确诊 RA 患者血清抗 CCP 抗体结果分析 ECLIA、CMIA、ELISA 3 种方法测定 RA 组患者血清抗 CCP 抗体的结果同为阳性 32 例,同为阴性 7 例,总符合率为 86.67%。ECLIA、CMIA、ELISA 3 种方法间及两两方法间在 RA 组血清抗 CCP 抗体的阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.09$, $P=0.96$),见表 4。Kappa 检验显示,ECLIA 与 CMIA 具有良好的一致性(Kappa>0.9),抗 CCP 抗体的结果同为阳性 35 例,同为阴性 9 例,总符合率为 97.78%;而 ELISA 与 ECLIA 和 CMIA 一致性均较差(Kappa<0.75),ELISA 与 ECLIA 同为阳性 33 例,同为阴性 7 例,总符合率为 88.89%;ELISA 与 CMIA 同为阳性 32 例,同为阴性 7 例,总符合率为 86.67%。

表 2 3 种方法测定所有标本抗 CCP 抗体两两结果比较(n)

ECLIA	CMIA			ECLIA	ELISA			CMIA	ELISA		
	阴性	阳性	合计		阴性	阳性	合计		阴性	阳性	合计
阴性	42	0	42	阴性	33	9	42	阴性	33	11	44
阳性	2	35	37	阳性	3	34	37	阳性	3	32	35
合计	44	35	79	合计	36	43	79	合计	36	43	79

表 3 3 种方法测定抗 CCP 抗体临床灵敏度及特异性检验

组别	ECLIA				CMIA				ELISA			
	n	阳性(n)	灵敏度(%)	特异性(%)	n	阳性(n)	灵敏度(%)	特异性(%)	n	阳性(n)	灵敏度(%)	特异性(%)
RA 组	45	36	80.00	—	45	35	77.78	—	45	35	77.78	—
非 RA 组	34	1	—	97.06	34	0	—	100	34	8	—	76.47

—:此项无数据。

表 4 3 种方法测定 RA 血清抗 CCP 抗体的阳性率比较						
测定方法	阳性(n)	阴性(n)	合计(n)	阳性率(%)	χ^2	P
ECLIA	35	10	45	77.78	0.09	0.96
CMIA	35	10	45	77.78		
ELISA	36	9	45	80.00		

2.3 HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 对 3 种方法检测结果的干扰性分析 在 CMIA 检测体系中,HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 阳性均不会造成抗 CCP 抗体结果假阳性,经 CMIA 检测 HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 阳性标本 24 份抗 CCP 抗体结果均为阴性。ECLIA 测定 1 例 HBsAg 阳性标本抗 CCP 抗体结果为阳性,其余均为阴性。ELISA 法受 HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 干扰均较严重,其中 3 例 HBsAg 的滴度分别为 40.76、182.65、>225.00 COI,对应抗 CCP 抗体检测结果分别为 25.61、20.33、25.87 U/mL;2 例 anti-HCV 的滴度分别为 13.12、62.96 COI,对应抗 CCP 抗体检测结果分别为 19.73、18.73 U/mL;而 3 例 EB-IgA 的 S/CO 值分别为 2.10、3.67、5.03,对应抗 CCP 抗体检测结果分别为 26.53、20.13、24.80 U/mL。24 份标本中共 8 份检出抗 CCP 抗体阳性,假阳性率达 33.33%(8/24)。见表 5。

表 5 HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 对 3 种检测方法结果的干扰(<i>n</i>)							
项目	<i>n</i>	ECLIA		CMIA		ELISA	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
HBsAg	9	1	8	0	9	3	6
anti-HCV	8	0	8	0	8	2	6
EB-IgA	7	0	7	0	7	3	4

3 讨 论

RA 是一种常见的自身免疫性疾病。抗 CCP 抗体由 Schellekens 等^[7]在 2000 年首次报道,由 RA 患者的滑膜产生,主要为 IgG 类抗体,近年来研究发现抗 CCP 抗体在 RA 诊断方面具有很高的特异性和预测性,且与关节破坏相关^[8-10]。目前,大多实验室采用 ELISA 检测抗 CCP 抗体,但随着对抗 CCP 抗体临床应用价值的研究深入,市场上已出现了 CMIA 及 ECLIA 等抗 CCP 抗体检测试剂盒,而 CMIA 和 ECLIA 以其快速、全自动化、特异性以及稳定性高等特点引起广泛关注。本研究采用 ECLIA、CMIA 和 ELISA 3 种方法测定血清抗 CCP 抗体结果并进行详细分析,评价 3 种方法间的差异性 & 一致性,旨在探讨 ECLIA 和 CMIA 在 RA 患者中的应用价值。结果发现 3 种方法在检测抗 CCP 抗体阳性率方面差异无统计学意义($P>0.05$),但一致性检验却发现 ECLIA 和 CMIA 检测结果具有高度的一致性, $Kappa>0.9$,在检测临床确诊 RA 标本及所有标本时总体符合率分别达 97.78%和 97.47%;而 ELISA 与前两种方法检测结果却一致性均较差, $Kappa<0.75$,ELISA 与 ECLIA 在检测临床确诊 RA 标本及所有标本时总体符合率分别为 88.89%和 84.81%,ELISA 与 CMIA 在检测临床确诊 RA 标本及所有标本时总体符合率分别为 86.67%和 82.28%。本研究中,HBsAg、anti-HCV 及 EB-IgA 均可造成 ELISA 检测结果假阳性,只有部分标本出现假阳性结果,且与标本中 HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 自身浓度高低无关。ELISA 检测

24 份病原体感染标本中共 8 份检出抗 CCP 抗体阳性,但检出的抗 CCP 抗体结果阳性值均在 30 U/mL 以内,即标本中存在 HBsAg、anti-HCV、EB-IgA 会使得抗 CCP 抗体结果出现假阳性,但不会出现强阳性结果。本研究中有 2 例 RA 标本和 7 例非 RA 标本 ELISA 初筛及复查结果均为阳性,而 ECLIA 和 CMIA 检测结果却均为阴性。9 例标本均无肉眼可见的溶血、脂血和黄疸,对标本进行相关干扰物测定后发现,2 例 RA 中 1 例检出 HBsAg 阳性,7 例非 RA 标本均检出 HBsAg 或 anti-HCV 或 EB-IgA 阳性,然而目前国内外尚未见到关于 HBsAg、anti-HCV 及 EB-IgA 直接干扰抗 CCP 抗体检测结果的报道。因此,对此干扰现象的具体干扰机制,将会在后续试验中进行继续研究。此外,本研究结果显示,ECLIA 和 CMIA 在既保证高度特异性的同时又达到了很高的诊断灵敏度,国内其他研究者也曾就 ECLIA 与 ELISA 及 CMIA 与 ELISA 进行比较研究^[11-12],得出 ECLIA 和 CMIA 具有较高的灵敏度和特异性,与本研究结果相符,略有不同的是本研所得到的特异性较高,分析原因,可能是在选择非 RA 标本时纳入的同类风湿性疾病标本相对较少所致,因为抗 CCP 抗体在其他极少部分风湿性疾病中也会出现^[13-14]。本研究中有 3 例确诊的 RA 标本 ELISA 初筛及复查抗 CCP 抗体结果均为阴性,而 ECLIA 和 CMIA 检测结果均为阳性,提示 ECLIA 和 CMIA 检测抗 CCP 抗体的灵敏度高于 ELISA 法,因此,对于某些有相关临床表现而 ELISA 检测抗 CCP 抗体一直是阴性的疑似 RA 患者,使用 ECLIA 和 CMIA 进行抗 CCP 抗体检测可有效提高其检出率,这对于 RA 患者的早期诊断与治疗意义重大。综上所述,ECLIA 和 CMIA 在多方面均优于 ELISA。ECLIA 和 CMIA 较 ELISA 具有更高的诊断灵敏度与特异性,同时具有检测过程全自动化、耗时长、重复性好及适合单个样本检测等特点,因此,更适用于临床推广使用。鉴于目前临床实验室有多种检测方法,且不同方法学结果间具有不一致性,建议实验室发放检验结果时应该标注检测方法学,以便于检验结果间的互认与比较。对于无相关临床症状但采用 ELISA 检测抗 CCP 抗体多次阳性且抗体滴度相对较低的患者,建议采用特异性更高的方法检测以排除其他原因的干扰。

参考文献:

[1] Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and managements[J]. Am J Med,2007,120(11):936-939.

[2] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2008,59(6):762-784.

[3] 王军,文爱清,杨运森,等.抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎诊断的临床评价[J]. 重庆医学,2007,36(15):1513-1515.

[4] 文爱清,王军,杨运森,等.抗环瓜氨酸肽抗体及相关自身抗体对类风湿关节炎诊断的应用评价[J]. 重庆医学,2008,37(3):262-264.

[5] Abdul Wahab A, Mohammad M, Mohamed Said MS, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is a good indicator for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Pak J Med Sci,2013,29(3):773-777.

(下转第 1295 页)

Hcy 是甲硫氨酸的代谢中间产物,在血液当中多与蛋白质结合从而导致健康人体中 Hcy 水平较低。有研究表明,Hcy 水平与动脉粥样硬化有着强烈的关联^[12]。本文结果也显示,Hcy 作为诊断指标单独诊断的灵敏度达到了 85.11%,特异性达到 90.48%,与 cTnI 联合检测作为诊断指标时诊断灵敏度达到了 97.87%。根据 ROC 曲线可知,cTnI 与 Hcy 联合检测的 AUC 为 0.909,明显高于单项 cTnI 的 AUC(0.848)和 Hcy 的(0.783)。以上数据充分说明,联合检测可显著提高 NSTEMI 的诊断特异性。因此,应该推广在 NSTEMI 的诊断中同时检测 cTnI 和 Hcy,从而为患者争取更高的准确度。

对 NSTEMI 患者治疗前、后的血清 cTnI 和 Hcy 水平进行检测,结果发现,治疗后 cTnI 由治疗前(2.37 ± 0.65)ng/mL 下降为(1.16 ± 0.08)ng/mL,Hcy 由治疗前(19.23 ± 2.94) μ mol/L 下降为(13.15 ± 3.02) μ mol/L。上述结果表明,同步观察 cTnI 和 Hcy 可以为 NSTEMI 患者治疗提供参考依据,对于 NSTEMI 患者的个体化诊疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Jneid H. The 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction(UA/NSTEMI) Guideline: a critical appraisal[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J,2012,8(3):26-30.
- [2] Nevado JB Jr,Imasa MS. Homocysteine predicts adverse clinical outcomes in unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction; implications from the folate intervention in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina study[J]. Coron Artery Dis,2008,19(3):153-161.
- [3] Daga LC, Kaul U, Mansoor A. Approach to STEMI and NSTEMI[J]. J Assoc Physicians India,2011,59 Suppl: S19-25.
- [4] Nanni C, Taglieri N, Bonfiglioli R, et al. Cardiac FDG PET/CT is useful to assess the culprit lesion in nonST-segment elevation myocardial infarction(NSTEMI)[J].

- Eur J Nucl Med Mol Imaging,2013,40(4):642-643.
- [5] Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, et al. Plasma homocysteine levels and late outcome in patients with unstable angina[J]. Cardiology,2007,107(4):354-359.
- [6] Hall TS, Hallen J, Agewall S, et al. Changes in diagnosing non-ST-segment elevation myocardial infarction after the introduction of a new high-sensitivity cardiac troponin T assay: a single-centre experience[J]. Clin Lab,2012,58(10):1029-1036.
- [7] Vavuranakis M, Kariori MG, Kalogeras KI, et al. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases[J]. Curr Med Chem,2012,19(16):2485-2496.
- [8] de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure[J]. Am Heart J,2012,163(5):821-828.
- [9] Ferraro S, Ardoino I, Boracchi P, et al. Inside ST-elevation myocardial infarction by monitoring concentrations of cardiovascular risk biomarkers in blood[J]. Clin Chem Acta,2012,413(9/10):888-893.
- [10] Christ M, Popp S, Pohlmann H, et al. Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department[J]. Am J Med,2010,123(12):1134-1142.
- [11] Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays[J]. N Engl J Med,2009,361(9):913-915.
- [12] Muthuramu I, Jacobs F, Singh N, et al. Selective homocysteine lowering gene transfer improves infarct healing, attenuates remodelling, and enhances diastolic function after myocardial infarction in mice[J]. PLoS One,2013,8(5):e63710.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-14)

(上接第 1292 页)

- [6] 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(9):1580-1588.
- [7] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum,2000,43(1):155-163.
- [8] van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future[J]. Nat Rev Rheumatol,2011,7(7):391-398.
- [9] Pruijn GJ, Wiik A, van Venroij VJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2010,12(1):203.
- [10] Barra L, Scinocca M, Saunders S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first degree relatives of

- rheumatoid arthritis patients[J]. Arthritis Rheum,2013,65(6):1439-1447.
- [11] 黄其建,张进,刘军,等. 电化学发光法检测抗 CCP 抗体的临床价值[J]. 中国医疗前沿,2012,7(7):71-72.
- [12] 殷波涛,周明权,詹晶晶,等. 微粒子化学发光法检测抗环瓜氨酸肽抗体诊断试剂的诊断效能评价[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(20):2537-2539.
- [13] Skare TL, Nisihara R, Piccelli V, et al. Anti-CCP in systemic lupus erythematosus patients: a cross sectional study in Brazilian patients[J]. Clin Rheumatol,2013,32(7):1065-1070.
- [14] Ryu YS, Park SH, Jeon CH, et al. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody[J]. Rheumatol Int,2013,33(6):1443-1446.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-22)