

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.021

RF、抗-CCP、AKA 及 GPI 联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值

张静思,陈鑫苹,陈斌

(海南省海口市第四人民医院检验科 571100)

[摘要] **目的** 探讨类风湿因子(RF)、环瓜氨酸多肽抗体(抗-CCP)、角蛋白抗体(AKA)及葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)联合检测在类风湿关节炎(RA)诊断中的价值。**方法** 对 156 例 RA 患者及 300 例对照者分别采用免疫比浊法检测血清 RF、ELISA 法检测抗-CCP 及 GPI、间接免疫荧光染色法检测 AKA 水平。分析各血清标记物单一及不同组合在 RA 诊断中的价值。**结果** 在单一标志物检测中 RF 敏感度及阴性预测值最高(80.1%,88.0%),抗-CCP 特异度及阳性预测值最高(80.1%,82.3%)。两项联合检测中 RF+抗-CCP 敏感度及阴性预测值最高(68.6%,85.0%),抗-CCP+AKA 特异度最高(94.0%),RF+GPI 及抗-CCP+AKA 的阳性预测值最高(均为 83.2%)。多项联合检测中 RF+抗-CCP+GPI 敏感度及阴性预测值最高(64.1%,83.5%),RF+抗-CCP+AKA+GPI 特异度及阳性预测值最高(96.3%,87.9%)。**结论** 单一标志物检测 RF 最为理想,两项联合检测 RF+抗-CCP 最理想,3 项联合检测 RF+抗-CCP+GPI 最理想。联合检测可提高类风湿关节炎的诊断率,其中抗-CCP 是检测核心。

[关键词] 类风湿关节炎;类风湿因子;环瓜氨酸多肽抗体;葡萄糖-6-磷酸异构酶

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)13-1788-02

Value of combined detection of RF, anti-CCP, AKA and GPI in diagnosis of rheumatoid arthritis

Zhang Jingsi, Chen Xinping, Chen Bin

(Department of Clinical Laboratory, Haikou Municipal Fourth People's Hospital, Haikou, Hainan 571100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of combined detection of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), antikeratin antibody (AKA) and glucose-6-phosphate isomerase (GPI) in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Serum samples were obtained from 156 RA patients and 300 control subjects. The levels of RF, anti-CCP, GPI and AKA were detected by using immune turbidimetry, ELISA, ELISA and indirect immunofluorescence respectively. The values of single detection and the combination detection of these serum markers in the RA diagnosis were systemically assessed. **Results**

RF had the highest sensitivity and negative predictive value for diagnosing RA in the single marker detection (80.1%, 88.0%). Anti-CCP had the highest specificity and positive predictive value of the diagnosis in the single marker detection (80.1%, 82.3%). RF+anti-CCP, RF+anti-CCP, anti-CCP+AKA, RF+GPI and anti-CCP+AKA had the highest sensitivity (68.6%), highest negative predictive value (85.0%), highest specificity (94.0%), highest positive predictive value (83.2%) and highest positive predictive value (83.2%) for diagnosing RA in the 2-marker detection, respectively. RF+anti-CCP+GPI had the highest sensitivity and negative predictive value (64.1%, 83.5%) for diagnosing RA in the 3-marker detection respectively. RF+anti-CCP+AKA+GPI had the highest specificity and positive predictive value (96.3%, 87.9%) for diagnosing RA in 4-marker detection, respectively.

Conclusion RF is most ideal in the single marker detection for diagnosing RA, the 2-marker detection of RF+anti-CCP is most ideal, the 3-marker detection of RF+anti-CCP+GPI is most ideal. The combined detection can increase the diagnosis rate of RA, in which anti-CCP is the key for detection.

[Key words] rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; glucose-6-phosphate isomerase

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性破坏性关节病变为特征的自身免疫性疾病,主要表现为滑膜炎及关节软骨骨质破坏,最终导致关节畸形,严重影响患者的生活质量^[1]。早期诊断和治疗可有效预防病情进展,与患者预后密切相关^[2]。RA 的诊断主要依据病史、临床及影像学表现,但部分患者病变早期以上表现均不典型,影响临床治疗和患者预后。研究表明,RA 的发病与多种自身抗体及细胞因子相关,包括类风湿因子(RF)、环瓜氨酸多肽抗体(抗-CCP)、角蛋白抗体(AKA)及葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)等。虽然既往临床对各标记物在 RA 诊断中的价值进行过评估,但不同标记物组合在 RA 中的价值评估较少,且报道差异较大^[3-5]。本研究通过对本院收治的 156 例 RA 患者与 300 例对照者以上 4 种血清

标志物的检测,探讨不同标志物组合在 RA 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2010 年 1 月至 2013 年 12 月本院门诊及住院的 156 例 RA 患者作为观察组,所有患者均符合 2010 年美国风湿病学会及欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)共同修订的诊断标准^[6]。其中男 27 例,女 129 例,年龄 16~79 岁,平均(46.6±8.1)岁,病程小于或等于 1 年。选取年龄及性别相匹配的 150 例其他自身免疫性疾病(包括系统性红斑狼疮 40 例、骨关节炎 36 例、原发性干燥综合征 31 例、混合性结缔组织病 25 例、系统性硬化症 18 例)患者及 150 例健康献血人员作为对照组。

1.2 方法 抽取 156 例 RA 患者及对照者空腹静脉血,分别

采用免疫比浊法检测血清 RF 水平,ELISA 法检测抗-CCP 及 GPI 水平,间接免疫荧光染色法检测 AKA 水平。RF、抗-CCP 及 AKA 检测试剂盒由欧盟生物制品公司提供,GPI 检测试剂盒由上海北加生化试剂有限公司提供,免疫浊度分析仪为美国 Beckman Coulter 公司生产,全自动电化学发光免疫分析仪为 Roche 公司生产,以上操作均严格按说明进行。检测结果 RF \geq 20 U/mL,抗-CCP \geq 25 RU/mL,AKA \geq 1:10,GPI \geq 0.2 mg/L 即为阳性。

1.3 统计学处理 运用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析,各项血清标志物单一或组合检测对 RA 诊断的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值采用四格表法计算。

2 结 果

2.1 各标志物单一及联合检测的敏感度和特异度 在单一标志物检测中 RF 敏感性最强(80.1%),抗-CCP 特异性最强(80.1%)。两项联合检测中 RF+抗-CCP 敏感性最强(68.6%),抗-CCP+AKA 特异度最强(94.0%)。多项联合检测中 RF+抗-CCP+GPI 敏感度最强(64.1%),RF+抗-CCP+AKA+GPI 特异度最强(96.3%),见表 1。

表 1 各标志物单一及联合检测的敏感度和特异度

| 标志物 | 观察组 [n(%)] | 对照组 [n(%)] | 敏感度 (%) | 特异度 (%) |
|------------------|---------------|---------------|------------|------------|
| RF | 125(80.1) | 73(24.3) | 80.1 | 75.7 |
| 抗-CCP | 116(74.4) | 25(8.3) | 74.4 | 91.7 |
| AKA | 92(59.0) | 50(16.7) | 59.0 | 83.3 |
| GPI | 120(76.9) | 44(14.7) | 76.9 | 85.3 |
| RF+抗-CCP | 107(68.6) | 23(7.7) | 68.6 | 92.3 |
| RF+AKA | 97(62.2) | 34(11.3) | 62.2 | 88.7 |
| RF+GPI | 94(60.3) | 19(6.3) | 60.3 | 93.7 |
| 抗-CCP+AKA | 89(57.1) | 18(6.0) | 57.1 | 94.0 |
| 抗-CCP+GPI | 102(65.4) | 21(7.0) | 65.4 | 93.0 |
| AKA+GPI | 87(55.8) | 33(11.0) | 55.8 | 89.0 |
| RF+抗-CCP+AKA | 86(55.1) | 17(5.7) | 55.1 | 94.3 |
| RF+抗-CCP+GPI | 100(64.1) | 17(5.7) | 64.1 | 94.3 |
| RF+AKA+GPI | 85(54.5) | 30(10.0) | 54.5 | 90.0 |
| 抗-CCP+AKA+GPI | 84(53.8) | 15(5.0) | 53.8 | 95.0 |
| RF+抗-CCP+AKA+GPI | 80(51.3) | 11(3.7) | 51.3 | 96.3 |

2.2 各标志物单一及联合检测的阳性预测值及阴性预测值 在单一标志物检测中阳性预测值以抗-CCP 最高(82.3%),阴性预测值以 RF 最高(88.0%)。两项联合检测中阳性预测值 RF+GPI 及抗-CCP+AKA 最高(均为 83.2%),阴性预测值 RF+抗-CCP 最高(85.0%)。多项联合检测中阳性预测值 RF+抗-CCP+AKA+GPI 最高(87.9%),阴性预测值 RF+抗-CCP+GPI 最高(83.5%)。

3 讨 论

RA 作为临床一种常见的自身免疫性疾病,发病率约为 0.32%~0.36%^[7-8],严重影响患者的生活质量。RA 早期的滑膜炎具有一定的可逆性,因此早期诊断和治疗对阻止病情快速进展,改善患者预后具有重要意义。由于早期临床表现缺乏

典型性,单纯依靠临床表现及影像学检查对 RA 早期诊断价值有限^[9]。Vittecq 等^[10]研究发现,RA 患者体内自身抗体的产生明显早于患者临床表现及影像学表现,对 RA 的早期诊断具有重要价值。RF 作为 RA 检测的重要指标,是损伤指标中最强有力的预后因子,虽然诊断阳性率达 60%~80%,但特异度相对较差^[11],在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征等其他自身免疫性疾病,甚至健康老年人群中也存在一定阳性率。本研究在实验设计时对照组人群包含其他自身免疫性疾病患者及健康人群,以避免单纯纳入健康人群对检测特异度造成影响。实验中对 4 种血清标记物分别进行单一及联合检测,观察其在 RA 早期诊断中的价值。

本研究结果显示,RF 检测的敏感度为 80.1%,明显高于抗-CCP、AKA 及 GPI,但特异度仅有 75.7%,显著低于其他 3 种标记物,这也进一步证实了 RF 单一检测在 RA 诊断中容易造成漏诊。抗-CCP 检测的敏感度为 74.4%,与张新刚等^[12]报道的基本一致,而特异度高达 91.7%,阳性预测值达 82.3%,均显著高于其他 3 种标记物,说明抗-CCP 在 RA 诊断中可靠性更强,价值更大。AKA 标记物的特异度与抗-CCP 及 GPI 相近,但敏感度明显低于后两者,另外,由于 AKA 检测的底物非常规且受间接免疫荧光技术的限制,临床上 RA 诊断中常规检测 AKA 仍有一定难度,可作为临床进一步鉴别诊断的补充手段。因此作者认为,RF+抗-CCP 可作为临床筛查 RA 的主要标记物。GPI 抗原诱导的关节模型证明,体内广泛表达的 GPI 抗原是诱发 RA 的重要机制,与 RA 的发病及进展密切相关^[13]。本研究中 GPI 的敏感度为 76.9%,特异度为 85.3%,均略高于许福亮等^[14]报道的 64.0%和 88.0%。以上研究纳入的对照组人群均为健康体检人群,分析原因考虑与纳入患者病情活动程度及对照组人群构成不同相关。

两项联合检测中 RF+抗-CCP 敏感度最高,抗-CCP+AKA 特异度最高,RF+GPI 及抗-CCP+AKA 的阳性预测值最高,RF+抗-CCP 阴性预测值最高。多项联合检测中 RF+抗-CCP+GPI 敏感度及阴性预测值最高,RF+抗-CCP+AKA+GPI 特异度和阳性预测值最高。不同组合联合检测间的敏感度和特异度呈现近似反向变化的趋势,与既往报道^[15]相似,这可能与联合检测重叠性差有关。

总之,联合检测可提高 RA 的诊断率,为 RA 患者的早期诊断和治疗提供重要依据,其中抗-CCP 是 RA 检测的核心。

参考文献

- [1] 刘其爱,马小燕,张弘.联合检测抗 CCP 抗体和 RF 在类风湿关节炎中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):421-422.
- [2] Matsui T, Shimada K, Ozawa N, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2006, 33 (12): 2390-2397.
- [3] 张园,张吟眉,崔丽艳,等.抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因子联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2014,37(8):582-586.
- [4] Sun J, Zhang Y, Liu L, et al. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis;(下转第 1793 页)

与 E-cad 之间可能存在着密切关系,其发生机制可能是 TET2 突变影响 H3K9 去甲基化,从而调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进细胞增殖,抑制凋亡,诱导 EMT 发生^[10-11]。

本研究显示 TET2 和 E-cad 的低表达与患者生存率下降有关($P < 0.05$),其低表达患者无转移生存率更低($P < 0.05$),多因素分析也证实 TET2 可以作为胃癌的独立预后指标,提示 TET2 蛋白是胃癌预后的重要影响因素之一。

综上所述,TET2 在低分化、TNM III 期、有淋巴结转移的胃癌组织中的表达率明显降低,其低表达预示着淋巴结转移及更差的预后。TET2 与 EMT 重要因子 E-cad 之间存在着显著正相关,说明其共同参与了胃癌的侵袭和转移。TET2 这一新的肿瘤相关因子,可作为胃癌预后判断的评价因素,还能为胃癌的治疗提供新的靶点。但是,TET2 如何调控 EMT 参与肿瘤侵袭转移的分子机制尚不明确,也是下一步研究的重点。

参考文献

- [1] 金锦莲,吴发明,周海燕,等. microRNA-219-2-3 在胃癌中的表达及其作用机制初探[J]. 重庆医学,2014,43(15): 1729-1731.
- [2] Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis[J]. Leukemia, 2009, 23(5):905-911.
- [3] Makishima H, Jankowska AM, McDevitt MA, et al. CBL, CBLB, TET2, ASXL1, and IDH1/2 mutations and additional chromosomal aberrations constitute molecular events in chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 2011, 117(21):e198-206.
- [4] Jardin F, Ruminy P, Parmentier F, et al. TET2 and TP53 mutations are frequently observed in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. Br J Haematol, 2011, 153(3): 413-416.
- [5] Yang H, Liu Y, Bai F, et al. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation[J]. Oncogene, 2013, 32(5): 663-669.
- [6] Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(6):465-476.
- [7] Loenarz C, Schofield CJ. Oxygenase catalyzed 5-methylcytosine hydroxylation[J]. Chem Biol, 2009, 16(6): 580-583.
- [8] He YF, Li BZ, Li Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA[J]. Science, 2011, 333(6047):1303-1307.
- [9] Su JS, Laura P, Min SS, et al. MicroRNA-antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET family dependent chromatin remodeling[J]. Cell, 2013, 154(2):311-324.
- [10] Mancini M, Veljkovic N, Leo E, et al. Cytoplasmic compartmentalization by Bcr-Abl promotes TET2 loss-of-function in chronic myeloid leukemia[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(8):2765-2774.
- [11] 赵佳晖,姜永光,罗勇. Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤 EMT 现象中的作用研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2008, 28(2):190-194.
- [12] 金锦莲,吴发明,周海燕,等. microRNA-219-2-3 在胃癌中的表达及其作用机制初探[J]. 重庆医学,2014,43(15): 1729-1731.
- [13] Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis[J]. Leukemia, 2009, 23(5):905-911.
- [14] Makishima H, Jankowska AM, McDevitt MA, et al. CBL, CBLB, TET2, ASXL1, and IDH1/2 mutations and additional chromosomal aberrations constitute molecular events in chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 2011, 117(21):e198-206.
- [15] Jardin F, Ruminy P, Parmentier F, et al. TET2 and TP53 mutations are frequently observed in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. Br J Haematol, 2011, 153(3): 413-416.
- [16] Yang H, Liu Y, Bai F, et al. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation[J]. Oncogene, 2013, 32(5): 663-669.
- [17] Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(6):465-476.
- [18] Loenarz C, Schofield CJ. Oxygenase catalyzed 5-methylcytosine hydroxylation[J]. Chem Biol, 2009, 16(6): 580-583.
- [19] He YF, Li BZ, Li Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA[J]. Science, 2011, 333(6047):1303-1307.
- [20] Su JS, Laura P, Min SS, et al. MicroRNA-antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET family dependent chromatin remodeling[J]. Cell, 2013, 154(2):311-324.
- [21] Mancini M, Veljkovic N, Leo E, et al. Cytoplasmic compartmentalization by Bcr-Abl promotes TET2 loss-of-function in chronic myeloid leukemia[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(8):2765-2774.
- [22] 赵佳晖,姜永光,罗勇. Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤 EMT 现象中的作用研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2008, 28(2):190-194.
- [23] 李海,李海,李海,等. 抗环瓜氨酸抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子抗体和类风湿因子联合检测在老年类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(10):1362-1363.
- [24] 王梅芳. 角蛋白抗体和类风湿因子检测在类风湿关节炎诊断中的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(4): 802-803.
- [25] 冯超,李昕怡,王佑娟,等. 类风湿关节炎关节的早期诊断及健康管理[J]. 现代预防医学, 2009, 36(6):1196-1198.
- [26] 谢其冰,尹耕. 三种自身抗体在类风湿关节炎诊断及关节侵蚀预测中的价值[J]. 四川大学学报:医学版, 2009, 40(3):508-512.
- [27] Vittecoq O, Incaugarat B, Jouen-Beades F, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 135(1): 173-180.
- [28] Biesen R, Burmester GR, Hiepe F. Rheumatoid factor or antinuclear antibodies as incidental finding[J]. Internist (Berl), 2014, 55(10):1157-1164.
- [29] 张新刚,张晓莉,蒋莉,等. 类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体和抗角蛋白抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(12):1130-1133.
- [30] 方勇飞,牟方祥,王欢,等. 血清葡萄糖 6-磷酸异构酶在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(8):732-734.
- [31] 许福亮,张霞,王云海. 抗环瓜氨酸抗体、葡萄糖 6-磷酸异构酶及类风湿因子的检测及对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(8):710-712.
- [32] 张新刚,蒋莉,张晓莉,等. 4 种血清标记物在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(4): 538-541.

(收稿日期:2014-10-18 修回日期:2015-02-09)

(上接第 1789 页)

- [1] a meta-analysis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32(1): 11-21.
- [2] Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij WJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(1):203.
- [3] 黄晶,林花,王永新,等. 抗环瓜氨酸抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子抗体和类风湿因子联合检测在老年类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(10):1362-1363.
- [4] 王梅芳. 角蛋白抗体和类风湿因子检测在类风湿关节炎诊断中的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(4): 802-803.
- [5] 冯超,李昕怡,王佑娟,等. 类风湿关节炎关节的早期诊断及健康管理[J]. 现代预防医学, 2009, 36(6):1196-1198.
- [6] 谢其冰,尹耕. 三种自身抗体在类风湿关节炎诊断及关节侵蚀预测中的价值[J]. 四川大学学报:医学版, 2009, 40(3):508-512.
- [7] Vittecoq O, Incaugarat B, Jouen-Beades F, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 135(1): 173-180.
- [8] Biesen R, Burmester GR, Hiepe F. Rheumatoid factor or antinuclear antibodies as incidental finding[J]. Internist (Berl), 2014, 55(10):1157-1164.
- [9] 张新刚,张晓莉,蒋莉,等. 类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体和抗角蛋白抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(12):1130-1133.
- [10] 方勇飞,牟方祥,王欢,等. 血清葡萄糖 6-磷酸异构酶在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(8):732-734.
- [11] 许福亮,张霞,王云海. 抗环瓜氨酸抗体、葡萄糖 6-磷酸异构酶及类风湿因子的检测及对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(8):710-712.
- [12] 张新刚,蒋莉,张晓莉,等. 4 种血清标记物在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(4): 538-541.

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2015-02-17)