

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.012

联合检测 ICTP、抗 CCP 抗体和 RF 在未分化关节炎 向类风湿关节炎转化的预测价值*

关晓东¹, 吴宇芳², 陈少莹², 朱学海², 曾丽萍³, 邹原方¹, 梁翔¹, 唐杏明¹, 苏晓燕¹, 陈丽莉²

(中山大学附属东华医院:1. 肾内风湿科;2. 检验科;3. 统计室, 广东东莞 523110)

[摘要] **目的** 探讨联合检测血清 I 型胶原吡啶交联终肽(ICTP)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和类风湿因子(RF)在未分化关节炎(UA)转化为类风湿关节炎(RA)的临床预测价值。**方法** 对 192 例 UA 患者随访 12 个月,采用酶联免疫吸附法检测 ICTP 和 CCP 抗体,免疫比浊法检测 RF。**结果** 单一检测指标阳性与 UA 转化为 RA 的关联强度中以 CCP 抗体最高,其相对危险度(RR)及 95%可信区间为 50.52(18.849~135.397);其次是 ICTP,其 RR 及 95%可信区间为 29.77(12.253~72.348);ICTP 和 CCP 抗体都为阳性的 UA 转化为 RA 的转化率为 93.33%;ICTP、CCP 抗体和 RF 共 3 项指标都为阳性的 UA 转化为 RA 的转化率为 100%。**结论** ICTP 和 CCP 抗体的出现是 UA 患者发生 RA 的高危因素;ICTP、CCP 抗体和 RF 联合检测阳性对 UA 向 RA 分化发展具有预测价值。

[关键词] 类风湿因子;关节炎;类风湿;I 型胶原吡啶交联终肽;抗环瓜氨酸肽抗体

[中图分类号] R593

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)34-4787-03

The clinical predictive value of combined detection of ICTP, anti-CCP and RF in the transformation from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis*

Guan Xiaodong¹, Wu Yufang², Chen Shaoying², Zhu Xuehai², Zeng Liping³,Zou Yuanfang¹, Liang Xiang¹, Tang Xingming¹, Su Xiaoyan¹, Chen Lili²

(Donghua Hospital of Sun Yat-sen University; 1. Department of Rheumatism in Kidney;

2. Department of Clinical Laboratory; 3. Statistics Office; Dongguan, Guangdong 523110, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical predictive value of combined detection of serum pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of Type I Collagen(ICTP), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) and rheumatoid factor(RF) in the transformation from undifferentiated arthritis(UA) to rheumatoid arthritis(RA). **Methods** 192 patients with UA who were followed up for a year were enrolled into the investigation. ICTP and anti-CCP were measured by ELISA, RF was measured by the rate scattering immunity method. **Results** Anti-CCP was the best single antibody to evaluate the transformation from UA to RA, with risk ratio(RR) and 95% CI was 50.52 (18.849-135.397), the second was ICTP, with RR and 95% CI was 29.77 (12.253-72.348). 93.33% patients who had the positive of ICTP and anti-CCP transform from UA to RA. 100% patients who had the positive of ICTP, anti-CCP and RF transform from UA to RA. **Conclusion** The presence of anti-CCP and ICTP are the significant risk factor for RA. The combined detection indexes had the better predictive value in progression to RA in patients with UA.

[Key words] arthritis; rheumatoid; Type I Collagen; anti-cyclic citrullinated peptide antibody

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种致残性自身免疫性疾病。未分化关节炎(undifferentiated arthritis, UA)患者一部分可转化为 RA, UA 诊治的核心策略之一是如何区分将来可能发展为 RA 的 UA 并对其进行早期有效的药物干预。国内外研究均显示抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体在预测 UA 向 RA 转化中发挥重要作用^[1-2]。近年来,有学者在骨生化代谢标志物反映 RA 患者疾病恶化程度的研究中,发现血清 I 型胶原吡啶交联终肽(ICTP)对 RA 患者骨破坏程度有较好的灵敏度^[3]。本文通过检测 UA 患者 ICTP、CCP 抗体和类风湿因子(RF)3 种检测指标,探讨其在 UA 向 RA 转化中的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日

本院风湿科随访的 UA 患者 192 例。其中,男 66 例,女 126 例,年龄 14~61 岁,平均(36.5±9.5)岁。入选标准:至少有 1 个关节红肿,无其他疾病可以解释、X 线片无骨侵蚀,排除了某些结缔组织病的早期表现,完成 12 个月随访。12 个月后满足美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟(ACR/EULAR2010)修订的 RA 分类标准^[4]至少 6 分或有骨侵蚀的 UA 患者分为 RA 组,其余的分为非 RA 组。设健康对照组 100 例,其中,女 76 例,男 24 例,平均年龄(37.5±9.3)岁,为本院健康体检者。

1.2 实验方法 所有观察对象分别检测血清 ICTP、CCP 抗体和 RF。ICTP 和 CCP 抗体采用西班牙-Grifols Triturus 全自动酶标仪检测,其中,ICTP 检测采用芬兰 Orion Diagnostica 公司提供的试剂,用 ELISA 免疫竞争法进行检测,正常参考范围为 1.5~4.3 μg/L; CCP 抗体检测采用 INOVA Diagnostica

* 基金项目:东莞市科技计划基金资助项目(201210515046246)。

作者简介:关晓东(1965—),主任医师,本科,主要从事肾脏病和风湿免疫病的临床研究。

公司提供的第 3 代 CCP 抗体试剂,用 ELISA 法进行检测,结果判断标准,阴性: <25 U/L,弱阳性: $25\sim39$ U/L,阳性: $40\sim59$ U/L,强阳性: ≥ 60 U/L。RF 采用 Beckman Coulter Image 的双光径免疫浊度分析仪,采用速率散射比浊法测定,RF 正常参考范围为 $0\sim20$ U/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析处理,所有计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间比较行 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UA 患者随访结果 在 192 例 UA 患者中,随访 12 个月转化为 RA 62 例,发生率 32.29%。症状自行缓解 56 例,仍诊断为 UA 68 例,其他包括 3 例骨关节炎,2 例系统性红斑狼疮,1 例强直性脊柱炎。

表 1 ICTP、CCP 抗体、RF 3 种检测指标在两组观察对象中的阳性率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	ICTP	CCP 抗体	RF
UA 组	192	49(25.52)	50(26.04)	54(28.13)
对照组	100	7(7.00)	6(6.00)	14(14.00)
χ^2		14.55	17.04	7.34
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.2 单项检测指标的阳性率及其对 UA 转化为 RA 的意义

ICTP、CCP 抗体、RF 在 UA 组的阳性率分别为 25.52%、26.04%、28.13%,在对照组的阳性率分别为 7.00%、6.00%、14.00%,UA 组阳性率均明显高于对照组($P<0.01$),见表 1。单一检测指标阳性与 UA 转化为 RA 的关联强度中以 CCP 抗体最高,其相对危险度(RR)及 95%可信区间为 50.52(18.849~135.397);其次是 ICTP,其 RR 及 95%可信区间为 29.77(12.253~72.348),见表 2。单一检测指标阳性在 UA 转化为 RA 的转化率中以 CCP 抗体最高,为 69.23%,其次是 ICTP,为 50.00%,见表 3。

2.3 多项指标联合检测对 UA 转化为 RA 的意义 联合检测任意 2 种检测指标阳性中,ICTP+CCP 抗体阳性的 UA 转化为 RA 的转化率最高,为 93.33%(14/15);其次为 CCP 抗体+RF,为 87.50%(7/8)。从联合检测指标的个数来看,3 种检测指标均阳性的 UA 患者转化为 RA 的转化率最高(100%)。随着阳性检测指标数目的增多,UA 患者越容易转化为 RA,见表 3。说明联合检测可以提高预测 UA 转化为 RA 的转化率,预测 UA 的分化发展。

表 2 ICTP、CCP 抗体、RF 3 种检测指标在 UA 患者发展中的分布 [$n(\%)$]

检测指标	性质	发展为 RA (<i>n</i> =62)	未发展为 RA (<i>n</i> =130)	RR(95%CI)
ICTP	+	41(66.13)	8(6.15)	29.77
	-	21(33.87)	122(93.85)	(12.253~72.348)
CCP 抗体	+	44(70.97)	6(4.62)	50.52
	-	18(29.03)	124(95.38)	(18.849~135.397)
RF	+	34(54.84)	20(15.38)	6.68
	-	28(45.16)	110(84.62)	(3.347~13.326)

表 3 ICTP、CCP 抗体、RF 3 种检测指标阳性 UA 患者转化为 RA 的分布

检测指标(阳性)	UA 患者 (<i>n</i>)	转化为 RA (<i>n</i>)	百分比 (%)	转换率 排序
ICTP	10	5	50.00	6
CCP 抗体	13	9	69.23	5
RF	22	5	22.73	7
ICTP+CCP 抗体	15	14	93.33	2
ICTP+RF	10	8	80.00	4
CCP 抗体+RF	8	7	87.50	3
ICTP+CCP 抗体+RF	14	14	100.00	1

3 讨论

UA 的诊治之所以引起风湿科医生的广泛关注是因为其转归的不确定性。迄今对 UA 尚无统一的认识。据统计,1 年内从 UA 转变为 RA 的患者由 6%至 55%不等。Helm-van 等^[4-5]对 1 000 例发病时间在 2 周内的关节炎患者进行分类,只有 10%符合 RA 分类标准,约 1/3 被诊断为 UA,而且这些 UA 部分可自然缓解,1/3 发展为 RA,其余的依然未分化或者发展为其他风湿性疾病。如何判断 UA 的预后仍是世界性难题。尽管 CCP 抗体已被列为 ACR/EULAR2010 的 RA 分类标准中的一项指标,对 RA 诊断具有很高特异性,达到 98%^[6],且在 RA 症状出现数年前即可测出^[7],对 RA 的早期诊断具有重要的意义。但是,CCP 抗体诊断 RA 的敏感性仅为 60%~80%^[8],特别是在病程小于 3 个月的极早期性关节炎中过度诊断的问题更为突出,误诊率达 16.1%^[9],不能满足部分早期 RA 患者的诊断。有研究提示多种检测指标联合应用有利于 RA 的早期诊断^[10]。为了能早期检测 RA 因疾病活动导致骨代谢异常,以便早期诊断 RA,近年来,许多学者致力于血清骨代谢指标在预测 RA 患者骨破坏方面的研究,其中,对 ICTP 的研究显得尤为瞩目。I 型胶原占骨组织有机成分 90%,是骨组织惟一的胶原物质。成熟的 I 型胶原在 RA 病理条件下可被一些如基质金属 MMP 特异性酶作用,切去羧基末端的一段小肽即 ICTP。ICTP 以完整的免疫源性肽形式进入血液,不再进一步分解,并不受摄入食物的影响,作为骨生化指标可在骨损害的细胞学机制上提供更多的信息^[11]。ICTP 除了能直接反映治疗对 RA 患者骨组织损伤的抑制作用外,还有资料显示 ICTP 可反映不同期 RA 患者骨组织的损伤程度^[12],是反映 RA 患者骨侵蚀的理想指标^[3]。骨侵蚀提示 UA 预后不良,可能发展为持续性、侵蚀性关节炎^[13]。UA 诊治的核心策略之一是如何区分将来可能发展为 RA 的 UA,以便及时发现最佳治疗“时间窗”,从而早期接受改善病情抗风湿药的治疗,改善预后。

本实验对 192 例 UA 患者进行了 3 种指标的联合检测,并随访 1 年。通过对 ICTP、CCP 抗体和 RF 联合检测,发现单一检测指标阳性与 UA 转化为 RA 的关联强度中以 CCP 抗体最高,其 RR 及 95%可信区间是 50.52(18.849~135.397),其次是 ICTP 的为 29.77(12.253~72.348),说明 CCP 抗体和 ICTP 的出现是 UA 患者转化为 RA 的高危因素。其中,CCP 抗体的 RR 较国内报道^[14]的高,可能与本研究应用了第 3 代

CCP 抗体试剂进行检测有关。有研究^[15]发现,在早期 RF 阴性的 RA 患者中,第 3 代 CCP 抗体的灵敏度显著高于第 2 代 CCP 抗体。单一检测指标阳性在 UA 转化为 RA 的转化率中以 CCP 抗体最高(69.23%),与国内报道^[16]的 75%相近,其次是 ICTP(50.00%)。联合检测任意 2 种检测指标阳性中,从高到低依此:ICTP+CCP 抗体、CCP 抗体+RF、ICTP+RF;从联合检测指标的个数来看,3 种检测指标均阳性的 UA 患者转化为 RA 的转化率最高达 100%,说明随着阳性检测指标数目的增多,UA 患者越容易转化为 RA,这 3 项指标对 UA 转化为 RA 的发展具有较好的预测价值。因此,对于 UA 患者可以联合检测这 3 项指标,以预测其分化发展,提高早期 RA 的诊断,以便将 RA 的治疗窗口期前移,对改善早期 RA 的预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 李中青,李莉,李从力,等.未分化关节炎 162 例抗 CCP 抗体检测及 3 年随访分析[J].基层医学论坛,2014,18(34):4693-4695.
- [2] Mjaavatten MD, Heijdel D, Uhlig T, et al. The likelihood of persistent arthritis increases with the level of anti-citrullinated peptide antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor: longitudinal study of 376 patients with very early undifferentiated arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3):R76-82.
- [3] Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, et al. Bone remodeling markers in rheumatoid arthritis[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014(1):484280.
- [4] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9):2569-2581.
- [5] Van der Helm-van Mil AH, Breedveld FC, Huizinga TW. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity arthritis[J]. Res Ther, 2006, 8(4):216-223.
- [6] 赵金霞,苏茵,刘湘源,等.早期类风湿关节炎分类标准及其诊断意义的探讨[J].中华风湿病学杂志,2012,16(10):651-656.
- [7] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of arial measurements in blood donors[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(2):380-386.
- [8] 孙韬,熊峰,王春霞.抗环瓜氨酸蛋白抗体诊断类风湿关节炎的研究进展[J].风湿病与关节炎,2014,3(5):76-80.
- [9] Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8):949-955.
- [10] 和雅,史丽璞,韩丹,等.三种自身抗体检测对未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值[J].中国医药指南,2012,10(11):117-118.
- [11] Chung YC, Ku CH, Chao TY, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(3):424-428.
- [12] 董奕裕,张新根,陆建良,等.早期类风湿关节炎患者血清 I 型胶原吡啶交联终肽、基质金属酶-3 等指标的检测及意义[J].检验医学,2013,28(6):400-403.
- [13] 沈敏,赵岩.重视未分化关节炎的诊治[J].现代实用医学,2011,23(9):965-967.
- [14] 赵孟君,李桂叶,马丽,等.自身抗体阳性对类风湿关节炎发病的预测价值[J].中日友好医院学报,2010,24(5):278-280.
- [15] Swart A, Burlingame RW, Gurtler I, et al. Third generation anti-citrullinated peptide antibody assay is a sensitive marker in rheumatoid factor negative rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414(12):266-272.
- [16] 陈竹,杨宇锋,王彩虹,等.自身抗体阳性的未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值[J].中华风湿病学杂志,2009,13(11):749-753.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-05-26)

(上接第 4786 页)

- protection with antihypertensive drugs in dialysis patients systematic review and Meta-Analysis[J]. Hypertension, 2009, 53(5):860-866.
- [11] Hayashi K, Wakino S, Sugano N, et al. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney[J]. Circ Res, 2007, 100(3):342-353.
 - [12] Krimholtz MJ, Karalliedde J, Thomas S, et al. Targeting albumin excretion rate in the treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(Suppl 1):S42-S47.
 - [13] Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephrop-

athy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease(J-CIRCLE study)[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16(10):746-753.

- [14] Li J, Tie CR, Li QX, et al. Mlodypine prevents adriamycin-induced toxicity in cultured rat mesangial cells by up-regulation of Smad6, Smad7 expression[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 38(1):251-256.
- [15] 于欢,陈忻,翟所迪.左旋氨氯地平对原发性高血压患者肾功能保护作用的 Meta 分析[J].中国药房,2011,22(36):3433-3437.

(收稿日期:2015-05-25 修回日期:2015-07-11)