

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.013

# 类风湿关节炎患者血清中抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$ 表达的临床意义

王瑞萍

(河南省开封市第二人民医院检验科 475000)

**[摘要]** **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)患者的血清中抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )在 RA 的诊断及疗效评价中的价值。**方法** 选取该院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 RA 患者 168 例,分为活动期患者 86 例(活动组),缓解期患者 82 例(缓解组),另选取门诊健康对照 80 例(对照组),用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组的类风湿因子(RF)、抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  等各项指标,进行比较分析。**结果** 活动组和缓解组患者血清的抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,活动组血清 TNF- $\alpha$  和 CCP 水平明显高于缓解组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。168 例 RA 患者与对照组相比,TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体联合检测的灵敏度和特异度分别为 73.8% 和 97.5%,和其他两项联合检测相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TNF- $\alpha$  的水平与患者疾病活动指数 28(DAS28)评分呈正相关( $P < 0.01$ )。**结论** 联合检测 RA 患者血清中的抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  水平对患者的诊断和病情的监测有重要临床价值。

**[关键词]** 类风湿关节炎;抗 CCP 抗体;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;临床价值

**[中图分类号]** R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)12-1624-02

## Clinical significance of serum anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$ expression in patients with rheumatoid arthritis

Wang Rui ping

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Kaifeng City, Kaifeng, Henan 475000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of serum anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  in the diagnosis and therapeutic effect evaluation of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** One hundred and sixty-eight RA patients in our hospital from January 2012 to December 2015 were selected and included 86 cases of active stage (active group) and 80 cases of remission stage (remission group). Other 80 outpatient healthy controls served as the control group. The levels of RF, anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  in the active group, remission group and control group were measured by using the immunoadsorption and ELISA. Then the detection results were analyzed. **Results** The serum anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  levels in the active group and remission group were higher than those in the control group, moreover the serum anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  levels in the active group were significantly higher than those in the remission group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Comparing the RA patients with the control group, the sensitivity and specificity of combined detection of anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  was 73.8% and 97.5%, which were higher than those of other 2-index combined detection, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum TNF- $\alpha$  level was positively correlated with the DAS28 score ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The combined detection of serum anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  has an important clinical value for the RA diagnosis and disease condition monitoring.

**[Key words]** rheumatoid arthritis; anti-CCP antibody; TNF- $\alpha$ ; clinical values

类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,患者出现慢性对称性关节损伤,疾病反复发作,严重影响生活质量。RA 的发病过程涉及机体的多种免疫细胞和细胞因子,肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )被认为是 RA 发病中首先动员的细胞因子,它能启动和维持 RA 的炎症反应<sup>[1]</sup>。类风湿因子(RF)是经典的诊断 RA 的实验室血清学指标,但是缺乏特异性。近年来抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体在 RA 的诊断中,其灵敏度与 RF 接近而特异性高于 RF,引起研究者的重视<sup>[2]</sup>。本实验通过测定 RA 患者血清中的抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$ ,探讨二者在 RA 的诊断及疗效评价中的价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院于 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 RA 患者 168 例,包括 RA 活动期患者 86 例(活动组),缓解期患者 82 例(缓解组),均符合 2010 年美国风湿病学会 RA 分类标准<sup>[3]</sup>。其中男 36 例,女 132 例,年龄 14~68 岁,平均(50 $\pm$ 17)岁;病程 3~80 个月,所有入选病例排除其他风湿性疾病。门诊健康对象 80 例(对照组),男 22 名,女 58 例,年龄

22~60 岁。本研究通过本院伦理委员会审批,患者及家属均签署检查及治疗知情同意书。

**1.2 方法** 抽取患者及健康对象空腹静脉血,除了常规的 RF、红细胞沉降率等检测外,还做以下检测,有 58 例患者在活动期和缓解期均作了 TNF- $\alpha$  及抗 CCP 抗体的检测,可以和自身变化作对比。

**1.2.1 抗 CCP 抗体的检测** 严格按照上海科新生物技术股份有限公司提供的抗 CCP 抗体酶联免疫吸附法(ELISA)定量试剂盒说明书进行操作,患者血清标本按照 1:100 稀释,抗 CCP 抗体大于或等于 25 RU/mL 为阳性。

**1.2.2 TNF- $\alpha$  的检测** TNF- $\alpha$  定量检测 ELISA 试剂盒(Bio-legend 公司),同批复孔检测血清 TNF- $\alpha$  的值。

**1.2.3 RA 活动评分** 根据患者临床症状及疾病活动指数 28 (DAS28)将 RA 患者分为活动组和缓解组,DAS28 是以 28 个关节计分,分别包括双肩、双肘、双腕、双手掌指关节、双手近端指间关节、双膝关节。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$

s 表示,两组间比较应用 *t* 检验,计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验,TNF- $\alpha$  水平与各种临床指标的相关性采用 Pearman 相关性分析,各项血清标志物检测对 RA 诊断的灵敏度、特异性、阳性和阴性预测值用四表格法计算,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者中血清 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体比较 活动组和缓解组患者的血清 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体均高于对照组,活动组的血清 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体水平比缓解组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 患者 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体单独检测及联合检测的灵敏

度和特异性 抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  的灵敏度稍低于 RF,但是特异度却明显高于 RF,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体联合检测的灵敏度和特异度分别为 73.8% 和 97.5%,和其他两项联合检测相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 各组 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体的比较( $\bar{x} \pm s, Ru/mL$ )

组别	<i>n</i>	TNF- $\alpha$	抗 CCP 抗体
活动组	86	228.3 $\pm$ 125.8 <sup>ab</sup>	287.23 $\pm$ 123.56 <sup>ab</sup>
缓解组	82	92.4 $\pm$ 56.5 <sup>a</sup>	105.52 $\pm$ 98.78 <sup>a</sup>
对照组	80	24.8 $\pm$ 12.6	8.56 $\pm$ 10.76

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与缓解组比较。

表 2 研究对象各指标检测结果

指标	RA 患者( <i>n</i> =168)		灵敏度(%)	对照组( <i>n</i> =80)		特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
	+	-		+	-			
RF	135	33	80.4	23	57	71.2	85.4	62.0
TNF- $\alpha$	130	38	77.4	9	71	88.7	93.5	65.1
抗 CCP 抗体	125	43	74.6	6	74	92.5	95.4	63.2
TNF- $\alpha$ 和抗 CCP 抗体	124	44	73.8 <sup>a</sup>	2	78	97.5 <sup>a</sup>	99.2	68.1
RF 和抗 CCP 抗体	108	60	64.3	6	74	92.5	93.1	57.1
RF 和 TNF- $\alpha$	114	54	67.8 <sup>b</sup>	8	72	90.0 <sup>b</sup>	93.4	54.4

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 RF 和抗 CCP 抗体, RF 和 TNF- $\alpha$  联合检测比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 RF 比较。

2.3 58 例患者治疗前后 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体的比较 患者病情缓解后 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体水平明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 58 例患者治疗前后 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体的比较( $\bar{x} \pm s, Ru/mL$ )

组别	<i>n</i>	TNF- $\alpha$	抗 CCP 抗体
活动期	58	238.4 $\pm$ 155.2 <sup>a</sup>	293.23 $\pm$ 112.52 <sup>a</sup>
缓解期	58	89.4 $\pm$ 52.7	109.52 $\pm$ 101.43

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与缓解期比较。

2.4 RA 活动期患者血清 TNF- $\alpha$  浓度与 DAS28 评分的相关性分析 RA 活动期患者 TNF- $\alpha$  表达水平与 DAS28 评分呈正相关( $r = 0.793, P < 0.01$ ),抗 CCP 抗体表达水平与 DAS28 评分呈正相关( $r = 0.468, P < 0.01$ )。

3 讨 论

我国 RA 的患病率约为 0.3%~0.6%,以关节破坏、关节炎的多变性、进行性功能障碍为特点,是造成人群丧失劳动力和贫困的主要病因之一,早期诊断与治疗可以减轻患者的痛苦和经济负担。

RF 是经典的诊断 RA 的实验室血清学指标,但是缺乏特异性<sup>[4]</sup>。随着免疫学检测技术的快速发展及对自身抗体研究的深入,具有更高临床价值和更简易的检测方法不断出现。近年来人们发现并证明抗 CCP 抗体对 RA 诊断有很高的特异性及敏感性,血清抗 CCP 抗体升高与患者关节受损的程度及药物治疗后的疗效相关<sup>[5-7]</sup>。细胞因子是引起 RA 关节损伤和滑膜炎的重要炎症介质<sup>[8]</sup>,TNF- $\alpha$  是参与 RA 的重要促炎因子,它的作用包括激活内皮细胞和破骨细胞、趋化并活化白细胞等,导致炎症反应持续发生、骨与软骨渐进性破坏<sup>[9-10]</sup>。RA 患者血清中存在较高水平的 TNF- $\alpha$ <sup>[11-12]</sup>。本课题组也发现 RA 活动期和缓解组患者相比血清 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体明显

升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),本课题组还对 58 名活动期患者治疗前和治疗后的 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体进行了检测并做了配对 *t* 检验,发现治疗后 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体均明显下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),这两项检测可以配合临床症状评价患者的治疗效果。

有研究者发现 TNF- $\alpha$  的表达水平随患者病情严重程度的增加而升高,与病情严重程度呈正相关<sup>[13]</sup>。本课题组对活动期患者的 DAS28 评分与 TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体水平的相关性做了分析,发现 RA 活动期患者 TNF- $\alpha$  表达水平与 DAS28 评分呈正相关,抗 CCP 抗体表达水平与 DAS28 评分呈正相关,本课题组认为 TNF- $\alpha$  可作为评估病情严重程度的有效依据。

另外本课题组统计了 RF、TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体单独检测及联合检测的灵敏度和特异性。168 例 RA 患者中抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  的灵敏度稍低于 RF,但是特异度却明显高于 RF,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TNF- $\alpha$  和抗 CCP 抗体联合检测的灵敏度和特异度分别为 73.8% 和 97.5%,和其他两项联合检测相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),可以明显提高检测的准确性。

本研究认为联合检测 RA 患者血清中的抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  水平,可以提高诊断的准确性,对患者的治疗效果和病情的监测有重要临床价值。

参考文献

[1] Wei ST, Sun YH, Zong SH, et al. Serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  May correlate with activity and severity of rheumatoid arthritis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(21): 4030-4038.

[2] Nass FR, Skare TL, Goeldner I, et al. Association of complement factor B allotypes and serum biomarkers in rheumatoid arthritis patients and their relatives[J]. Int J Immunogenet, 2015, 42(6): 439-444. (下转第 1628 页)

0.998),说明 PCT 水平结合 SOFA 评分可以很好描述 G<sup>-</sup>菌血流感染所致脓毒症的危重程度,且分值越高,预后越差。这与赵倩等<sup>[14]</sup>、孙胜男等<sup>[15]</sup>研究者的部分结果一致。但 PCT 成为脓毒症诊断“金标准”之一仍需大量研究者及临床数据给予支持。

综上所述,PCT 在不同致病菌感染所致脓毒症的早期鉴别诊断和预后监测中有一定价值,且对 G<sup>-</sup>菌更灵敏。因此,建议 PCT 检测应为 ICU 怀疑血流感染患者的常规检测和动态监测项目。

#### 参考文献

- [1] Yu CW, Juan LI, Wu MH, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(3): 322-329.
- [2] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-951.
- [3] 黄伟平,黄澄,温妙云,等. 脓毒症休克患者降钙素原的变化规律及其与预后的关系[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8): 467-470.
- [4] Bode-Janisch S, Schtttz S, Schmidt A, et al. Serum procalcitonin levels in the postmortem diagnosis of sepsis[J]. *Forensic Sci Int*, 2013, 226(1/2/3): 393-396.
- [5] Brodská H, Malíčková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis[J]. *Clin Exp Med*, 2013, 13(3): 165-170.
- [6] Mikhael M, Brown L, Rosenfeld CR. Serial neutrophil values facilitate predicting the absence of neonatal early-onset Sepsis[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 1-3.

- [7] Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the mortality in emergency department sepsis score combined with procalcitonin in septic patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(7): 1086-1091.
- [8] Lavrentieva L, Papadopoulou S, Kioumis J, et al. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment[J]. *Burns*, 2012, 38(3): 356-363.
- [9] 王胜云,陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(2): 97-101.
- [10] 叶敏球,黄跃清,黄丹菊. 血清降钙素原水平对 ICU 严重脓症患者早期诊断和病情评估的临床意义[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(3): 333-334.
- [11] Jaimes FA, De La Rosa GD, Valencia ML, et al. A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2013, 13(1): 1-10.
- [12] 刘慧琳,刘桂花,马青变,等. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 298-301.
- [13] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 73(3): 221-227.
- [14] 赵倩,谢月群,张涛,等. 降钙素原对脓症患者病情及预后的临床价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(7): 937-943.
- [15] 孙胜男,吕晋君,魏捷,等. 脓症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(10): 1136-1141.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-02-22)

(上接第 1625 页)

- [3] Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8): 1468-1470.
- [4] 张静思,陈鑫萍,陈斌. RF、抗-CCP、AKA 及 GPI 联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. *重庆医学*, 2015, 44(13): 1788-1793.
- [5] 朱继文,章小军,朱华,等. 抗 CCP 抗体和 RF 对风湿性关节炎诊断价值的评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(18): 2681-2685.
- [6] Porto LS, Tavares WC Júnior, Costa DA, et al. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study. [J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57(1): 15-22.
- [7] 张园,张吟眉,崔丽艳,等. 抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因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.
- [8] 王友莲,皮慧,张志,等. IL-1、IL-6 及 TNF- $\alpha$  与类风湿关节炎并发糖代谢异常的关系[J]. *广东医学*, 2014, 35(13): 2065-2067.

- [9] Friday SC, Fox DA. Phospholipase D enzymes facilitate IL-17- and TNF $\alpha$ -induced expression of proinflammatory genes in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts (RASf)[J]. *Immunol Lett*, 2016, 174: 9-18.
- [10] Wang Y, Chen J, Luo X, et al. Ginsenoside metabolite compound K exerts joint-protective effect by interfering with synoviocyte function mediated by TNF- $\alpha$  and Tumor necrosis factor receptor type 2 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 48-55.
- [11] 赵静,孙晓麟,贾汝琳,等. 类风湿关节炎患者血清中肿瘤坏死因子样配体 1A 的测定及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(9): 608-610.
- [12] Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- $\alpha$  blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 39.
- [13] 钱红燕. TNF- $\alpha$  和 RANKL 与类风湿关节炎的研究进展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2013, 41(5): 51-55.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-02-20)