

# 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿关节炎诊断中的应用研究

高金芳<sup>1</sup>, 施丹<sup>2</sup>, 张莉<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:** 研究抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体检测在类风湿关节炎 (RA) 诊断中的临床意义。 **方法:** 采用 ELISA 法检测 RA 患者 (RA 组)、非 RA 的其他风湿病患者 (对照组 I) 和健康对照组 (对照组 II) 的抗-CCP 抗体, 采用免疫比浊法检测各组的类风湿因子 (RF), 分析并比较抗-CCP 抗体和 RF 在各组中的分布。 **结果:** 抗-CCP 抗体在 RA 组、对照组 I 和对照组 II 的阳性率分别为 52.0%、6.0% 和 0.0%, 其在 RA 组的阳性率均明显高于对照组 I 和对照组 II ( $P < 0.01$ )。对照组 I 患者血清抗-CCP 抗体和 RF 阳性率差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。RA 组患者血清抗-CCP 抗体与 RF 无相关关系 ( $P > 0.05$ )。 **结论:** 抗-CCP 抗体是 RA 的一种较特异的诊断指标; 临床上应用抗-CCP 抗体检测, 可以提高 RA 的诊断率。

**[关键词]** 关节炎, 类风湿性; 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子

**[中图分类号]** R 593.22

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.033

## The application research of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis

GAO Jin-fang<sup>1</sup>, SHI Dan<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>

(1. Clinical Laboratory, 2. Department of Hematology, Xinhua Hospital, Chongming Branch, Shanghai JiaoTong University, School of Medicine, Shanghai 202150, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the role of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** The present study comprised of clinically diagnosed RA patients (RA group), non-RA diseases (control group I) and healthy subjects (control group II). To compare the correlation among anti-CCP and rheumatoid factor (RF), they were analyzed by ELISA and immunoturbidimetric assay respectively. **Results:** The positive rate of anti-CCP antibody was 52.0%, 6.0% and 0.0% respectively in RA group, control group I and control group II, with significant difference ( $P < 0.01$ ). There was no correlation between anti-CCP antibody and RF ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** Anti-CCP antibody is a relatively specific diagnosis of RA and the application of anti-CCP antibody in clinic can improve the diagnosis of RA.

**[Key words]** arthritis, rheumatoid; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factor

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是常见的自身免疫性疾病之一, 主要表现为全身多关节肿胀、疼痛, 病理基础为滑膜炎, 最终造成骨和软骨的破坏。该病呈全球性分布, 发达国家的发病率为 0.5% ~ 1%<sup>[1]</sup>, 我国的发病率为 0.32% ~ 0.36%<sup>[2]</sup>, 可发生于各年龄段, 且其发病率随年龄增长而增高, 是造成劳动力丧失和致残的主要原因之一。目前临床上诊断 RA 参照 2010 年美国风湿病学会及欧洲风湿病防治联合会 (ACR/EULAR) 的 RA 分类标准<sup>[3]</sup>, 主要根据临床症状、X 线影像和血清学指标进行诊断。血清学指标主要有类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 和抗环瓜氨酸肽 (cyclic citrullinated

peptide, CCP) 抗体。关于抗-CCP 抗体诊断 RA 的研究较多, 但报道的结果仍有差异。本研究以在我院就诊的 RA 患者血清为实验材料, 分析抗-CCP 抗体在 RA 诊断中的临床应用价值。现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 RA 组: 选取 2012 年 5 月至 2013 年 12 月来我院就诊的 RA 患者 100 例。其中男 22 例, 女 78 例; 年龄 39 ~ 95 岁。诊断均符合 2010 年 ACR/EULAR 的 RA 分类标准<sup>[3]</sup>。对照组: 包括对照组 I 和对照组 II。对照组 I: 选取同时期其他风湿性疾病患者 100 例入组, 包括系统性红斑狼疮 22 例、骨性关节炎 21 例、系统性硬化症 19 例、原发性胆汁性肝硬化 17 例、干燥综合征 8 例、痛风 9 例和皮炎 4 例。其中男 27 例, 女 73 例; 年龄 19 ~ 88 岁。诊断均符合国际相应的诊断标准, 病种选取比例为同期我院就诊患者的病种比例。对照组 II: 即正常对照组, 选取同时期的健康体检者 100 名, 其中

**[收稿日期]** 2014-10-13

**[作者单位]** 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 1. 检验科, 2. 血液内科, 上海 202150

**[作者简介]** 高金芳 (1978 -), 女, 主管技师。

**[通信作者]** 张莉, 主任技师. E-mail: 164969499@qq.com

男 25 名,女 75 名,年龄 28~90 岁,均排除免疫系统相关性疾病。3 组一般资料均具有可比性。

1.2 主要试剂与仪器 抗-CCP 抗体检测试剂盒(上海科新),RF 检测试剂盒(上海景源)。Elx50 型洗板机、ELx800 型酶标仪(美国宝特),7600 型全自动生化分析仪(日本日立)。

### 1.3 方法

1.3.1 标本的处理 采集 RA 组和对照组空腹静脉血 3 mL 置入无抗凝剂的真空采血管并及时分离出血清,分为两份,一份用于检测 RF,另一份及时置于 -20 °C 备用。标本均无溶血、无脂血。

1.3.2 标本的检测 RF 检测采用免疫比浊法,严格按照试剂说明书操作;RF  $\geq 30$  IU/mL 为阳性。抗-CCP 抗体检测采用抗-CCP 抗体 ELISA 试剂盒,严格按照试剂说明书操作;抗-CCP 抗体  $\geq 25$  IU/mL 为阳性。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验和等级相关分析。

## 2 结果

2.1 3 组抗-CCP 抗体和 RF 阳性率比较 结果显示 RA 组与对照组 I 及对照组 II 的抗-CCP 抗体阳性率差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),RF 阳性率差异也均有统计学意义( $P < 0.01$ ),而对照组 I 抗-CCP 抗体和 RF 阳性率亦均高于对照组 II ( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 RA 组和对照组血清抗-CCP 抗体与 RF 检测阳性率比较( $n$ )

分组	$n$	抗-CCP 抗体		RF	
		阳性	阳性率/%	阳性	阳性率/%
RA 组	100	52	52.0	98	98.0
对照组 I	100	6	6.0**	36	36.0**
对照组 II	100	0	0.0** $\Delta$	7	7.0** $\Delta\Delta$
合计	300	58	19.3	141	47.0
$\chi^2$	—	103.79		173.50	
$P$	—	$< 0.01$		$< 0.01$	

率的两两比较:与 RA 组比较\*\* $P < 0.01$ ;与对照组 I 比较 $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 对照组 I 患者血清抗-CCP 抗体和 RF 检查结果 结果显示,对照组 I 患者血清 RF 阳性率明显高于抗-CCP 抗体阳性率( $P < 0.01$ )(见表 2)。

2.3 RA 组患者血清抗-CCP 抗体和 RF 的相关关系 2 种指标结果差异无统计学意义且无相关关系( $r' = 0.094, P > 0.05$ )(见表 3)。

表 2 对照组 I 患者血清抗-CCP 抗体和 RF 检查结果比较( $n$ )

抗-CCP 抗体	RF		合计	$\chi^2$	$P$
	+	-			
+	5	1	6	26.28	$< 0.01$
-	31	63	94		
合计	36	64	100		

表 3 RA 患者血清抗-CCP 抗体和 RF 相关分析

RF	抗-CCP		合计	$\chi^2$	$P$
	+	-			
+	50	44	94	0.89	$> 0.05$
-	2	4	6		
合计	52	48	100		

## 3 讨论

RA 是以对称性多关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病,好发于中年女性,其典型特点是全身性关节滑膜炎和体内存在自身抗体。有研究<sup>[1]</sup>表明感染因素、遗传因素及性激素等与其发病有关。目前 RA 诊断的血清学指标主要有 RF、抗-CCP 抗体、抗核周因子、抗角蛋白抗体、抗 Sa 抗体、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体。然而除 RA 外,RF 在系统性红斑狼疮、其他结缔组织病、慢性活动性肝炎及老年人中亦有不同程度的阳性率;抗核周因子、抗角蛋白抗体、抗 Sa 抗体、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体对 RA 的诊断特异性较高,并可在 RA 发病早期出现,且其表位均含有瓜氨酸,故称之为瓜氨酸相关自身免疫系统,但由于其检测手段不易标准化,难以推广应用。临床上寻找对 RA 高度特异的诊断方法尤为重要。SCHELLEKENS 等<sup>[4]</sup>于 2000 年人工合成了 CCP,并以此为抗原成功地用 ELISA 法检测 RA 中的抗-CCP 抗体,自此抗-CCP 抗体引起国内外学者<sup>[5-9]</sup>广泛关注,但研究结果间仍有差异。

本研究采用上海科新 ELISA 法试剂盒检测 RA 患者抗-CCP 抗体,其在 RA 组与对照组 I、II 中的阳性率分别为 52.0%、6.0% 和 0.0%,且 RA 组与对照组 I、II 的阳性率差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示在 RA 血清中存在识别 CCP 的特异性抗体;研究结果与国内有关报道<sup>[10]</sup>基本一致,故临床上对于疑似 RA 的患者进行抗-CCP 抗体检测将有助于提高 RA 的诊断率。本研究结果还显示,对照组 I 患者血清抗-CCP 抗体和 RF 阳性率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。有研究<sup>[11]</sup>表明抗-CCP 抗

体在 RA 发病早期即可检测出,也有研究<sup>[12]</sup>显示可用抗-CCP 抗体进行 RA 诊断和疾病活动评价,这对于深入探讨 RA 的致病机制及开展有效的免疫诊疗具有重要意义。

综上,抗-CCP 抗体是 RA 的一种较特异的诊断指标,可以应用 ELISA 法检测,简便易行,结果可靠。对于临床上疑似 RA 的患者给予抗-CCP 抗体检测,可以提高 RA 的诊断率,对于指导临床用药有重要意义。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] SCOTT DL, WOLFE F, HUIZINGA TW. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*,2010,376(9746):1094.
- [2] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [3] 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]. *Arthritis Rheum*,2010,62(9):2569.
- [4] 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.
- [5] 曾小峰,艾脉兴,甘晓丹,等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风

湿关节炎中的意义[J]. *中华风湿病学杂志*,2001,5(5):281.

- [6] 叶剑荣. 抗 CCP 抗体和 RF 对类风湿性关节炎患者诊断价值的比较 [J]. *医学研究杂志*,2010,39(3):105.
- [7] 陈志伟,李大焯. 抗环瓜氨酸多肽抗体检测在类风湿性关节炎中的应用[J]. *辽宁医学院学报*,2013,34(4):30.
- [8] YOUSEFGHAHARI B, ALHOOEI S, SOLEIMANI-AMIRI MJ, *et al.* Comparison of sensitivity and specificity of anti-CCP and anti-MCV antibodies in an Iranian cohort of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Caspian J Intern Med*,2013,4(3):702.
- [9] ABDUL WAHAB A, MOHAMMAD M, RAHMAN MM, *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.
- [10] 李桂凤,高峰,王蕾. 类风湿性关节炎中抗环瓜氨酸肽抗体的检测[J]. *现代检验医学杂志*,2005,20(3):7.
- [11] MANIVELAVAN D. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody:an early diagnostic and prognostic biomarker of rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Diagn Res*,2012,6(8):1393.
- [12] LI H, SONG W, LI Y, *et al.* Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity [J]. *Clin Rheumatol*,2010,29(4):413.

( 本文编辑 刘梦楠 )

( 上接第 1503 页 )

- [2] 王关林,唐金花,蒋丹,等. 苦参对鸡大肠杆菌的抑菌作用及其机理研究[J]. *中国农业科学*,2006,39(5):1018.
- [3] 刘军锋,丁泽,欧阳艳. 苦豆子生物碱抗菌活性的测定[J]. *北京化工大学学报(自然科学版)*,2011,38(2):84.
- [4] 张爱君,张彩芳,王秀青,等. 三种生物碱体外抑菌活性的测定[J]. *宁夏医科大学学报*,2011,25(5):335.
- [5] 邸大琳,李法庆,陈蕾,等. 苦参体外抑菌作用的研究[J]. *时珍国医国药*,2006,17(10):1974.
- [6] 刘东,蒋毅萍,陈志良. 甘草甜素与苦参碱联合用药对四氯化碳所致小鼠急、慢性肝损伤的保护作用[J]. *中药材*,2007,30(5):581.
- [7] LONG Y, L IN XT, ZENG KL, *et al.* Efficacy of intramuscular matrine in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepat Pancre Dis Int*,2004,3(1):69.
- [8] LIU T, SONG Y, CHEN H, *et al.* Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in*

*vivo*[J]. *Biol Pharm Bull*,2010,33(10):1740.

- [9] ZHANG B, LIU ZY, LI YY, *et al.* Antiinflammatory effects of matrine in LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Eur J Pharm Sci*,2011,44(5):573.
- [10] 凌伟,谢敏,石俊青. 苦参碱对肺成纤维细胞 TGF-β1 信号转导途径的干预作用[J]. *四川大学学报*,2009,40(6):994.
- [11] LI X, WANG X, GUO Y, *et al.* Regulation of endothelial nitric oxide synthase and asymmetric dimethylarginine by matrineattenuates isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats[J]. *Pharm Pharmacol*,2012,64(8):1107.
- [12] 董燕,李银霞,严祥. 苦参碱对模型大鼠胃癌前病变的保护作用研究[J]. *中国药房*,2010,21(15):1357.
- [13] 郭晓蕾,朱思潮,张晨,等. 苦参碱、氧化苦参碱与蛇床子提取物联合抗菌作用研究[J]. *中华中医药学刊*,2011,29(6):1398.

( 本文编辑 姚仁斌 )