

## 抗 CCP 抗体, AKA 与 RF 联合检测 在类风湿关节炎诊断中的临床意义\*

赵 辉 (延安大学附属医院, 陕西延安 716000)

**摘要:**目的 评价抗 CCP 抗体, AKA 与 RF 联合检测在类风湿关节炎(RA)诊断中的临床意义。方法 对 80 例 RA 患者、103 例非 RA 患者和 30 例健康对照者血清标本分别采用 ELISA 法、间接免疫荧光法、散射比浊法检测抗 CCP 抗体, AKA 和 RF。结果 ①抗 CCP 抗体, AKA 和 RF 在非 RA 组中的阳性检出率分别为 2.9%, 1.9% 和 22.3%, RA 组阳性检出率分别为 71.3%, 46.3% 和 80%, 两组间比较差异均具有统计学意义( $\chi^2=33.4, 17.7, 24.1, P<0.05$ ); ②单独检测时, 抗 CCP 抗体, AKA 和 RF 敏感度分别为 71.3%, 46.3% 和 80%, 特异度分别为 96.2%, 98.5% 和 80.5%。联合检测时, 抗 CCP+RF 对 RA 的敏感度最高(48.8%), 两两联合或三者联合检测的特异度显著提高(98.5%~100%)。结论 抗 CCP 抗体, AKA 和 RF 联合检测可以提高 RA 早期诊断的准确率, 降低误诊率及漏诊率。

**关键词:**抗环瓜氨酸肽抗体; 抗角蛋白抗体; 类风湿因子; 类风湿关节炎; 联合检测

中图分类号: R593.22; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)05-159-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.051

### Clinical Significance of Anti-CCP Antibody and Anti-AKA Antibody and Rheumatoid Factor in Rheumatoid Arthritis

ZHAO Hui (the Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yanan 716000, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the clinical significance of the combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antibody, anti-keratin antibody (AKA) and rheumatoid factor (RF) for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) in primary hospital. **Methods** Anti-CCP antibody was detected by using ELISA and AKA was detected by the indirect immunofluorescence method and RF was detected by scattering turbidimetry in 80 patients with RA, 103 patients with non-RA rheumatic disease with joint discomfort and 30 healthy subjects as control. **Results** ①The positive rate of anti-CCP, anti-MCV and RF was 71.3%, 46.3% and 80% respectively in patients with RA, and 2.9%, 1.9%, 22.3% respectively in patients with non-RA, that was significantly higher than those patients with non-RA ( $\chi^2=33.4, 17.7, 24.1, P<0.05$ ). ②The sensitivity and specificity of anti-CCP antibody was 71.3% and 96.2%, that of AKA was 46.3%, 98.5%, that of RF was 80%, 80.5% respectively. The combined detection of anti-CCP antibody and RF had the highest sensitivity (48.8%). The combined detection of two or three antibodies had significantly higher specificity (98.5%~100%). **Conclusion** The combined detection of anti-CCP antibody, AKA and RF can significantly improve the diagnostic efficiency and reduce the misdiagnosis rate and the omission diagnose rate.

**Keyword:** anti-cyclic citrullinated peptide antibody; anti keratin antibody (AKA); rheumatoid factor (RF); rheumatoid arthritis (RA); combined detection

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是临床关节炎性疾病中较常见、多发的风湿病之一。该病主要侵犯关节滑膜, 导致关节骨与软骨破坏, 出现关节功能障碍, 最终导致残疾。以往国际通用的 RA 分类标准以类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 为主要实验室检测指标, 但因其缺乏特异性, 不利于早期诊断。如今国内风湿专业临床已出现如抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, 抗 CCP 抗体)、抗角蛋白抗体 (anti-keratin antibody, AKA) 等对 RA 有很高特异性的新血清学指标, 对 RA 早期准确诊断具有重要价值。本研究目的是通过检测 RF, AKA, 抗 CCP 抗体, 观察联合检测对提高 RA 诊断的临床意义。

#### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选自 2013 年 11 月~2014 年 9 月我科以关节症状入院的 183 例患者, 其中 RA 患者 80 例, 非 RA 患者 100 例, 包括系统性红斑狼疮 10 例, 舍格伦综合征 11 例, 骨关节炎 39 例, 强直性脊柱炎 43 例, 以上疾病均符合国内或国际相应诊断标准。RA 患者均符合 2010 年美国风湿病协会修订的 RA 诊断分类标准。RA 组男性 21 例, 女性 59 例, 年龄 16~70 岁。非 RA 组男性 37 例, 女性 66 例, 年龄 18~71 岁; 健康对照组 30 例, 其中男性 13 例, 女性 17 例, 年龄 23~60 岁。

1.2 试剂及仪器 抗 CCP 抗体和 AKA 检测试剂盒均购自上海科新生物技术股份有限公司。RF

\* 作者简介: 赵 辉 (1980-), 男, 硕士, 主治医师, 长期从事类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮等风湿病临床工作, Tel: 15191116390, E-mail: zzh\_h\_ss@163.com。

试剂盒购自深圳市国赛生物技术有限公司。抗 CCP 抗体采用美国伯乐酶标仪 680 检测。RF 采用奥林巴斯 5421 全自动生化分析仪进行检测。

1.3 检测方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗 CCP 抗体浓度水平,以 $\geq 25$  RU/ml 为阳性。AKA 采用间接免疫荧光法检测,以 wistar 大鼠中下段食管角质层冰冻切片为底物,镜下见特异性板层状荧光为阳性。RF 采用散射比浊法操作,RF 值 $>20$  IU/ml 为阳性。严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 统计软件,用四格表计算抗 CCP 抗,AKA,RF 的敏感度、特异度,率比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 抗 CCP,AKA,RF 在 RA 组与非 RA 组阳性检出率的比较 三种抗体在非 RA 组中的阳性检出率分别为 2.9%,1.9%和 22.3%,RA 组阳性检出率分别为 71.3%,46.3%和 80%,三种抗体的阳性检出率在两组间比较  $\chi^2$  值分别为 33.4,17.7,24.1,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 三种抗体单独或联合检测对 RA 诊断的敏感度和特异度比较 见表 1。单独检测时,敏感度 RF $>$ 抗 CCP $>$ AKA,RF,抗 CCP 敏感度分别与 AKA 比较差异有统计学意义( $\chi^2=10.32,19.57, P<0.05$ ),抗 CCP 与 RF 敏感度比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.66, P>0.05$ )。特异度:AKA $>$ 抗 CCP $>$ RF,AKA,抗 CCP 特异度分别与 RF 特异度比较差异有统计学意义( $\chi^2=16.08,23.13, P<0.05$ ),抗 CCP 与 AKA 特异度比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.35 P>0.05$ )。联合检测时,敏感度抗 CCP+RF $>$ AKA+RF $>$ 抗 CCP+AKA $>$ 抗 CCP+AKA+RF,两两联合或三项联合时特异度显著升高。

表 1 三种抗体单独或联合检测对 RA 的敏感度和特异度(%)

检测指标	n	敏感度	特异度
抗 CCP	57	71.3	96.2
AKA	37	46.3	98.5
RF	64	80	80.5
抗 CCP+RF 阳性	39	48.8	98.5
抗 CCP+AKA 阳性	23	28.8	100
AKA+RF 阳性	33	41.3	100
抗 CCP+AKA+RF 阳性	20	26.3	100

3 讨论 类风湿性关节炎是一种病因不明的致残率极高的侵蚀性关节炎,在发病 1~2 年内即可有 50%患者出现不可逆的关节骨质破坏,造成关节畸形。因此 RA 是否得到早诊断、早治疗对疾病的发

展及预后至关重要。RF 是传统 RA 分类标准中唯一的血清学指标,它不仅见于 RA,还可见于其他多种自身免疫性疾病,如舍格伦综合征中 IgM-RF 阳性率约 50%,系统性红斑狼疮中达 30%。另外慢性乙肝、丙肝、结核等感染性疾病、淋巴增生性疾病及 5%正常老年人血清中也呈阳性。关节炎症状为非特异性,由于 RF 敏感度高特异度差,当面临类似类风湿关节炎症状时,不能仅凭 RF 阳性就可以诊断 RA。同样对于不典型 RA 时也不能因 RF 阴性就排除 RA,单纯依赖 RF 不利于 RA 早期诊断及鉴别诊断,容易出现误诊和漏诊。

近年相继发现 AKA、抗 CCP 等新血清学指标,它们可在无临床症状之前提前数月或数年出现,并通过追踪观察,发现一部分人发展为 RA 患者,提示 AKA、抗 CCP 对 RA 不仅具有重要的阳性预测价值,也可出现在疾病的早期阶段,具有早期诊断意义。研究报道抗 CCP,AKA 敏感度和特异度分别为 68%~80%,40%~60%和 94~98%,90~98%<sup>[1,2]</sup>。抗 CCP 与 RF 一样具有较满意的敏感度,但特异度较 RF 显著突出<sup>[2]</sup>,临床中抗 CCP 抗体使用 ELISA 检测方法方便、结果稳定,是可靠的 RA 筛选指标。AKA 敏感度虽低,单独用于诊断疾病时误诊率及漏诊率明显增高,但 AKA 在其他疾病中阳性率最低<sup>[3]</sup>,说明 AKA 特异度较强,本研究结果与其一致。对于不典型或高度疑似类风湿关节炎,尤其合并抗 CCP,RF 阴性或低滴度阳性时,检测 AKA 对 RA 诊断及鉴别诊断具有重要意义。目前认为抗 CCP,AKA 与关节骨侵蚀有关,与 RA 病情严重程度有关,提示预后不佳<sup>[1,4]</sup>。抗 CCP 滴度越高越容易发生肺间质病变,被视为独立危险因素<sup>[5]</sup>。所以 AKA,抗 CCP 不仅是 RA 早期诊断指标,同时对判断疾病的预后转归具有重要指导意义。当临床中遇到 AKA 或抗 CCP 阳性 RA 患者,特别是病情显著活动度时我们应尽早采取有效措施,联合用药,尽快缓解病情,从而尽量减少或延缓骨质侵蚀破坏,避免重要器官受累。

单独检测任何一种抗体对 RA 的诊断均有一定的局限性。曹团平等<sup>[6]</sup>研究发现 RF 阴性的 RA 患者中抗 CCP 的敏感度为 62.8%,特异度为 99.1%,提示 RF 阴性也不能完全排除 RA。有研究对抗 CCP 阳性而 RF 阴性的 RA 患者追踪半年后发现,42.9%的患者 RF 转为阳性,说明抗 CCP 较 RF 出现较早<sup>[7]</sup>。因此联合检测抗 CCP 抗体,尤其当临床中表现为多关节炎或症状不典型而 RF 为阴性时具有补充诊断意义。同时研究发现抗 CCP 也可见于系统性红斑狼疮、舍格伦综合征等

其他自身免疫性疾病中<sup>[8,9]</sup>,因此对于抗 CCP 抗体阴性的疑似 RA 患者有必要联合 AKA 的检测,以免导致 RA 患者的漏诊和误诊。临床也发现抗 CCP 抗体阴性和 AKA 阴性的患者中,也有 RF 阳性的,可见 AKA 和抗 CCP 抗体也不能取代 RF 的检测。三种血清学标志作为诊断辅助指标,联合检测时可互相补充,特别是对临床症状不典型 RA 的早期诊断及鉴别诊断尤为重要,从而显著降低漏诊、误诊,避免延误疾病最佳治疗时期。

#### 参考文献:

- [1] 肖秀林,王艳娇,彭长华,等.血清抗角蛋白抗体对类风湿关节炎的诊断及与实验室指标相关性分析[J].检验医学与临床,2014,11(9):1227-1228.  
Xiao XL, Wang YJ, Peng CH, et al. The correlation analysis between anti-AKA antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis and laboratory index[J]. Lab Med Clin, 2014, 11(9): 1227-1228.
  - [2] 王少华,于逢春,王吉红,等. RF、抗 CCP 抗体和 AKA 对类风湿关节炎诊断的实验检测分析[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(6): 15-18.  
Wang SH, Yu FC, Wang JH, et al. Analysis of RF, anti-CCP antibody and AKA on the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatism and Arthritis, 2014, 3(6): 15-18.
  - [3] 陶月,戴蕾,宋景秋.抗角蛋白抗体和抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎中的临床意义[J].国际检验医学杂志,2014,35(2):168-169.  
Tao Y, Dai L, Song JQ. The clinical significance of the detection of AKA and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis[J]. Int J Lab Med, 2014, 35(2): 168-169.
  - [4] 吴殿臣,张正宇,谭魁麟,等.抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎骨侵蚀的相关性[J].江苏大学学报(医学版),2010,20(4):324-326.  
Wu DC, Zhang ZY, Tan KL, et al. Relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and erosion of bones in rheumatoid arthritis[J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2010, 20(4): 324-326.
  - [5] Yin YF, Liang D, Zhao LD, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e92449.
  - [6] 曹团平,齐进康,王梦涛,等.抗 CCP 抗体在 RF 阴性类风湿关节炎中的诊断价值[J].现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 102-103.  
Cao TP, Qi JK, Wang MT, et al. Diagnostic Value of anti-CCP in RF negative rheumatoid Arthritis[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(5): 102-103.
  - [7] 王玉俊,陈洁,万年红,等.抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎早期诊断的应用研究[J].检验医学, 2011, 26(7): 440-443.  
Wang YJ, Chen J, Wan NH, et al. Application research of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in the early diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Laboratory Medicine, 2011, 26(7): 440-443.
  - [8] Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, et al. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis [J]. J Rheumatol, 2009, 36(12): 2682-2690.
  - [9] Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, et al. Determination of the subset of sjogren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies[J]. J Rheumatol, 2009, 36(1): 113-115.  
收稿日期: 2014-10-31  
修回日期: 2015-07-22
- 
- (上接 158 页)
- 抗体对自身免疫性甲状腺疾病的诊断价值[J].实用临床医药杂志,2014,18(5):10-12.  
Xu WL, Nie FR, Cao QW, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin antibody, thyroid microsomal antibody and thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroid disease [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2014, 18(5): 10-12.
- [4] Feldt Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor[J]. Clinical Chemistry, 1996, 42(1): 160-163.
  - [5] Belyavin G, Trotter WR. Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera: Evidence for an antigen other than thyroglobulin[J]. The Lancet, 1959, 1(774): 648-652.
  - [6] Zophel K, Saller B, Wunderlich G, et al. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals[J]. Clinical Laboratory, 2002, 49(11/12): 591-600.
  - [7] Sundbeck G, Edén S, Jagenburg R, et al. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-year-old women and men[J]. Clinical Chemistry, 1995, 41(5): 707-712.
  - [8] Bjero T, Holmen J, Kruger O. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large unselected population. The health study of Nord-Trendelag (HUNT) [J]. European Journal of Endocrinology, 2000, 143(5): 639-647.
  - [9] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87(2): 489-499.
  - [10] Okosieme OE, Taylor RC, Ohwovoriole AE, et al. Prevalence of thyroid antibodies in Nigerian patients [J]. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians, 2007, 100(2): 107-112.
  - [11] Zelaya AS, Stotts A, Nader S, et al. Antithyroid peroxidase antibodies in patients with high normal range thyroid stimulating hormone [J]. Fam Med, 2010, 42(2): 111-115.  
收稿日期: 2014-09-10  
修回日期: 2015-04-06