

## 幼年类风湿关节炎患者中 抗 CCP 抗体和 RF, AKA, APF 的相关性分析\*

卢春利, 刘小玲, 曹团平, 赵婵媛, 闻苗苗, 尤国栋, 王 锐, 刘 媛, 赵 薇

(西安市第五医院检验科, 西安 710082)

**摘要:**目的 探讨幼年类风湿关节炎患者(JRA)血清中类风湿因子(RF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗核周因子(APF)与抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体的相关性。方法 收集2012年1月~2013年1月儿童风湿病科门诊及住院确诊的幼年类风湿关节炎(JRA)确诊患者100例,其中男性62例,女性38例,幼年其它风湿病患者69例,健康对照儿童50例血清标本,检测其血清中抗CCP抗体及RF, AKA和APF四种指标,分析抗CCP抗体与RF, AKA和APF的相关性及各项指标联合检测的敏感度和特异度。结果 100例JRA组中抗CCP抗体, RF, AKA和APF阳性率分别为48%, 25%, 28%和34%; 69例幼年其它风湿病患者组中阳性率分别为2.89%, 4.35%, 1.45%和1.45%, 50例健康对照组各指标均为阴性。抗CCP抗体在JRA组阳性率与幼年其它风湿病组及健康对照组比较差异有统计学意义( $\chi^2=22.1, 43.7, P<0.001$ )。在JRA组中, 抗CCP抗体, RF, AKA和APF的敏感度分别为48%, 25%, 28%和34%, 特异度分别为98.3%, 97.5%, 98.8%和98.8%, 抗CCP抗体测定对JRA有较高的敏感度和很好的特异度, 敏感度与RF, AKA和APF比较差异均有统计学意义( $\chi^2=46.1, 38.2, 31.7, P<0.01$ ), 特异度差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 抗CCP抗体与RF, AKA和APF这三种指标的重叠阳性率分别为21%, 24%和31%, 结果相符率分别为69%, 72%和80%。经Kendalls Tau-b相关性检验分析, 结果显示抗CCP抗体与RF, AKA和APF的相关系数分别为 $r=0.387, 0.451$ 和 $0.401$ ; 均 $P<0.01$ , 抗CCP抗体与RF, AKA和APF之间均存在相关性。结论 抗CCP抗体对JRA有较高的敏感度和很好的特异度, 抗CCP抗体与RF, AKA和APF之间存在相关性, 抗CCP抗体在RF, AKA和APF均为阴性的JRA中意义重大。各项指标若能联合检测, 则可较大提高JRA患者的早期诊断率, 可以弥补单项检测造成的误诊或漏诊。

**关键词:**幼年类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸多肽抗体; 类风湿因子; 抗角蛋白抗体; 抗核周因子

**中图分类号:** R593.22; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2015)06-136-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.042

### Analysis on the Correlation of Anti-CCP Antibody and RF, AKA, APF in JRA

LU Chun-li, LIU Xiao-ling, CAO Tuan-ping, ZHAO Chan-yuan,

WEN Miao-miao, YOU Guo-dong, WANG Rui, LIU Yuan, ZHAO Wei

(Department of Clinical Laboratory, the Fifth Hospital of Xi'an, Xi'an 710082, China)

**Abstract: Objective** To discuss the correlation of rheumatoid factors (RF), anti-keratin antibody (AKA), anti-perinuclear factors (APF), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody in the serum of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) patients.

**Methods** Tested anti-CCP antibody, RF, AKA, and APF in the serum of 100 JRA patients, 69 other juvenile rheumatoid patients and 50 healthy control children, compared the correlation of anti-CCP antibody and RF, AKA and APF, as well as the sensitivity and specificity of joint detection of other indexes. **Results** In 100 JRA patients, the positive rate of anti-CCP antibody, RF, AKA and APF was 48%, 25%, 28% and 34% respectively. In 69 other juvenile rheumatoid patients, the positive rate of anti-CCP antibody, RF, AKA and APF was 2.89%, 4.35%, 1.45% and 1.45% respectively. In 50 healthy control children, all indexes were positive. The comparative difference of positive rate of anti-CCP antibody in JRA group, other juvenile rheumatoid patients group, and healthy control group had great statistical significance ( $\chi^2=22.1, 43.7, P<0.001$ ). In JRA group, the sensitivity of anti-CCP antibody, RF, AKA and APF were separately 48%, 25%, 28% and 34%, and the specificity were separately 98.3%, 97.5%, 98.8% and 98.8%. The detection of anti-CCP antibody had high sensitivity and good specificity on JRA. Compared with RF, AKA and APF, the sensitivity of anti-CCP antibody had significant difference ( $\chi^2=46.1, 38.2$  and  $31.7$ , all  $P<0.01$ ), the difference on specificity had no statistical significance ( $P>0.05$ ). The overlapping positive rate of anti-CCP antibody and RF, AKA and APF, were separately 21%, 24% and 31%, and corresponding rate of the results were separately 69%, 72% and 80%. According to the correlation test in Kendall's Tau-b method, the correlation coefficient of anti-CCP antibody and RF, AKA and APF were separately ( $r=0.387, 0.451, 0.401$ ; all  $P<0.01$ ), and

\* 基金项目: 西安市卫计委, 项目编号: J2011013, 抗CCP抗体在幼年类风湿关节炎中的诊断价值分析。

作者简介: 卢春利(1969—), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 风湿病免疫, Tel: 13991379081, E-mail: lsl6702@126.com。

刘小玲(1963—), 女, 本科, 主任技师, 研究方向: 风湿病免疫, Tel: 18991900936, E-mail: lxl0504@126.com, 同为第一作者。

there was correlation between anti-CCP antibody and RF, AKA and APF. **Conclusion** Anti-CCP antibody had high sensitivity and good specificity on JRA. Anti-CCP antibody had great significance in JRA with negative RF, AKA and APF. The joint detection of these indexes can greatly increase the early diagnostic rate of JRA patients and avoid misdiagnosis or missed diagnosis of single index detection.

**Keywords:** juvenile rheumatoid arthritis; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factors; anti-keratin antibody; anti-perinuclear factor

幼年类风湿关节炎(juvenile rheumatoid, JRA)是一种原因不明的以慢性滑膜炎为主要特征,并伴有全身多系统损害的发生于儿童的全身结缔组织病,JRA可发生于儿童期的任何年龄,男性患儿占多数,主要症状为发热、关节肿痛、皮疹、皮下结节、肝脾肿大,由于JRA患儿早期临床症状很不典型,关节病变不明显,X线检查在JRA早期意义不大,临床诊断比较困难,JRA发病两年内若不能及时诊断和规范治疗,会发生不可逆的骨关节破坏或畸形,导致功能障碍,并可累及全身,引起多种并发症,是儿童期致残率最高的自身免疫性疾病,因此早期诊断及时治疗非常重要。类风湿因子(rheumatoid factors, RF)在成人类风湿关节炎(RA)中阳性率高达70%~80%<sup>[1]</sup>,与成人类风湿关节炎患者不同,由于儿童RF的隐匿性,RF在JRA中的阳性率较低。抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体是近年来发现的对成人RA诊断具有较好的敏感度和特异度的抗体,本文通过检测JRA、幼年其它风湿病患者及健康对照儿童血清中的抗CCP抗体及RF,抗角蛋白抗体(AKA),抗核周因子(APF),并分析JRA患儿中抗CCP抗体与RF, AKA, APF的相关性,探讨联合检测在JRA诊断中的意义,旨在为JRA的早期诊断提供科学依据。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 选择2012年1月~2013年1月来自我院儿童风湿病科门诊及住院确诊的JRA患者100例,其中男性62例,女性38例,年龄1~16岁,平均年龄 $7 \pm 2.8$ 岁,所有患者诊断均符合2004年美国风湿病学会(ACR)修订的JRA分类标准;幼年其它风湿病组69例,为同期我院住院的非JRA风湿病患者,男性29例,女性40例,年龄2~16岁,平均年龄 $8 \pm 3.1$ 岁,其中包括系统性红斑狼疮18例,舍格伦综合征13例,肌炎5例,混合性结缔组织病16例,系统性硬化症6例,白塞病3例,银屑病8例,所有患者诊断均符合相关疾病分类标准;健康对照组50例,来自同期医院健康体检儿童,男性23例,女性27例,年龄3~16岁,平均年龄 $9 \pm 3.5$ 岁。

1.2 仪器和试剂 仪器选用美国贝克曼 Image-800 特种蛋白仪检测 RF,试剂为贝克曼 Image 检测试剂盒。抗CCP抗体测定采用欧洲诊断试剂

公司提供的第二代抗CCP抗体检测试剂盒。AKA, APF测定采用德国欧盟试剂公司提供的试剂盒。

1.3 方法 所有检测者清晨空腹采取3 ml 静脉血,2 h内分离血清,-20℃冰冻保存。抗CCP抗体测定方法为ELISA法,严格按试剂盒说明书操作,用RT 雷杜-6100 酶标仪于450 nm处读取各孔吸光度,并绘制标准曲线,根据标准曲线求出待测样本中的抗CCP抗体含量,抗CCP抗体测定值 $< 25$  U/ml为阴性。

类风湿因子(RF)检测方法为速率散射比浊法,RF $< 30$  IU/ml为阴性。

AKA, APF检测方法为间接免疫荧光法,AKA $< 1:10$ 为阴性,APF $< 1:20$ 为阴性。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0软件进行统计分析,用四格表的配对资料(McNemar)  $\chi^2$  检验比较同一组资料不同检验方法的敏感度和特异度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,抗CCP抗体与RF, AKA, APF的关系经Kendall's Tau-b 检验计算相关系数。

## 2 结果

### 2.1 四种指标在JRA中的敏感度和特异度比较

抗CCP抗体在JRA组中的阳性率为48%,69例幼年其它风湿病组有2例抗CCP抗体阳性,阳性率为2.89%,分别为系统性红斑狼疮和系统性硬化症;有3例RF阳性,阳性率为4.35%,1例诊断为系统性红斑狼疮,2例诊断为混合性结缔组织病;AKA, APF各有1例阳性,阳性率均为1.45%,诊断分别为混合性结缔组织病和系统性红斑狼疮。50例健康对照组各指标均为阴性。经 $\chi^2$ 检验统计学分析,JRA组抗CCP抗体在JRA组阳性率与幼年其它风湿病组及健康对照组比较差异均有统计学意义( $\chi^2 = 22.1, 43.7, P < 0.001$ )。

相比较抗CCP抗体敏感度最高为48%,抗CCP抗体敏感度与RF, AKA, APF经配对资料 $\chi^2$ 检验统计学分析差异均有统计学意义( $\chi^2 = 26.1, 28.2, 31.7, P < 0.001$ ),抗CCP抗体特异度与RF, AKA, APF比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 抗CCP抗体与RF, AKA, APF在JRA中的分布及相关性 见表1。JRA组中抗CCP抗体与

RF 均阳性 21 例,两指标之一阳性共 31 例,其中 27 例抗 CCP 抗体阳性而 RF 阴性,4 例 RF 阳性而抗 CCP 抗体阴性,75 例 RF 阴性 JRA 中有 27 例抗 CCP 抗体阳性,占 36.0%,两指标均阴性 48 例,结果相符率为 69%,相关性分析  $r=0.387$ ,  $P<0.01$ 。抗 CCP 抗体与 AKA 均阳性 24 例,两指标之一阳性共 28 例,其中 24 例抗 CCP 抗体阳性而 AKA 阴性,4 例 AKA 阳性而抗 CCP 抗体阴性,72 例 AKA 阴性 JRA 中有 24 例抗 CCP 抗体阳性,占 33.3%,两指标均阴性 48 例,结果相符率为 72%,相关性分析  $r=0.451$ ,  $P<0.01$ 。抗 CCP 抗体与 APF 均阳性 31 例,两指标之一阳性共 20 例,其中 17 例抗 CCP 抗体阳性而 APF 阴性,3 例 APF 阳性而抗 CCP 抗体阴性,66 例 APF 阴性 JRA 中有 17 例抗 CCP 抗体阳性,占 25.8%,两指标均阴性 49 例,结果相符率为 80%,相关性分析  $r=0.461$ ,  $P<0.01$ 。

表 1 抗 CCP 抗体与 RF,AKA,APF 在 JRA 中的分布及相关性

项 目	抗 CCP 抗体		Kendall's Tau-b 检验	
	+	-	$r$	$P$
RF	+	21	0.387	<0.01
	-	27		
AKA	+	24	0.451	<0.01
	-	24		
APF	+	31	0.465	<0.01
	-	17		

经 Kendall's Tau-b 相关性检验分析,抗 CCP 抗体与 RF,AKA,APF 之间均存在相关性( $P<0.01$ )。

2.3 四种指标联合检测结果比较 见表 2。抗 CCP+RF 联合检测敏感度为 21%,抗 CCP+RF+AKA 联合检测敏感度为 20%,抗 CCP+APF 联合检测敏感度为 31%,抗 CCP+RF+AKA+APF 联合检测敏感度为 18%,特异度分别为 99.0%,98.8%,99.3%,100%。

表 2 四种抗体联合检测在 JRA 中的敏感度、特异度及阳性预测值、阴性预测值比较(%)

项 目	阳性例数	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
抗 CCP	48	48	98.3	88.7	91.1
RF	25	25	97.5	71.2	79.3
AKA	28	28	98.8	76.8	68.8
APF	34	34	98.8	79.1	71.4
抗 CCP+RF	21	21	99.0	91.2	64.8
抗 CCP+RF+AKA	20	20	98.8	92.6	62.6
抗 CCP+APF	31	31	99.3	93.1	66.9
抗 CCP+RF+AKA+APF	18	18	100		

3 讨论 JRA 是一组原因不明、病程和转归不相同的疾病,致病机理还不明朗<sup>[2,3]</sup>,可能与遗传、环

境、免疫及感染等因素有关,JRA 可发生于儿童期任何年龄段,男性患儿居多,年龄较小的患儿往往有持续性的不规则发热,其全身症状比较明显,年长患儿往往多限于关节症状,是一种致残率很高的幼年自身免疫性疾病,尤其在幼年儿童发病率较高,由于早期症状不典型,缺乏特异性检测指标<sup>[4]</sup>,临床诊断的困难延误了最佳治疗时机,导致患儿进一步出现以慢性关节滑膜炎为主要症状,并伴有多系统功能损害的全身性疾病及骨质的不可逆破坏,因此及早诊断、及时给予缓解病情的药物治疗,对控制病情非常重要。以往本病的诊断主要依靠临床表现、X 线检查以及 RF 检测,JRA 早期骨关节病变不明显,X 线检查在 JRA 早期诊断意义不大,因此实验室检查结果尤为重要。RF 是针对人体免疫反应中 IgG 和抗原结合后 FC 段所暴露的新的抗原决定簇产生的一种自身抗体,RF 在成人 RA 中有较高的阳性率,但由于儿童 RF 的隐匿性<sup>[5]</sup>,使得 RF 和血清中 IgG 亲和力高,结合形成免疫复合物封闭了抗原结合位点,检测阳性率较低,导致早期 JRA 临床诊断比较困难<sup>[6,7]</sup>。抗 CCP 抗体是 1998 年 Schellkens 等建立起来的辅助诊断 RA 的检测方法,2000 年根据 Filaggrin cDNA 系列合成一条环状环瓜氨酸肽(CCP),结构更加稳定,研究发现抗 CCP 抗体与 RF,AKA,APF 在化学结构上具有相关性,它们的表位都含有瓜氨酸,故称之为瓜氨酸相关自身抗体<sup>[8]</sup>,这类自身抗体的产生和沉积是 RA 滑膜炎持续存在的主要原因,虽然抗 CCP 抗体与 RF,AKA,APF 属于同一族,但检测结果并不完全重叠,有一定的互补性,这可能与不同的抗原识别差异性有关。经 Kendall's Tau-b 相关性检验分析,结果显示抗 CCP 抗体与 RF,AKA,APF 之间均存在相关性( $P<0.01$ )。100 例 JRA 组中分析发现其中有 27 例 RF 阴性而抗 CCP 抗体阳性,24 例 AKA 阴性而抗 CCP 抗体阳性,17 例 APF 阴性而抗 CCP 抗体阳性,由此可见在高度怀疑 JRA,而 RF,AKA,APF 等指标均为阴性时,更能体现出抗 CCP 抗体在 JRA 中的诊断价值<sup>[9]</sup>。抗 CCP 抗体与 RF,AKA,APF 这三种指标的重叠阳性率分别为 21%,24%,31%,结果相符率分别为 69%,72%,80%,说明这四种指标之间也存在一定的互补性。但在非 JRA 的自身免疫病中也有极少部分患者分别出现抗 CCP 抗体,RF,AKA,APF 阳性,因此若能结合其它检测指标联合检测,有助于提高 JRA 与其它疾病的鉴别能力<sup>[10]</sup>,四种指标联合检测敏感度为 18%,特异度提高到 100%,四种指标联合检测有很好的特异度,具有广范的临床研究和应用价值<sup>[11]</sup>,为 JRA 患儿

的早期诊断、及时治疗提供新的途径,可以弥补单项检测造成的误诊和漏诊。

#### 参考文献:

- [1] Quinn AK, Gough AK, Green MJ, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(4): 478-480.
- [2] Albert ED, Scholz S. Juvenile arthritis; genetic update[J]. *Bailliere's Clin Rheumatol*, 1998, 12(2): 209-218.
- [3] Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(9): 1843-1853.
- [4] Phelan JD, Thompson SD. Genomic progress in pediatric arthritis: recent work and future goals[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2006, 18(5): 482-489.
- [5] 滕庆, 刘永革, 何晓琥. 抗环瓜氨酸肽抗体和隐匿性类风湿因子免疫球蛋白M型在诊断幼年类风湿关节炎中的意义[J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(10): 845-847.
- Teng Q, Liu YG, He XH. Diagnostic significance of combined testing of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and hidden rheumatoid factor immunoglobulin M in protein with juvenile rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2004, 19(10): 845-847.
- [6] Schubert D, Maier B, Morawietz L, et al. Immunization with glucose-6-phosphate isomerase induces T cell-dependent peripheral polyarthritis in genetically unaltered mice[J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4503-4509.
- [7] 赵冠飞, 李永哲. 葡萄糖 6-磷酸异构酶与类风湿关节炎研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(12): 750-754.
- Zhao GF, Li YZ. Progress of glucose 6-phosphate isomerase and rheumatoid arthritis research[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2007, 11(12): 750-754.
- [8] 茹晋丽, 李小峰, 张莉芸, 等. 抗瓜氨酸肽抗体谱在幼年类风湿关节炎诊断中的意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(4): 239-241.
- Ru JL, Li XF, Zhang LY, et al. Diagnostic significance of detection of anti-citrullinated peptide antibodies in juvenile rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2007, 11(4): 239-241.
- [9] Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26(1): 651-675.
- [10] 刘国瑞, 常林, 郑田, 等. 两种方法检测血清抗CCP抗体在RA诊断中的比较[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(1): 83-84.
- Liu GR, Chang L, Zheng T, et al. Comparison of two methods for the detection of serum anti CCP antibody in the diagnosis of RA[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2014, 29(1): 83-84.
- [11] 刘彦红, 卢秀敏, 高飞. 类风湿关节炎自身抗体类风湿因子与抗瓜氨酸化蛋白抗体关系的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(9): 973-975.
- Liu YH, Lu XM, Gao F. The Study on the Relationship between Autoantibody Rheumatoid Factors of Rheumatoid Arthritis and Anticitrullinated Protein-Antibodies[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2011, 32(9): 973-975.
- 收稿日期: 2015-07-23 修回日期: 2015-10-30
- 
- (上接 135 页)
- Chinese Journal of Digestion, 2010, 30(8): 560-561.
- [4] Mehta J, Prabhu R, Eshpuniani P, et al. Evaluating the efficacy of tumor markers CA19-9 and CEA to predict operability and survival in pancreatic malignancies[J]. *Trop Gastroenterol*, 2010, 31(3): 190-194.
- [5] Niklinski J, Furman M, Landanski J, et al. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 1992, 1(6): 401-406.
- [6] 陈瑜, 汪伟民. 老年肺癌患者血清 CEA, NSE, CYFRA21-1 检测的临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(3): 411-414.
- Chen Y, Wang WM. Clinical significance of detection for serum of CEA, NSE, CYFRA21 in senile patients with lung cancer[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2010, 45(3): 411-414.
- [7] Kolachala VL, Sesikeran B, Nair KM. Evidence for a sequential transfer of iron amongst ferritin, transferrin and transferrin receptor during duodenal absorption of iron in rat and human[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13(7): 1042-1052.
- [8] Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Med Res*, 2010, 15(8): 357-361.
- [9] 邹红云, 余伍忠, 何江, 等. 多肿瘤标志物联合检测在肝癌诊断中应用价值的评价[J]. *现代检验医学杂志*, 2008, 23(5): 84-86.
- Zou HY, Yu WZ, He J, et al. Value of multi-tumor markers combination detection in the diagnosis of hepatoma[J]. *J Mod Lab Med*, 2008, 23(5): 84-86.
- [10] 许华斌. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(8): 1113-1116.
- Xu HB. Diagnostic value of serum tumor markers in lung cancer[J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2014, 39(8): 1113-1116.
- 收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-09-22