

# 类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体及红细胞沉降率指标检测在类风湿性关节炎早期诊断与筛查中的价值

叶华英

(惠州华康医院检验科, 广东 惠州 516001)

**摘要:** **目的** 探讨类风湿性关节炎(RA)患者类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)及红细胞沉降率(ESR)水平的变化与意义,探究3者在RA早期诊断与筛查中的临床价值,为RA患者进行早期诊断与治疗提供参考。**方法** 选取2020年1月至12月惠州华康医院收治的60例RA患者作为观察组,再根据RA患者疾病活动度将其分为活动组[简化的疾病活动指数(SDAI)评分 $\geq 3.3$ 分,27例]和非活动组(SDAI评分 $<3.3$ 分,33例),另选取同期健康体检者60例作为对照组,开展前瞻性研究。比较对照组和观察组研究对象RF、抗CCP抗体、ESR水平;比较活动组和非活动组患者RF、抗CCP抗体、ESR水平;采用受试者工作曲线(ROC)分析RF、抗CCP抗体及ESR单独检测和联合检测对RA的诊断价值。**结果** 观察组患者血清RF、抗CCP抗体及ESR水平均高于对照组;活动组患者RF、抗CCP抗体及ESR水平均高于非活动组;联合诊断的ROC曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、约登指数均大于RF、抗CCP抗体、ESR单独诊断(均 $P<0.05$ )。**结论** RA患者体内RF、抗CCP抗体及ESR水平异常升高,尤其在RA活动期升高更为明显,3者可作为RA病情评估及预后评估的指标,且3者联合对RA的诊断价值显著高于单独诊断,能够降低RA患者漏诊及误诊风险,避免患者错过最佳治疗时机,从而改善患者预后。

**关键词:** 类风湿性关节炎;类风湿因子;抗CCP抗体;红细胞沉降率

**中图分类号:** R446.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.02.0091.03

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身炎症性疾病和自身免疫病,以关节炎症多发性、进行性功能障碍、关节损害等为特征,若不及时作出诊断并采取干预措施,患者常常会由于错过最佳诊治时机而造成关节不可逆性损害和功能障碍,严重影响患者的生存质量。临床多参照临床表现、X线检查及类风湿因子(RF)检测等进行RA诊断,但RF特异性差,且符合该诊断标准的患者通常已发生骨关节损坏,从而影响到疾病的早期诊断与治疗<sup>[1-2]</sup>。有研究发现,抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)和红细胞沉降率(ESR)也可用于临床诊断RA,抗CCP抗体是一种环状聚丝蛋白多肽片段,是RA早期诊断的高度特异性指标;ESR在各种急慢性炎症、肿瘤及组织损伤时,可呈现阳性,其与RA的活动度相关,对RA的诊断与病情评价有一定的价值<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在探讨RA患者RF、抗CCP抗体及ESR指标水平的变化与意义,分析三者在RA早期诊断和筛查中的价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2020年1月至12月惠州华康医院收治的60例RA患者作为观察组,再根据RA患者疾病活动度将其分为活动组[简化的疾病活动指数(SDAI)<sup>[5]</sup>评分 $\geq 3.3$ 分,27例]和非活动组(SDAI评分 $<3.3$ 分,33例),另选取同期健康体检者60例作为对照组,开展前

瞻性研究。对照组研究对象中男性28例,女性32例;年龄21~67岁,平均 $(44.56 \pm 5.29)$ 岁;观察组患者中男性30例,女性30例;年龄23~69岁,平均 $(42.88 \pm 5.76)$ 岁。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间可进行对比分析。纳入标准:观察组患者符合《内科学》<sup>[6]</sup>中RA的诊断标准;既往体健,无自身免疫疾病病史者;自我认知与精神状态良好者等。排除标准:近3个月内应用过糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者;合并恶性肿瘤者;合并全身感染者;合并血液系统病变者等。本研究经惠州华康医院医学伦理委员会批准,且所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 采集所有研究对象晨起空腹肘静脉血4 mL,其中2 mL在2 h内离心( $3\ 000\ \text{r/min}$ , 10 min)后,取血清予以备用。样本应储存在 $2\sim 8\ ^\circ\text{C}$ 下,如发生溶血必须弃用,重新采血。采用胶乳免疫比浊法检测血清抗CCP抗体、RF水平。另外2 mL用枸橼酸钠抗凝后于1 h内采用全自动红细胞沉降率测定仪(北京普利生仪器有限公司,型号:LBX-XC20B)测定ESR水平。阳性判断标准:抗CCP抗体 $>46\ \text{U/mL}$ 判定为阳性;RF $>20\ \text{IU/mL}$ 为阳性;女性ESR $>20\ \text{mm/h}$ 为阳性,男性ESR $>15\ \text{mm/h}$ 为阳性,联合诊断时3个指标中任一指标为阳性即可判断为阳性<sup>[7]</sup>。

1.3 观察指标 ①比较对照组和观察组研究对象 RF、抗 CCP 抗体、ESR 水平。②比较活动组和非活动组患者 RF、抗 CCP 抗体、ESR 水平；③通过受试者工作特征曲线 (ROC) 评价 RF、抗 CCP 抗体、ESR 指标单独检测和联合检测对 RA 的诊断价值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据，计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，行 *t* 检验；采用 ROC 曲线分析 RF、抗 CCP 抗体、ESR 单独检测与联合检测对 RA 的诊断效能。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组和观察组研究对象 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平比较 观察组患者血清 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平均高于对照组，差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05)，见表 1。

表 1 对照组和观察组研究对象 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	RF(IU/mL)	抗 CCP 抗体 (U/mL)	ESR(mm/h)
对照组	60	9.88 ± 2.93	3.04 ± 0.91	8.95 ± 4.07
观察组	60	320.68 ± 24.62	78.35 ± 14.89	33.75 ± 10.29
<i>t</i> 值		97.099	39.104	17.360
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注：RF：类风湿因子；抗 CCP 抗体：抗环瓜氨酸肽抗体；ESR：红细胞沉降率。

2.2 活动组和非活动组患者 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平比较 活动组患者 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平均高于非活动组，差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05)，见表 2。

表 2 活动组和非活动组患者 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	RF(IU/mL)	抗 CCP 抗体 (U/mL)	ESR(mm/h)
非活动组	33	220.83 ± 40.77	54.63 ± 6.33	19.93 ± 4.61
活动组	27	433.15 ± 71.02	107.82 ± 10.27	51.38 ± 8.10
<i>t</i> 值		14.513	24.607	18.896
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 诊断价值 联合诊断的 ROC 曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异度、约登指数均大于抗 CCP 抗体、RF、

ESR 单独诊断，差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05)，见表 3。

## 3 讨论

RA 的发病原因尚未完全明确，遗传、免疫功能障碍、内分泌调节紊乱及环境变化均可致病，滑膜内炎症反应导致周围炎性细胞的涌入及局部细胞的活动为该病的主要发病机制，T 细胞、B 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞及骨代谢细胞被炎症环境激活，可驱动炎症和组织损伤，局部组织细胞、滑膜成纤维细胞及破骨细胞破坏软骨和骨物质是本病的特征，若未经治疗，局部炎症和破坏性过程及全身炎症因素将导致进行性和不可逆的关节损害<sup>[8-9]</sup>。随着 RA 病情的发展，将引起患者心脏、肾脏、呼吸系统等靶器官及系统损伤。若 RA 患者由于误诊、发现晚或治疗方法不正当，将导致病情加重，关节变形。因此，对 RA 患者进行早期诊断与治疗，能够保存受累关节的功能，对于提高患者生存质量具有重要意义。

RF 是首个用于诊断 RA 的血清学指标，为针对人或动物免疫球蛋白 G (IgG) 分子 FC 片段上抗原表位的抗体，主要由滑膜浆细胞合成，在血清中呈游离状态，大多数 RA 患者体内 RF 呈阳性表达，该指标具有检测速度快、特异度高等特点<sup>[10-11]</sup>；抗 CCP 抗体是由具备分泌抗 CCP 抗体功能的浆细胞所分泌的一种环状聚丝蛋白的多肽片段，是以 IgG 型为主的抗体，由于环瓜氨酸肽能与人体夹膜上皮细胞核周角质颗粒产生作用，从而产生特异性反应，因此抗 CCP 抗体可反映 RA 患者病情，其在关节炎早期出现，而在其他疾病和健康人群中基本不分泌或微量分泌，是一种高特异性自身抗体，与患者关节侵蚀情况及预后密切相关，在 RA 的发生发展中具有重要作用<sup>[12-13]</sup>；ESR 是常用的炎症指标，可反映机体炎性反应和组织损伤程度，在炎性关节疾病活动期，ESR 会升高，且 RA 患者体内 γ- 球蛋白、纤维蛋白原等带电荷分子也可致 ESR 升高，并且 RA 患者病情越严重，ESR 水平越高，患者并发器官损害的风险也越大<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示，观察组患者血清 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平均高于对照组，且活动组 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平均高于非活动组，表明 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平可用于诊断 RA，反映疾病活动情况，可作为疾病病情评估及预后评估的

表 3 血清指标单独检测和联合检测在 RA 中的诊断价值比较

因素	截断值	AUC 值 (95%CI 值)	<i>P</i> 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
RF(IU/mL)	28.45	0.813(0.726~0.863)	<0.05	68.34	83.79	0.521
抗 CCP 抗体 (U/mL)	47.68	0.861(0.765~0.892)	<0.05	67.81	96.26	0.641
ESR(mm/h)	25.65	0.662(0.578~0.721)	<0.05	55.39	90.31	0.457
联合检测		0.917(0.879~0.946)	<0.05	91.73	96.99	0.887

注：RA：类风湿性关节炎；AUC：曲线下面积。

指标。

RF 虽然是诊断 RA 的最重要血清学指标之一,但在系统性红斑狼疮、恶性肿瘤、原发性干燥综合征,甚至在健康人群中也可出现增高的情况,检测特异性较低,极易造成漏诊和误诊,延误患者治疗时机<sup>[16]</sup>;抗 CCP 抗体由浆细胞产生,以 IgG 型为主,因正常人和其他疾病患者体内浆细胞不分泌抗 CCP 抗体,因此其对 RA 具有较高的诊断价值,但由于含有瓜氨酸分子的细胞骨架抗原具有不同的抗原决定簇,使 RA 患者体内抗 CCP 抗体存在异质性,而合成肽链仅包含部分抗原决定簇,故只能检测出这部分相对应的抗体,使得抗 CCP 抗体在 RA 患者中可能出现漏诊<sup>[17-18]</sup>;ESR 在各种急慢性炎症、肿瘤及组织损伤患者中均可出现阳性,与其他免疫性疾病无明显差别,缺乏特异性,只能用于辅助 RA 的诊断<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,联合诊断的 AUC、灵敏度、特异度、约登指数均大于抗 CCP 抗体、RF、ESR 单独诊断,表明虽然 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 水平可用于 RA 诊断,但联合诊断的价值更高,能够降低 RA 患者漏诊及误诊风险,避免患者错过最佳治疗时机,从而改善患者预后。

综上,血清 RF、抗 CCP 抗体及 ESR 在 RA 患者体内异常增高,尤其在 RA 活动期升高更明显,可作为疾病病情评估及预后评估的指标,且三者联合诊断的价值更高,能够降低 RA 患者漏诊及误诊风险,避免患者错过最佳治疗时机,从而改善患者预后,值得临床应用。

## 参考文献

- [1] 刘冰,郝铁,陈霞.联合检测 ANA、AKA、抗-CCP 和 RF 在诊断类风湿性关节炎中的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2013,20(2): 109-110.
- [2] WECHALEKAR M D, LESTER S, HILL C L, et al. Active foot synovitis in patients with rheumatoid arthritis: unstable remission status, radiographic progression, and worse functional outcomes in patients with foot synovitis in apparent remission[J]. Arthritis Care Res, 2016, 68(11): 1616-1623.
- [3] 钟国权,曾泽霞.抗环瓜氨酸肽抗体定量检测与类风湿关节炎早期诊断的相关性研究[J].检验医学与临床,2019,16(7): 888-890.
- [4] 欧阳娟,余东阳,李真,等. AKA、CCP、RA33、RF、ESR 联合检测在类风湿性关节炎中的应用[J].国际检验医学杂志,2017,38(7): 880-882.
- [5] 刘素苗,张莉芸,马丹.临床疾病活动指数和简化疾病活动指数在类风湿关节炎疾病活动性评估中的比较研究[J].中华风湿病学杂志,2012,16(9): 601-605.
- [6] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2006: 889.
- [7] 高学祥,汪六庆.血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 水平联合检测在类风湿性关节炎患者早期诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2018,15(14): 2156-2159.
- [8] VOS I, MOL C, TROUW L A, et al. Anticitrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(7): 1487-1492.
- [9] YANG X, LI J, WU Y, et al. Aberrant dysregulated circular RNAs in the peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis revealed by RNA sequencing: novel diagnostic markers for RA[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2019, 79(8): 551-559.
- [10] 陈建芸,廖海平,孙朝晖,等.类风湿性关节炎患者血清 RA-CP、抗 CCP 抗体及 RF 检测对 RA 的实验诊断意义[J].现代检验医学杂志,2020,35(5): 38-40, 50.
- [11] 陆寒茵,陆萍.血清葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)和类风湿因子(RF)联合检测在类风湿关节炎(RA)中的临床意义[J].医药前沿,2012,2(8): 21-22.
- [12] 肖雪野.抗 CCP 抗体、补体及免疫球蛋白在类风湿性关节炎病理过程中的变化及临床意义[J].海南医学院学报,2017,23(4): 514-517.
- [13] 姚辉,李卫兵,袁建芬.抗 CCP 抗体、类风湿因子、CRP、ESR 联合检测在风湿关节炎诊断中的临床价值[J].现代中西医结合杂志,2011,20(16): 2031-2032.
- [14] 张梅,黄延峰,梁大立,等.抗 CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 检测在 RA 诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(4): 447-449.
- [15] 封昱辰,房晴晴,蔺军平,等.葡萄糖-6-磷酸异构酶、抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J].检验医学,2016,31(7): 567-570.
- [16] 孙文平,宋来玉,綦霞,等. CCP、AKA、APF 联合 RF 检测对类风湿性关节炎的诊断意义[J].中国微生态学杂志,2019,31(6): 670-672, 679.
- [17] 任春锋,王青霞,李兴武.类风湿关节炎患者抗 CCP 抗体检测及与其他实验室指标的关系[J].山东医药,2010,50(24): 71-73.
- [18] 耿学丽,张秀琴,陈向华,等.类风湿性关节炎患者类风湿因子抗环瓜氨酸抗体抗角蛋白抗体联合检测的临床意义[J].河北医学,2015,21(5): 736-739.
- [19] 宋健,于丽,王文华,等.类风湿性关节炎患者 ACCP 抗体联合风湿四项 RF、ESR、CRP、ASO 检测的临床价值[J].中国地方病防治杂志,2016,31(1): 77-78.
- [20] 潘丽丽,孙晓麟,王天.红细胞沉降率与 C 反应蛋白升高对类风湿性关节炎合并 2 型糖尿病患者血糖血脂代谢的影响[J].新乡医学院学报,2014,31(1): 32-34.