

联合检测抗坏瓜氨酸肽抗体和类风湿因子在类风湿性关节炎中的诊断价值

余爱军¹, 李奕萍²(1. 浙江省临安市昌化人民医院检验科, 浙江 临安 311321; 2. 浙江省淳安县第一人民医院检验科, 浙江 淳安 311700)

类风湿性关节炎是一种病因尚未阐明的慢性全身性免疫性疾病。其主要临床表现为慢性、多滑膜、对称性关节炎及关节外病变,且病情逐渐加重,如果治疗不当或不及时,可造成残疾。因此,早期诊断和治疗类风湿性关节炎对改善患者的预后具有重要意义^[1]。类风湿因子(RF)是临床上最早用于检测类风湿性关节炎的指标,但其特异性较低。近年来发现抗坏瓜氨酸肽(CCP)抗体在类风湿性关节炎的诊断中有高度的特异性^[2]。本文旨在研究联合检测抗 CCP 抗体和 RF 在诊断类风湿性关节炎中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院在 2011 年 9 月—2013 年 6 月收治的 60 例类风湿性关节炎患者资料(观察组),其中男性 17 例,女性 43 例,年龄 21~75 岁,平均(47.15±5.26)岁,病程 5 个月~3 年,平均(18.15±3.76)个月。诊断均符合 1987 年美国风湿病学会制定的诊断标准^[3]。同期收集 60 例其他良性自身免疫病患者资料(对照组),其中男性 19 例,女性 41 例,年龄 22~74 岁,平均(46.28±4.64)岁,病程 6 个月~3 年,平均(17.78±2.16)个月。对照组中系统性红斑狼疮患者 17 例,骨性关节炎患者 15 例,强直性脊柱炎患者 12 例,混合性结缔组织病患者 9 例,原发干燥综合征患者 7 例。两组患者的年龄、性别和病程差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 方法

所有患者在入院后第 2 天清晨抽取空腹静脉血 3~5 mL,然后以 2 000 r/min 离心 15 min。使用酶联免疫吸附法测定抗 CCP 抗体,试剂盒为德国 EU-KOIMMUN 公司产品,抗 CCP 抗体>5 RU/mL 为阳性判断标准。使用速率散射比浊法定量测定 RF 值,采用美国 BECKMANCOULTER 特种蛋白分析仪和配

套试剂,RF 值>20 U/mL 为阳性判断标准。

1.3 统计学方法

所有数据由专人收集后,使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。首先计算出两种检验方法的特征曲线(ROC)及线下面积(AUC)。对于计量资料,首先采取正态性检验,符合正态分布的数据组间使用独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者两种检测指标的定量比较

两组患者的抗 CCP 抗体和 RF 检测结果显示,抗 CCP 抗体以及 RF 检测结果在观察者和对照组中差异均有统计学意义。

表 1 两组患者的两种检测指标的定量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	抗 CCP 抗体(RU/mL)	RF(U/mL)
观察组	60	139.06±13.58	305.42±26.71
对照组	60	6.34±1.16	19.21±2.37
t 值		75.428	82.677
P 值		<0.01	<0.01

2.2 抗 CCP 抗体与 RF 的诊断性能评价

两组患者的抗 CCP 抗体以及 RF 的定性比较发现,联合检测阳性率显著高于单独检测,同时多组患者单独检测抗 CCP 抗体和 RF 相比,差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两种检测指标的定性比较(%)

组别	例数	抗 CCP 抗体	RF	抗 CCP + RF
观察组	60	46(76.7) ^①	47(78.3) ^①	55(91.7)
对照组	60	9(15.0) ^①	6(10.0) ^①	0(0.0)

① 与联合检测相比 $P < 0.05$ 。

2.3 两种检测指标诊断性能评价

以美国风湿病学会对类风湿性关节炎的诊断为标准,对各个指标的诊断性能进行评价,结果发现 3 种

检测指标与临床诊断具有一致性,但联合检测为高度一致。单独检测为中度一致。对灵敏度和特异性进行分析发现,联合检测的灵敏度、特异性以及相对性的 Youden 指数和 Kappa 值依次为 95.2%、100%、0.92和0.652,均显著高于单独检测,具有统计学意义($P < 0.05$),此时 AUC 为 0.975。见表 3。

表 3 两种检测指标诊断性能评价

指标	灵敏度 (%)	特异性 (%)	Youden 指数	Kappa 值	AUC
抗 CCP 抗体	89.2 ^①	94.9 ^①	0.72 ^①	0.562 ^①	0.814
RF	79.6 ^①	93.1 ^①	0.73 ^①	0.485 ^①	0.869
抗 CCP 抗体 + RF	95.2	100.0	0.92	0.652	0.975

① 与联合检测相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

类风湿性关节炎是一种具有炎症性、多系统、致畸性的自身免疫性疾病。世界卫生组织统计,本病女性的发病率约为男性的 3 倍,而且可发生在各个年龄段。目前类风湿性关节炎的主要诊断依据是根据患者的临床和影像学表现,并结合必要的实验室检查进行综合分析^[4],缺少有效统一的指标。美国风湿病学会于 1987 年修订了类风湿性关节炎诊断标准,但随着医学的不断进步,许多学者认为此标准太依赖患者的骨侵蚀以及类风湿结节等代表关节活动性和疾病严重度的特征,对早期类风湿性关节炎诊断灵敏度较差,并且在此标准中,RF 作为唯一的血清学指标,虽然灵敏度高,但其特异性较低,不利于类风湿性关节炎的早期诊断和干预治疗^[5-6]。

RF 是抗动物或人免疫球蛋白 IgG 的 Fc 段抗体,其实质是一种 IgG 和抗 IgG 的免疫复合物,因此其诊断类风湿性关节炎的特异性较差^[7]。RF 除了在类风湿性关节炎患者体内存在外,也在系统性红斑狼疮、骨性关节炎、硬皮病、混合性结缔组织病、强直性脊柱炎等多种自身免疫性疾病的患者体内存在^[8]。因此,人们一直在寻找能早期诊断类风湿性关节炎的高特异性指标。相关研究表明,抗 CCP 抗体用于早期诊断类风湿性关节炎具有较高的特异性,且抗 CCP 抗体与类风湿性关节炎的临床症状和预后密切相关,与患者的性别和年龄等方面无相关性^[9]。还有研究发现,抗 CCP 抗体阳性是侵蚀性关节损害的一个重要的危险因素及标志^[10]。

通过联合检测两组患者的 RF 和抗 CCP 抗体来探讨它们对类风湿性关节炎的诊断价值。结果显示,观察组的抗 CCP 抗体水平为(139.06 ± 63.58) RU/mL,阳性率为 76.7%,RF 水平为(305.42 ± 86.71)

U/mL,阳性率为 80.0%;对照组的抗 CCP 抗体水平为(6.34 ± 1.16) RU/mL,阳性率为 15.0%,RF 水平为(19.21 ± 12.37) U/mL,阳性率为 10.0%。表明类风湿性关节炎患者的抗 CCP 抗体和 RF 的水平以及阳性率均显著地大于其它自身免疫性疾病患者。本组资料还显示,联合检测抗 CCP 抗体和 RF 诊断类风湿性关节炎的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断效率、Youden 指数以及 AUC 均高于单纯检测抗 CCP 抗体或 RF。表明联合检测抗 CCP 抗体和 RF 诊断类风湿性关节炎能提高敏感和特异性,对类风湿性关节炎诊断更有价值。

ROC 曲线是根据所有结果划分各个临界点,同时以坐标的形式(特异度为横坐标,敏感度为纵坐标)连接各个检测结果的临界点而画出的曲线,所以 AUC 可以同时反映所有临界点的敏感度以及特异性,从而对各个指标的诊断性能进行综合评价。本组资料中,AUC 结果提示,联合检测抗 CCP 抗体和 RF 能提高类风湿性关节炎诊断的敏感和特异性,有利于类风湿性关节炎的早期诊断。

4 参考文献

- [1] Schellekens G A, Visser H, De Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 43 (1): 155 - 163.
- [2] Nicola B, Giavalini M, Elio T, et al. Diagnostic accuracy of the Anti - citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis [J]. *Clinchem*, 2011, 47(8): 1089 - 1093.
- [3] 蒋明,张奉春. 风湿病诊断与诊断评价[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 78 - 79.
- [4] Wener M H. *Manual of clinical laboratory immunology* [M]. Washington DC: American Society Microbiology, 2012.
- [5] Kim J K, Weisman M H. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 43(4): 473 - 484.
- [6] Quinn M A, Gough A K, Green M J, et al. Anti - CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome [J]. *Rheumatol*, 2011, 45(4): 478 - 480.
- [7] Van Gaalen F A, Linn - Rasker S P, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptide predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 50(3): 709 - 715.
- [8] Paimela L, Gripengerg M, Kurki P, et al. Antikeratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 51(6): 743 - 746.

肝硬化门静脉血栓形成凝血系统变化的临床研究

张莉, 杨根妹, 沈俭, 韩敏, 余雪君, 王锦俊, 徐建玲, 石茜 (上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

门静脉血栓形成(PVT)是失代偿期肝硬化一种少见且严重的并发症。肝硬化PVT患者可反复出现上消化道大出血和顽固性腹水等严重并发症,威胁患者的生命^[1]。本研究对上海中医药大学附属普陀医院住院的356例肝硬化患者的资料进行回顾性分析,探讨凝血系统在肝硬化PVT形成中的作用,以提高早期诊断率,延长肝硬化PVT患者的生存期。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2009年1月—2012年12月收治入院,具有完整住院资料和随访结果的肝硬化患者356例。所有患者诊断标准均符合2000年病毒性肝炎诊断标准和2006年酒精性肝病诊断标准^[2-3]。排除标准:肝癌及其他恶性肿瘤、布加综合征、内镜下静脉曲张治疗、脾脏切除、肝移植和非肝病并发的PVT形成、服用抗凝或抗血小板药物者。

1.2 研究方法

所有患者根据病史登记性别、年龄、肝硬化病因、Child-Pugh分级和评分。根据多排螺旋CT(MSCT)或彩色多普勒超声检查(CDU)诊断PVT。实验室检查包括血常规、凝血功能、血浆D二聚体。

1.2.1 上腹部MSCT和腹部CDU检查 CT扫描采用GE light speed VCT 64排螺旋CT扫描仪,平扫后行常规三期动态增强扫描。造影剂采用优维显(300 mg/mL)75~100 mL,注射速度3~4 mL/s^[4]。所有患者入院后3日内行腹部CDU检查。

1.2.2 实验室检查 所有患者入院3日内空腹抽取静脉血10 mL,常规检测血常规、检测凝血功能指标、

D二聚体。白细胞(WBC)、血红蛋白(Hgb)、血小板(PLT),检测应用Sysmex XS-800i血液分析仪及其专属试剂。凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fib)用凝固法,试剂均为Dade-Behring公司生产,应用SysmexCA 6000全自动凝血分析仪进行检测。D二聚体,采用免疫乳胶比浊法,试剂均为Dade-Behring公司生产,应用日本Sysmex CA6000全自动凝血分析仪进行检测。

1.3 统计学处理

数据采用统计软件SPSS 18.0进行分析处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集病例534例,排除资料不全的106例和失去随访的72例。所观察的356例肝硬化患者根据MSCT或CDU检查诊断PVT及明确血栓发生的部位。确诊肝硬化合并PVT患者共75例,发生率为21.07%。血栓位于门静脉主干最为常见,共61例(81.33%)。血栓组男性49例,女性26例,年龄24~80岁,平均(53.07 ± 9.43)岁。对照组共281例,男性195例,女性86例,年龄26~82岁,平均(55.21 ± 11.54)岁。两组年龄、性别及患者肝硬化病程等一般资料均无统计学差异($P > 0.05$)。血栓组病因:病毒性肝炎53例,其中乙型肝炎49例,丙型肝炎6例,2例混合性肝炎;酒精性肝硬化9例;血吸虫性肝硬化7例;自身免疫性肝硬化3例;其他肝硬化3例。对照组病因:病毒性肝炎196例,其中乙型肝炎180例,丙型肝炎21例,混合性肝炎5例;酒精性肝硬化

作者简介:张莉(1977—),女,副主任医师,硕士
通信作者:杨根妹。Email: yang20101120@hotmail.com

[9] Despres N, Boire G, Lopez Longo F J, et al. The system: anovel anti-gen-antibody system specific or rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol, 2011, 41(6):1027-1033.

[10] Paimela L, Gripengerg M, Kurki P, et al. Antikeratin anti-

bodies; diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 51(6):743-746.

(收稿日期:2014-05-07)