

抗 RA33 抗体与幼年特发性关节炎的诊断意义

郭彩娇¹ 刘海英^{1,2} 梁启峰¹ 刘云锋¹ 关启鸿¹ 张白杜¹ 皮 蕾¹ 曾华松³

(广州市妇女儿童医疗中心 1 检验科 2 免疫学实验室 3 过敏免疫风湿科 广东 广州 510180)

摘要 目的:通过检测幼年特发性关节炎(JIA)患者血清中的抗 RA33 抗体,了解抗 RA33 抗体与幼年特发性关节炎的临床诊断价值。方法:采用酶联免疫固相分析检测 81 例 JIA 患儿(女 19 名,男 62 名,平均年龄 8.6 岁,平均病程 1.4 年)血清中抗 RA33 抗体、RF,同时以 55 例儿童系统性红斑狼疮(SLE)等其他关节性疾病或病毒感染患者和 49 例健康儿童作为对照组。阴阳性结果判断均采用试剂盒推荐的临界值。结果:81 例 JIA 患儿中抗 RA33 抗体阳性率为 11.11%(9/81),RF 阳性率为 12.35%(10/81),特异性均为 91.35%,JIA 组与正常对照组抗 RA33 抗体阳性率比较有统计学意义($P<0.05$),与其他关节性疾病对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。JIA 组中抗 RA33 抗体的检出与 RF 无相关性($P>0.05$)。在 JIA 各亚型中抗 RA33 抗体主要存在于全身型和多关节型,各占 33.3%和 25.0%,RF 则只出现于多关节型,占 62.5%。两者比较有显著性差异($P<0.05$)。81 例 JIA 患儿中共有 18 例关节出现影像学改变,其中 4 例抗 RA33 抗体阳性(22.2%)与未发生影像学改变的 JIA 患儿比较无显著性差异($P>0.05$)。结论:抗 RA33 抗体尚不能作为 JIA 早期诊断的新的可靠性指标,抗 RA33 抗体主要见于全身型和多关节型,对 JIA 的分型有指导意义。

关键词 抗 RA33 抗体 幼年特发性关节炎 酶联免疫吸附试验 诊断

中图分类号:R593.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)08-1560-03

Clinical Value of Anti-RA33 and Juvenile Idiopathic Arthritis

GUO Cai-jiao¹, LIU Hai-ying^{1,2}, LIANG Qi-feng¹, LIU Yun-feng¹, GUAN Qi-hong¹, ZHANG Bai-du¹, PI lei¹, ZENG Hua-song³

(Guangzhou Woman and Children's Medical Center .1. Laboratory 2. Immunology Laboratory

3. Allergy and rheumatism Guangdong Guangzhou 510180 China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical diagnostic value of anti-RA33 in patients with Juvenile idiopathic arthritis(JIA). **Methods:** The level of serum Anti-RA33 antibody and rheumatoid factor (RF) were detected by Enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA) in serum samples from 81 cases with JIA (including 19 female,62 male,with average age of 8.6 years,with an average history of 1.4 years), while 55 cases with SLE,other joint diseases or virus infections and 49 normal children were enrolled to serve as control. The positive and negative results are diagnosed by critical value of kit. **Results:** The positive ratio of anti-RA33 and RF in 81 JIA cases were 11.11%(9/81) and 12.35%(10/81), respectively, compared with normal control, has statistical significance ($P<0.05$). But the positive ratio of anti-RA33 and RF has no significant different between the JIA group and other joint disease group ($P>0.05$). There is no dependability between RF and the detection of anti-RA33 in JIA group($P>0.05$). In all kinds of JIA hypotype, anti-RA33 antibody is principally reside in system arthritis and polyarthritis, respectively, 33.3% and 25.0%, which has significantly difference ($P<0.05$). RF only appears in polyarthritis, with 62.5 percent. 18 cases have imaging changes in those 81 JIA cases and 4 cases of which has positive anti-RA33 antibody(22.2%). Compared to JIA children without imaging changes, there is no significant difference($P>0.05$). **Conclusion:** Anti-RA33 antibody still can not be recognized as new and reliability index to diagnostic efficiency in children with early JIA. Anti-RA33 are principally reside in system arthritis and polyarthritis, which may provide guidance on the classification of JIA.

Key Words: anti- RA33, Juvenile idiopathic arthritis; ELISA; diagnosis

Chinese Library Classification(CLC):R593.22 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2011)08-1560-03

前言

16 岁以下儿童不明原因关节肿胀,持续 6 周以上者,称为幼年特发性关节炎(Juvenile idiopathic arthritis, JIA)^[1]。JIA 是儿童时期一种常见的风湿性疾病,以慢性关节炎为主要特征,是造成小儿残疾的首要原因。目前为止, JIA 诊断主要依赖于临床和 X 线,实验室诊断常用有类风湿因子(RF)和抗核抗体(ANA),但 RF 和 ANA 都是非特异性抗体,仅用于 JIA 诊断、

分型及临床状态的评估。近年来国内外有不少学者也关注于抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)对于 JIA 的诊断应用价值及其在疾病转归中的作用,以及抗 RA33 抗体与成人 RA 的关系等,而抗 RA33 抗体与 JIA 的诊断应用等相关报道尚不多见,本研究采用酶联免疫固相分析检测 81 例 JIA 患儿血清中的抗 RA33 抗体,研究探讨抗 RA33 抗体与幼年特发性关节炎的临床诊断价值和意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2007 年 11 月至 2009 年 7 月间于本院就诊的 81 例确诊为 JIA 的病例与 104 例对照。JIA 患者组 男 62 例 女 19 例,平

作者简介:郭彩娇(1963-),女,副主任技师,主要研究方向:免疫检验技术 E-mail: monicaG@126.com 手机:13922250863
(收稿日期:2010-11-08 接受日期:2010-11-31)

均年龄为 8.6 岁(范围 :1.3 岁~15.6 岁) ,诊断标准参考国际风湿病学联盟 2001 年加拿大埃得蒙顿会议有关 JIA 诊断分类的修订指南 [2], JIA 患者组包括 :7 例 RF 阳性多关节型 ,15 例 RF 阴性多关节型 ,13 例少关节型 ,7 例附着点炎症相关型(ERA) 及 39 例全身型 ,查询病案资料获取详细临床信息。104 例对照组则包括 55 例疾病对照 :儿童系统性红斑狼疮(SLE)34 例 ,乙型肝炎感染 7 例 ,反应性关节炎 4 例 ,混合结缔组织病(MCTD) 3 例 ,肿瘤浸润性关节炎 3 例 ,链球菌感染综合征 2 例 ,急性肾病综合征 1 例 ,传染性单核细胞增多症 1 例 ;与 49 例健康儿童(男 20 名 ,女 29 名 ,平均年龄 9.5 岁 ,年龄范围 5~14 岁)。

1.2 抗 RA33 抗体检测

采用 ELISA 分析法定量检测抗 RA33 抗体 ,试剂盒由德国 IMTEC 公司提供 ,实验操作严格按试剂盒说明书进行 ,结果判断以吸光度和 CAL 标准品浓度作半对数表标准曲线 ,高于 25U/ml 的结果为阳性。

1.3 RF 检测

日立 7600 全自动生化分析仪检测 ,结果 >20IU/ml 判为阳性。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS13.0 软件进行统计分析 ,率的比较采用 χ^2 或 Fisher's 精确检验 ,双侧 $P<0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 RA33 抗体在 3 组中检测结果及比较

81 例 JIA 患儿血清中抗 RA33 抗体阳性 9 例 ,其中全身型 5 例、多关节型 4 例 ,55 例幼年 SLE 等其他关节性疾病对照组中抗 RA33 抗体阳性 9 例,其中 SLE8 例 ,MCTD1 例,两组检测结果比较差异无统计学意义($P=0.529$) ;49 例正常对照组抗 RA33 抗体无一例阳性 ,与 JIA 组比较差异有显著性($P=0.016$)。

表 1 抗 RA33 抗体在幼年特发性关节炎患儿组与对照组中检测结果比较

Table 1 Comparison of test results of anti-RA33 antibodies in juvenile idiopathic arthritis children and control group

组别 Groups	JIA 组 JIA groups(n=81)					其他关节病患儿组 Group of child patients with other joint(n=55)	正常对照组 Control group (n=49)
	全身型 Systemic	多关节型 Polyarticular	少关节型 Oligoarticular	ERA 型 ERA	合计 Total		
抗 RA33 抗体阳性 Positive in Anti-RA33 antibodies	5	4	0	0	9	9	0
抗 RA33 抗体阴性 Negative in Anti-RA33 antibodies	34	18	13	7	72	46	49
合计 Total	39	22	13	7	81	55	49
阳性率(%) Positive Rate	12.8	18.2	0	0	11.1	16.4	0

2.2 抗 RA33 抗体与 RF 相关性比较 从表 2 得出 ,81 例 JIA 组中抗 RA33 抗体与 RF 的敏感性分别为 11.11%和 12.35% ,特异性均为 91.35% ,其中抗 RA33 抗体及 RF 均阳性 3 例,占

30.0% ,抗 RA33 抗体阳性 RF 阴性 6 例 ,占 8.45% ,两种抗体的检测在 JIA 组中无统计学意义($P>0.05$) ,即抗 RA33 抗体的检出与 RF 无相关性。

表 2 抗 RA33 抗体与 RF 在 JIA 组中检测结果比较

Table 2 Comparison of test results of anti-RA33 antibodies and RF in the JIA group

组别 Groups	抗 RA33 抗体(+) Anti-RA33 antibodies(+)	抗 RA33 抗体(-) Anti-RA33 antibodies(-)	合计 Total	P 值 P
RF(+)	3	7	10	>0.05
RF(-)	6	65	71	>0.05
合计 Total	9	72	81	

2.3 RA33 和 RF 与临床影像学比较 对 81 例 JIA 患儿进行影像学资料分析 ,发现有 18 例患儿受累关节出现关节腔狭窄、骨质疏松及关节变形等影像学改变 ,发生影像学改变的 JIA 患儿

检出 4 例抗 RA33 抗体阳性(22.2%)及 5 例 RF 阳性(62.5%) ,与未发生影像学改变的 JIA 患者比较无明显差异($P>0.05$)。每种亚型患者发生病变情况详见表 3

表 3 RA33 和 RF 与 JIA 组中发生骨关节侵蚀性病变的相关性比较
Table 3 Correlation of RA33 and RF and erosive lesions of bone and joint in JIA group

IA 亚型 Subtypes of JIA	例数 Number of cases	关节侵蚀例数 Number of cases joint erosion	阳性例数(%) Positive cases	
			抗 RA33 抗体 Anti-RA33 antibodies	类风湿因子 Rheumatoid factor
全身型 Systemic	39	6	2(33.3)	0
多关节型 Polyarticular	22	8	2(25.0)	5(62.5)
少关节型 Oligoarticular	13	3	0	0
附着点炎症相关型 ERA	7	1	0	0
合计 Total	81	18	4(22.2)	5(27.8)

3 讨论

3.1 RA33 抗体检测与 JIA 的意义 抗 RA33 抗体是 1989 年奥地利学者 Hassfeld 等在类风湿关节炎(RA)患者血清中检测到的一种特异性为 99.6%的抗体^[3]。国内外学者对抗 RA33 抗体在成人 RA 的鉴别诊断上有不少相关报道,其敏感度报道多介于 25%-40%^[4],并提示其有较好的早期诊断意义。相比较于成人风湿性关节炎,幼年特发性关节炎(JIA)更为复杂^[5]。JIA 是一组异质性疾病,包括多种类型,采用“特发性”表明这是一类病因尚不清楚的疾病。本文追踪研究 81 例 JIA 患儿,发现抗 RA33 抗体在 JIA 中检测的敏感度为 11.11%,与正常对照组比较有显著性差异,与报道^[6]结果也相近,但远远低于相关研究的结果^[7]。据我们所知,到目前为止,还没有研究对 JIA 患儿的抗 RA33 抗体水平有明确的报道,究其原因可能有(1):研究的对象不同;(2)研究对象中 JIA 各亚型所占比例不同;(3)检测方法学不同等有关。本文与报道^[7]使用检测方法一致,但病例数和病例中各亚型所占比例差异较大,故检出的敏感度有所不同。本研究发现, JIA 各亚型中抗 RA33 抗体主要存在于全身型和多关节型,各占 33.3%和 25.0%,而少关节型和 ERA 型均为阴性,表明抗 RA33 抗体在 JIA 各亚型中的分布具有显著特征,提示抗 RA33 抗体对 JIA 各亚型的分型具有临床指导意义。

3.2 RA33 抗体与 RF 在 JIA 的意义 81 例 JIA 患儿中抗 RA33 抗体与 RF 的敏感性分别为 11.11%和 12.35%,特异性均为 91.35%,两种抗体间比较无统计学意义(P>0.05);本组资料显示:在 JIA 患儿中抗 RA33 抗体的检出与 RF 无相关性,即 RF 阳性及阴性的患儿抗 RA33 抗体均可阳性,提示抗 RA33 抗体可作为一种对 JIA 具有较高特异性的抗体,尤其是 RF 检测阴性时,可弥补 RF 检测的不足,因此 RA33 抗体与 RF 联合检测可提高 JIA 的诊断率。在骨关节变形等影像学改变上抗 RA33 抗体集中出现于全身型和多关节型,而 RF 则只出现于多关节型,本研究发现 RF 阳性多关节型 JIA 患儿血清中均检测到高浓度的抗 RA33 抗体,且都有反复发作的病史,提示高浓度的抗 RA33 抗体和 RF 的同时出现对 JIA 患儿关节可能出现不可逆转性损伤等也起着重要的作用,

3.3 RA33 抗体在其它关节性疾病的检测 RA33 抗体主要的靶抗原是异质性核糖核蛋白体(hnRNP)的蛋白 A2 成分,抗 RA33 抗体除存在于 JIA 患者外,还可出现于 SLE 和混合结缔

组织病(MCTD)中,阳性率分别为 25%-40%和 40%-60%^[4]。在本研究中 RA33 抗体在 SLE 和 MCTD 中的检出率分别为 23.53%和 33.33%,与其相近,原因可能是 JIA 病人免疫应答产生的自身抗体的限制性较强,只针对 hnRNP,而 SLE 和 MCTD 病人产生的针对 snRNP 的抗体可能与 hnRNP 产生交叉反应或针对 hnRNP 的抗 RA33 与 snRNP 出现交叉反应,造成抗 RA33 在这两种疾病中出现^[4]。结合 SLE 和 MCTD 各有其特异性临床表现及除 RA33 抗体外的其他特异性抗体(Sm 抗体、核小体抗体、RNP 抗体),因此不难与 JIA 相鉴别。

综上所述,抗 RA33 抗体尚不能作为 JIA 早期诊断的新的可靠性指标,但抗 RA33 抗体主要出现于全身型和多关节型,且高浓度抗 RA33 抗体提示有骨关节的严重损伤,因此抗 RA33 抗体对 JIA 各亚型的分型及预后具有临床指导意义。

参考文献(References)

[1] 何晓琥. 幼年特发性关节炎[J].中华风湿病杂志,2002,6(1)62-63
He xiao-hu, Juvenile idiopathic arthritis.[J] Chinese Journal of Rheumatology. 2002, 6(1)62-63

[2] Petty, R.E., et al., International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision[J]. Edmonton, 2001. J Rheumatol, 2004. 31(2): p. 390-2

[3] Hassfeld W, Steiner G, Hartmunth K, et al.Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1989,32:1515-1520

[4] 闫成兰、李小峰、胡学芳. RA33/36 抗原及抗 RA33/36 抗体的研究进展[J].中国药物与临床,2004,4(4): 288-290
Yan cheng-lan, Li xiao-feng, Hu xue-fang. Research in RA33/36 antigens and antibodies RA33/36[J].Chinese medicine and Clinics, 2004,4 (4): 288-290

[5] 王晓川. 幼年特发性关节炎的病因和发病机制研究进展[J].中国实用儿科杂志,2005,20(10):577-579
Wang xiao-chuang. Etiology and pathogenesis of Juvenile idiopathic arthritis[J].Chinese Journal of Practical Pediatrics,2005,20(10):577-579

[6] Gabay C,Prieur AM,Meyer O. Occurrence of antiperinuclear,antikeratin, and anti-RA 33 antibodies in juvenile idiopathic arthritis [J]. Ann. Rheum Dis, 1993,52:785-9

[7] Tomoum HY,Mostafa GA,EI-Shahat EM, Autoantibody to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2(RA33) in juvenile idiopathic arthritis:clinical significance.Pediatr Int.2009 Apr;51(2):188-92