doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.021

抗 CCP 抗体对老年起病类风湿关节炎诊断及预后评估的临床价值

杨珂珂 徐玉梅△ 郑 洁 陆 咏 张 安

(上海交通大学附属第一人民医院分院 上海 200081)

摘要 目的:探讨抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体对老年起病类风湿关节炎(EORA)诊断和预后评估的临床应用价值。**方法:**收集 2010 年 3 月至 2011 年 3 月在上海市第一人民医院分院风湿科门诊及住院治疗的 EORA 患者 98 例,骨性关节炎(OA)患者 30 例,风湿性多肌痛(PMA)患者 10 例,其他结缔组织病 30 例,正常老年健康对照 48 例,应用酶联免疫吸附法检测所有患者血清抗 CCP 抗体水平,并检测其 IgM 型类风湿因子(IgM-RF)。计算抗 CCP 抗体、IgM-RF 及联合检测两者诊断 EORA 的特异度、敏感度、阳性预测值、阴性预测值。同时记录 EORA 患者的临床资料,分析抗 CCP 抗体阴性和阳性患者中年龄、性别、疾病活动指数 28(DAS28)、ESR、CRP、骨损害的变化,对其预后进行预测。**结果:**EORA 患者抗 CCP 抗体和 IgM-RF 的阳性率均明显高于其他结缔组织病患者和健康对照人群,差异均有统计学意义(P<0.05)。抗 CCP 抗体对 EORA 诊断的敏感性略低于 IgM-RF,但特异性明显提高,差异均有统计学意义(P<0.05)。抗 CCP 抗体及 IgM-RF 对 EORA 诊断的敏感性和特异性分别为:61.2%、75.5%和 97.1%、62.9%,两者联合检测的敏感性及特异性为:49%和 98.5%。差异均有统计学意义(P<0.05)。抗 CCP 抗体阳性患者和阴性患者比较,年龄、性别、病程、ESR、CRP 水平的差异均无统计学意义(P>0.05),但抗 CCP 抗体水平与 DAS28 评分呈正相关(P<0.05),与关节 x 线分期无明显相关性(P>0.05)。但抗 CCP 抗体阳性患者,更易出现骨损害,预后较差。**结论:**抗 CCP 抗体对诊断 EORA 具有较高的临床价值,且可以作为辅助预测和评价预后的指标。

关键词:老年起病类风湿关节炎;抗环瓜氨酸肽抗体;类风湿因子;诊断;预后

中国分类号:R593.214 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)13-2480-04

Clinical value of the anti-cyclic Citrullinated peptide Antibody in the diagnosis and Prognosis Evaluation of elderly-onset Rheumatoid Arthritis

YANG Ke-ke, XU Yu-mei△, ZHENG Jie, LU Yong, ZHANG An

(Department of medical,the sorting of the first people's hospital affiliated to Shanghai Jiaotong university, Shanghai, 200081, China)

ABSTRACT Objective: To determine the clinical value of the anti-cyclic citrullinated peptide antibody (CCP) in the diagnosis and prognosis evaluation of elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA). **Methods:** A total of 98 patients with EORA, 30 patients with Osteoarthritis(OA), 10 patients with Polymyalgia rheumatica (PMA) and 30 patients with other connective tissue disease were recruited in this study. Anti-CCP antibodies and IgM-rheumatoid factor were determined by ELISA according to manufacturer instructions, with a cut-off of 20u, The anti-CCP antibodies and erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), activity score 28(DAS28) and bone erosion was Assessed. **Results:** In the group of patients with EORA, the sensitivity and specificity of anti-ccp antibodies and IgM-RF were respectively 61.2%,75.5% and 97.1%,62.9%. The sensitivity and specificity of united-detection of anti-ccp antibodies and IgM-RF were 49% and 97.1%.The mean DAS28 score of EORA patients with anti-CCP positive was significantly higher than that of patients without anti-CCP. Among anti-CCP positive EORA patients, the mumber of patients with erosion disease was signficantly higher than the patients without anti-CCP and with worse prognosis. **Conclusion:** Anti-CCP antibodies was a higher specific autoantibody in the diagnosis of EORA and could be used as a prognostic indicator of prediction and evaluation of EORA.

Key words: Elderly-onset rheumatoid arthritis; Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; Rheumatoid factor; Diagnosis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R593.214 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2480-04

前言

老年类风湿关节炎是老年人关节疼痛的常见原因之一,按起病时间的不同分老年起病类风湿关节炎(EORA)和青壮年发病迁延到老年的关节炎(YORA),老年 RA 在临床表现、伴发疾病、诊断和用药等方面与非老年 RA 均有不同,尤其 EORA,临床表现易和多种疾病混淆,且该病致残率高,预后差[1,2]。因此如何早期诊断和治疗 EORA 的临床意义重大。近年来发现了多种对 RA 诊断具有重要价值的自身抗体,其中抗环瓜氨酸抗体在类风湿关节炎的诊断中具有较高的特异度和敏感度,而且与

作者简介:杨珂珂(1979-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:自身免疫病的基础及临床,E-mail:yangkeke@medmail.com.cn

△通讯作者:徐玉梅,E-mail:mzy0311@126.com

(收稿日期:2013-11-25 接受日期:2013-12-20)

疾病活动程度和关节损害有关[3,4],而这两者又是影响患者预后的主要决定因素，但国内外少有关于抗 CCP 抗体与 EORA 的研究。本研究旨在探讨抗 CCP 抗体在老年起病类风湿关节炎中诊断及预后评估中的临床应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 3 月至 2011 年 3 月在我院风湿科门诊及住院治疗的患者 168 例，其中老年起病的类风湿关节炎(EORA)患者 98 例,诊断均符合 1987 年美国风湿病协会(ACR)的分类标准,包括女性 44 例,男性 54 例,年龄在 62-83 岁,平均年龄(68.3± 11.2)岁。病程 24-150 月,平均病程(110± 12)月,其他风湿性患者 70 例,平均年龄(65± 10)岁,包括骨关节炎(OA)30 例,风湿性多肌痛(PMA)10 例,其他结缔组织病 30 例,入选患者均符合各自疾病的国际分类标准。另选老年健康对照组 48 例。收集并整理所有 EORA 患者的临床资料,包括年龄、性别、病程、双手 X 线分期、疾病活动度评分(DAS28)、ESR、CRP 等。

1.2 方法

抗 CCP 抗体检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂购自欧蒙医学诊断公司,操作按说明书进行。阳性判断方法为:在 405nm 波长下读取吸光度,根据标准曲线计算样本浓度. 以＞50AU/ml 为阳性,IgM-RF 检测采用乳胶凝集法,试剂购自上海捷门生物技术合作有限公司。检测入选人群抗 CCP 抗体和 IgM-RF 的滴度,IgM-RF 的滴度≥ 20IU/ml 为阳性,计算各组及联合检测对 EORA 诊断的特异度、敏感度、阳性预测值、阴性预测值。EORA 病情活动性的评价采用 28 处关节疾病活动度积分 (DAS28)，其计算公式为:DAS28=0.56× 触痛关节数 +0.28× 肿胀关节数 +0.7× ln 红细胞沉降速率(单位为 mm / h) +0.014× 在 100mm 图像模拟量表中所呈现的整体健康状态，红细胞沉降率(ESR,采用魏氏法),C 反应蛋白(CRP,采用速率散射比浊法)等。

1.3 关节损害的诊断标准

受累关节的 X 线分期由放射科阅片并诊断，按照 X 线分期记录相应的例数,Ⅰ期为正常或关节面下骨质疏松;Ⅱ期为有骨质疏松,关节周围软组织肿胀,关节间隙正常或有轻微的关节面骨质侵蚀或破坏,但无关节畸形;Ⅲ期为明显的关节面下骨质侵蚀和破坏,关节间隙变窄或消失,关节半脱位畸形等,但无纤维性或骨性强直;Ⅳ期为除Ⅱ、Ⅲ期表现外,合并有关节纤维性或骨性强直。II 期及以上定为有关节损害。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。分别计算各种抗体单独检测及联合检测的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。组间率的比较采用 x^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;组间比较采用 t 检验,相关性分析采用 Spearman 相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组抗 CCP 抗体和 IgM-RF 阳性率的比较

EORA 组抗 CCP 抗体的阳性率明显高于其他结缔组织病组和健康对照组，差异有统计学意义(x^2=57.12,P<0.05),IgM-RF 的阳性率也明显高于其他两组(x^2=24.95,P<0.05)。健康老年人群中 IgM-RF 的阳性率高达 12.5%，其他结缔组织病中也高达 37.1%，而抗 CCP 抗体在健康老年人群中的阳性率为 0,其他结缔组织病中也仅为 2.85%。EORA 组,两者均阳性者 48 例，其他结缔组织病组仅 1 例，健康对照组中无同时阳性者，两者联合检测在 EORA 中的阳性率显著高于其他结缔组织病组合健康对照组(P<0.05)。

表 1 各组抗 CCP 抗体和 IgM-RF 阳性率的比较【例(%)】

Table 1 Comparison of the positive rate of anti-CCP antibodies and IgM-RF among different groups[n(%)]

Group	Case	Anti-ccp antibodies	IgM-RF	Combination
EORA group	98	61.2(60)	75.5(74)	48.9(48)
NEORA group	70	2.85(2)	37.1(26)	1.42(1)
Control group	48	0	12.5(6)	0

2.2 抗 CCP 抗体和 IgM-RF 诊断 EORA 的敏感性和特异性比较

抗 CCP 抗体诊断 EORA 的特异性达 97.1%，明显高于 IgM-RF,但其敏感性较 IgM-RF 略低,联合检测抗 CCP 抗体和 IgM-RF 诊断 EORA 的特异性高达 98.5%，差异均有统计学意义(P<0.05),阳性预测值也提高到 97.9%,较单独检测抗 CCP 抗体或 IgM-RF 明显提高。两者联合检测,敏感性较单一检测有所降低,但具有更高的特异性和阳性预测值。

表 2 抗 CCP 抗体和 IgM-RF 诊断 EORA 的敏感性和特异性比较(%)

Table 2 Comparison of the sensitivity and specificity of anti-CCP antibodies and IgM-RF(%)

Group	Sensivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Anti-CCP	61.2	97.1	93.8	63.0
IgM-RF	75.5	62.9	71.2	68.8
Anti-CCP and RF	9	98.5	97.9	58.0

2.3 抗 CCP 抗体、IgM-RF 与 EORA 预后的关系：

抗 CCP 抗体阳性和阴性组年龄、性别、病程、ESR、CRP 水平的差异均无统计学意义 (P>0.05)。抗 CCP 抗体阳性组的 DAS28 评分显著高于阴性组，差异有统计学意义(P<0.05)。抗 CCP 抗体阳性患者中有 58.3%存在骨破坏，阴性患者中有 41.7%有骨破坏，差异有统计学意义(P<0.05)。且抗 CCP 抗体水平越高，其 DAS28 评分越高(P<0.05)，关节 X 线分期越高。抗 CCP 抗体水平与患者的 DAS28 评分成正相关 (P<0.05)，与 X 线分期无明显相关性(P>0.05)。

表 3 抗 CCP 抗体阳性和阴性 EORA 的临床指标比较

Table 3 Comparison of the clinical index between anti-ccp antibodies positive and negative EORA

Group	Case	Age	Sex		Course of disease	ESR	CRP	DAS28	X-line by stages	
			Male	Female					≤ Ⅰ	≥ Ⅱ
Positive	60	67± 12	38	22	110± 13	60± 32	42± 30	5.3± 1.2	15	45
Negative	38	68± 10	28	10	120± 12	56± 30	29± 26	4.4± 1.3	27	11
t		0.428	1.133		1.911	0.617	1.517	3.502	20.148	
p		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	

3 讨论

EORA 的早期诊断是近年来研究的热点，与其他类风湿关节炎的临床表现不同，临床常急性起病，累及近端大关节，如肩、膝关节等，且常伴有发热、乏力、体重下降，手足凹陷性水肿等全身症状，极易与风湿性多肌痛、痛风，骨性关节炎等相混淆[5,6]，给临床诊治带来很大困难。IgM-RF 是类风湿关节炎 ACR 分类诊断中唯一的较敏感的实验室指标，其对 RA 诊断的敏感度仅为 69%，特异度也仅为 85%[7,8]，且在其他自身免疫性疾病病如干燥综合征、系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎等，甚至健康人群中也有 5%的阳性率，更为重要的是在 EORA 患者中，RF 的阳性率明显降低，仅为 32%-58%，而在健康老年人中，RF 的阳性率却明显升高，可达 10%-15%[9]。因此，寻找更特异的血清学指标对 EORA 的早期诊断具有重要意义。

近年来，研究发现抗 CCP 抗体对 RA 的早期诊断具有高度的特异性[10]，且在健康人群中，其阳性率只有 1%左右[11]，显著降低了误诊率。自从 Schellkens(1998 年)等首次用 ELISA 法定性定量测定抗 CCP 抗体[12]，许多前瞻性研究对无关节症状的健康人群进行抗 CCP 抗体检测，并对其进行随访发现，抗 CCP 抗体可以在类风湿关节炎症状出现前数年被检测出呈阳性[13]。一项对 74 例在起病前曾留过血样的类风湿关节炎患者的研究发现，其中 40% 患者在起病前即出现抗 CCP 抗体阳性，最早的患者在起病前 15 年即出现抗 CCP 抗体阳性；而在健康对照者中，仅有 0.6% 的患者出现抗 CCP 抗体阳性，其他相关研究也发现，抗 CCP 抗体可早于类风湿关节炎起病前 9-12 年出现阳性[14]。

国内外大量研究表明抗 CCP 抗体对 EORA 的早期诊断具有很好的敏感性和特异性[15]，特异性可达 97%，敏感性达 52%[16]，与 IgM-RF 联合检测在 EORA 诊断中的价值也得到肯定[17]，两者联合检测弥补了 RF 特异性低的不足，减少了漏诊率及误诊率。提高了诊断 RA 患者的敏感性和特异性。

本组研究结果显示：老年健康人群 IgM-RF 的阳性率为 12.5%，在其他结缔组织组织病中也高达 37.1%，而抗 CCP 抗体在老年健康对照组中的阳性率为 0，在非 RA 患者中的也仅为 2.85%，说明抗 CCP 抗体对 EORA 的诊断具有较高的特异性。此外，抗 CCP 抗体诊断 EORA 特异性和敏感性分别为 97.1%和 61.2%，IgM-RF 诊断 EORA 的特异性和敏感性分别为 62.9%和 75.5%，而联合检测两者对 EORA 诊断的特异性和敏感性为分别为 98.5%和 49%，阳性预测值达 97.9%，表明抗 CCP 抗体对 EORA 诊断的特异性明显高于 IgM-RF，敏感性略低。联合检测的敏感性较单一检测有所下降，考虑主要原因是两者串联检测提高了诊断标准的严格性，减少了漏诊率和误诊率，而且特异度及阳性预测值均明显提高，比单独用抗 CCP 抗体检测在诊断和鉴别诊断中具有更高的临床价值，特别对于临床未确诊的 EORA 患者，两者联合检测可提高诊断的准确率，减少误诊率。联合检测的结果和国内有些研究存在差异，考虑可能与观察对象及所用检测试剂有关。

研究表明，衡量 EORA 预后的指标包括年龄、性别、病程、疾病活动度、骨质破坏及并发症、合并症等[18]。国内外许多研究显示[19]疾病活动度及骨质破坏是影响患者预后的首要因素，衡量疾病活动度的常用指标为 DAS28 评分。

本组研究结果显示年龄、性别、病程在抗 CCP 抗体阳性及阴性的 EORA 患者，差异无统计学意义，故对于 EORA 患者，影响其预后最主要的因素是疾病活动度和骨质破坏程度。自从 Schellekens[8]等发现抗 CCP 抗体阳性是侵蚀性关节损害的一个重要标志和危险因素，且抗 CCP 抗体阳性患者比阴性患者更容易发展成可通过放射学方法检测到的关节损害，此后国内外均有相关报道[20]。本研究结果显示：抗 CCP 抗体与 EORA 的 DAS28 评分及关节 X 线改变相关，而与患者性别、年龄、ESR、CRP 等无关。抗 CCP 抗体阳性的 EORA 患者更易出现骨破坏，且抗体水平与骨质破坏程度成正相关。

综上所述，抗 CCP 抗体对 EORA 具有较高的诊断价值，有望替代 IgM-RF，成为诊断 EORA 的特异性血清学指标，联合检测抗 CCP 抗体和 IgM-RF 可以提高诊断的特异度，减少误诊率。抗 CCP 抗体对于骨质的破坏具有很好的预测价值，且抗

CCP 抗体水平的高低与疾病活动度及预后相关，可作为评价 EORA 预后的指标之一。

参 考 文 献(References)

[1] Juan Ignacio, Villa-Blanco. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy [J]. Drugs Aging,2009,26(9): 739-750

[2] Soubrier M, Mathieu S, Payet S. Elderly-onset rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2010,77(4): 290-296

[3] Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis [J]. QJM, 2007,100(4): 193-201

[4] 牛红青, 李晓峰, 张莉芸, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎疾病活动及骨侵蚀关系的研究 [J]. 中华风湿病学杂,2008,12(9): 603-605

Niu Hong-qing, Li Xiao-feng, Zhang Li-yun, et al. Anti-cyclic citrullitmted peptide antibody in rheumatold arthRitis: relation with disease activity and bone erosion [J]. Clin J. Rheumatol,2008,12(9): 603-605

[5] Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, et al. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease [J].Gerontology,2009,55(3): 250-258

[6] Villa-Blanco JI, Calvo-Alen J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy [J]. Drugs Aging,2009,26(9): 739-750

[7] Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis [J]. Ann Intern Med,2007,146 (11): 797-808

[8] 李博, 胡秋侠, 叶志中. 抗环瓜氨酸肽抗体及类风湿因子在老年起病类风湿关节炎中的意义 [J].实用医学杂志,2010,26(1): 67-68

Li Bo, Hu Qiu-xia, Ye Zhi-zhong. The significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factors in the elderly-onset arthritis [J]. Practical medical journal,2010,26(1): 67-68

[9] Zhao J, Liu X, Wang Z, et al. Significance of anti-CCP antibodies in modification of 1987 ACR classification criteria in diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. Clin rheumatol,2010,29(1): 33-38

[10] 李婷, 包军, 殷建. 抗环瓜氨酸多肽抗体在类风湿关节炎诊断中的价值 [J].中华内科杂志,2011,50(2):99-101

Li Ting, Bao Jun, Yin Jian. The specificity of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from a large cohort study in the Chineases [J]. Clin J Intermed,2011,50(2): 99-101

[11] Tasliyurt T, Kisacik B, Kaya SU, et al. The frequency of antibodies against cyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor in healthy population: a field study of rheumatoid arthritis from northern turkey [J]. Rheumatol Int, 2012,4(2): 319-323

[12] Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [J]. Arthritis Rheum, 2000,43(1):155-163

[13] Hayashi N, Kumagai S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis [J]. Rinsho Byori,2010, 58(5): 466-479

[14] Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E. et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther,2011,13 (1): R13

[15] Van Gaalen FA, Linn—Rasker SP, Van Venrooij WJ. et a1. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis:a prospective cohort study [J]. Arthritis Rheum,2004,50(3):709-715

[16] Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S. Evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies and rheumatoid factor in omani patients with rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheumatol,2012V2012N:285854

[17] 吴敏, 谢雯, 马英淳. 抗环瓜氨酸肽抗体检测对老年人类风湿关节炎早期诊断价值的探讨[J]. 实用临床医学, 2005,6(3): 4-6

Wu min, Xie Wen, Ma Ying-chun. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated protein antibodyin patients with early elderly-onset rheumatoid arthritis.[J]. Practical clinical medicine, 2005,6(3):4-6

[18] Kuru O, Bilgici A, Birinci A, et al. Prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis.[J]. Bratisl Lek Listy, 2009,110(10): 650-654

[19] Mullazehi M, Wick MC, Klareskog L, et al. Anti-type II collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther,2012,14(3): R100

[20] Shidara K, Inoue E, Hoshi D, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan [J]. Rheumatol Int,2012,32(2): 361-366