

风湿炎症指标检测在类风湿关节炎 临床辅助诊断中的效能分析

叶彩霞 翟承荟

作者单位: 242500 安徽宣城, 泾县中医院检验科

通信作者: 叶彩霞, Email: 2732223481@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.020

【摘要】 目的 分析风湿炎症指标单独与联合检测对类风湿关节炎(RA)的诊断效能。方法 选择2021年1月—2022年6月于泾县中医院就诊的120例RA患者作为RA组,另外选择该院同期60名健康体检者作为对照组。采用乳胶免疫比浊法检测抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF),使用全自动红细胞沉降仪检测红细胞沉降率(ESR),比较两组受检者上述指标的差异。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)并计算ROC曲线下面积(AUC),评价抗CCP抗体、RF、ESR单独与联合检测对RA的诊断效能。**结果** RA组的抗CCP抗体、RF、ESR水平和阳性检出率均明显高于对照组[抗CCP抗体(kU/L):42.7(36.0,52.4)比11.1(8.1,34.1),RF(kU/L):32.0(6.0,38.2)比6.0(4.0,11.8),ESR(mm/h):11.0(6.0,21.0)比8.0(6.0,10.0);阳性检出率:抗CCP抗体:81.7%(98/120)比6.7%(4/60),RF:52.5%(63/120)比11.7%(7/60),ESR:43.3%(52/120)比1.7%(1/60);均 $P<0.05$]。ROC曲线分析表明,抗CCP抗体[AUC为0.888,95%可信区间(95%CI)为0.834~0.941]、RF(AUC为0.825,95%CI为0.764~0.887)和ESR(AUC为0.710,95%CI为0.637~0.784)对RA均具有较高的诊断效能,且3项指标联合检测(AUC为0.928,95%CI为0.890~0.966)能进一步提高临床对RA的诊断效能。**结论** 抗CCP抗体、RF和ESR对RA均具有较高的诊断效能,其中抗CCP抗体的诊断效能最高,3项指标联合检测能进一步提高对RA的诊断效能,有利于临床对RA的早期诊断和后期疗效观察。

【关键词】 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; 红细胞沉降率; 辅助诊断; 效能分析

Efficacy analysis of rheumatic inflammatory indicators for clinical auxiliary diagnosis of rheumatoid arthritis

Ye Caixia, Zhai Chenghui. Department of Clinical Laboratory, Jingxian County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuancheng 242500, Anhui, China

Corresponding author: Ye Caixia, Email: 2732223481@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the diagnostic efficacy of rheumatic inflammatory indicators alone and in combination for rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The 120 RA patients admitted in Jingxian County Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to June 2022 were selected as RA group, and 60 healthy examinees in the same period were selected as control group. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) were detected by latex immunoturbidimetry, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected by automatic erythrocyte sedimentation meter. The differences of the above indexes between the two groups were compared. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of the indicators alone and in combination for RA. **Results** The levels and positive rates of anti-CCP, RF and ESR in RA group were higher than those in control group [anti-CCP (kU/L): 42.7 (36.0, 52.4) vs. 11.1 (8.1, 34.1), RF (kU/L): 32.0 (6.0, 38.2) vs. 6.0 (4.0, 11.8), ESR (mm/h): 11.0 (6.0, 21.0) vs. 8.0 (6.0, 10.0); positive rate: anti-CCP: 81.7% (98/120) vs. 6.7% (4/60), RF: 52.5% (63/120) vs. 11.7% (7/60), ESR: 43.3% (52/120) vs. 1.7% (1/60); all $P < 0.05$]. ROC curve showed that anti-CCP [AUC was 0.888, 95% confidence interval (95%CI) was 0.834–0.941], RF (AUC was 0.825, 95%CI was 0.764–0.887) and ESR (AUC was 0.710, 95%CI was 0.637–0.784) had high clinical diagnostic efficacy, and the combined detection (AUC was 0.928, 95%CI was 0.890–0.966) could further improve the clinical diagnostic efficacy. **Conclusions** Anti-CCP, RF and ESR have high diagnostic value for RA, and anti-CCP has the best diagnostic efficacy. The combined detection could further improve the clinical diagnostic efficacy for RA, which is conducive to the early diagnosis of RA and the observation of late curative effect.

【Key words】 Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; Rheumatoid factor; Erythrocyte sedimentation rate; Ancillary diagnosis; Efficacy analysis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是临床一种常见发生于关节部位的慢性疾病,其发病机制尚无明确定论,多数观点认为 RA 与自身免疫系统异常有关^[1]。RA 在发病早期就会侵入到关节滑膜的下层软骨组织甚至骨骼中,早期症状多为出现晨僵、肿痛等,RA 一旦发生就需要及时治疗,否则会对关节部位的骨骼和软骨组织造成不可逆的破坏,甚至病情加重导致关节功能障碍和畸形^[2-3]。目前临床对 RA 多参考影像学检查以及类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 和红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 检测结果进行诊断,敏感度有所不足。抗环瓜氨酸肽 (cyclic peptide containing citrulline, CCP) 抗体是近年来被应用于临床对 RA 进行辅助诊断的一个新指标,对 RA 的早期诊断具有较高的敏感度和特异度^[4-5]。本研究拟对抗 CCP 抗体、RF 及 ESR 三项指标单独与联合检测对 RA 的临床诊断效能进行分析和评价,旨在通过优化组合分析指标来提高对 RA 的辅助诊断效能,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2021 年 1 月—2022 年 6 月于本院就诊的 120 例 RA 患者作为研究对象,纳入 RA 组;另外选择同期于本院进行健康体检的 60 名健康体检者纳入对照组。

1.1.1 纳入标准 RA 组患者符合美国风湿病协会 1987 年制定的诊断标准:① 有 3 个或以上关节出现至少持续 9 周的肿痛;② 至少 6 周每日出现持续 1 h 以上的晨僵;③ 腕、掌指、近指关节发生肿胀,且至少持续 6 周;④ 出现至少持续 6 周的对称性关节肿痛;⑤ 出现皮下结节;⑥ RF 检测结果呈阳性;⑦ 手部 X 线片改变 (至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄)。符合上述 7 项指标中至少 4 项的患者即可临床诊断为 RA。

1.1.2 排除标准 ① 严重肝、肾、心脏等器官功能不全患者;② 恶性肿瘤患者;③ 同时存在其他自身免疫性疾病患者;④ 严重全身性细菌感染患者;⑤ 对照组为既往无类风湿疾病史的人群。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学,并通过医院伦理委员会审批 (审批号:20220920),纳入的所有研究对象均对研究内容知情同意。

1.2 检测方法 所有研究对象均在清晨采集空腹静脉血液 3 mL 送检。抗 CCP 抗体、RF 检测试剂为乳胶免疫比浊法试剂盒,实验按照试剂厂家说明

书,在 AU5800 全自动生化分析仪 (购自贝克曼库尔特商贸中国有限公司) 上完成实验;ESR 检测按照第 5 版中国检验操作规程标准在全自动血细胞沉降仪上完成。抗 CCP 抗体以 35.0 kU/L 为阳性判断标准;RF 以 30.0 kU/L 为阳性判断标准;ESR 以男性 > 15 mm/h,女性 > 20 mm/h 为阳性判断标准。

1.3 观察指标 比较 RA 组与对照组抗 CCP 抗体、RF 以及 ESR 三项指标的水平 and 阳性检出率差异;分析抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 单独与联合检测诊断 RA 的敏感度、特异度以及临床诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$;不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,采用非参数检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。诊断效能评价通过绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 来表示,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 RA 组与对照组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$),可进行对比实验研究。见表 1。

表 1 对照组与 RA 组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁)	
		男性	女性	范围	均数 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	60	22	38	40 ~ 70	55.4 \pm 6.2
RA 组	120	41	79	40 ~ 70	55.8 \pm 6.6
χ^2/t 值		0.110			1.777
P 值		0.740			0.076

注: RA 为类风湿关节炎

2.2 RA 组与对照组抗 CCP 抗体、RF、ESR 水平和阳性检出率比较 RA 组抗 CCP 抗体、RF、ESR 水平和阳性检出率均明显高于对照组,差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 2~3。

表 2 对照组与 RA 组抗 CCP 抗体、RF、ESR 阳性率比较

组别	例数 (例)	阳性检出率 [% (例)]		
		抗 CCP 抗体	RF	ESR
对照组	60	6.7 (4)	11.7 (7)	1.7 (1)
RA 组	120	81.7 (98)	52.5 (63)	43.3 (52)
χ^2 值		91.629	22.415	33.427
P 值		0.000	0.000	0.000

注: RA 为类风湿关节炎, CCP 为环瓜氨酸肽, RF 为类风湿因子, ESR 为红细胞沉降率

表 3 对照组与 RA 组抗 CCP 抗体、RF、ESR 水平比较 [M(Q_L, Q_U)]

组别	例数 (例)	抗 CCP 抗体 (kU/L)	RF (kU/L)	ESR (mm/h)
对照组	60	11.1 (8.1, 34.1)	6.0 (4.0, 11.8)	8.0 (6.0, 10.0)
RA 组	120	42.7 (36.0, 52.4)	32.0 (6.0, 38.2)	11.0 (6.0, 21.0)
U 值		43.081	32.913	32.728
P 值		0.000	0.000	0.000

注: RA 为类风湿关节炎, CCP 为环瓜氨酸肽, RF 为类风湿因子, ESR 为红细胞沉降率

2.3 抗 CCP 抗体、RF、ESR 单独与联合检测对 RA 的诊断效能 抗 CCP 抗体诊断 RA 的敏感度、阴性预测值和准确度在单一指标中均最高(分别为 84.5%、73.2% 和 87.4%), ESR 诊断 RA 的特异度和阳性预测值均高于其他单一指标(分别为 98.4% 和 99.2%)。各指标联合检测的敏感度、阴性预测值和准确度分别为 88.2%、78.9%、87.8%, 均高于各指标单独检测。见表 4。

表 4 抗 CCP 抗体、RF、ESR 单独与联合检测对 RA 的诊断效能

组别	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
抗 CCP 抗体	84.5	93.8	87.4	98.4	73.2
RF	67.8	89.6	73.8	94.5	51.3
ESR	63.8	98.4	72.3	99.2	46.9
联合检测	88.2	87.0	87.8	93.0	78.9

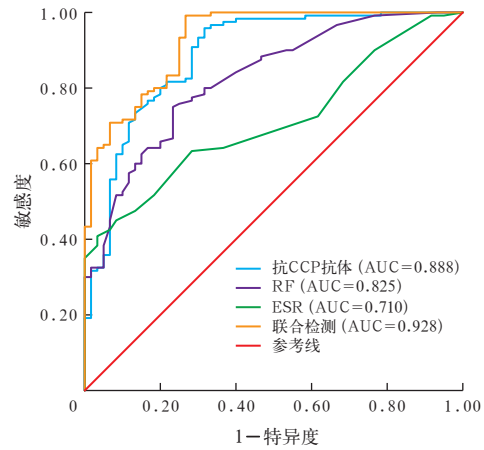
注: RA 为类风湿关节炎, CCP 为环瓜氨酸肽, RF 为类风湿因子, ESR 为红细胞沉降率

2.4 抗 CCP 抗体、RF、ESR 单独与联合检测在 RA 临床诊断中的 ROC 曲线分析 抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 对 RA 辅助诊断的效能由高到低依次为抗 CCP 抗体(AUC 为 0.888, 95%CI 为 0.834 ~ 0.941)、RF (AUC 为 0.825, 95%CI 为 0.764 ~ 0.887)、ESR (AUC 为 0.710, 95%CI 为 0.637 ~ 0.784), 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 联合检测能进一步提高对 RA 的诊断效能(AUC 为 0.928, 95%CI 为 0.890 ~ 0.966)。见表 5, 图 1。

表 5 抗 CCP 抗体、RF、ESR 单独与联合检测诊断 RA 的 ROC 曲线参数

组别	AUC	95%CI	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
抗 CCP 抗体	0.888	0.834 ~ 0.941	36.2	72.5	86.7	0.000
RF	0.825	0.764 ~ 0.887	28.0	57.5	88.3	0.000
ESR	0.710	0.637 ~ 0.784	14.5	40.8	93.3	0.000
联合检测	0.928	0.890 ~ 0.966				0.000

注: CCP 为环瓜氨酸肽, RF 为类风湿因子, ESR 为红细胞沉降率, RA 为类风湿关节炎, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: CCP 为环瓜氨酸肽, RF 为类风湿因子, ESR 为红细胞沉降率, RA 为类风湿关节炎, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 抗 CCP 抗体、RF、ESR 单独与联合检测诊断 RA 的 ROC 曲线

3 讨论

目前临床对 RA 的具体发病机制尚未明确, 主流观点认为该疾病与患者机体内免疫功能异常有关, 属于临床慢性自身免疫性疾病之一。有统计资料显示, 我国有近 500 万名 RA 患者, 平均年龄仅为 45 岁, RA 是当前我国医疗机构关注的热点之一^[1,6]。RA 如果不能得到及时有效的治疗, 可能导致患者关节部位出现扭曲变形和周围神经系统病变^[7], 甚至引发全身性炎症反应, 患者在丧失活动能力的同时会增加心理负担^[8], 导致抑郁症的患病风险增加^[9], 如果 RA 患者发生细菌感染, 亦会增加死亡风险^[10]。鉴于我国数量庞大的 RA 患病人群, 疾病的早期诊断和治疗尤为重要。

RF 是以变性免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 的抗体恒定区可结晶片段为靶标抗原的自身抗体。将 RF 用于 RA 诊断有一定缺陷: ① 该指标特异性较差, 如干燥综合征 (Sjogren's syndrome, SS)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、结缔组织病患者以及部分健康老年人的血清 RF 水平都会升高; ② 敏感性不足, 大部分早期 RA 患者的血清 RF 水平上升并不明显。

RA 会导致患者红细胞沉降速率加快, 因此 ESR 与 RA 具有一定相关性, 但临床其他疾病 (如急性炎症疾病、胆囊炎、严重组织破坏性疾病、严重贫血以及活动性结核等) 也有可能引起 ESR 水平发生变化^[11]。使用 RF 和 ESR 作为标志指标对 RA 进行早期诊断和及时治疗有一定难度, 因此, 引入新的血清学指标和优化指标组合提高临床对 RA 的诊断效

能有利于临床诊疗工作的开展。

抗 CCP 抗体是环状聚丝蛋白的多肽片段,是以 IgG 类型为主的抗体,由 RA 患者体内的 B 淋巴细胞分泌,对 RA 的诊断具有较高的敏感度和特异度^[12]。抗 CCP 抗体在免疫系统紊乱的 RA 患者血液中水平升高,有研究证实,抗 CCP 抗体水平检测能较好地诊断 RA^[13-14]。刘玉琴^[15]研究结果表明,抗 CCP 抗体对 RA 的早期诊断效能明显优于 RF 和 ESR。本研究结果显示,抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 三项指标对 RA 均具有一定的临床辅助诊断价值。抗 CCP 抗体对 RA 辅助诊断的敏感度和特异度均高于 RF 和 ESR;抗 CCP 抗体对 RA 的临床诊断效能优于 RF 和 ESR,通过 ROC 曲线分析选择抗 CCP 抗体的最佳截断值能进一步提高其临床诊断效能。ROC 曲线分析显示,抗 CCP 抗体的截断值为 36.2 kU/L 时,抗 CCP 抗体对 RA 诊断的敏感度为 72.5%,特异度为 86.7%,这与其他学者的研究结果基本一致^[16-17]。

本研究还对抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 三项指标联合检测的临床诊断效能进行评价,结果显示三项指标联合检测能有效提高对 RA 的临床诊断效能,结合临床指标可以对 RA 做到早期发现并及时治疗,具有较高的应用价值。鉴于本研究纳入的样本数量有限,实验结果可能存在一定局限性,我们应在接下来加大样本数量进行研究,建立本实验室的抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 三项指标最佳截断值,提高上述指标对 RA 的临床诊断效能。

综上所述,抗 CCP 抗体对 RA 的临床诊断效能高于 RF 和 ESR,抗 CCP 抗体、RF 和 ESR 三项指标联合检测结合临床诊断标准能早期发现 RA 并及时采取诊疗措施,上述三项指标检测成本均较低且无创伤,适合在广大基层医院应用推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 方霖楷,黄彩鸿,谢雅,等.类风湿关节炎患者实践指南[J].中华内科杂志,2020,59(10):772-780. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200807-00734.
- 刘鹭,程建平,金跃,等.血清生物标志物 Anti-MCV, SAA 和 Anti-CCP 与类风湿关节炎疾病的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2022,29(3):381-387,400. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.03.005.
- 周颖,邢嘉翌.血清抗 CCP 抗体、IgG-RF 检测在 RA 合并 IPF 患者中的临床应用价值[J].检验医学与临床,2022,19(2):243-245. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.030.
- 陆兴热,陈凤羽,资云菊,等.抗 CCP 抗体、AKA 和 GPI 抗原对类风湿关节炎的诊断价值[J].检验医学,2019,34(12):1145-1146. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2019.12.018.
- 梁金,殷寒秋,殷松楼.抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体联合检测在类风湿关节炎合并间质性肺病中的意义[J].医学研究杂志,2022,51(1):120-124. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.028.
- 中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- 何勇,张乾,高华利,等.类风湿关节炎膝关节骨髓水肿病变的影像学研究[J].中国矫形外科杂志,2019,27(5):421-425. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.08.
- 张子云,汪晖,王霞,等.湖北省类风湿关节炎病人焦虑、抑郁状况及其危险因素[J].护理研究,2021,35(19):3550-3555. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2021.19.038.
- CHEON Y H, LEE S G, KIM M, et al. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 274-281. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.05.012.
- 喻文,罗红敏,译.合并类风湿关节炎脓毒症患者的近期和远期病死率[J].中华危重病急救医学,2017,29(4):341.
- 胡钰镔,陈德丽,施月娟,等.外周血单个核细胞 miR-146a 和微管相关蛋白 1 轻链 3 及红细胞沉降率与类风湿关节炎疾病活动的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(1):68-71. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.01.016.
- VERHEUL M K, BOHRINGER S, van DELFT M, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of at-risk individuals[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(11):1721-1731. DOI: 10.1002/art.40562.
- 于红博.免疫学指标联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].实用检验医师杂志,2022,14(3):249-252. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.007.
- 岳超,刘勤,白虹.联合检测抗 CCP、RF、抗 RA33 在类风湿关节炎的临床应用[J].天津医科大学学报,2020,26(1):68-71. DOI: CNKI:SUN:TJYK.0.2020-01-017.
- 刘玉琴.探讨抗环瓜氨酸肽抗体与 RF、CRP、ESR 联合检测对类风湿性关节炎诊断的价值[J].吉林医学,2021,42(3):691-692.
- 王烈,黄金保,胡义忠.抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子、红细胞沉降率在诊断类风湿关节炎中的应用价值[J].河北医药,2021,43(3):373-375,379. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.03.012.
- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.043.

(收稿日期:2022-10-27)

(本文编辑:邵文)