

# 免疫学指标联合检验在类风湿关节炎诊断中的应用

罗静

作者单位: 550000 贵州贵阳, 北京积水潭医院贵州医院检验科

通信作者: 罗静, Email: wangduan64582340@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.03.013

**【摘要】** 目的 探讨免疫学指标联合检验在类风湿关节炎(RA)诊断中的应用。方法 选择北京积水潭医院贵州医院 2023 年 7 月—2024 年 7 月收治的 120 例 RA 患者作为研究对象, 纳入 RA 组; 另外选择同期 60 例健康体检者纳入对照组。对所有研究对象采用免疫透射比浊法检测类风湿因子(RF), 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)、抗类风湿关节炎 33 抗体(anti-RA33), 采用流式细胞术结合激光散射技术检测中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR); 分析两组上述免疫学指标的水平差异。运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算相应的 ROC 曲线下面积(AUC), 分析各指标单独与联合检测对 RA 的诊断效能。**结果** RA 组的 RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 水平均显著高于对照组[RF(U/L):  $25.50 \pm 3.30$  比  $20.34 \pm 2.24$ ; anti-CCP(kU/L):  $9.41 \pm 5.50$  比  $6.41 \pm 4.27$ ; NLR:  $4.61 \pm 1.40$  比  $1.84 \pm 0.63$ ; anti-RA33(kU/L):  $8.41 \pm 6.63$  比  $7.68 \pm 6.40$ ; 均  $P < 0.05$ ]。RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 联合检测诊断 RA 的 AUC 显著高于各指标单独检测(0.973 比 0.611、0.819、0.875、0.832, 均  $P < 0.05$ ); 联合检测诊断 RA 的敏感度显著高于 RF 和 anti-CCP 单独检测(93.33% 比 70.00%、76.67%, 均  $P < 0.05$ ), 但与 NLR、anti-RA33 比较差异均无统计学意义(93.33% 比 90.00%、95.83%, 均  $P > 0.05$ ); 联合检测的诊断特异度和准确度均显著高于各指标单独检测(特异度: 95.00% 比 73.33%、83.33%、80.00%、61.67%; 准确度: 93.89% 比 71.11%、78.89%、86.67%、84.44%; 均  $P < 0.05$ )。**结论** RF、anti-CCP、NLR 及 anti-RA33 联合检测能显著提高 RA 的诊断敏感度和特异度, 可优化 RA 的早期诊断流程, 为临床决策提供更准确的依据。

**【关键词】** 类风湿关节炎; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗类风湿关节炎 33 抗体

## Combined testing of immunological indicators in diagnosis of rheumatoid arthritis

Luo Jing. Department of Clinical Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital Guizhou Hospital, Guizhou 550000, Guiyang, China

Corresponding author: Luo Jing, Email: wangduan64582340@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the application of combined detection of immunological indicators in diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The 120 cases of RA patients admitted to Beijing Jishuitan Hospital Guizhou Hospital from July 2023 to July 2024 were selected as research objects and included in RA group, and 60 healthy objects with physical examination were selected as control group. The level of rheumatoid factor (RF) was detected by immunoturbidimetry in all subjects, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) and anti-rheumatoid arthritis 33 antibody (anti-RA33), and flow cytometry combined with laser scattering technique was used to detect neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). The differences of the above immunological indexes between two groups were analyzed. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated. The diagnostic efficacy of each index for RA was analyzed. **Results** The levels of RF, anti-CCP, NLR and anti-RA33 in RA group were significantly higher than those in control group [RF (U/L):  $25.50 \pm 3.30$  vs.  $20.34 \pm 2.24$ ; anti-CCP (kU/L):  $9.41 \pm 5.50$  vs.  $6.41 \pm 4.27$ ; NLR:  $4.61 \pm 1.40$  vs.  $1.84 \pm 0.63$ ; anti-RA33 (kU/L):  $8.41 \pm 6.63$  vs.  $7.68 \pm 6.40$ ; all  $P < 0.05$ ]. The AUC of combined detection of RF, anti-CCP, NLR and anti-RA33 in diagnosis of RA was significantly higher than those of single detection (0.973 vs. 0.611, 0.819, 0.875, 0.832, all  $P < 0.05$ ). The sensitivity of combined detection was significantly higher than those of RF and anti-CCP alone (93.33% vs. 70.00%, 76.67%, both  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference compared with NLR and anti-RA33 (93.33% vs. 90.00%, 95.83%, both  $P > 0.05$ ). The diagnostic specificity and accuracy of combined detection were significantly higher than those of indicators detected alone (specificity: 95.00% vs. 73.33%, 83.33%, 80.00%, 61.67%; accuracy: 93.89% vs. 71.11%, 78.89%, 86.67%, 84.44%; all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of RF, anti-CCP,

NLR and anti-RA33 could significantly improve the diagnostic sensitivity and specificity of RA, optimize the early diagnosis process of RA, and provide more accurate basis for clinical decision-making.

**【Key words】** Rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor; Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; Anti-rheumatoid arthritis 33 antibody

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的慢性免疫系统疾病, 主要影响关节, 也可影响人体其他系统 (如皮肤、眼睛、肺、心脏、血管)。RA 是一种自身免疫性疾病, 即人体免疫系统错误攻击自身组织 (如关节滑膜), 导致慢性炎症、关节畸形和最终的关节破坏<sup>[1]</sup>。RA 患者的关节功能丧失会导致生活质量严重下降, 使日常活动 (如行走、穿衣、进食等) 变得困难。RA 的早期诊断和干预对防止不可逆的关节损伤、降低致残风险、改善长期预后至关重要<sup>[2]</sup>。然而, RA 的早期症状往往不典型, 多表现为轻度关节疼痛、僵硬等, 容易与其他类型的关节炎或软组织疾病混淆。

近年来, RA 诊断的误诊、漏诊事件频发, 传统的诊断标志物 [如类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)] 虽然广泛应用于临床, 但特异度不高, 多种其他疾病 (如干燥综合征、系统性红斑狼疮) 患者也可能出现 RF 阳性, 导致误诊或漏诊<sup>[3]</sup>。近年来, 抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)、抗类风湿关节炎 33 抗体 (anti-rheumatoid arthritis 33 antibody, anti-RA33)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 等免疫学指标在 RA 诊断中受到广泛关注<sup>[4]</sup>。与传统的诊断方法相比, 免疫学指标 (如 anti-CCP) 在 RA 早期阶段即可检测到, 且与疾病的特异性破坏有关, 可作为 RA 早期诊断的重要工具。anti-CCP 和 anti-RA33 对 RA 的诊断特异度较高, 能有效区分 RA 与其他类型关节炎, 有助于减少误诊<sup>[5]</sup>。NLR 等指标不仅可以帮助诊断, 还能反映机体的炎症状态, 评估疾病活动性, 为临床治疗决策提供支持。本研究通过对患者进行免疫学指标联合检测, 旨在更早、更准确地识别 RA 患者, 减少漏诊和误诊, 为及时干预和个体化治疗提供依据, 从而改善长期预后, 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 2023 年 7 月—2024 年 7 月在本院确诊为 RA 的 120 例患者作为研究对象, 纳入 RA 组; 另外选择本院同期 60 例健康体检者纳入对照组。

**1.1.1 纳入标准** ① 符合 2010 年合美国风湿病学

会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 RA 分类标准<sup>[6]</sup>; ② 临床资料完整, 能够提供完整的病史、体格检查及实验室检查结果; ③ 患者或家属已知晓本研究内容, 并签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准** ① 存在肝、肾功能障碍; ② 合并其他自身免疫性疾病, 如干燥综合征、系统性硬化症等; ③ 存在内分泌、血液系统及严重感染性疾病, 如结核、活动性肝炎等; ④ 正在接受免疫抑制治疗 (如糖皮质激素等) 且未停药者。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院伦理委员会审批 (审批号: LW2025041601)。

**1.2 仪器与试剂** 日立 7600 全自动生化分析仪 (日立高新技术公司), PHOMO 全自动酶联免疫分析仪 (郑州安图生物工程股份有限公司), BC-6800 血细胞分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); RF 检测试剂盒 (宁波瑞源生物技术有限公司), anti-CCP 检测试剂盒 [酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA; 江莱生物科技有限公司)]; anti-RA33 检测试剂盒 (ELISA; 美国 AFG 公司)。

**1.3 研究方法** 所有入选者在研究期间保持正常饮食, 但在检测前须遵循以下要求: 患者需在晚餐后禁食至少 8 h, 确保次日早晨空腹状态下进行血样采集。次日早晨, 由专业护士从患者肘静脉采集 2 mL 静脉血。采集后的血样立即进行处理或存放于适当条件下以备后续检测。采集的静脉血样本在室温下静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清并进行免疫学指标检测。采用全自动生化分析仪, 通过免疫透射比浊法检测 RF, 阳性阈值设定为 > 20 kU/L。使用全自动酶联免疫分析仪, 采用 ELISA) 检测 anti-CCP 和 anti-RA33, anti-CCP 阳性标准为 > 25 kU/L。使用血细胞分析仪检测血细胞计数指标, 计算 NLR。

**1.4 观察指标** ① 比较两组受检者 RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 水平及阳性率, 评估患者的免疫状态, 诊断 RA; ② 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), 考察 RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 单独与联合检测诊断 RA 的敏感度与特异度。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 25.0 统计软件对所得数据进行分析,记录患者的基本特征(如年龄、性别、病程等)、临床表现及实验室检测结果,比较两组受检者各项指标水平差异。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )形式表达,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)形式表达,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般资料** RA 组与对照组的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),有可比性。见表 1。

表 1 RA 组与对照组的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数( $\bar{x} \pm s$ )
RA 组	120	35	85	25 ~ 75	45.80 ± 12.30
对照组	60	16	44	25 ~ 72	48.34 ± 8.50
$\chi^2/t$ 值		0.123		1.436	
<i>P</i> 值		0.726		0.151	

注:RA 为类风湿关节炎

**2.2 两组免疫学指标水平比较** RA 组的 RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 RA 组与对照组的免疫学指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	NLR	anti-CCP(kU/L)
对照组	60	1.84 ± 0.63	6.41 ± 4.27
RA 组	120	4.61 ± 1.40	9.41 ± 5.50
<i>t</i> 值		14.590	7.260
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

组别	例数(例)	RF(U/L)	anti-RA33(kU/L)
对照组	60	20.34 ± 2.24	7.68 ± 6.40
RA 组	120	25.50 ± 3.30	10.41 ± 6.63
<i>t</i> 值		-3.435	-3.910
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

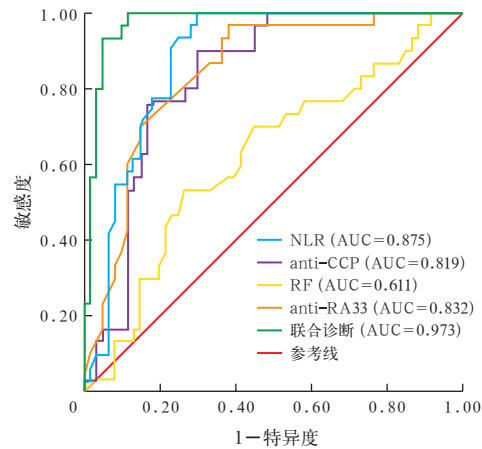
注:RA 为类风湿关节炎,NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,anti-CCP 为抗环瓜氨酸肽抗体,RF 为类风湿因子,anti-RA33 为抗类风湿关节炎 33 抗体

**2.3 RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 单独与联合检测对 RA 的诊断效能** ROC 曲线分析结果显示,RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 联合检测诊断 RA 的 AUC 为 0.973 [95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.942 ~ 1.000],显著高于各指标单独检测(均  $P < 0.05$ );联合检测诊断 RA 的敏感度显著高于 RF 和 anti-CCP 单独检测(均  $P < 0.05$ ),但与 NLR、anti-RA33 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );联合检测的诊断特异度和准确度均显著高于各指标单独检测(均  $P < 0.05$ )。见表 3,图 1。

表 3 不同免疫学指标单独与联合检测对 RA 的诊断效能

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	AUC	95%CI	<i>P</i> 值
RF	70.00	73.33	71.11	0.611	0.488 ~ 0.735	0.086
anti-CCP	76.67	83.33	78.89	0.819	0.733 ~ 0.906	< 0.001
NLR	90.00	80.00	86.67	0.875	0.803 ~ 0.946	< 0.001
anti-RA33	95.83	61.67	84.44	0.832	0.746 ~ 0.917	< 0.001
联合检测	93.33	95.00	93.89	0.973	0.942 ~ 1.000	< 0.001

注:RA 为类风湿关节炎,RF 为类风湿因子,anti-CCP 为抗环瓜氨酸肽抗体,NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,anti-RA33 为抗类风湿关节炎 33 抗体,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间



注:RA 为类风湿关节炎,NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,anti-CCP 为抗环瓜氨酸肽抗体,RF 为类风湿因子,anti-RA33 为抗类风湿关节炎 33 抗体,ROC 曲线为受试者工作特征曲线,AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 不同免疫学指标单独与联合检测诊断 RA 的 ROC 曲线

**3 讨论**

RA 的发病机制涉及多种免疫细胞、炎症因子与基因易感性因素的相互作用,导致免疫系统对自身组织的攻击和持续性炎症反应<sup>[7]</sup>。RA 可触发异常免疫反应,这种反应最初可能发生在关节滑膜中,形成自发性的自身抗体(如 RF 和 anti-CCP)。这些抗体与自身抗原结合形成免疫复合物,从而激活补体系统,进一步引发滑膜细胞和免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞)的活化<sup>[8]</sup>。滑膜炎是 RA 的主要病理特征之一,在滑膜组织中,持续性炎症反应导致滑膜细胞增生和新生血管形成,最终形成“胼胝样组织”,进而破坏关节软骨和骨组织,引起关节畸形甚至致残<sup>[9-10]</sup>。

NLR 是评估炎症的重要指标之一,较高的 NLR 水平通常提示体内存在较强的炎症反应。如在 RA 患者中,NLR 水平的升高往往与疾病活动性增加和炎症反应增强有关<sup>[11]</sup>。本研究中 NLR 对 RA 的诊断敏感度为 90.00%,特异度为 86.67%,AUC 为 0.875

(95%CI 为 0.803 ~ 0.946,  $P < 0.01$ ), 显著优于 RF, 表明 NLR 不仅对早期 RA (特别是炎症活动性较高的患者) 具有较高的诊断效能, 而且对区分 RA 与其他类型关节炎也具有较高的价值。RF 作为 RA 最早期使用的诊断标志物之一, 具有一定的敏感度和特异度<sup>[12]</sup>。在本研究中, RF 的敏感度为 70.00%, 特异度为 73.33%, 这与既往研究结果基本一致。然而 RF 的局限性在于它不仅 RA 患者中呈阳性, 还可能在其他风湿相关疾病或感染性疾病患者中出现阳性反应, 从而影响其特异性。相比之下, anti-CCP 因较高的特异性被认为是 RA 诊断的“金标准”之一。本研究中, anti-CCP 诊断 RA 的敏感度为 76.67%, 特异度为 83.33%, AUC 达到 0.819 (95%CI 为 0.733 ~ 0.906,  $P < 0.01$ ), 显著优于 RF, 表明 anti-CCP 不仅对早期 RA 具有较高的诊断效能, 而且对区分 RA 与其他类型关节炎也具有较高的价值。anti-RA33 是一种较新的自身抗体标志物, 近年来在 RA 研究中逐渐受到关注<sup>[13]</sup>。在本研究中, anti-RA33 诊断 RA 的敏感度为 95.83%, 特异度为 61.67%, AUC 为 0.832 (95%CI 为 0.746 ~ 0.917,  $P < 0.01$ )。这表明 anti-RA33 在 RA 的早期诊断中具有较高的应用价值, 特别是在与其他自身免疫性疾病的鉴别诊断中, anti-RA33 具有一定的特异性。

本研究还探讨了 RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 联合检测诊断 RA 的效能。结果显示, 各指标联合检测诊断 RA 的敏感度为 93.33%, 特异度为 95.00%, AUC 为 0.973 (95%CI 为 0.942 ~ 1.000,  $P < 0.01$ )。表明多指标联合应用能够显著提高 RA 诊断的准确度, 尤其是在早期诊断和鉴别诊断中, 这种联合策略能够最大限度地减少漏诊和误诊<sup>[14]</sup>。

综上所述, RF、anti-CCP、NLR、anti-RA33 在 RA 的诊断中各具特色, 联合应用能够显著提高诊断的敏感度和特异度, 优化 RA 的早期诊断流程, 为临床决策提供更加准确的依据。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 1 叶彩霞, 翟承荟. 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 [J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (4): 416-419. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.020.
- 2 向子叶. 免疫学检验联合检测对诊断类风湿关节炎的临床价值 [J]. 中外医疗, 2020, 39 (31): 193-195. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2020.31.193.
- 3 尚碧月, 姜泉, 夏聪敏, 等. 类风湿关节炎合并肺间质病变小鼠模型复制与评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30 (6): 959-963.
- 4 巩勋, 姜泉, 韩曼, 等. 类风湿关节炎患者临床诊断相关特征研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28 (5): 10-13, 17. DOI: CNKI:SUN:ZGZG.0.2020-05-003
- 5 陈永, 邱富娟, 肖长虹. 类风湿性关节炎患者血浆腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 水平升高并与疾病活动度呈正相关 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36 (5): 438-443. DOI: CNKI:SUN:XBFM.0.2020-05-010
- 6 ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69 (9): 1580-1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
- 7 WALLACE Z S, NADEN R P, CHARI S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72 (1): 7-19. DOI: 10.1002/art.41120.
- 8 姜小帆, 李娟娥, 雷鹏, 等. 类风湿关节炎痰湿证素量化诊断标准的探索性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (1): 392-395. DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2020-01-105.
- 9 苏显都, 林明利, 符步远, 等. 类风湿关节炎患者外周单核细胞 miR-24、miR-132 表达及临床意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36 (1): 90-93. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.01.017.
- 10 钟凯, 周维彬, 罗林, 等. MRI 在类风湿性关节炎诊断中的临床应用价值分析 [J]. 医学影像学杂志, 2020, 30 (1): 112-115. DOI: CNKI:SUN:XYXZ.0.2020-01-032
- 11 钟剑, 葛柯楠, 王宇, 等. 血清淀粉样蛋白 A、IgA 及血常规指标在类风湿关节炎诊疗中的临床应用 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17 (7): 984-986. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.035.
- 12 罗玲, 李慧妍, 林海雄. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子、C-反应蛋白、红细胞沉降率在类风湿性关节炎中的临床应用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29 (23): 2882-2884. DOI: CNKI:SUN:ZWJZ.0.2019-23-023
- 13 徐士荣, 徐骏, 徐红珍, 等. RF、抗 CCP 抗体、抗 AKA 及 CRP 联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17 (2): 199-201. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.016.
- 14 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. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201906012.

(收稿日期: 2025-01-11)

(本文编辑: 邵文)