

类风湿关节炎患者外周血抗 CCP 抗体和免疫球蛋白检测的临床意义

张 军

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液内科细胞室 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 评价类风湿关节炎(rheumatoid arthritis ,RA) 患者外周血抗环瓜氨酸(cyclin citrullinated peptide ,CCP) 抗体、类风湿因子(rheumatoid factor ,RF) 、免疫球蛋白(IgM、IgA 和 IgG) 水平在类风湿关节炎诊断中的作用。方法: 收集 97 例 RA 患者外周血(活动期 56 例 静止期 41 例) 及健康体检者 50 例外周血 ,评估 RA 患者关节疾病活动评分(disease activity score in 28 joints ,DAS28) 指标数值 ,采用 ELISA 方法检测抗 CCP 抗体 ,免疫比浊法检测 RF 和三种免疫球蛋白水平。结果: 活动期 RA 患者外周血 RF、IgM 和 IgG 的水平高于静止期 RA 患者和健康对照组($P<0.05$) ,差异有统计学意义; 静止期 RA 患者除类风湿因子高于健康对照组外($P<0.05$) ,IgM、IgA 和 IgG 的水平均无统计学差异($P>0.05$) 。按抗 CCP 抗体和 RF 检测结果对 RA 患者进行分类后比较 ,CCP+RF+组 IgG、IgM 和 DAS28 水平最高 ,CCP+RF-组次之 ,其他两组间无统计学差异。结论: 抗 CCP 抗体、IgG 和 IgM 与 RA 患者病情活动度相关 ,抗 CCP 抗体阳性具有更加严重的致病性 ,联合检测可为临床提供个性化治疗的实验室依据。

【关键词】抗 CCP 抗体; 免疫球蛋白; 类风湿关节炎; 类风湿因子

【中图分类号】R 593.22 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.05.016

Diagnostic implications of peripheral blood anti-CCP antibody and immunoglobulin levels for rheumatoid arthritis

ZHANG Jun

Department of Hematology ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To investigate the implications of determining the levels of peripheral blood anti-cyclin citrullinated peptide(anti-CCP) antibody , rheumatoid factor and IgM ,IgG and IgA for diagnosis of rheumatoid arthritis(RA) .**Methods:** Peripheral blood was obtained from 97 patients with RA including 56 of active RA and 41 of inactive RA ,and another 50 healthy subjects undergoing physical examination as controls.Disease Activity Score (DAS28) was used to quantitatively measure the disease activity ,ELISA to determine the serum anti-CCP antibody concentration ,and immunoturbidimetric assay was performed to measure RF and IgM ,IgG and IgA levels.The clinical data on the patients were also collected.**Results:** RA patients in active disease had higher concentration of peripheral blood anti-CCP antibody as well as higher IgM and IgG levels than in inactive RA and in healthy controls ($P<0.05$) ,whereas IgM ,IgG and IgA levels were not significantly different in RA patients in inactive stage($P>0.05$) except for higher RF levels than the controls($P<0.05$) .By the results of anti-CCP antibody and RF ,the levels of IgG ,IgM and DAS28 scoring were highest in CCP+RF+ group ,followed by CCP+RF-group.No difference was found in another two groups.**Conclusion:** Levels of serum anti-CCP antibody ,IgM and IgG are positively correlated with RA activity ,and positive CCP antibody may indicate serious RA for patients.Importantly ,integrated measurement of anti-CCP and immunoglobulin levels may provide laboratory evidence for RA patients on individualized therapy regimen.

【Key words】 anti-CCP antibody; immunoglobulin; rheumatoid arthritis; rheumatoid factor

类风湿关节炎(RA) 病因未明 ,以累及周围关节组织为主要特征 ,被认为是由自身抗原引起的自身免疫性疾病 ,可能与感染因子和遗传倾向相关^[1] ,自身抗原研究较多 ,但均未得到证实。抗 CCP 抗体

具有早期诊断 RA 的价值 ,然而其阳性率较低 ,难以做到早诊断早治疗。目前临床尚缺乏根治及预防本病的有效措施 ,缺少个性化治疗方案 ,临床药物治疗副作用较大 ,本研究以抗 CCP 抗体和 RF 为分类指

收稿日期: 2016-04-20

作者简介: 张 军(1980-) 男 ,主管检验师 (电话) 15955388639 (电子信箱) 544372683@ qq.com.

标 探讨两种抗体不同检测结果指示的患者临床各项检测指标差异。

1 资料和方法

1.1 研究对象 收集皖南医学院弋矶山医院住院和门诊 97 例 RA 患者,其中活动期 RA 患者 56 例,男性 18 例,女性 38 例,年龄 23~68 岁,平均(52.6±6.42)岁;静止期 RA 患者 41 例,男性 11 例,女性 30 例,年龄 24~67 岁,平均(48.6±6.49)岁;对照组为 50 例本院正常健康体检者,肝肾功能正常,无器质性病变,性别、年龄与疾病组相匹配。RA 患者活动度判断依据关节肿胀、关节压痛、晨僵、血沉、C 反应蛋白(CRP)等实验室指标。RA 诊断具体参照 2010 年 ACR/EULAR 关于 RA 新分类标准,均由有资质的临床医师负责诊断。

1.2 方法 抗 CCP 抗体的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由新科生物提供,操作步骤严格按照说明书进行,应用 Bio-RAD 酶标仪测量,主波长为 450 nm,副波长为 630 nm,检测吸光度值(A 值)并将其在标准曲线下换算成浓度值。类风湿因子、免疫球蛋白(IgM、IgA 和 IgG)、C-反应蛋白(CRP)等血清学指标采用免疫比浊法检测,检测平

台为日立 7600 全自动生化分析仪。

类风湿关节炎活动度的评估采用 C-反应蛋白(CRP)式 DAS28 指数,DAS28 的计算公式为: $DAS28 = [0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.36 \times \ln(CRP+1)] \times 1.10 + 1.15$,其中,SJC 关节被动活动时的肿胀数,28 表示双侧膝关节、肩关节、肘关节、近端指间关节、掌指腕关节总数,TJC28 表示上述 28 个关节的触痛数,指数范围为 0~10。

1.3 统计学方法 由于部分指标原始数据不符合正态分布标准,依据数据形态进行 $\sqrt{x+1}$ 转换,按正态分布统计方法处理转换后的数据。原始数据计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)/M(Q)表示。各组间均数比较采用单因素方差分析或 t 检验,多重比较采用 q 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象 CRP、ESR 及 RA 患者 DAS28 结果 CRP、ESR 和 DAS28 在 3 组研究对象间的比较详见表 1,活动期 RA 患者组外周血 CRP、ESR 和 DAS28 的水平均高于静止期 RA 患者组(P<0.05),健康对照组在 3 组中最低(P<0.05)。

表 1 3 组研究对象 ESR、CRP 和 DAS28 水平比较

组别	CRP ¹ /(mg/L)	ESR ¹ /(cm/h)	CRP ² /(mg/L)	ESR ² /(cm/h)	DAS28
静止期 RA(41 例)	19.3 ^a (13.6 ^b)	25.6(16.2)	4.3±1.6 [*]	5.5±1.8 [*]	2.9±1.7
活动期 RA(56 例)	34.8(21.1)	38.5(22.7)	6.2±2.4 [△]	6.5±1.9 [△]	6.9±2.8 [△]
健康对照(50 例)	6.8(3.7)	2.2(1.3)	1.9±0.9	1.4±0.8	
F/tA ² 值	13.8	17.4	76.7	149.3	3.9
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

1 表示原始数据 2 表示经 $\sqrt{x+1}$ 转换后每组均值 a 表示中位数 b 表示四分位数间距; △表示与静止期相比 P<0.01,★表示与健康对照相比 P<0.05。

2.2 研究对象血清抗 RF 和三种免疫球蛋白的水平 本研究检测了 41 例静止期、56 例活动期 RA 患者和 50 例健康体检者外周血 RF 和三种免疫球蛋白的浓度(见表 2)。为了便于比较,我们将表 2 中的数据进行 $\sqrt{x+1}$ 转换(见表 3)。活动期 RA 患者血

清中 RF、IgG 和 IgM 的浓度高于静止期 RA 患者和健康体检组,差异有统计学意义(P<0.05);静止期 RA 患者血清中 RF 的水平高于健康体检者,差异有统计学意义(P<0.05),IgA 在 3 组间无统计学差异(P>0.05)。

表 2 3 组研究对象血清 RF 和三种免疫球蛋白水平比较

组别	RF-IgM/(IU/mL)	IgG/(mg/dL)	IgM/(mg/dL)	IgA/(mg/dL)
静止期 RA(41 例)	52.7 ^a (99.7 ^b)	1038.5(810.5)	219.3(96.4)	362.7(107.2)
活动期 RA(56 例)	127.4(134.8)	1347.1(1043.8)	323.4(109.5)	356.2(142.4)
健康对照(50 例)	5.2(4.7)	1144.7(565.3)	220.8(106.1)	334.1(91.9)
χ ² 值	28.5	9.5	2.5	3.9
P 值	0.00	0.01	0.28	0.16

a 表示中位数 b 表示四分位数间距。

表3 3组研究对象血清 RF 和三种免疫球蛋白转换后水平比较

组别	RF-IgM	IgG	IgM	IgA
静止期 RA(41 例)	8.42±3.04 [△]	37.63±16.05	16.27±7.57	19.75±7.27
活动期 RA(56 例)	15.84±6.67 [△]	47.38±17.97*	23.78±10.45 [△]	18.74±8.98
健康对照(50 例)	2.17±1.21	35.92±16.87	14.07±7.34	17.97±7.94
F 值	123.8	3.1	18.6	0.5
P 值	0.000	0.048	0.000	0.586

△表示与静止期相比 P<0.01 ,★表示与健康对照相比 P<0.05。

2.3 抗 CCP 抗体和 RF 分类比较 本研究进一步将 97 例 RA 患者按照抗 CCP 抗体和 RF 阳性情况分为四组 ,分别比较四组患者三种免疫球蛋白、CRP 和 DAS28 分数水平的差异 ,结果见表 4 ,其中 ,四组

IgG、IgM 和 CRP 指标均高于健康对照组; 四组间比较 ,CCP+RF+组 IgG、IgM 和 DAS28 水平最高 ,其他指标无显著差异 ,CCP+RF-组 IgG、IgM 和 DAS28 高于其他两组 ,其余各组相应指标比较无显著差异。

表4 不同阳性组抗 CCP 抗体和 RF 血清学指标转换后比较

组别	n	IgG	IgM	IgA	CRP	DAS28
CCP+RF+	42	47.73±14.55 [△]	26.27±9.75 [△]	17.74±7.29	4.1±1.7 [△]	7.0±2.8 [△]
CCP+RF-	18	40.06±16.37*	22.78±10.66 [△]	19.48±8.73	3.8±2.0 [△]	5.3±2.9*
CCP-RF+	29	34.38±15.69	15.70±7.43	18.47±7.49	3.9±1.4 [△]	3.4±1.7
CCP-RF-	8	32.42±13.68	15.35±7.81	17.32±7.14	3.7±1.9 [△]	2.2±1.4
健康对照	50	35.92±16.87	14.07±7.34	17.97±7.94	1.9±0.9	
F 值		4.66	13.99	0.21	16.32	16.76
P 值		0.001	0.000	0.937	0.000	0.000

△表示与健康对照相比 P<0.01 ,★表示与健康对照相比 P<0.05。

3 讨论

类风湿关节炎(RA) 主要表现为关节滑膜增生、肿胀、疼痛以及中性粒细胞浸润 ,关节骨和软骨的侵蚀和破坏反复发作后功能丧失^[2]。RA 的发病机制仍未得到阐明 ,目前认为细胞免疫和体液免疫共同参与了 RA 的发病 ,CD4+T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞浸润关节滑膜相互聚集形成生发中心 ,其中 ,中性粒细胞在活动性 RA 患者滑膜浸润细胞中的比例可高达 90% ,中性粒细胞和其他免疫细胞及分子间的相互作用是驱使和控制自身免疫炎症反应过程的关键 ,免疫复合物在中性粒细胞浸润和活化过程中发挥着不可替代的作用^[3-4]。RA 诊断常用的血清学指标主要有抗 CCP 抗体、RF、血沉和 CRP ,抗 CCP 抗体是较好的早期诊断指标 ,也是鉴别类风湿患者是否易发展为侵蚀性骨损伤的灵敏指标。体液免疫的紊乱是导致类风湿关节炎发病的重要环节 ,外周免疫球蛋白水平测定有助于判断体液免疫状态 ,多个文献报道 ,RA 患者常常出现血清免疫球蛋白的异常 ,本研究以此为基点重点探讨 RA 患者免疫球蛋白水平的变化。

近年来相关研究表明 ,血清免疫球蛋白水平升高的幅度与疾病病程和严重程度相关^[5-6]。活动期 RA 患者 IgG、IgM 和 IgA 水平高于静止期 ,早期 RA 患者的 IgG 和 IgA 水平显著高于静止期 RA 患者 ,

并且 IgG 和 IgA 水平与病情活动度呈正相关^[7-9]。我们的结果表明 ,活动期 RA 患者免疫球蛋白的含量较正常人显著升高 ,不同种类免疫球蛋白表现不同 ,且经治疗后未发现明显变化 ,这可能与病程长短以及采取的治疗方案的差异相关。动态观察血清或关节引流液中免疫球蛋白含量的变化 ,有助于分析疾病的进展情况。

抗 CCP 抗体具有早期诊断 RA 的价值 ,且诊断效能显著优于类风湿因子等其他实验室诊断常用的指标^[10]。研究显示 ,抗 CCP 抗体阳性 RA 患者和抗 CCP 阴性 RA 患者的遗传特征和临床表现均有所不同^[11-12] ,我们将 RA 患者按照抗 CCP 抗体和 RF 阳性情况分为四组 ,分别比较四组患者间三种免疫球蛋白、CRP 和 DAS28 分数水平的差异 ,结果显示 ,CCP+RF+组 IgG、IgM 和 DAS28 水平最高 ,IgA 和 CRP 无显著差异; CCP+RF-组 IgG、IgM 和 DAS28 高于其他两组 ,其余各组相应指标无显著差异; 抗 CCP 抗体和 RF 同时阳性 RA 患者的免疫球蛋白 (IgG、IgM) 水平显著高于抗 CCP 抗体阴性 RA 患者 ,表明抗 CCP 抗体阳性 RA 患者和抗 CCP 抗体阴性 RA 患者发病机制可能存在差别 ,抗 CCP 抗体阳性 RA 患者致病性 B 淋巴细胞异常活化活性更高。

总之 ,我们的研究表明 ,免疫球蛋白检测在类风湿关节炎患者体液免疫状态的评价中具有重要意

义抗 CCP 抗体、IgG 和 IgM 与 RA 患者病情活动度相关,抗 CCP 抗体阳性具有更加严重的致病性,临床应重视免疫球蛋白水平在评价 RA 患者病情活动度方面的价值,联合检测可为临床个性化治疗提供实验室依据。

【参考文献】

- [1] LARS KLARESKOG ,LEONID PADYUKOV ,JOHNNY LOREN TZEN *et al.*Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis [J]. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006 2(8) : 425-433.
- [2] IAIN B.MCINNES ,GEORG SCHETT.The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J].*The New England Journal of Medicine* 2011 365 (23) : 2205-2219.
- [3] USLU AU ,KÜCÜK A ,SAHIN A ,*et al.*Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases* , 2015 18(7) : 731-735.
- [4] TROUW LA ,HUIZINGA TW ,TOES RE.Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens-common principles [J]. *Ann Rheum Dis* 2013 72(suppl 2) : 132-136.
- [5] YE Y ,LI SL ,XIE M *et al.*Judging disease activity in rheumatoid arthritis by serum free kappa and lambda light chain levels [J]. *Kaohsiung J Med Sci* 2013 29(10) : 547-553.
- [6] GOTTENBERG JE ,MICELI-RICHARD C ,DUCOT B *et al.*Markers of B lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ES-POIR cohort [J]. *Arthritis Res Ther* 2009 11(4) : 114-116.
- [7] 徐勇,傅松雄,徐友红.风湿三项和免疫球蛋白检测对 RA 患者诊断中的作用[J].*放射免疫学杂志* 2011 24(1) : 84-85.
- [8] 李德红,李勇,居军,等.类风湿关节炎合并感染患者血清免疫球蛋白和不提检测的意义[J].*医学综述* 2012 18(21) : 364-367.
- [9] 张剑,解沾,张铁翼.散射免疫比浊法检测类风湿性关节炎患者血清 CRP 和免疫球蛋白研究[J].*中外医疗* 2008 25(1) : 130-131.
- [10] NAM JL ,HUNT L ,HENSOR EM *et al.*Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms—a cohort study [J]. *Ann Rheum Dis* 2016 75(8) : 1452-1456.
- [11] VIATTE S ,MASSEY J ,BOWES J *et al.*Replication of genetic loci outside the HLA conferring susceptibility to anti-CCP negative rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol* 2016 [Epub ahead of print].
- [12] MOCELIN V ,NISHIHARA RM ,UTIYAMA SR *et al.*Anti-CCP Antibodies and Rheumatological Findings in Brazilian Patients with Crohn's Disease [J]. *Digestion* 2015 91(4) : 303-306.
- [8] CHEN WR ,TIAN F ,CHEN YD *et al.*Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol* 2015 208: 109-114.
- [9] LEE CH ,TAI BC ,LOW AF *et al.*Angiographic no-reflow and six-month mortality in elderly (≥75 years old) Asian patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A single center experience from 1998 to 2007 [J]. *Acute Card Care* 2010 12 (2) : 63-69.
- [10] NDREPEPA G ,TIROCH K ,FUSARO M *et al.*5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol* 2010 55(21) : 2383-2389.
- [11] ZHOU SS ,TIAN F ,CHEN YD *et al.*Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *J Geriatr Cardiol* 2015 12(2) : 135-142.
- [12] 黄宇翔,魏芝宝,姚超永.术前强化瑞舒伐他汀钙治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者介入术后的临床观察 [J].*血栓与止血学* 2014 20(6) : 301-304.
- [13] 刘长青,刘晓坤,张琦,等.围术期强化瑞舒伐他汀钙治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死介入术后的影响 [J].*中国临床研究* , 2015 28(11) : 1439-1442.
- [14] 王锦纹,陈韵岱,王长华,等.尿酸与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 后冠状动脉血流相关性的研究 [J].*中华医学杂志* , 2012 92(44) : 3100-3103.
- [15] NOHARA R ,DAIDA H ,HATA M *et al.*Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study [J]. *Circ J* 2012 76(1) : 221-229.
- [16] XILIFU D ,ABUDULA A ,REHEMU N *et al.*Effect of rosuvastatin on hyperuricemic rats and the protective effect on endothelial dysfunction [J]. *Exp Ther Med* 2014 8(6) : 1683-1688.

(上接第 459 页)