

抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿关节炎临床应用

曾惠琼, 黄建嫦, 周敏, 卢小平, 黄新民, 何伟珍, 尹志华, 叶志中

(广东医学院附属深圳福田医院香蜜湖风湿病分院, 广东医学院风湿病研究所, 深圳 518040)

摘要 目的 探讨第2代外周血抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA2)在类风湿关节炎(RA)诊断及病情活动判断中的临床意义。方法 应用回顾性分析方法,通过酶联免疫吸附法定量检测95例RA患者ACPA2,检测C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、血小板(PLT),记录DAS28分值。结果 95例患者ACPA2阳性者88例(92.6%);ACPA2滴度与DAS28、CRP、ESR、PLT值等病情评估值呈正相关。结论 ACPA2对早期RA即具有高度特异性,并与RA疾病活动度呈正相关。ACPA2可以作为RA诊断及病情预测指标。

关键词 抗环瓜氨酸肽抗体;类风湿关节炎;疾病活动度

中图分类号 R593.22 **文献标识码** B **文章编号** 1004-0781(2015)08增-0038-03

抗环瓜氨酸肽抗体(anticyclic citrullinated peptide antibodies, ACPA2)是一种抗原决定簇,它存在于类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者抗丝集蛋白相关抗体中。它在RA患者的诊断中有较高的特异度,且对RA患者骨质侵蚀及无关节症状的个体未来是否发生类风湿关节炎具有一定的预测价值^[1,2]。笔者在本研究拟通过使用ACPA2在检测RA患者的特异性、敏感性、与疾病活动相关等临床意义,为了解RA的疾病诊治、疗效提供参考实验依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者来源:2011年5月—2013年5月在香蜜湖医院风湿科住院的RA患者95例,该组患者均符合2009年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)和美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/1987年ACR^[3]的RA分类标准。其中男28例,女67例。年龄38~63岁,中位年龄42岁。分别记录入院时每例患者的年龄、疾病病程、关节肿胀个数、关节压痛个数、关节畸形情况、性别、血常规、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗CCP抗体。

1.2 方法 RF应用免疫速率散射比浊法进行检测,试剂由美国贝克曼公司提供,以RF > 20 U · mL⁻¹为阳性。抗CCP抗体(抗CCP第2代抗体)、采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno-sorbent assay, ELISA)法,试剂由德国欧蒙公司提供,定量检测抗CCP抗体 > 0.270D判为阳性。

1.3 评估病情方法 本研究采用经典的DAS28进行病情活动度评估,检查患者肘关节等共28个, $DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{压痛关节数}} + 0.065 * \sqrt{\text{肿胀关节数}} + 0.70 * \ln_3(\text{ESR}) + 0.014 * \text{VAS}$, 分值评估标准: DAS28 > 5.1 评为病情高度活动;

DAS28 < 3.2 评为病情低度活动; DAS28 < 2.6 评为病情缓解。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0版统计学软件进行统计分析,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用t检验,以P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACPA2在RA患者检测结果 95例RA患者该抗体单独阳性者88例(92.6%)。滴度在正常值 ≤ 3倍者占53例(60.3%),滴度在正常值3倍以上者占35例(39.8%)。而RF单独阳性者65例(68.4%)。早期RA患者的ACPA2阳性率(19/25)与RF阳性率(8/25)差异有统计学意义(P < 0.05)。

2.2 ACPA2与炎症指标关系 抗CCP抗体阳性者与DAS28评分(高)、骨质侵蚀、晨僵时间、RF值、CRP、血小板(platelet, PLT)数量和阴性组差异有统计学意义;抗CCP抗体阳性者与DAS评分(中、低)、ESR,性别和阴性组差异无统计学意义。见表1~4。

表1 两组患者CRP、ESR、PLT及RF比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CRP/ (mg · L ⁻¹)	ESR/ (mm · h ⁻¹)	PLT/ (×10 ⁹ · L ⁻¹)	RF/ (U · L ⁻¹)
ACPA2 阳性	88	42.4 ± 15.9	60.5 ± 20.7	401.6 ± 69.2	280.7 ± 21.6
ACPA2 阴性	7	24.5 ± 6.4 ^{*1}	51.9 ± 19.8	285.5 ± 46.1 ^{*1}	50.6 ± 24.9 ^{*2}

与 ACPA2 阳性比较, ^{*1}P < 0.05, ^{*2}P < 0.01

表2 ACPA2与DAS28关系 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	DAS 低度	DAS 中度	DAS 高度
ACPA2 阳性	88	1.8 ± 1.3	2.8 ± 1.2	6.9 ± 0.4
ACPA2 阴性	7	1.5 ± 0.9	2.2 ± 0.2	5.2 ± 0.8 ^{*1}

与 ACPA2 阳性比较, ^{*1}P < 0.05

表3 ACPA2与RA晨僵时间、骨质破坏、性别关系

组别	例数	骨质破坏/处	晨僵时间/h	性别	
				男	女
ACPA2 阳性	88	68	6.2 ± 3.4	24	64
ACPA2 阴性	7	19 ^{*1}	3.2 ± 2.8 ^{*2}	2	5

与 ACPA2 阳性比较, ^{*1}P < 0.01, ^{*2}P < 0.05

表4 ACPA2与RF在RA病程分析

项目	例数	RF 阳性	ACPA2 阳性
CS < 1年	25	8	19 ^{*1}
1年 ≤ CS < 10年	46	35	39
CS ≥ 10年	24	22	23

与 RF 阳性比较, ^{*1}P < 0.05

收稿日期 2015-04-06 修回日期 2015-06-10

作者简介 曾惠琼(1974-),女,广东潮州人,主任医师,硕士,研究方向:自身免疫性疾病的发病机制研究。电话:(0)15986686048, E-mail: 15986686048@139.com。

通信作者 叶志中(1960-),男,广东东莞人,主任医师,教授, E-mail: hanjielai@sina.com。

3 讨论

RA 是常见的结缔组织病之一,其特点是以慢性、对称性关节炎为主要表现的全身性自身免疫性疾病,若不及时治疗可以致残。男女患病率之比为 1:(2~4),该病具有致残性和系统性损害危害,早期诊断、目标治疗对判断 RA 预后及干预 RA 进展具有重要意义。

在 2000 年,有学者^[3]发现通过瓜氨酸,人工合成一种环化肽,即环瓜氨酸肽(CCP)。近 10 年,第 1 代抗 CCP 抗体一般采用 ELISA 法检测;而第 2 代抗 CCP 抗体比 RF 在诊断 RA 价值中具有更高的灵敏性、特异性。有早期诊断价值^[4,5]。2009 年,ACPA2 被 ACR 及 EULAR^[6]风湿机构设为包含在 RA 诊断的新标准。

ACPA2 在 RA 患者滑膜炎中已经被证明^[7]与瓜氨酸抗原形成免疫复合物,它可以引发炎症,并且 ACPA2 阳性者在 RA 患者中与骨破坏具有一定相关性。

有研究^[8-12]提示在 RA 出现症状前 5 年,抗 CCP 抗体检测可以被检测出。具有预测类风湿关节炎病情活动及预后功能。KATHERINE 等^[13]通过尝试采用 ACPA2 对 1987 年的美国风湿病协会 RA 分类标准进行修订试验,增加 ACPA2 和/或去除类风湿结节、影像学改变这两项研究方法为在诊断标准中增加 ACPA2(增加一项)或增加 ACPA2 并去除类风湿结节和关节影像学改变两项(改变三项)。结果显示,在典型活动性 RA 患者中,经过增加 ACPA2 后可以提高 RA 诊断的敏感性至 51%~55%,特异性差异无统计学意义,而更改三项后敏感性可以提高到 74%。在早期 RA,两个标准经修改后的敏感性也从 25% 分别提高到 49% 和 63%,特异性差异没有统计学意义。此项研究结果提示,ACPA2 对于提高 RA 尤其是早期 RA 诊断的敏感性较高。笔者于 2008 年已做相关研究^[14]。

本研究在不同病程 RA 患者中,相对 ACPA2 而言,RF 对早期 RA 诊断的敏感性和特异性较差,证实其作为一种较理想的早期诊断指标是有据可依的。

RA 患者活动度高提示预后相对较差,所以,有效控制 RA 活动对提高达标治疗非常重要。研究显示,ACPA2 阳性在 RA 患者中与关节肿胀、DAS28 评分、压痛数均呈正相关^[15-16]。可以认为与疾病活动性有关之一是 ACPA2。有研究发现外周血中的信号转导及转录激活因子(STAT4)、人类白细胞抗原(HLA)-DR4、IV 型肽精氨酸脱亚氨基酶(PAD4)、与抗 RA33 抗体、ACPA2 相关^[17]。本研究采用常用评价综合性指标 DAS28、PLT、CRP 等作为疾病活动的指标,研究结果显示 ACPA2 与由 DAS28、晨僵、关节畸形、血小板、RF 常用疾病活动度之间存在着相关性。ACPA2 尤其是有高滴度的 RA 患者需要加强干预治疗,降低致残率^[18-19]。

本研究局限性在于归属某一横断面的研究,而 ACPA2 及 RF 的检测分布在 RA 的各个时期,因此,有必要进一步进行 Cohort Study(队列研究)及分子生物学研究,以更深入解判断 ACPA2 在 RF 在疾病演变过程中的变化及在评估病情、预测骨破坏方面的价值与其他危险因素关系及机制。

参考文献

[1] NIEWOLDTB, HARRISON M J, PAGET S A. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis[J].

- QJM, 2007, 100(4): 193-201.
- [2] ESALATMANESH H, KDAMALI R, JAMMALI A, et al. Serum anti-cyclic crullinated peptide antibodies may predict disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12): 3799-3805.
- [3] SCHELLEKENTSG A, VISSERH, DE JONG B A, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(1): 155-163.
- [4] VAN VENROOIJ W J, VAN BEERS J J, PRUIJN G J. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(7): 391-398.
- [5] BARRA L, POPE J, BESSETTE L, et al. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(2): 311-316.
- [6] AMETT FC, EDWORTHY SM, BLOEH DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [7] SMOLEN JS, LANDEWE R, BREEDVELD FC. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 964-975.
- [8] SHIDARA K, INOUE E, HOSHI D, et al. YAMANAKAH (2010) Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. [J]. *Rheumatol Int*. doi, 10. 1007/s00296-010-1671-3.
- [9] NIELENMM, VAIL SEHAARDENBURG D, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis; a study of serial measurements in blood donors [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 380-386.
- [10] MARIA D, MJAAVATTEN DR SIRRE M, et al. Should anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor status be reassessed during the first year of follow up in recent-onset arthritis? A longitudinal study [J]. *J Rheum*, 2011, 38(11): 2336-2341.
- [11] PRUIJN G J, WIJK A, VAN VENROOIJ W J. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(1): 203.
- [12] TURNEN S, KOIVULA M K, RISTELI L, et al. Anticitrulline antibodies can be caused by homoeitrulline-containing proteins in rabbits [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3345-3352.
- [13] KATHERINE P, LIAOFIAN KURREEMAN, GANG L I, et al. Associations of autoantibodies, autoimmune risk alleles, and clinical diagnoses from the electronic medical records in rheumatoid arthritis cases and non-rheumatoid arthritis controls [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 3(65): 571-581.
- [14] 曾惠琼, 张丹霞. 早期类风湿关节炎中三种自身免疫性抗体联合检测的临床价值 [J]. *中国全科医学杂志*, 2008, 30(78): 440-443.
- [15] DEL VAL DELAMO N, IBANEZ BOSCH R, FITO MANTECA C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(3): 281-286.
- [16] PAPAPOPOULOS N G, TSIAOUSIS G Z, PAVLITOU-TSIONTSI A, et al. Does the presence of anti-CCP autoantibodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2008, 34(1): 11-15.
- [17] 吕卓, 李娟. RA 患者外周血 HLA-DR4、PAD4、STAT4 mRNA 表达

及与疾病活动的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1349-1352.

[18] GABRI E D, LANGE N, CHOBAS-PECLAT V. THROMBIN-SENSITIVE dual fluorescence imaging and therapeutic agent for detection and treatment of synovial inflammation in murine rheumatoid arthritis[J]. J Controlled Rel, 2012, 163(2): 844-845.

[19] BARTOLORI E, ALUNNO A, BISTON O, et al. Diagnostic value of

antimutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis; an Italian multicentric study and review of the literature[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(11): 815-820.

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2015.z1.020

PDCA 循环法在落实手术部位标示规范化执行管理中的运用

殷杰¹, 吴波²

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 手术总监部; 2. 手术室, 武汉 430030)

摘要 目的 探讨应用 PDCA 循环法来落实手术部位标示管理。方法 将 2013 年 1—8 月例手术分为对照组和观察组, 对运用 PDCA 循环法前后、2 种不同的管理方法来落实手术部位标示的规范执行的总体情况进行分析。结果 手术部位标示规范执行率由实施前 50.3% 提高到 98.7%, 两组比较, 观察组规范执行率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.0001$)。结论 将 PDCA 循环法应用于落实手术部位标示的规范化执行管理, 能有效提高手术患者医疗安全, 降低因手术部位错误所致的医疗风险, 保障围手术期的患者安全。

关键词 PDCA 循环法; 手术部位标示; 规范化管理

中图分类号 R608 **文献标识码** C **文章编号** 1004-0781(2015)08 增-0040-02

PDCA 又称为“戴明环”, 是管理学中的一个通用模型。最早由美国质量统计控制之父休哈特提出的 PDS (Plan, Do, See) 演化而来, 后由美国质量管理专家戴明博士在推行全面质量管理工作中得到广泛应用^[1]。PDCA 循环管理是全面质量管理所应遵循的科学程序, 目前也被广泛运用于医院质量管理。PDCA 循环理论分为计划 (Plan, P)、执行 (Do, D)、检查 (Check, C) 和处理 (Action, A) 等 4 个阶段。PDCA 循环法具有“大环带小环, 阶梯式上升, 科学管理方法的综合运用”的特点^[2]。美国医疗机构联合委员会 1995—2008 年回顾的 5 632 件危险事件中, “手术部位错误”占 13.2%, 高居榜首^[3]。医疗机构评审联合委员会 (JCAHO) 认为, 所有错误手术都是可以且必须预防的^[4]。手术部位标示工作是保障患者手术安全的重要环节, 也是容易被外科医生忽视的“小事”。因此, 落实手术部位标示的规范执行是杜绝手术部位错误最基本、最重要的方式。为响应世界卫生组织 (WHO) 十大安全目标, 防止手术部位的错误, 保障患者安全, 我院于 2011 年制定手术部位识别标示管理制度, 但是前期执行效果不理想。分别于 2012 年、2013 年两次依照国际标准进行制度修订, 于 2013 年 5 月开始将 PDCA 循环理论应用到如何落实手术部位标示规范化执行的管理中, 取得一定的管理成效, 现介绍如下。

1 资料与方法

1.1 资料 2013 年 1—8 月我院共开展手术 26 000 台, 其中需要手术部位标示者 4 700 例, 将 2013 年 1—4 月 PDCA 循环法实施前 2 370 例设为对照组, 2013 年 5—8 月运用 PDCA 循环法实施后的 2 330 例作为观察组, 建立 2 组对比的数据分析, 通过对 2 组手术部位标示的规范执行率进行比较。

1.2 方法 2013 年 1—4 月, 采用传统的制度约束管理法实施手术部位标示执行的管理。2013 年 5 月份开始运用 PDCA 循环理论实施手术部位标示制度的规范管理, 由手术总监部牵头, 联合手术室、麻醉科、手术科室来成立手术安全管理的质控小组, 按照 PDCA 循环法的 4 个步骤 (计划、执行、检查、处理) 来开展工作, 有效、规范落实手术部位标示的执行。评价指标: 手术部位标示规范执行率 (%)。

1.3 统计学方法 所有数据均采用 SPSS17.0 版软件包进行分析与处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 PDCA 循环的实施过程

2.1 计划阶段 (P) 回顾性调查我院 2013 年 1—4 月手术部位标示规范执行率不足 60%, (平均每月执行率为 50.3%)。2013 年 5 月, 手术总监部, 对全院手术科室医生、手术室护士、病区护士 (共 80 人) 发放认知调查表, 调查各级人员对规范执行手术部位标志的知晓率和必要性。80 人中知晓相关制度与流程的占 60.4%, 认为必须规范执行者占 52.7%, 对于如何规范执行 (执行方法、执行时间、执行人员等) 完全知晓者仅占 19.6%。通过鱼骨图对人员、制度管理、流程、物品等方面综合解析, 采用帕拉图进行根因分析, 确定影响手术部位标示规范执行的要因归纳

收稿日期 2014-09-08 修回日期 2014-10-21

作者简介 殷杰 (1977-), 女, 湖北武汉人, 主管护师, 学士, 研究方向: 手术管理。电话: 027-83662451, E-mail: terryyin_424@126.com。

通信作者 吴波 (1980-), 男, 湖北武汉人, 主管护师, 学士, 研究方向: 手术室管理。电话: 027-83662852, E-mail: wubonorman@163.com。