

抗环瓜氨酸肽抗体检测在关节病中的临床应用

戴冽

蛋白翻译后修饰在自身免疫性疾病启动过程中的作用是近年研究的一大发现。在类风湿关节炎(RA),精氨酸在多肽精氨酸脱氨酶的作用下使精氨酸残基脱氨后形成瓜氨酸,经瓜氨酸化修饰后的自身抗原暴露某些抗原表位并与HLA II类抗原分子结合,从而启动自身免疫反应最终导致关节破坏^[1]。已证实瓜氨酸是RA血清抗聚角蛋白微丝蛋白(filaggrin)相关抗体的主要抗原决定簇,这些抗体对RA的诊断具有高度特异性,并可在RA早期出现。2000年环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)的人工合成使抗瓜氨酸抗体检测在临床广泛应用成为可能。目前美国食品和药物管理局已批准第二代商品化的抗CCP抗体ELISA试剂盒。文献表明抗CCP抗体检测对包括RA在内的多种关节病的诊断、鉴别诊断及预后判断都有重要临床意义。

一、RA

(一)RA的诊断

Schellekens等^[2]首先报道134例RA患者抗CCP抗体阳性率为68%,其中类风湿因子(RF)阳性者为75%,RF阴性者为35%,其他风湿病、各种感染性疾病及正常对照组分别为2%、2%和1%,抗CCP抗体对RA诊断的敏感性为68%,特异性为98%,并且对RF阴性RA的诊断也有补充价值。以后文献也相继报道^[3-6]ELISA法检测抗CCP抗体对RA诊断的敏感性为41%~88%,特异性则高达97%~100%。

(二)RA的鉴别诊断

1. 与风湿性多肌痛(PMR)的鉴别:PMR多见于50岁以上者,以四肢近端及躯干部肌肉疼痛及晨僵为主要特征,既可单独出现,也可合并其他疾病如巨细胞动脉炎、RA。临床上部分RA患者以PMR为首发表现,尤其是老年起病RA(EORA)。PMR与EORA临床表现类似,都以多肌痛症状为主,都急性起病、全身症状多见,因此两者鉴别较困难。Lopez-Hoyos等^[7]检测发现49例PMR患者无一例抗CCP阳性,而57例EORA患者抗CCP阳性率为61.4%,10例以多肌痛症状起病的EORA患者中4例抗CCP阳性,提示抗CCP有助于PMR和EORA的鉴别。

2. 与丙型肝炎相关性关节病的鉴别:慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染的肝外表现较常见,约占74%,其中关节受累

约占20%。HCV相关的关节病变中较常见的对称性慢性多关节炎型其临床表现类似RA^[8,9],且大多符合美国风湿病协会关于RA的诊断标准,因此很难与真正的RA相鉴别。RF对两者的鉴别意义不大,因为慢性HCV感染者RF阳性率较高,在伴关节受累者更高(60%),并且相对于HCV关节病而言,IgA-RF对RA的特异性也不够^[10]。然而临床上RA样HCV相关关节病通常不出现骨质侵蚀破坏及关节畸形,预后较好,治疗不需积极使用病情缓解药(DMARD),而且DMARD对慢性HCV感染者有潜在肝毒性,可使HCV感染的肝损害恶化。因此从预后及治疗的角度考虑,早期鉴别真正的RA与HCV相关的RA样关节病,不仅有助于前者尽早使用DMARD治疗以防止出现关节侵蚀破坏,也有助于减少后者不必要的DMARD治疗所带来的毒副作用。Bombardieri等^[11]报道39例慢性HCV感染患者中8例有关节受累,其中3例呈RA样对称性多关节炎。无论有无关节损害,抗CCP抗体在HCV感染者中均为阴性,而在RA组阳性率则为76.6%(23/30)。RF在伴关节受累、伴RA样关节受累和不伴关节受累的患者中的阳性率分别为37.5%、66.7%和9.7%,在RA患者中为90.0%(27/30)。在初诊为慢性HCV感染伴对称性多关节炎而后来确诊为侵蚀性RA的患者,初诊血清抗CCP阳性率为60%,提示抗CCP检测有助于RA与HCV相关关节病的鉴别。

3. RA关节侵蚀破坏的早期识别及预测:RA关节破坏可发生在起病头1~2年内,因此早期识别可能出现关节侵蚀破坏的RA患者并予积极DMARD治疗是改善RA预后的关键。Kroot等^[3]报道273例病程<1年的早期RA患者中66%抗CCP阳性,随访6年后抗CCP阳性者放射学破坏更明显,并且放射学破坏与IgM-RF、抗CCP及基线放射学评分有关。Meyer等^[12]也对191例早期RA患者随访了5年,结果抗CCP阳性者5年后总Sharp评分增加较阴性者明显,分别为67%与44%,OR值为2.5,并且基线值、3年后及5年后的总Sharp评分、侵蚀评分及狭窄评分均较阴性者明显升高。与Kroot等的研究结果不一致的是,Meyer等发现抗CCP阳性而RF阴性的早期RA患者5年后关节破坏较抗CCP阴性而RF阳性或阴性者均更严重。Vencosky等^[13]则对104例病程在2年内的RA患者随访了2年,2年后64%的患者出现X线侵蚀性改变,侵蚀组抗CCP和IgM-RF的阳性率明显高于非侵蚀组,抗CCP和IgM-RF预测侵蚀性关节破坏的敏感性分别为54%和58%,两者联合则为75%,提示二者联合检测对RA病情进展的预测更有价值。

作者单位 510120 广州,中山大学附属第二医院风湿免疫科(现在美国宾夕法尼亚大学医学院宾大医院风湿科)

Email: dxl@ic2002@21cn.com

二、早期关节炎

1. 对早期关节炎发展为 RA 的预测价值: van Gaalen 等^[1]报道 936 例病程在 2 年内的早期关节炎患者, 2 周后 63% 被确诊, 其中 RA 最常见(22%), 37% 的 2 周后仍不能确诊者视为未分化关节炎(UA), 随访 1、2 及 3 年后分别有 32%、38% 和 40% 的 UA 发展为 RA, 因此对早期关节炎患者预测是否发展为 RA 尤为重要。

Rantapaa-Dahlqvist 等^[14]从献血员血清库中筛选出 83 例后来发展为 RA 的献血员即 RA 前病人, 发现其抗 CCP 阳性率为 33.7%, 明显高于正常对照组(1.8%)。这些 RA 前病人从留血标本到出现 RA 首发症状的时间平均为 2.5 年(范围 1.1~4.7 年, 其中抗 CCP 阳性者为 4.5 个月~9 年), 随着时间推移抗 CCP 抗体阳性者逐渐增多, 滴度也明显增加。Nielen 等^[15]也回顾性分析了 79 例后来发展为 RA 的献血员血清抗 CCP 抗体和 IgM-RF 检测对 RA 的预测价值, 结果发现 49% 的患者在出现 RA 症状前至少有 1 次血清抗 CCP 抗体和(或)IgM-RF 阳性, 这些患者从出现第一次血清抗体阳性到出现 RA 症状的时间平均为 4.5 年(范围 0.1~13.8 年), 即接近一半的 RA 患者在临床症状出现前数年即有血清学异常, 提示人群筛查血清抗 CCP 抗体或 IgM-RF 有助于早期识别 RA 的高危人群。

由于普通人群 RA 的发病率仅为 1%, 因此在有可能发展为 RA 的早期关节炎患者而不是普通人群中检测抗 CCP 抗体以筛查 RA 高危人群可能更有实际临床意义。van Gaalen 等^[1]报道抗 CCP 阳性的 UA 患者 3 年后 93% 发展为 RA, 而阴性者仅 25% 发展为 RA, 提示抗 CCP 抗体是 UA 发展为 RA 的重要危险因素, OR 值为 37.8。进一步多因素模型分析 UA 发展为 RA 的预测因子时发现, 当模型纳入 7 条美国风湿病协会关于 RA 的诊断标准时, 其中 5 条 OR 值有显著性意义, 并且 IgM-RF 阳性的 OR 值最高, 为 9.8, 但若在模型中加入抗 CCP 抗体阳性, 结果 IgM-RF 阳性的 OR 值无显著性意义($P=0.4$), 而抗 CCP 阳性则是最主要的预测因子, OR 值为 38.6。

2. 对早期关节炎患者关节破坏的预测价值: Jansen 等^[16]报道 282 例病程在 2 年内、有 2 个以上的外周关节炎患者中 32% 抗 CCP 阳性, 随访 2 年后 34% 的患者出现明显关节破坏, 且抗 CCP 阳性者关节破坏进展较阴性者更明显, 抗 CCP 抗体与放射学进展破坏呈显著正相关。进一步 logistic 回归分析显示, 预测 2 年后关节破坏进展的变量为抗 CCP 阳性和基线关节破坏, 阳性预测值和阴性预测值分别为 63% 和 90%, 但对其中 IgM-RF 阴性者而言, 有显著意义的预测变量仅为抗 CCP 阳性, 阳性预测值和阴性预测值分别为 40% 和 95%, 因此抗 CCP 对早期关节炎患者关节破坏的预测价值更重要的是针对 IgM-RF 阴性者, 当抗 CCP 阴性时 IgM-RF 阴性的早期关节炎患者不易出现明显的关节破坏进展。与 Kroon 等^[3]的研究结果一致, 抗 CCP 抗体对早期关节炎患者的功能减退无预测价值。

三、回纹型风湿症(PR)

PR 是一种以间隙发作性急性关节炎不伴 X 线改变为特征的临床综合征, 部分患者尤其是 RF 阳性者长期随访可发展为某种结缔组织病, 尤其是 RA, 因此 PR 究竟是一种独立的疾病还是 RA 的一种特殊类型一直存在争论。Salvador 等^[17]报道抗 CCP 抗体在持续性 PR 中的阳性率接近早期 RA, 分别为 56.3% 和 55.0%, 两组抗 CCP 阳性者的平均抗 CCP 水平也无明显差异, 并且抗 CCP 抗体在 RF 阴性的 PR 患者中的阳性率为 42.1%, 也接近 RF 阴性的 RA 患者(38.5%), 因此 PR 可能是 RA 的一种早期类型——流产型 RA, 两者可能是同一疾病谱的两种表现。作者还发现抗 CCP 阳性与阴性的持续性 PR 患者其临床表现无明显差异, 并且抗 CCP 阳性率在 RA 相关性 PR 患者并不比持续性 PR 患者明显升高, 随访 35.1 个月(2~102 个月), 33 例持续性 PR 患者仅 2 例抗 CCP 阳性和 1 例抗 CCP 阴性者发展为 RA, 因此抗 CCP 抗体对 PR 是否发展为 RA 的预测作用尚待进一步观察。

四、幼年不明原因关节炎(JIA)

JIA 以往称为幼年慢性关节炎, 是儿童最常见的风湿病之一, 其诊断主要靠临床表现并排除感染及其他炎症性疾病。血清学指标主要是抗核抗体和 RF, 5%~10% 的 JIA 患者 IgM-RF 阳性且 RF 阳性者的临床表现类似成人 RA。Avcin 等^[18]报道 109 例 JIA 患者中仅 2 例抗 CCP 阳性, 且数值较低, 其中 1 例为多关节炎, 1 例为寡关节炎。Hromadnikova 等^[19]也报道 140 例病程 1 年以上的 JIA 患者抗 CCP 阳性率仅为 5%, 提示抗 CCP 抗体在 JIA 中的阳性率很低, 因此其对 JIA 的辅助诊断价值有限。Van Rossum M 等^[20]报道 71 例 JIA 患者中 IgM-RF 阳性者 73% 抗 CCP 阳性, RF 阴性者仅 3% 抗 CCP 阳性, 抗 CCP 阳性与阴性者的病程、用药及抗核抗体阳性率均无明显差别, 所有 RF 阳性者都有放射学破坏, 而仅 80% 抗 CCP 阳性者有放射学破坏, 抗 CCP 阳性与阴性者的放射学破坏差异有显著性, 但用 IgM-RF 校正后 OR 值差异不再有显著性($P=0.88$)。即抗 CCP 抗体主要出现在 RF 阳性的多关节炎型的 JIA 患者, 与成人 RA 不同, 抗 CCP 对 JIA 的关节破坏未发现预测作用。

五、结语

总之, 尽管抗 CCP 抗体在 RA 中的致病机制尚未阐明, 但它对 RA 的早期诊断、鉴别诊断及关节破坏的预测有重要意义, 是临床诊断 RA 的新的特异性血清学指标, 并且由于其在 RA 症状出现前数年即可阳性, 因此它对部分将来可能发展为 RA 的早期关节炎的诊断及预后判断也有重要的临床价值。

参 考 文 献

- 1 van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptide predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 709-715.

- 2 Schellekens G, Visser H, de Jong B, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 : 155-163.
- 3 Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 : 1831-1835.
- 4 Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibodies assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem*, 2001, 47 : 1089-1093.
- 5 Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinate antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum*, 2003, 32 : 197-204.
- 6 Palosuo T, Tilvis R, Strandberg T, et al. Filaggrin related antibodies among the aged. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62 : 261-263.
- 7 Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43 : 655-657.
- 8 Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, et al. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60 : 67-68.
- 9 Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003, 29 : 111-122.
- 10 Toubi E, Zuckerman E, Kessel A, et al. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21 : 524.
- 11 Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6 : 137-141.
- 12 Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62 : 120-126.
- 13 Vencosky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62 : 427-430.
- 14 Rantapaa-Dahlqvist deJong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 : 2741-2749.
- 15 Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 : 380-386.
- 16 Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst Bruinsma I, et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheum*, 2003, 30 : 1691-1695.
- 17 Salvador G, Gomez A, Vinas O, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatol (Oxford)*, 2003, 42 : 972-975.
- 18 Avcin T, Cimaz R, Falcini F, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 : 608-611.
- 19 Hromadnikova I, Stechova K, Pavla V, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity*, 2002, 35 : 397-401.
- 20 Van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2003, 30 : 825-828.

(收稿日期 2004-08-04)

(本文编辑 游苏宁)

本期广告目次

贺普丁(葛兰素史克(中国)投资有限公司).....	封面拉页
利君沙(西安利君制药股份公司).....	封二
美平(住友制药株式会社).....	对封二
诺和龙(诺和诺德(中国)制药有限公司).....	对本期导读
三金片(桂林三金药业股份有限公司).....	对中文目次 1
阿斯美—呼吸畅通海阔天空(三共制药).....	对中文目次 2
欢迎订阅中华内科杂志.....	对英文目次
舒利迭(葛兰素史克(中国)投资有限公司).....	前插页 1
吗丁啉(西安杨森制药有限公司).....	264a
欢迎订阅英国医学杂志中文版.....	264b
阿尔马尔(住友制药株式会社).....	292a
2005 年中华医学杂志改为周刊.....	292b
特苏尼(南京新港药业有限公司).....	320a
波依定(阿斯利康制药有限公司).....	320b
倍他乐克注射液(阿斯利康制药有限公司).....	封三
拜复乐(拜耳医药保健有限公司).....	封四