

专题连续讲座 · 内科检验技术进展与应用

# 类风湿关节炎自身抗体检测

孙红胜

【文章编号】1005-2194(2007)21-1720-03

【中图分类号】R5

【文献标志码】A

【关键词】 关节炎, 类风湿; 自身抗体; 诊断

Keywords Arthritis, rheumatoid; Antibody; Diagnosis



孙红胜, 副主任医师, 现工作于山东省立医院风湿免疫科。兼任山东免疫学会临床免疫专业委员会副主任委员,《中国实用内科杂志》特邀编委。从事风湿病研究10余年,主要致力于系统性红斑狼疮和类风湿关节炎发病机制与临床诊治的研究。曾获山东省科技进步三等奖及山东省卫生厅科技进步三等奖各1项,发表论文10余篇,参编专著3部,目前承担山东省自然科学基金课题2项。

孙红胜, 副主任医师, 现工作于山东省立医院风湿免疫科。兼任山东免疫学会临床免疫专业委员会副主任委员,《中国实用内科杂志》特邀编委。从事风湿病研究10余年,主要致力于系统性红斑狼疮和类风湿关节炎发病机制与临床诊治的研究。曾获山东省科技进步三等奖及山东省卫生厅科技进步三等奖各1项,发表论文10余篇,参编专著3部,目前承担山东省自然科学基金课题2项。

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病,主要累及四肢关节,也常侵犯关节外器官。RA是一种致畸性关节炎,常导致患者关节畸形,关节功能丧失,严重影响患者的生存质量。早期诊断、治疗可以延缓和防止关节畸形,提高患者生存质量,延长患者生命,因此十分重要。然而若依据目前美国风湿病学院(ACR)的诊断标准来诊断RA,通常已不是早期。发现新的特异性自身抗体以提高早期诊断率已成为目前研究的热点。现已发现的与RA相关的自身抗体有10余种,对早期诊断和判断预后提供了极大的帮助。

## 1 类风湿因子及其亚型

类风湿因子(rheumatoid factor, RF)是临床医生最为熟知的用于诊断RA的自身抗体,在临床上已应用数十年,是一种非常成熟的检测项目。RF是针对免疫球蛋白G(IgG)Fc段的自身抗体,目前检测方法为乳胶凝集法和酶联免疫吸附试验(ELISA)法。这两种检测方法在检测结果上无明

显差异。正常人阳性率为5%,RA患者阳性率为70%~80%,敏感性约为79.2%,特异性约为70%。由于RF在感染、肿瘤、老年人和部分自身免疫性疾病中可出现低滴度阳性,而在系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化症等自身免疫性疾病患者中可出现高滴度阳性,因此临床医生在依据RF诊断RA时应排除上述疾病,结合临床关节症状、体征方可诊断。

类风湿因子可分为3种亚型,即RF-IgM, RF-IgG和RF-IgA。常用检测方法为ELISA法。这3种自身抗体在临床诊断中意义不同,应区别对待:RF-IgM或RF-IgA单独轻度升高,提示可能存在感染,如果抗感染治疗后RF-IgM或RF-IgA滴度进行性升高,则RA的可能性大;单独RF-IgG升高提示RA可能性大,如果该抗体滴度明显升高,则可能合并血管炎;RF-IgM和RF-IgA同时升高,则RA的可能性大;如果RF-IgM, RF-IgG和RF-IgA三者同时升高则可诊断RA,但仍需与其他弥漫性结缔组织病相鉴别。

## 2 抗核周因子抗体

抗核周因子抗体(antiperinuclear factor, APF)是RA患者体内存在的一种出现于细胞核周围的抗体。检测方法为间接免疫荧光法,底物细胞为人类黏膜上皮细胞,以底物细胞核周围胞浆内出现一个或几个均质荧光颗粒为阳性。敏感性为40%~80%,特异性为82%~99%。RA出现关节症状之前数年APF即可出现,并可能与病情轻重和关节的破坏程度相关。APF可分为APF-IgG、APF-IgM和APF-IgA 3种亚型,以APF-IgG为主,3种亚型联合检测特异性可达98%。

## 3 抗角蛋白抗体

1979年Yong等首次在RA患者血清中检测出针对大鼠食管角质层的抗体,并命名为抗角蛋白抗体(anti-keratin antibody, AKA)。抗原位点存在于瓜氨酸的结构残基上。AKA的敏感性为19.8%~59.3%,特异性为87.9%~100%,但在我们临床工作中发现其敏感性在10%左右,且其滴度与RF无明显相关性。AKA可在临床症状出现之前

作者单位:山东省立医院风湿免疫科,山东 济南 250021

E-mail: sunhongsheng\_shs@126.com

或早期出现,且与 RA 病情密切相关。

#### 4 抗聚角蛋白微丝蛋白抗体

抗聚角蛋白微丝蛋白抗体 (antifilaggrin antibodies, AFA) 是从大鼠食管上皮组织中提取角质层的透明颗粒, 获得无功能的高度磷酸化的前丝聚蛋白, 对前丝聚蛋白做蛋白分解和去磷酸化, 可获得 filaggrin, 分子量为 37 ~ 43 ku。在 RA 血清中可检测到 AFA。常用 ELISA 检测, 敏感性为 12% ~ 76%, 特异性为 95% ~ 99%。AFA 亦是 RA 早期诊断指标, 可出现在 RA 早期, 亦与 RA 病情活动相关, AFA 阳性者预后不良。

#### 5 抗环瓜氨酸多肽抗体

环瓜氨酸多肽 (cyclicitrullinated peptid, CCP) 是人工合成的抗原, 即人工将瓜氨酸肽链中 2 个丝氨酸替换为半胱氨酸, 合成环瓜氨酸。研究发现 AKA、AFA 的靶抗原是前丝聚蛋白 filaggrin 的不同组分, 而瓜氨酸是 AFA 识别 filaggrin 表位的组成成分。在 RA 患者体内可检测到抗 CCP 抗体, 敏感性为 60%, 特异性为 97%。因抗 CCP 抗体检测具有良好的重复性、稳定性和高特异性, 临床上已将抗 CCP 抗体和 RF 检测作为 RA 诊断的首选。抗 CCP 抗体可出现在 RA 早期, 甚至可在临床症状出现之前检测到, 且其滴度与 RA 病情程度相关。

#### 6 抗瓜氨酸人纤维蛋白原抗体

抗瓜氨酸抗体是在 RA 中敏感性和特异性均较高的抗体, 瓜氨酸人纤维蛋白原是瓜氨酸中的主要成分, 已知合成的抗 CCP 抗体是诊断 RA 具有代表性自身抗体, 而对抗瓜氨酸人纤维蛋白原抗体 (anticitrullinated human fibrinogen, ACF) 的认识较少。RA 患者中存在 ACF, ELISA 检测的敏感性为 40% ~ 75%, 特异性为 98%, 且 50% RF 阴性的 RA 患者 ACF 阳性。因此认为, ACF 亦是诊断 RA 的特异性抗体, 但是其在 RA 发病中的作用尚需进一步研究。

#### 7 抗 Sa 抗体

Sa 抗原为一组 6 个具有近似分子质量、不同等电点的蛋白肽, 其中 5 个是锌脂蛋白, 1 个与蛋白激酶有关。Sa 抗原首先从人的脾脏中发现, 随后从人胎盘及滑膜囊中发现, 可能是人体正常组织的成分, 分子量为 50 ku。抗 Sa 抗体 (anti Sa antibody) 在 RA 发病前和早期即可出现, 有报道早期 RA 患者血清中阳性率为 30%。此抗体对 RA 诊断具有高度的特异性, 特异性为 96.6% ~ 98%, 敏感性为 30% ~ 43%。抗 Sa 抗体可出现在 RF 阳性或阴性的 RA 患者血清中, 与 RF 无相关性。在 RF 阳性患者血清中, 抗 Sa 抗体的阳性率为 50%, 在 RF 阴性患者血清中, 阳性率为 27%。多见于男性。抗 Sa 抗体阳性患者临床症状明显比阴性患者重, 因此, 其检测不仅可作为 RA 早期的诊断指标, 且可以判断预后。

#### 8 抗 RA54 抗体

兔胸腺盐水提取物 (RTE) 中存在 52, 53, 54 和 55 ku 的蛋白多肽, 这些蛋白多肽具有各不相同的抗原表位, 其中 52 ku 的蛋白多肽与抗 SSA 抗体反应, 53 和 55 ku 蛋白多肽能与多肌炎/皮肌炎 (PM/DM) 中的抗 DM53 和 JO-1 反应, 而在 RA 患者中存在一种针对 54 ku 蛋白的抗体, 即抗 RA54 抗体 (anti-RA54 antibody)。这种抗体在 RA 中阳性率为 14.5%, 而在其他自身免疫性疾病中阳性率为 0.7%。由于 52, 53, 54 和 55 ku 蛋白多肽结构非常相近, 因此在判定抗 RA54 抗体结果时, 需与抗 SSA 抗体、抗 DM53 和抗 JO-1 抗体进行鉴别。

#### 9 抗 II 型胶原抗体

胶原是人体关节透明软骨的重要组成成分, 分为 I 型、II 型和 III 型胶原, 其中天然 II 型胶原含量最为丰富。根据胶原不同, 存在不同的抗胶原抗体, 可分为抗变性 I 型胶原抗体、抗变性 II 型胶原抗体、抗天然 I 型胶原抗体、抗天然 II 型胶原抗体以及抗 III 型胶原抗体。RA 患者体内存在着抗 I 型、II 型和 III 型胶原抗体, 其中以抗 II 型胶原抗体 (Anti-type II collagen antibody, CC II) 阳性率和滴度最高。CC II 检测也经历从免疫荧光法、放免法到 ELISA 法的过程, 目前主要采用 ELISA 法检测。抗天然 II 型胶原抗体诊断 RA 的敏感性为 22.3%, 特异性为 96.9%, 抗变性 II 型胶原抗体的敏感性为 36.9%, 特异性为 80.3%。因此, CC II 已成为诊断 RA 的主要实验室指标之一, 有研究认为其与遗传易感性有关, 但是否与病情的严重程度和活动程度有关尚无定论。

#### 10 抗 RA33 抗体

1989 年 Hassfeld 首次发现在 RA 患者血清中存在一种抗 RA33 抗体 (anti-RA33 antibody)。RA33 抗原可能是不均一核糖核蛋白中的 A2 蛋白, 分子量为 33 ku。抗 RA33 抗体仅存在于 RA、SLE 和混合结缔组织病 (MCTD) 患者体内, 在正常人和其他自身免疫性疾病患者体内尚未发现。RA 患者阳性率为 20% ~ 43%, SLE 患者阳性率为 10% ~ 40%, 两者阳性率差异无显著性意义。抗 RA33 抗体在疾病早期即可出现, 是一早期诊断指标。抗 RA33 抗体阳性的 RA 患者病情较轻, 预后较好。23% ~ 60% 的 SLE 和 MCTD 的抗 RA33 抗体阳性患者均伴有 U1 核糖核蛋白 (U1RNP) 抗体升高, 如果检测出抗 RA33 抗体而未伴随 U1RNP 抗体, 则可诊断为 RA。ELISA 法检测 RA33 的敏感性为 35%, 特异性为 96%。抗 RA33 抗体与 RF、ANA、抗组蛋白抗体均无相关性, 并且一旦出现不再消失。

#### 11 抗 6-磷酸葡萄糖异构酶抗体

6-磷酸葡萄糖异构酶 (glucose-6-phosphate isomerase, GPI) 是一种催化 6-磷酸果糖转化, 在糖酵解和糖异生过程

中发挥重要作用的酶类。2001年 Schubert 首次报道抗 GPI 抗体与 RA 有关。其后的研究发现 RA 患者血液和关节液中均存在高滴度的抗 GPI 抗体,系统性红斑狼疮和干燥综合征患者体内的抗 GPI 抗体水平与 RA 无明显差别。

## 12 抗软骨细胞抗体

软骨细胞抗原为软骨细胞膜表面蛋白,至少有 10 种蛋白多肽组成,分子量为 28~155 ku,正常人中存在非特异性的抗 135 ku 蛋白多肽抗体。有报道抗软骨细胞抗体(antichondrocyte antibodies, ACA)在 RA 患者阳性率为 82.7%,骨关节炎患者为 43.9%,其他关节炎或关节痛患者为 18.2%,正常人为 5.0%。

## 13 抗钙活化中性蛋白酶

抗钙活化中性蛋白酶(anticalpastatin antibody)抗体是钙活化中性蛋白酶(CANP)内源性的蛋白酶抑制剂,同其他细胞蛋白酶系统一样,与 CANP 共同存在于细胞浆中,主要有 70 ku 和 110 ku 两种形式。57%的 RA 患者血清中可以检测到,在非风湿病患者中仅占 4.7%,正常人群中没有此抗体存在,RA 患者阳性率为 48%~57%,而在其他结缔组织病中为 11%~25%。可作为风湿病患者特别是 RA 的辅助诊断指标。

## 14 抗滑膜细胞抗体

滑膜细胞(synoviocytes)又称滑膜内衬细胞,常用滑膜

细胞铺片间接免疫荧光方法检测抗滑膜细胞抗体,其检测对于 RA 的诊断特异性不高。

## 15 抗核抗体(ANA)、抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体

RA 患者血清中可检测到低滴度的 ANA,但当出现高滴度 ANA 和检测到抗 SSA 抗体和(或)抗 SSB 抗体时,常提示合并有干燥综合征或者其他自身免疫性疾病。

对于当前能够检测到的 10 余种 RA 自身抗体如何在临床应用是临床医师最为关心的问题。在国内尚无一医院能做到全部检测这些自身抗体,因此均缺乏对这些抗体在临床应用的完整的大样本研究资料。综合已经发表的研究结果提示,在 RA 诊断中,RF、RF 亚型、CCP、AKA、ACF、APF、抗 RA33 抗体、抗 Sa 抗体、抗 RA54 抗体和 CC II,均有较好的特异性,将这些抗体组合成为抗体谱联合检测将大大提高对 RA 诊断的敏感性和特异性,尤其是 APF、AFA、AKA、CCP、ACF、抗 RA33 抗体、抗 Sa 抗体在疾病的早期即可出现,对疾病的早期诊断有很大帮助。APF、AKA、CCP、AFA、抗 Sa 抗体与病情的活动性有关,滴度高的患者关节破坏程度高,预后差。抗 RA33 阳性患者预后则较好。抗 Sa 抗体多见于男性。综上所述,随着检测技术的不断发展,对 RA 的早期诊断已成为可能,并且对预后的判断也有了深入的认识,为临床治疗提供了极大的帮助,使患者得到更加适合的治疗。

2007-06-30 收稿 本文编辑:朱冰梅

## 2008 年《中国实用内科杂志》专题笔谈栏目主题预告

- 1 循环 急性冠脉综合征纵横谈
- 2 呼吸 胸膜疾病诊断治疗新观点
- 3 消化 迅速、高效、完善——消化道出血的诊断思路与规范化治疗
- 4 内分泌、代谢 不容忽视的特殊人群糖尿病诊治原则与经验
- 5 肾病 如何用好双刃剑——免疫抑制剂在肾病领域中的应用与进展
- 6 神经 新观点、新经验——再谈缺血性脑血管病
- 7 循环 房颤治疗的药物选择及对治疗与副反应的监测
- 8 呼吸 如何走出酷似肺炎的非感染性疾病的误区——肺血管炎的诊断与治疗
- 9 消化 幽门螺旋杆菌与消化道疾病
- 10 血液 出凝血疾病临床热点荟萃
- 11 内分泌、代谢 10 年热点今再谈——代谢综合症的研讨与临床实践
- 12 急重症专辑 内科急重症的诊断要点与规范化治疗

欢迎广大临床医生朋友踊跃来稿来函,提出您的宝贵经验和建议,让专题笔谈栏目办得更好。

《中国实用内科杂志》编辑部  
《中国实用内科杂志》编委会