

· 论著 ·

# 类风湿关节炎患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的关系

肖鉴峰\*

南阳市中心医院检验科 (河南 南阳 473000)

**【摘要】目的** 分析类风湿关节炎(RA)患者免疫球蛋白和抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和其疾病活动度的关系。**方法** 回顾性分析2019年10月-2021年11月我院收治的80例RA患者的一般资料。依据RA患者疾病活动指数(DAS28)将80例RA患者分为高活动期组(n=42)和低活动期组(n=38),同时选取同期在我院开展健康体检的80例健康人群设为对照组。检测患者的抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平,并记录肿胀关节数(SJC)。采用Pearson分析RA患者抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平与其疾病活动度的相关性,通过多因素logistic回归分析方法分析影响RA患者疾病活动度的因素,建立风险评估模型,经受试者工作特征曲线(ROC)评估模型诊断效能。**结果** 与对照组和低活动期组相比较,高活动期组抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平较高( $P<0.05$ );Pearson分析结果表明,RA患者抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平和DAS28评分呈明显正相关( $r=0.487$ 、 $r=0.265$ 、 $r=0.314$ 、 $r=0.268$ ,  $P<0.05$ );多因素logistic回归分析结果显示,抗CCP抗体( $P=0.010$ ,  $OR=1.055$ )、IgA( $P=0.013$ ,  $OR=3.568$ )、IgG( $P=0.003$ ,  $OR=1.490$ )、IgM( $P=0.002$ ,  $OR=9.244$ )水平是影响RA患者疾病活动度的独立影响因素;ROC曲线分析结果表明,上述四种指标联合检测的AUC值最高,为0.964,灵敏度、特异度分别为97.30%、86.84%。**结论** RA患者IgA、IgG、IgM和抗CCP抗体水平与其疾病活动度有紧密关联,其中IgA、IgG、IgM、抗CCP抗体水平越高,提示RA患者疾病活动度越高。同时上述四种指标联合检测在评估RA患者疾病活动度方面具有较高的临床价值。

**【关键词】** 类风湿关节炎;免疫球蛋白;抗环瓜氨酸肽抗体;疾病活动度

**【中图分类号】** R446.1

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2023.10.032

## Relationship between Levels of Immunoglobulin and CCP Antibodies and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

XIAO Jian-feng\*

Nanyang Central Hospital, Laboratory Department, Nanyang 473000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between immunoglobulin and anti-cyclic guanidine peptide (CCP) antibodies and disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The general data of 80 patients with RA admitted to our hospital from October 2019 to November 2021 were retrospectively analyzed. According to the disease activity Index of RA patients (DAS28), 80 patients with RA were divided into high activity group (n=42) and low activity group (n=38). Meanwhile, 80 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of anti-CCP antibody, IgA, IgG and IgM were detected, and the number of swollen joints (SJC) was recorded. The correlation between the levels of anti-CCP antibody, IgA, IgG and IgM in RA patients and their disease activity was analyzed by Pearson. The factors affecting disease activity in RA patients were analyzed by multivariate logistic regression analysis, and the risk assessment model was established. The diagnostic efficacy of the model was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared with control group and low activity group, the levels of anti-CCP antibody, IgA, IgG and IgM in high activity group were higher ( $P<0.05$ ). Pearson analysis showed that the levels of anti-CCP antibody, IgA, IgG, IgM and DAS28 scores in RA patients were significantly positively correlated ( $r=0.487$ ,  $r=0.265$ ,  $r=0.314$ ,  $r=0.268$ ,  $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that anti-CCP antibody ( $P=0.010$ ,  $OR=1.055$ ), IgA ( $P=0.013$ ,  $OR=3.568$ ), IgG ( $P=0.003$ ,  $OR=1.490$ ), IgM ( $P=0.002$ ,  $OR=9.244$ ) was an independent factor affecting disease activity in patients with RA. ROC curve analysis results showed that the AUC value of the combined detection of the above four indexes was the highest, which was 0.964, and the sensitivity and specificity were 97.30% and 86.84%. **Conclusion** The levels of IgA, IgG, IgM and anti-CCP antibodies in RA patients are closely correlated with their disease activity. The higher the levels of IgA, IgG, IgM and anti-CCP antibodies are, the higher the disease activity is in RA patients. At the same time, the combined detection of the above four indicators has a high clinical value in evaluating disease activity in patients with RA.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Immunoglobulin; Anti-cyclic Guanidine Peptide Antibody; Degree of Disease Activity

类风湿关节炎(RA)是常见的免疫系统疾病。根据流行病学的调查研究结果显示<sup>[1]</sup>,我国RA的患病率呈逐年攀升趋势,并具有较高的致残率。目前临床上以临床症状、影像学检查、类风湿因子(RF)检测作为诊断RA的主要方式,但上述检查方法都只能在患者已经出现骨关节损伤之后才能表现出阳性。且患者出现持续高滴度RF,则提示RA处于高度活动期间,发生骨侵蚀的风险较高,患者预后不良<sup>[2]</sup>。故寻找到更为合适的指标诊断RA并对疾病进展予以有效监测和评估在改善患者预后方面具有十分重要的意义。其中抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体是在RA患者血清中检测出的一种抗体,对RA具有较高的特异性和敏感性。有报道称,与健康人群相比较,RA患者的血清免疫球蛋白水平较高,且其升高幅度可能和疾病的严重程度有密切关联<sup>[3]</sup>。为了进一步探讨RA患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的关系,本次研究将选取2019

年10月至2021年11月我院收治的80例RA患者开展研究,现作如下报道。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2019年10月至2021年11月我院收治的80例RA患者的一般资料。依据RA患者疾病活动指数(DAS28)将其分为高活动期组(DAS28 $\geq$ 2.6分, n=42)和低活动期组(DAS28<2.6分, n=38)。同时选取同期在我院开展健康体检的80例健康人群设为对照组。

纳入标准:观察组符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》<sup>[4]</sup>中RA的诊断标准;临床资料完整;本次研究伦理审批材料齐全,且自愿签署相关协议。排除标准:精神异常者;由于其他疾病引起的关节炎;合并恶性肿瘤。三组的一般资料比较差异不显著

**【第一作者】**肖鉴峰,男,检验技师,主要研究方向:免疫学。E-mail: haodedawang37@163.com

**【通讯作者】**肖鉴峰

( $P>0.05$ ), 见表1。

**1.2 方法** 患者入院后分别对其空腹静脉血予以采集, 3500r/min, 离心15min后取上清液, 并置于温度为80°C的冰箱内待检。然后分别应用应用全自动生化分析仪(型号: BK-600, 厂家: 济南泰医生物技术有限公司)和酶联免疫吸附实验对其IgA、IgG、IgM水平和抗CCP抗体水平予以检测。同时记录患者SJC。

**1.3 观察指标** (1)对低活动期组、高活动期组、对照组三组的抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平进行比较。其中抗CCP抗体水平 $\geq 17$ U/ml则判定为阳性。(2)采用Pearson分析RA患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的相关性。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 20.0软件进行数据分析, 计数资料以例数和百分比(%)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验, 符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述, 组间比较采用独立样本t检验进行; 采用Pearson分析RA患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的关系; 以1-特异性为横坐标, 敏感度为纵坐标, 做受试者工作特征(ROC)曲线, 选择诊断分界点, 由此得出特异度和敏感度。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组一般资料的比较** 三组在性别、年龄、病程等方面比较差异不显著( $P>0.05$ ), 见表1。

**2.2 三组CCP抗体和血清免疫球蛋白水平的比较** 研究结果显示, 三组在抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平比较方面差异显著( $P<0.05$ ), 且与对照组和低活动期组相比较, 高活动期组抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平较高, 差异显著( $P<0.05$ ), 见表2。

**2.3 RA患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的相关性** Pearson分析结果表明, RA患者抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平和DAS28评分呈明显正相关( $P<0.05$ ), 见表3。

**2.4 影响RA患者疾病活动度的多因素logistic回归分析** 经Logistic回归模型多因素分析显示, 抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平是影响RA患者疾病活动度的独立影响因素, 抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平越高, RA患者疾病活动度则越高, 见表4。

**2.5 单一风险因素及构建风险评估模型受试者工作特征曲线(ROC)分析** 由ROC曲线分析, 经构建风险评估模型AUC值最高, 为0.964, 灵敏度、特异度分别为97.30%、86.84%, 见表5, ROC曲线见图1。

**表1 两组一般资料的比较[n(%)]**

项目	对照组(n=80)	高活动期组(n=42)	低活动期组(n=38)	$\chi^2/F$	P
性别 男	29	16	14	0.040	0.980
女	51	26	24		
年龄(岁)	54.35 $\pm$ 8.15	54.29 $\pm$ 8.14	54.41 $\pm$ 8.16	0.002	0.998
BMI指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.34 $\pm$ 3.20	22.51 $\pm$ 3.37	21.66 $\pm$ 3.24	1.789	0.171

**表2 三组CCP抗体和血清免疫球蛋白水平的比较**

组别	例数	抗CCP抗体(U/mL)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
对照组	80	13.95 $\pm$ 2.09	2.76 $\pm$ 0.41	13.42 $\pm$ 2.01	2.31 $\pm$ 0.34
低活动期组	38	85.68 $\pm$ 12.85 <sup>a</sup>	3.81 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	16.86 $\pm$ 2.52 <sup>a</sup>	2.93 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>
高活动期组	42	118.47 $\pm$ 17.77 <sup>ab</sup>	5.24 $\pm$ 0.78 <sup>ab</sup>	22.13 $\pm$ 3.31 <sup>ab</sup>	3.97 $\pm$ 0.59 <sup>ab</sup>
F		1362.730	256.396	156.772	188.916
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注: a与对照组相比较 $P<0.05$ ; 与b低活动期组相比较 $P<0.05$ 。

**表3 RA患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的相关性**

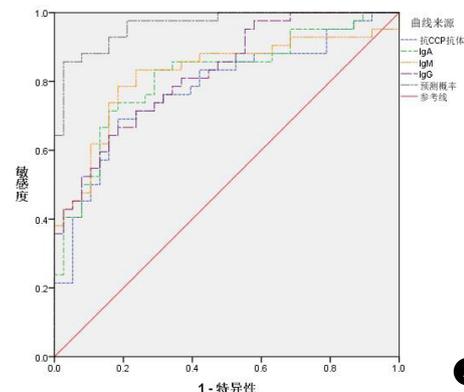
指标	DAS28评分		SJC	
	r	P	r	P
抗CCP抗体	0.487	$P<0.05$	0.106	$P>0.05$
IgA	0.265	$P<0.05$	0.022	$P>0.05$
IgG	0.314	$P<0.05$	0.104	$P>0.05$
IgM	0.368	$P<0.05$	0.115	$P>0.05$

**表4 影响RA患者疾病活动度的多因素logistic回归分析**

影响因素	B	S.E	Wals	P	OR	95%CI
抗CCP抗体	0.054	0.021	6.612	0.010	1.055	1.013-1.055
IgA	1.272	0.510	6.221	0.013	3.568	1.313-9.695
IgG	0.399	0.134	8.866	0.003	1.490	1.146-1.938
IgM	2.224	0.731	9.256	0.002	9.244	2.206-38.736

**表4 单一风险因素及构建风险评估模型Roc分析结果**

影响因素	面积	标准误a	渐进sigb	渐进95%CI		灵敏度(%)	特异度(%)
				下限	上限		
抗CCP抗体	0.777	0.053	0.000	0.674~0.880		76.31	78.94
IgA	0.814	0.048	0.000	0.719~0.909		78.94	71.05
IgG	0.822	0.049	0.000	0.726~0.918		81.57	68.42
IgM	0.824	0.045	0.000	0.736~0.912		84.21	73.68
预测概率	0.964	0.018	0.000	0.929~0.999		97.30	86.84



**图1 单一风险因素及构建风险评估模型Roc图**

的血液循环来影响骨折的愈合时间<sup>[15-16]</sup>。而血脂水平偏高的骨折患者,体内血液粘稠度较高,所以血流速度减慢,这极易导致骨折端口出现供血不足,成骨细胞生长缓慢,骨折愈合时间延长。所以对于骨质疏松性椎体压缩性骨折患者,因重视对TC、TG、LDL-C指标的检测,如发现血脂异常,应及时通过药物或饮食干预,控制其在正常范围,或可降低延迟愈合发生的可能性。

综上所述,骨质疏松性椎体压缩骨折患者椎体成形术后血脂水平与延迟愈合有关,总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇等指标升高是其发生的危险因素,需在临床中对其多加监测,降低延迟愈合发生率。

### 参考文献

[1]王梦然,傅智轶,王惠东,等.不同骨水泥剂量经皮椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折[J].脊柱外科杂志,2020,18(4):217-221,236.  
 [2]刘正,张光武,吴四军,等.经皮椎体成形术和椎体后凸成形术治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折不愈合的疗效对比[J].中国临床医生杂志,2018,46(10):1198-1201.  
 [3]赵继荣,邓强,王兴盛,等.老年骨质疏松性压缩骨折经皮穿刺椎体成形术后疗效不佳相关因素[J].中国老年学,2018,38(19):4678-4680.  
 [4]赵建平,赵国志.生肌玉红膏外敷配合中药熏洗治疗跟骨骨折术后切口愈合不良的疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(3):342-345.  
 [5]思玉楼,张晓瑞,刘娥.钢板内固定加压联合分期针刺对胫骨骨折患者血液流变学及血清磷钙水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(25):2835-2838.

[6]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.骨质疏松性椎体压缩性骨折诊疗与管理专家共识[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(5):425-437.  
 [7]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.  
 [8]陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学(第9版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:627-628.  
 [9]Bijur P E, Silver W, Gallagher E J. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain[J]. Acad Emerg Med, 2001, 8(12):1153-1157.  
 [10]王有为,干红卫.老年骨质疏松性椎体压缩性骨折患者经皮椎体成形术后发生延迟愈合的影响因素[J].脊柱外科杂志,2022,20(5):334-338.  
 [11]刘晓宁,鞠阳,孔德明,等.辛伐他汀对血脂异常绝经糖尿病女性骨密度及上肢骨折愈合的影响[J].实用骨科杂志,2019,25(3):220-222.  
 [12]周萌,黄江,安帅,等.远隔缺血后适应对老龄大鼠骨折愈合的影响及研究[J].实用骨科杂志,2018,24(8):715-720.  
 [13]Li XL, Liu MH, Cheng HX, et al. Development of ionic liquid assisted synthesized nano silver combined with vascular endothelial growth factor as wound healing in the care of femoral fracture in the children after surgery[J]. J Photochem Photobiol B, 2018, 183(24):385-390.  
 [14]贺晋林,王东,孙海钰,等.不同浓度瘦素对鼠鼠成骨细胞增殖及VEGF mRNA表达的影响[J].中国现代医生,2011,49(3):6-8.  
 [15]井莹莹,王一力,苏佳灿.骨微环境对骨质疏松性骨折愈合的作用及其机制[J].中华创伤杂志,2021,37(8):683-687.  
 [16]徐向勇,余永斌.血流变学指标血清炎症因子水平变化在骨折延迟愈合患者中的临床研究[J].河北医学,2020,26(5):810-815.

(收稿日期:2022-12-25)

(校对编辑:姚丽娜)

(上接第77页)

### 3 讨论

RA属于风湿免疫科的常见病。虽然目前仍对RA的发病机制并不十分明确,但多数研究表明其与遗传、感染、炎症反应等因素有关。RA病情发展迅速,病情严重可导致患者残疾,严重影响患者的生活质量,故对RA疾病进展进行有效的判定和监测尤为重要<sup>[5]</sup>。目前临床主要采用临床症状、类风湿因子(RF)检测等作为RA的诊断方法,但这些指标均出现在患者发生骨关节损伤之后,且RF检测的特异性较差。因此临床上需找到更为有效指标对诊断RA并监测疾病进展。

有报道称<sup>[6]</sup>, IgA、IgG、IgM在血清中的表达水平能对人体免疫功能予以有效反映,且RA患者的血清免疫球蛋白水平和疾病发展有紧密关联。其中IgA具有重要的免疫屏障作用,是机体黏膜防御免疫系统的重要组成部分;IgG是血清中免疫球蛋白的主要成分,就有有抗病毒和调节机体免疫功能的作用。当机体出现感染时,IgG表达水平会出现明显增高的情况;而IgM则是由B细胞分泌的一种基本抗体,在机体早期的免疫活动中发挥重要作用<sup>[7-8]</sup>。有报道称<sup>[9]</sup>, RA患者的血清免疫球蛋白水平和疾病发展有紧密关联。本次结果显示,与对照组和低活动期组相比较,高活动期组IgA、IgG、IgM水平较高,提示抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平越高,RA患者疾病活动度越高。分析原因可能是因为当机体被致病因子侵入后,对TH细胞起到一定的刺激作用,并产生细胞因子,进而促使B细胞分泌大量抗体,抗体和抗原相结合所产生的免疫复合物,血管壁、关节滑膜等位置沉积,激活补体系统,从而引起免疫反应,进一步损伤人体组织<sup>[10-11]</sup>。

抗CCP抗体是在RA患者血清中检测出的一种抗体,是RA高度特异性抗体,对于类风湿性关节炎的特异性>90%,敏感性可达到60%-70%<sup>[12]</sup>。本次实验中,三组患者中,高活动期组抗CCP抗体水平最高,提示RA患者的抗CCP抗体水平和疾病活动度有紧密关联,再评估RA患者病情发展和严重程度方面具有一定的临床应用价值。考虑原因可能是因为炎性细胞浸润是RA的病理变化之一,RA的发生和发展与炎症反应密切相关,而抗CCP抗体水平和RA中IL-17、IL-1 $\beta$ 等炎性因子水平相关,这些炎性因子直接或间接起到促炎作用,参与到RA疾病的发展当中<sup>[13-14]</sup>。除此之外,本次研究通过Pearson分析结果表明,RA患者抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平和DAS28评分呈明显正相关,表明随着RA患者抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平的上升,DAS28评分也显著提高,RA疾病活动度明显提高,这与袁英真<sup>[15]</sup>等研究结果基本相符。

为了有效降低RA患者疾病活动度,需要明确影响RA患者疾病活动度的因素。本次研究由Logistic多因素分析结果表明,抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平是影响RA患者疾病活动度的独立影响因素。同时本文还进一步构建了风险评估模型,由ROC曲线分

析,结果表明,抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平联合检测模式下的AUC为0.964,且灵敏度、特异度均有所提高。提示应用上述四种指标联合检测的方式在评估RA患者疾病活动度方面具有较高的临床价值。究其原因可能是因为抗CCP抗体、IgA、IgG、IgM水平均在一定程度上直接或间接对RA患者疾病活动度产生一定的影响,具有较好的相关性。

综上所述,RA患者IgA、IgG、IgM和抗CCP抗体水平与其疾病活动度有紧密关联,其中RA患者疾病活动度越高,其IgA、IgG、IgM、抗CCP抗体水平则越高。同时上述四种指标联合检测在评估RA患者疾病活动度方面具有较高的临床价值。

### 参考文献

[1]黄金华,崔显念,姜宜,等.Eotaxin-1、RF和CCP抗体与类风湿关节炎活动度的关系研究[J].国际免疫学杂志,2019,42(5):456-459.  
 [2]常利明,王晓林.抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子、抗链球菌溶血素O、C反应蛋白与类风湿性关节炎患者疾病活动程度的关系[J].河南医学研究,2020,29(23):4393-4395.  
 [3]高强,王佩佩,牛腾耀,等.类风湿关节炎滤泡调节性T细胞与血清免疫球蛋白及疾病活动度相关性研究[J].临床医药实践,2022,31(6):403-405,427.  
 [4]中华医学会风湿病学分会.类风湿关节炎诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.  
 [5]Mergaert AM, Bawadekar M, Nguyen TQ, et al. Reduced Anti-Histone Antibodies and Increased Risk of Rheumatoid Arthritis Associated with a Single Nucleotide Polymorphism in PAD14 in North Americans[J]. Int J Mol Sci, 2019 Jun 25; 20(12):3093.  
 [6]张春兰,易甲其,郑晓芬,等.类风湿关节炎患者免疫球蛋白和血小板参数与病情活动的相关性[J].检验医学与临床,2018,15(8):1207-1210.  
 [7]刘成振,李坤,范翠翠,等.抗CCP抗体、CCL19、COMP在类风湿关节炎中的表达及临床意义[J].川北医学院学报,2022,37(8):1063-1066.  
 [8]白景芝,王利,王坤坤,等.IL-17和CXCL10及血清免疫球蛋白在类风湿关节炎合并感染患者鉴别诊断中的临床价值[J].中华医院感染学杂志,2022,32(16):2479-2482.  
 [9]Schinnerling K, Rosas C, Soto L, et al. Humanized Mouse Models of Rheumatoid Arthritis for Studies on Immunopathogenesis and Preclinical Testing of Cell-Based Therapies[J]. Front Immunol, 2019 Feb 19; 10:203.  
 [10]王思英,杨湘越.抗环瓜氨酸肽抗体IgG检测试剂(酶联免疫吸附试验)的临床应用[J].检验医学与临床,2022,19(5):606-610.  
 [11]杜婉怡,郝燕捷,张卓莉.抗环瓜氨酸肽抗体滴度变化与类风湿关节炎患者达标和复发的相关性研究[J].中华风湿病学杂志,2021,25(2):79-84.  
 [12]李兰亚,伍广,屠涛.类风湿关节炎并发OP患者免疫球蛋白、淋巴细亚群、IL-27及IL-6水平的研究[J].国际免疫学杂志,2022,45(2):158-163.  
 [13]Hetland ML, Østergaard M, Stengaard-Pedersen K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 28-joint Disease Activity Score, and magnetic resonance imaging bone oedema at baseline predict 11 years' functional and radiographic outcome in early rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2019 Jan; 48(1):1-8.  
 [14]王烈,黄金保,胡义忠.抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子、红细胞沉降率在诊断类风湿关节炎中的应用价值[J].河北医药,2021,43(3):373-375,379.  
 [15]袁英真.血清免疫球蛋白、可溶性致病抑制因子2与类风湿关节炎活动度的相关性[J].中国民康医学,2021,33(23):136-138.

(收稿日期:2022-12-25)

(校对编辑:姚丽娜)