

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.018

文章编号: 1005-8982(2020)07-0087-05

## 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎继发间质性肺疾病中的作用及关系\*

滑雅娜<sup>1</sup>, 刘媛<sup>1</sup>, 邱立军<sup>2</sup>, 赵思萌<sup>1</sup>, 王永福<sup>1</sup>

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 1. 风湿免疫科, 2. 影像科, 内蒙古 包头 014010)

**摘要:目的** 观察抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)在类风湿性关节炎(RA)继发间质性肺疾病(ILD)患者中的阳性检出率及其与ILD临床、影像和疾病相关实验室指标等的关系,探讨抗CCP抗体在RA-ILD发病中的作用。**方法** 选取2017年1月—2018年9月于内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院就诊的RA患者98例。统计临床及辅助检查资料(包括肺部影像检查、肺功能、血气及其他RA相关实验室指标)。依据RA患者是否合并ILD,分为RA-ILD组(50例)和RA无ILD组(48例),分析两组患者血清抗CCP抗体阳性表达的差异,以及RA-ILD组抗CCP抗体与RA-ILD相关指标的相关性。**结果** 抗CCP抗体在RA-ILD组中的阳性率为76.0%,高于RA无ILD组阳性率( $P < 0.05$ );RA-ILD组的患者比RA无ILD组患者的关节肿胀数更多( $P < 0.05$ ),但两组患者的关节疼痛数、晨僵持续时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );ESR、RF、CRP、DAS28及临床、影像、生理评分和CRP评分、肺功能(FVC%pred及DLCO%pred)、血气PaO<sub>2</sub>对预测抗CCP抗体滴度无意义( $P > 0.05$ )。**结论** 抗CCP抗体对RA-ILD发病具有一定预测价值。

**关键词:** 关节炎; 类风湿; 肺疾病; 抗环瓜氨酸肽抗体; 临床-影像-生理评分

**中图分类号:** R593.2

**文献标识码:** A

## Role and correlation analysis of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in the pathogenesis of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease\*

Ya-na Hua<sup>1</sup>, Yuan Liu<sup>1</sup>, Li-jun Qiu<sup>2</sup>, Si-meng Zhao<sup>1</sup>, Yong-fu Wang<sup>1</sup>

(1. Department of Rheumatology; 2. Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou, 014010, China)

**Abstract: Objective** To observe the positive rate of anti-cyclic citrullinated peptides antibody (anti-CCP antibody) in patients with rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (RA-ILD) and its correlation with indicators of ILD clinical, imaging and laboratory in order to explore the role of anti-CCP antibodies in the pathogenesis of RA-ILD. **Method** The clinical data and auxiliary examination (including lung imaging, lung function, blood gas and other RA related laboratory indicators) of 98 RA patients in our hospital from January 2017 to September 2018 were retrospectively collected. According to whether the patient with ILD, they were divided into RA-ILD group (50 cases) and RA without ILD group (48 cases). The differences of serum anti-CCP antibody expression between two groups and the correlation between the anti-CCP antibody and the ILD related score in the

收稿日期: 2019-10-08

\* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 [No: 2017MS (LH) 0812]; 包头医学院科学研究基金 (No: BYJJ-YF 2016100) [通信作者] 王永福, E-mail: 18047211500@163.com

RA-ILD group were analyzed. **Results** The positive rate of anti-CCP antibody in RA-ILD was 76.0%, which is higher than it in RA without ILD ( $P < 0.05$ ); the number of joint swelling in RA-ILD group was more than that in RA-non ILD group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in joint pain and morning stiffness between two groups ( $P > 0.05$ ); there was no significant correlation between anti-CCP antibody level and DSA28 score in RA-ILD patients ( $P > 0.05$ ); there was no significant correlation between the anti-CCP antibody titer and the Clinical-Radiographic-Physiologic (CRP) score, lung function and oxygen partial pressure associated with ILD in patients with RA-ILD ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Anti-CCP antibody is involved in the pathogenesis of RA-ILD and is expected to be a predictor of RA-ILD.

**Keyword:** rheumatoid arthritis related interstitial lung disease; anti-citrullinated protein antibodies; clinical radiographic physiologic score

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一类病因未明以慢性持续性关节破坏为主要临床表现的自身免疫性疾病, 关节受累为主要而非唯一的临床表现<sup>[1]</sup>。肺脏是常易受累的脏器之一, 而间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 肺脏受累的主要表现。ILD 进展将最终导致呼吸衰竭<sup>[2]</sup>。ILD 也是导致 RA 患者死亡的首要因素<sup>[3]</sup>。但因其早期起病隐匿, 常无明显的临床症状和体征而被忽视, 使病情进一步加重, 最终进展为弥漫肺纤维化而致呼吸衰竭死亡, 因此早期诊治至关重要<sup>[4-5]</sup>。临床工作中笔者发现大多数 RA-ILD 患者血清抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptides antibody, anti-CCP antibody) (以下简称抗 CCP 抗体) 滴度明显升高, 但目前抗 CCP 抗体与 RA-ILD 的相关性报道并不多。本研究拟分析 RA-ILD 患者血清抗 CCP 抗体的阳性率及抗 CCP 抗体滴度与 ILD 相关的高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 评分、临床-影像-生理 (clinical radiographic physiologic, CRP) 评分、肺功能及血气的相关性, 同时分析 RA-ILD 患者临床症状、炎症指标、疾病活动度与 RA 无 ILD 患者之间的差异, 阐明抗 CCP 抗体在 RA-ILD 发生、发展中的作用及预测意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月—2018 年 9 月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科收治且行肺功能、血气分析和肺 HRCT 检查的 RA 患者 98 例。纳入标准: ① RA 的诊断符合 2009 年 ACR/EULAR 的 RA 分类标准<sup>[6]</sup>。② 间质性肺疾病的诊断符合 2000 年美国胸科协会 / 欧洲呼吸协会 (ATS/ERS) 提出的诊断标准<sup>[7]</sup>。排除标准: ① 合并其他肺疾病, 如肺部感染、肺结核、慢性支气管炎、肺源性心脏病、肺部肿瘤等呼吸系统疾病者; ② 尘肺、结节病、吸入性有机物等其他病因引起的肺间质疾病; ③ 存在心功能不全者以及其他结缔组织疾病者。根据 RA 患者是否合并间质性肺疾病分为 RA-ILD 组 (50 例) 和 RA 无 ILD 组 (48 例)。RA-ILD 组: 男性 18 例, 女性 32 例; 年龄 44 ~ 78 岁, 平均 (59.52 ± 8.60) 岁。RA 无 ILD 组: 男性 18 例, 女性 30 例; 年龄 49 ~ 75 岁, 平均 (60.24 ± 7.31) 岁。收集所有患者的基本资料、临床表现、疾病相关的辅助检查、评估 ILD 相关的指标 (血气、肺功能)。两组的性别、年龄、吸烟史、RA 的疾病活动度评分 (28-joint disease activity score, DAS28) 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料

组别	n	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 例 (%)		DAS28 ( $\bar{x} \pm s$ )
				有	无	
RA 无 ILD 组	48	18/30	60.24 ± 7.31	9 (18.75)	39 (81.25)	4.28 ± 1.86
RA-ILD 组	50	18/32	59.52 ± 8.60	6 (12.00)	44 (88.00)	5.10 ± 1.52
$\chi^2/t$ 值		0.024	-0.364	0.861		-1.961
P 值		0.878	0.717	0.354		0.054

## 1.2 检测方法

**1.2.1 主要方法** 采用 ELISA 法检测血清抗 CCP 抗体, >25 u/ml 为阳性。采用散射速率法检测血清类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 所用到的检测试剂均购自生工生物工程(上海)股份有限公司。采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR), 采用 DAS28 评估疾病活动性。

**1.2.2 临床与实验室指标收集与检测** 包括两组患者年龄、病程、疼痛及肿胀关节数、晨僵时间; 实验室指标: 抗 CCP 抗体、ESR、CRP、RF; 血气分析: 动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>); 肺功能指标: 以预测值的百分比表示, 包括 FVC% pred 和 DLCO% pred。

**1.2.3 肺胸片及 HRCT 检查** 所有患者行 X 射线胸片及 HRCT 扫描, 由 2 位放射学专家独立盲法读片, 若结果不一致则由第 3 位放射学专家再次读片, 直至意见统一。扫描采用飞利浦 Brilliance 64 排螺旋 CT(荷兰 Royal Dutch Philips Electronics Ltd), 扫描电压和电流分别为 120 kV, 200 mA, 层厚 1 mm, 层间距 1 mm, 螺距 0.891, 矩阵 512 × 512; 先从肺尖到肺底行常规全肺 CT 扫描, 然后在 HRCT 影像学评估 ILD 常用的 5 个层面(主动脉弓起始处, 气管分叉处, 肺静脉汇合处, 三五平面之间, 横膈上 1 cm 进行层厚 1.0 ~ 1.5 mm 的扫描, 评分参照 PAULIN 等<sup>[8]</sup>1998 年提出的 ILD 的 HRCT 评分标准(见表 2), 对所有患者 CT 结果进行分析和评分。

**1.2.4 CRP 评分** 参照 2016 年 WELLS 等推荐的 CRP 评分标准<sup>[9]</sup>。即将病情定量化, 总分为 100 分, 其中临床症状评分占 50 分, 需评估包括呼吸困难程度、咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸频率、Velcro 呷音、紫绀、杵状指等体征。其中呼吸困难程度评分较为细致, 需仔细询问; 影像评分占 20 分, 给予患者拍胸部 CT 或 HRCT, 观察肺气肿区域大小、支气管壁厚度、肺实变浸润范围和程度、蜂窝肺样改变的区域及有无肺动脉高压的影像学表现, 2 份量表互参评分,

以 HRCT 为主, HRCT 图像的评分: 用国际上通用的评分系统量化表现的方法对 HRCT 上征象累及的范围进行评分, 根据评分对象在选择层面上所占的面积作定量记分。其中, 本研究中涉及的图像分析主要在上文提及的 5 个层面上进行, 对磨玻璃影(包括实变)、网织影(包括小叶间隔增厚、小叶内间质增厚、支气管血管周围间质增厚、胸膜下线、间质结节)、蜂窝影、肺气肿、支气管扩张进行判断; 生理评分占 30 分, 需用肺功能仪检测用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占预计值百分比(FVC%pred)和一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)占预计值百分比(DLCO%pred)等指标进而给分, 分值越高表明病情越重。患者平静、未吸氧状态下, 采桡动脉血测 PaO<sub>2</sub>。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示, 比较采用秩和检验; 率的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法; 多因素分析采用多元线性回归法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床和实验室指标的比较

两组患者的病程、疼痛关节数、晨僵时间比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), 两组肿胀关节数比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), RA-ILD 多于 RA 无 ILD 组; 两组患者 CRP、RF 水平比较, 差异均无统计学意义(*P* > 0.05), 两组 ESR 比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), RA-ILD 组高于 RA 无 ILD 组。见表 3。

表 2 ILD 的 HRCT 评分标准

分值	肺泡炎症评分	肺间质纤维化评分
0 分	没有肺泡炎症	没有间质纤维化
1 分	毛玻璃混浊影累及 <5% 的肺叶	小叶间隔增厚
2 分	毛玻璃混浊影累及 5%~<25% 的肺叶	蜂窝(1/2 隔膜增厚)累及 <25% 的肺叶
3 分	毛玻璃混浊影累及 25%~<50% 的肺叶	蜂窝(1/2 隔膜增厚)累及 25%~<50% 的肺叶
4 分	毛玻璃混浊影累及 50%~<75% 的肺叶	蜂窝(1/2 隔膜增厚)累及 50%~<75% 的肺叶
5 分	毛玻璃混浊影累及 75% 以上的肺叶	蜂窝(1/2 隔膜增厚)累及 75% 的肺叶

表 3 两组患者的临床及实验室指标 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	病程 / 月	肿胀关节数	疼痛关节数	晨僵时间 / min	ESR	CRP	RF
RA 无 ILD 组	48	24.00 (9.50, 111.00)	2.00 (0.50, 4.00)	5.00 (2.00, 10.00)	30.00 (15.00, 120.00)	14.00 (6.00, 26.00)	13.65 (3.23, 37.30)	63.95 (15.00, 156.75)
RA-ILD 组	50	48.00 (22.00, 180.00)	4.00 (1.75, 13.25)	6.00 (0.00, 15.00)	30.00 (7.50, 90.00)	27.00 (13.00, 49.00)	4.4 (3.13, 34.40)	67.30 (20.56, 153.00)
Z 值		-1.576	-2.122	-0.007	-1.193	-2.380	-1.326	-0.117
P 值		0.115	0.034	0.995	0.233	0.017	0.185	0.907

## 2.2 两组患者抗 CCP 抗体阳性率

纳入的 98 例 RA 患者中, 抗 CCP 阳性患者 65 例, 占总体的 66.33%。其中, RA-ILD 患者中抗 CCP 阳性率为 76.00%, RA 非 ILD 患者中抗 CCP 阳性率为 56.25%, 两组抗 CCP 抗体阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.277, P=0.039$ ), RA-ILD 组高于 RA 无 ILD 组。见表 4。

## 2.3 RA-ILD 患者抗 CCP 抗体滴度与 RA-ILD 相关实验室指标的回归分析

根据 ESR、RF、CRP、DAS28 及临床、影像、生

理评分和 CRP 评分、肺功能 (FVC%pred 及 DLCO%pred)、血气 PaO<sub>2</sub> 预测抗 CCP 抗体滴度 ( $F=0.415, P>0.05$ )。调整  $R^2=0.260$ 。纳入模型的 11 个自变量对 CCP 抗体滴度的影响, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 5。

表 4 两组患者抗 CCP 抗体阳性比较 例 (%)

组别	n	阳性	阴性
RA-ILD 组	50	38 (76.00)	12 (24.00)
RA 无 ILD 组	48	27 (56.25)	21 (43.75)

表 5 CCP 抗体滴度与 RA-ILD 相关指标的多元线性回归分析参数

因素	b	S <sub>b</sub>	P	b'	95% CI	
					下限	上限
ESR	-1.605	2.244	0.487	-0.268	-6.452	3.242
RF	-0.066	0.145	0.659	-0.149	-0.379	0.248
CRP	0.835	1.334	0.542	0.247	-2.047	3.717
DAS28	-16.188	28.181	0.575	-0.185	-77.068	44.693
临床评分	-5.140	35.315	0.887	-0.209	-81.433	71.152
影像评分	0.967	37.045	0.980	0.032	-79.063	80.998
生理评分	8.982	34.407	0.798	0.463	-65.351	83.314
CRP 总分	7.041	35.189	0.845	0.602	-68.980	83.061
PaO <sub>2</sub>	1.245	5.314	0.818	0.083	-10.236	12.726
FVC%pred	2.837	4.567	0.545	0.322	-7.029	12.703
DLCO%pred	2.785	4.645	0.559	0.451	-7.250	12.820

## 3 讨论

RA-ILD 发病隐匿且预后差, 因而引起风湿科、影像科和呼吸科医师的广泛关注。如能找到 RA-ILD 发病的危险因素和预测指标, 用于早期监测, 则能够大大改善患者的预后。近来研究发现, 抗 CCP 抗体阳性的 RA 患者更易出现严重的关节破坏, 且抗 CCP 抗

体滴度与 RA 的病情活动度相关, 因而也可作为评判病情及预后的重要指标<sup>[10-11]</sup>。

本研究发现, RA-ILD 组患者抗 CCP 抗体阳性的检出率高于 RA 无 ILD 组, 提示抗 CCP 抗体与 RA-ILD 具有一定的相关性, 这与 KELLY 等的研究结果相似, 认为抗 CCP 抗体是 RA-ILD 的预测因子, 抗 CCP

抗体滴度越高的患者, RA-ILD 的患病风险越高<sup>[12]</sup>。可能是由于环瓜氨酸蛋白存在 RA-ILD 患者肺内, 其可能作为抗原通过 ILD 相关的内源性或外源性刺激产生抗 CCP 抗体参与肺组织损伤进程。另外, 结果发现 RA-ILD 组患者的 ESR 较 RA 无 ILD 组升高, 肿胀关节数也多于 RA 无 ILD 组。上述研究结果提示 ESR 的升高, 关节肿胀数目的增加均在某种程度上提示 RA-ILD 发病的可能性较大, 临床遇到这样的 RA 患者应关注 ILD 发生的风险。

然而, 本研究在后续研究中并未发现 ILD 疾病严重程度相关指标与抗 CCP 抗体滴度之间有相关性, 提示 RA-ILD 患者抗 CCP 抗体的高低不能作为预测 ILD 病情和严重程度的预测指标。这可能与本研究纳入的 RA-ILD 病例样本量有限, 且有些病例的 ILD 影像学表现显示多种征象, 使病例之间的影像学特征多样化有关。此外, DAWSON 等<sup>[13]</sup> 也认为, 只有当一氧化碳弥散量 (DLCO) 减少 54% 才可作为 RA-ILD 进展的预测指标, 所以直接将 DLCO 作为 ILD 严重程度的预测指标也存在一定局限性。因此, 需要收集更多的 RA-ILD 病例并长期随访, 以进一步明确抗 CCP 抗体对 RA-ILD 发生、发展的作用及病情预测的价值。

综上所述, 寻找 RA-ILD 发生风险的预测指标是实现该疾病早诊断早治疗的有效途径。本研究发现抗 CCP 抗体在 RA-ILD 患者体内升高, 提示对 RA 发病的预测价值。因此进一步深入研究抗 CCP 抗体在 RA-ILD 发病中的作用, 将利于 RA-ILD 的早期诊断及有利于临床医生从 ILD 发生到出现临床症状期间通过积极控制而阻止其进一步发展。

#### 参 考 文 献:

- [1] YANG H, BIAN S, CHEN H, et al. Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6180.
- [2] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(1055): 2023-2038.
- [3] PAULIN F, MERCADO J F, FERNÁNDEZ M E, et al. Correlation between lung and joint involvement in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a cross-sectional study[J]. *Rev Invest Clin*, 2018, 70(2): 76-81.
- [4] SPAGNOLO P, LEE J S, SVERZELLATI N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(10): 1544-1554.
- [5] ALUNNO A, BISTONI O, PRATESI F, et al. Anti-citrullinated alpha enolase antibodies, interstitial lung disease and bone erosion in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(5): 850-855.
- [6] FUNOVITS J, ALETAHA D, BYKERK V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(9): 1589-1595.
- [7] STRIETER R M, MEHRAD B. New mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2009, 136(5): 1364-1370.
- [8] GAY S E, KAZEROONI E A, TOEWS G B, et al. Idiopathic pulmonary brosis: predicting response to therapy and survival[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(4): 1063-1072.
- [9] MEDURI G U, TOLLEY E A, CHINN A, et al. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(5 Pt 1): 1432-1441.
- [10] HETLAND M L, 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*, 2018, 48(13): 1-8.
- [11] NURMI H M, KETTUNEN H P, SUORANTA S K, et al. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. *Respir Med*, 2018, 134: 24-30.
- [12] KELLY C A, SARAVANAN V, NISAR M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(9): 1676-1682.
- [13] DAWSON J K, FEWINS H E, DESMOND J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 517-521.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 滑雅娜, 刘媛, 邱立军, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎继发间质性肺疾病中的作用及关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 87-91.