

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2025.05.025

抗 CCP 抗体与类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的早期诊断价值

张园春

(新疆康圣达医学检验所有限公司医学部, 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的 探讨抗环瓜氨酸肽 (Cyclic Citrullinated Peptide, CCP) 抗体与类风湿因子 (Rheumatoid Factor, RF) 联合检测在类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 早期诊断中的临床应用价值。**方法** 选取 RA 患者 30 例 (RA 组), 非 RA 患者 30 例 (非 RA 组), 健康体检者 20 例 (健康组), 分别检测抗 CCP 抗体、RF 及抗角蛋白抗体 (Anti-Keratin Antibody, AKA) 水平, 比较各组指标阳性率。以 RA 组为确诊组, 分析各指标的敏感性、特异性、阳性预测值 (Positive Predictive Value, PPV)、阴性预测值 (Negative Predictive Value, NPV), 并绘制受试者工作特征 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC)。**结果** RA 组抗 CCP 抗体、RF、AKA 阳性率分别为 76.7%、83.3%、63.3%, 均显著高于非 RA 组和健康组 ($P < 0.05$)。抗 CCP 抗体与 RF 联合检测的敏感性为 90.0%, 特异性为 80.0%, AUC 为 0.850, 优于任一单项指标 ($P < 0.05$)。**结论** 抗 CCP 抗体与 RF 联合检测在 RA 早期诊断中表现出良好的敏感性和较高的一致性, 能够有效提高识别效率, 建议在临床中推广应用。

【关键词】 类风湿关节炎; 抗 CCP 抗体; 类风湿因子; 联合检测; 早期诊断

【中图分类号】 R593.2

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2025) 05-0792-06

The Value of Combined Detection of Anti-CCP Antibody and Rheumatoid Factor in the Early Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

ZHANG Yuanchun

(Medical Department of Xinjiang Kangshengda Medical Laboratory Co., Ltd., Urumqi, Xinjiang 830054, China)

【Abstract】Objective To evaluate the clinical application value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody and rheumatoid factor (RF) in the early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 30 RA patients (RA group), 30 non-RA patients (non-RA group), and 20 healthy controls (healthy group) were enrolled. Serum levels of anti-CCP antibody, RF, and anti-keratin antibody (AKA) were measured, and their positive rates were compared among groups. Using the RA group as the diagnostic reference, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV), and area under the ROC curve (AUC) were analyzed for individual and combined markers. **Results** The positive rates of anti-CCP, RF, and AKA in the RA group were 76.7%, 83.3%, and 63.3%, respectively, significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.05$). Combined detection of anti-CCP

收稿日期: 2025-04-19。

作者简介: 张园春 (1989—), 女, 本科学历, 临床医学检验技术中级职称, 从事医学检验工作。邮箱: 18999135940@163.com。

and RF showed a sensitivity of 90.0%, specificity of 80.0%, and an AUC of 0.850, outperforming single-marker detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of anti-CCP antibody and RF demonstrates good sensitivity and high consistency in the early diagnosis of RA, effectively improving identification efficiency. It is recommended that this combined application be promoted in clinical practice.

【Key words】 Rheumatoid Arthritis (RA); Anti-CCP Antibody; Rheumatoid Factor (RF); Combined Detection; Early Diagnosis

0 引言

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种病因未明的慢性、对称性、多关节滑膜炎性疾病, 属自身免疫性疾病范畴, 病情迁延, 若未及时干预, 可导致不可逆的关节破坏与功能障碍^[1]。RA 早期临床表现大多不典型, 影像学无显著改变, 依赖传统诊断方法容易导致漏诊或误诊。因此, 寻找敏感性与特异性均较高的血清学标志物成为当前研究热点^[2]。类风湿因子 (Rheumatoid Factor, RF) 作为传统的 RA 筛查指标, 虽然具有一定的敏感性, 但特异性不足, 在多种感染性或免疫性疾病中亦可出现阳性^[3]。近年来, 研究^[4]发现, 抗环瓜氨酸肽 (Cyclic Citrullinated Peptide, CCP) 抗体作为一种高特异性的自身抗体, 在 RA 早期即有升高迹象, 且与疾病活动度和关节破坏程度密切相关, 被广泛应用于 RA 的辅助诊断。与此同时, 抗角蛋白抗体 (Anti-Keratin Antibody, AKA) 作为一种补充性标志物, 在部分血清阴性 RA 患者中具有一定的参考价值^[5]。

已有研究^[6]证实, 抗 CCP 抗体与 RF 联合检测可有效提高 RA 的诊断准确率, 但在实际临床应用中, 相关组合策略的敏感性、特异性及一致性尚需进一步探讨。此外, 多组对照设计 (如加入健康体检者) 对于明确检测指标在疾病与非疾病状态中的分布特征也具有现实意义。

基于此, 本研究以 RA 患者、非 RA 患者及健康体检者为研究对象, 分别检测抗 CCP 抗体、RF 及 AKA 三项指标, 比较三项指标在单独和联合检测模式下的诊断效能, 以探讨联合检测在 RA 早期识别中的应用价值, 进一步为临床提供循证支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性对照分析研究, 纳入本实验室 2023 年 1 月至 2024 年 12 月收检的 80 例研究对象, 按诊断分为三组: RA 组 30 例, 非 RA 组 30 例, 健康组 20 例。RA 组中男性 13 例、女性 17 例, 年龄 32 ~ 72 岁, 平均年龄为 (54.63 ± 10.24) 岁; 非 RA 组中男性 14 例、女性 16 例, 年龄 30 ~ 70 岁, 平均年龄为 (52.87 ± 11.38) 岁; 健康组由体检人群组成, 男女各 10 例, 年龄 29~65 岁, 平均年龄为 (51.20 ± 9.76) 岁。三组在性别构成和年龄分布方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁者; ②完整记录抗 CCP 抗体、RF、AKA 三项指标者; ③各组临床诊断明确, 信息完整, 符合本研究分组标准者; ④检测前 7 日内未使用激素、免疫抑制剂等影响血清指标的藥物者。

排除标准: ①合并其他自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮、系统性硬化症等) 者; ②合并严重感染、肿瘤、造血系统疾病或器官功能衰竭者; ③存在样本溶血、污染或检测指标缺失者; ④临床资料不全或无法明确分组者。

本研究已获得本实验室伦理委员会批准, 采用匿名脱敏数据分析, 符合伦理学规范, 无须患者额外知情同意。

1.2 检测方法

本研究的所有检测项目均由本实验室完成, 所用血清标本为患者或体检对象清晨空腹状态下采集的外周静脉血。采血量为 3~5mL, 使用无抗凝管收集, 采用常规离心 (3000rpm, 10min), 分离血清后即时送检或于 2~8 °C 环境下短暂保存, 24 小时内

完成检测。

检测全程依托实验室检测流程标准化系统完成。该系统涵盖样本采集登记、条码识别追踪、信息录入与结果数据自动对接,采用统一的质控程序和全自动分析平台确保流程规范、结果一致。各类检测项目均通过本实验室内控标准操作程序(Standard Operating Procedures, SOP)执行,纳入日常室内质控和定期外部质评,确保检测数据的准确性、可追溯性与可复用性。

1.2.1 抗 CCP 检测

本研究采用化学发光免疫分析法(方法学代号 901.0)进行定量测定,使用全自动化学发光免疫分析仪(重庆科斯迈生物科技有限公司,型号:Kasser 6600),该仪器具备自动上样、反应、清洗、信号读取与数据传输功能,系统与实验室信息管理系统实时联通,实现数据的结构化导入与标准化呈现。该项目检出限(Limit of Detection, LOD)为 8.00U/mL,线性范围为 8.00~1440.56U/mL;室内变异系数(Coefficient of Variation, CV) < 5.0%,室间 CV < 8.0%。

1.2.2 RF 检测

RF 采用相同平台的化学发光免疫分析法进行定量检测。检测原理为免疫反应与发光酶标记物形成复合物后,通过仪器测定发光强度计算抗体浓度。结果单位为 RU/mL,参考值范围为 0~20RU/mL, > 20RU/mL 为阳性。该项目 LOD 为 1.0RU/mL,线性范围为 1.0~500RU/mL;室内 CV < 5.0%,室间 CV < 8.0%。

1.2.3 AKA 检测

本研究采用间接免疫荧光法(方法学代号 6.0)进行 AKA 检测。该方法以大鼠食管组织切片为抗原,加入患者血清后,经荧光标记抗人 IgG 抗体孵育,使用荧光显微镜观察抗体结合荧光强度与分布,判读标准分为阴性(-)、弱阳性(±)、阳性(+)、强阳性(++)等。本研究将 ≥ 弱阳性(±)定义为阳性,阴性(-)定义为正常。该项目最低检出滴度为 1 : 80,线性范围为 1 : 80 ~ 1 : 640;室内 CV < 6.0%,室间 CV < 9.0%。

所有检测均由本实验室具备检验资质的专业技

术人员完成,所有检测项目均纳入日常室内质控范围。所用试剂、耗材及仪器设备均经检验科统一采购和维护,以确保检测结果的准确性与重复性。所有原始数据由双人复核后录入研究数据库。

1.3 评估方法

1.3.1 三组检测指标阳性率比较

统计 RA 组、非 RA 组、健康组中抗 CCP 抗体、RF 及 AKA 三项指标的阳性率,比较其在不同人群中的表达差异,分析其在 RA 人群中是否具有特异性升高的特点。

1.3.2 抗 CCP 抗体与 RF 联合阳性分布分析

在 RA 组中,进一步分析抗 CCP 抗体与 RF 单阳性、双阳性、双阴性情况的分布比例,同时观察其在非 RA 组与健康组中的出现频率,判断联合检测能否增强对 RA 的识别能力。

1.3.3 三组间联合阳性检出率差异比较

将抗 CCP 抗体与 RF 中任意一项或两项阳性作为联合阳性依据,计算三组中的联合阳性率,并分析该联合策略在不同人群中的分布差异,验证其诊断协同性。

1.3.4 检测模式敏感性与特异性初步估算

在明确 RA 组为确诊/高度疑似 RA 的基础上,对抗 CCP 抗体、RF 及其联合检测结果进行敏感性和特异性估算,作为 RA 早期辅助诊断的参考。

1.4 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 26.0 统计软件进行处理与分析。计量资料(如年龄)以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);若不符合正态分布或方差齐性,改用 Kruskal-Wallis H 检验进行非参数比较。计数资料(如抗体阳性率)以频数(百分比) [n (%)] 表示,组间差异比较采用 χ^2 检验;当理论频数 < 5 时,采用 Fisher 确切概率法。以 RA 组为确诊依据,非 RA 组和健康组作为对照,通过构建 2 × 2 列联表,计算各检测指标(抗 CCP 抗体、RF 及两者联合检测)的敏感性、特异性、阳性预测值(Positive Predictive Value, PPV)与阴性预测值(Negative Predictive Value, NPV)。同时,绘制受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线,计算曲线下

面积 (Area Under the Curve, AUC), 以评估诊断效能。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

为提高诊断模型的可重用性和图形结果的临床解读效率, 本研究在构建 ROC 曲线的基础上, 进一步引入可复用的数据可视化分析流程。基于 SPSS 平台, 结合 R 语言 (v4.2.2) 中的 pROC 和 ggplot2 包对数据进行二次建模与可视化优化, 生成高分辨率 ROC 曲线图并计算 95% 置信区间, 提高图形判读精度。在数据处理环节, 原始检测结果通过标准化数据模板导入分析平台, 经过清洗、编码与整合后自动生成列联表与图形输出, 为构建 RA 早筛辅助判读系统提供数据基础。后续可基于该平台扩展特征变量, 如红细胞沉降率 (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、C-反应蛋白 (C-Reactive Protein, CRP) 及临床评分 [如 28 个关节计数的疾病活动度评分 (Disease Activity Score in 28 Joints, DAS28)] 输入, 实现多指标联合早筛模型的雏形。

1.5 样本量与统计效能说明

参考既往研究中抗 CCP 抗体与 RF 联合检测的敏感性 (约 85%) 与特异性 (约 80%), 设显著性水平 $\alpha=0.05$ 、检验效能 $1-\beta=0.80$, 采用两比例比较公式计算, 若三组样本量均等, 单组最小需求例数约为 26 例。在实际入组时, RA 组与非 RA 组的例数均超过该下限, 能够保证主要结局指标差异检验的统计效能; 健康组因受体检资源和病例筛选的限制, 例数略低于理论值, 但在与 RA 组、非 RA 组比较时差异幅度较大, 仍具备较高的检验效能。需注意, 健康组样本量不足可能导致其在估计特异性时置信区间略宽, 提示后续研究应适当扩大健康组的样本量, 以提高结果的稳健性与外推性。

2 结果

2.1 抗体阳性率比较

RA 组抗 CCP 抗体、RF、AKA 阳性率均明显高于非 RA 组和健康组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果如表 1 所示。

表 1 三组抗体阳性率比较 [n (%)]

分组	例数	抗 CCP 抗体阳性	RF 阳性	AKA 阳性
RA 组	30	23 (76.7)	25 (83.3)	19 (63.3)
非 RA 组	30	4 (13.3)	8 (26.7)	9 (30.0)
健康组	20	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
χ^2 值	—	38.415	43.287	22.742
P 值	—	0.001	0.001	0.001

2.2 抗 CCP 抗体与 RF 联合阳性分布情况

将各组联合阳性率进行对比, RA 组显著高于其他两组, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果如表 2 所示。

表 2 三组抗 CCP 抗体与 RF 联合阳性分布情况 [n (%)]

分组	例数	单阳性	双阴性	联合阳性 (双阳)
RA 组	30	5 (16.7)	4 (13.3)	21 (70.0)
非 RA 组	30	8 (26.7)	20 (66.6)	2 (6.7)
健康组	20	1 (5.0)	19 (95.0)	0 (0.0)
χ^2	—	—	—	41.862
P 值	—	—	—	0.001

2.3 各检测指标初步诊断效能分析

检测结果显示, 联合检测的敏感性最高, 抗 CCP 抗体的特异性最高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果如表 3 和图 1 所示。

表 3 抗 CCP 抗体、RF 及联合检测的诊断效能比较 (%)

指标	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
抗 CCP 抗体	76.7	91.7	88.5	83.3
RF	83.3	84.2	81	86.1
联合检测	90	80	78.3	90.9

3 讨论

有研究发现, RA 的早期治疗能有效减轻关节损伤并延缓病情发展, 但传统诊断方法存在局限性, 难以满足早期诊断需求^[7]。近年来, 随着自身免疫学研究的深入, 多种血清学标志物逐渐应用于 RA 的辅助诊断, 其中抗 CCP 抗体和 AKA 作为新兴指标, 受到广泛关注。抗 CCP 抗体被认为是 RA 中最具特异性的自身抗体之一, 其阳性率高, 与疾病活动度密切相关, 已成为早期识别 RA 的重要工具;

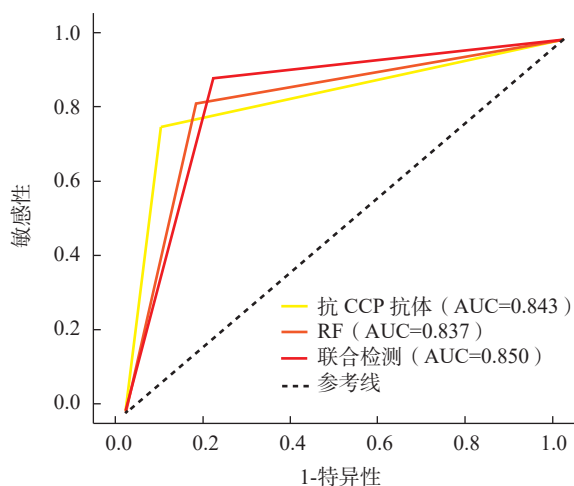


图1 抗 CCP 抗体、RF 及联合检测的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of anti-CCP antibody, RF, and combined detection

而 AKA 虽然特异性略低，但在部分血清阴性型 RA 患者中具有一定的补充诊断价值。

本研究结果显示，RA 组抗 CCP 抗体和 RF 的阳性率均显著高于非 RA 组和健康组，且联合阳性率达 70.0%，提示抗体联合升高在 RA 中具有高度聚集性。尤其是抗 CCP 抗体，其特异性高达 91.7%，PPV 达 88.5%，在区分 RA 疾病与其他非 RA 疾病中具有重要价值，这与大量研究结果一致。抗 CCP 抗体已被国际风湿病学界普遍认为是 RA 诊断中最具特异性的血清学标志物^[8]，其产生与瓜氨酸化抗原的免疫反应密切相关，与 T 细胞介导的免疫过程和滑膜炎反应机制相吻合。而 RF 作为传统的 RA 筛查指标，其敏感性略高于抗 CCP 抗体（83.3% vs. 76.7%），但特异性相对较低（84.2% vs. 91.7%）。RF 的非特异性升高在慢性感染、肝病和其他自身免疫病中亦可见，故单独依赖 RF 易导致误诊或过度诊断。因此，在临床中，RF 阳性需结合抗 CCP 抗体、影像学和临床表现进行综合判断。ROC 曲线分析进一步印证了上述观点。抗 CCP 抗体、RF 及联合检测的 AUC 分别为 0.842、0.838、0.850，三者均具有较高的诊断效能，而联合检测的 AUC 值最大，表明其在提高敏感性的同时，特异性下降幅度可控，具备更优的综合识别能力。值得注意的是，AKA 虽然在 RA 组中表现出较高的阳性率（63.3%），但其在非 RA 组中阳性率亦高达 30.0%，甚至健康组也有一定的检出（5.0%），提

示其特异性较差，不建议作为 RA 的单独筛查指标使用。但考虑到部分 RA 患者（尤其是血清阴性型 RA 患者）仅 AKA 阳性，故其可作为抗体阴性者的辅助补充，体现了多标志物互补检测策略的优势。在推广层面，联合检测策略尤其适用于基层医疗机构的风湿病初筛场景。借助自动化分析平台与便携式采血装置，结合远程数据传输与云端计算，可实现检测数据的异地判读与智能辅助诊断输出。未来可探索将抗体检测结果与图像识别技术（如手关节 X 线图智能识别）整合，构建类风湿智能判读平台模型，以提高基层单位的早期甄别效率，促进风湿病诊疗的区域均衡发展。

本研究的局限性在于样本量有限，部分病例缺乏完整的随访资料，未能进一步分析抗体水平与疾病活动度、预后之间的关系。此外，本研究未对可能影响抗体水平的混杂因素进行分层或多变量分析。尽管本研究在纳入标准中已尽量排除了部分干扰因素，但由于样本量限制和研究设计的性质，仍可能存在残余混杂效应。未来研究可通过扩大样本量、收集患者更详细的生活方式与病史信息，并结合多因素统计模型加以控制，从而提高结果的稳健性与外推性。

综上所述，抗 CCP 抗体与 RF 联合检测在 RA 的早期诊断中具有较高的临床应用价值，能够显著提高诊断敏感性和识别效率，建议在风湿病临床实践中常规联合使用以辅助早期识别和分型判断。

参考文献

- [1] 何睿妍, 张宁. 系统免疫炎症指数对类风湿关节炎疾病活动度的评估价值 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(1): 32-35.
HE Ruiyan, ZHANG Ning. Value of systemic immune inflammation index in evaluating disease activity of rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Medical Research & Combat Trauma Care*, 2023, 36(1): 32-35.
- [2] 聂影. 类风湿关节炎诊断中免疫学指标联合检测的应用价值分析 [J]. *中国实用医药*, 2024, 19(20): 89-92.
NIE Ying. Analysis of application value of combined testing of immunological indicators in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. *China Practical Medicine*, 2024, 19(20): 89-92.
- [3] 汤可. 类风湿关节炎患者类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、红细胞沉降率水平的临床检测价值分析 [J]. *山西医药杂志*, 2024, 53

- (15): 1144-1147.
- TANG Ke. Analysis of clinical detection value of RF anti-CCP antibody and ESR levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2024, 53(15): 1144-1147.
- [4] 廖守娜. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子和C反应蛋白在类风湿性关节炎诊断中的应用价值[J]. *中国社区医师*, 2024, 40(32): 104-106.
- LIAO Shouna. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody, rheumatoid factor and C-reactive protein in rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Community Doctors*, 2024, 40(32): 104-106.
- [5] 姬东波, 杨珊珊. 血清中抗核周因子(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)及抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体在类风湿性关节炎(RA)诊断中的应用价值[J]. *航空航天医学杂志*, 2024, 35(1): 54-57.
- JI Dongbo, YANG Shanshan. The application value of anti-nuclear factor (APF), anti-keratin antibody (AKA), and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) in serum[J]. *Journal of Aerospace Medicine*, 2024, 35(1): 54-57.
- [6] 莫秋菊, 李欢, 易艳, 等. 抗CCP抗体联合AKA检测在类风湿性关节炎早期诊断中的应用价值[J]. *贵州医药*, 2025, 49(3): 457-459.
- MO Qiuju, LI Huan, YI Yan, *et al.* The application value of anti-CCP antibody combined with AKA detection in early diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2025, 49(3): 457-459.
- [7] 梁键锋, 冯明初, 罗平平, 等. 肌肉骨骼超声诊断血清阴性类风湿性关节炎与骨关节炎的价值研究[J]. *生物医学工程学进展*, 2018, 39(2): 99-101.
- LIANG Jianfeng, FENG Mingchu, LUO Pingping, *et al.* Study on the value of musculoskeletal ultrasound in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Progress in Biomedical Engineering*, 2018, 39(2): 99-101.
- [8] GUO L, WANG J, LI J, *et al.* Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1455346.