

抗 CCP、RF 检测中国人群类风湿性关节炎 诊断试验 Meta 分析

谢诗涓 李健 李乐峰

中图分类号: R58 R31 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)01-0012-05

摘要: 目的 采用诊断试验 Meta 分析综合评价抗环瓜氨酸肽抗体 (CCP) 和血清学指标类风湿因子 (RF) 筛查类风湿性关节炎 (RA) 的效果。方法 通过检索万方、维普、CNKI 等数据库, 获得有关抗 CCP 和 RF 诊断筛查 RA 的文献, 提取相关数据; 采用 DPS6.5 进行诊断试验 Meta 分析。结果 抗 CCP 的综合准确度为 0.831, 诊断优势比为 24.154; RF 的综合准确度为 0.765, 诊断优势比为 10.540; 抗 CCP 的诊断准确度高于 RF ($P < 0.01$)。结论 抗 CCP 诊断 RA 能获得较好的特异度, 而 RF 诊断 RA 能获得较好的灵敏度; 若能联合抗 CCP 和 RF, 对 RA 具有较高的诊断价值。

关键词: 类风湿性关节炎; 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; Meta 分析

Meta-analysis of anti-CCP and RF measurement for the diagnosis of rheumatoid arthritis in Chinese

XIE Shijuan, LI Jian, LI Lefeng. Department of Orthopedics, The First People's Hospital of Huaihua, Hunan 418000, China

Corresponding author: XIE Shijuan, Email: doctorxsj@163.com

Abstract: Objective To comprehensively assess the efficacy of anti-CCP and RF in rheumatoid arthritis (RA) screening using Meta-analysis. **Method** The papers related to anti-CCP and RF in RA screening were searched in Wanfang, Weipu, CNKI databases and the relative data was acquired. Meta-analysis was conducted using DPS 6.5 software. **Results** The TPR of anti-CCP was 0.831 and diagnostic OR was 24.154. The TPR of RF was 0.765 and diagnostic OR was 10.540. The accuracy of anti-CCP was much higher than RF ($P < 0.01$). **Conclusion** The specificity of anti-CCP is higher than that of RF. However, the sensitivity of RF is higher than that of anti-CCP. The combination of RF and anti-CCP has meaningful value for the diagnosis of RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; anti-cyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP); Rheumatoid factor (RF); Meta analysis

类风湿性关节炎 (RA) 是临床常见的自身免疫性疾病, 严重影响患者的生活质量, 早期诊断和积极治疗是减少疾病对机体破坏程度的关键。多年来的诊断标准依然参照美国风湿病学会 1987 年制定的诊断标准, 主要依靠临床表现, 病人确诊时已经出现关节破坏, 因而丧失了早期治疗的最佳时期。而唯一的血清学指标类风湿因子 (RF) 灵敏度较高, 而特异性不高, 不利于 RA 早期诊断。近年来, 有关 RA 诊断的抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP) 有着比 RF 更好的特异性^[1]; 甚至有报道说抗 CCP 比 RF 有更高的

疾病预测性^[2]。通过文献系统研究, 国内有关抗 CCP 和 RF 诊断 RA 的文献有上百篇, 但对灵敏度和特异度报道不一, 所获得的灵敏度和特异度也不大一致。因此, 本研究借助诊断试验 Meta 分析方法, 对抗 CCP 和 RF 筛查 RA 进行了诊断试验 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本研究的所有数据均来自国内的万方、维普、CNKI 等数据库, 所筛选的文献均为中文文献。筛选的关键词或主题词包括: 类风湿性关节炎、抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子、抗 CCP、RF、RA 等。先筛查

作者单位: 418000 湖南 怀化, 怀化市第一人民医院骨三科

通讯作者: 谢诗娟, Email: doctorxsj@163.com

类风湿性关节炎的文献资料,再进一步筛查有抗 CCP 和 RF 的文献资料,根据纳入标准和排除标准,逐渐缩小范围,最后同时进行抗 CCP 和 RF 研究且符合条件的文献有 23 篇。文献分析尚未发现有 RA 诊断试验 Meta 分析的文献报道。

1.2 纳入和排除标准

(1)能够获取完整文献,灵敏度与特异度被报道或者能够被计算出来;(2)诊断试验的金标准是符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)修订的 RA 诊断分类标准;(3)研究的人群为中国人;(4)样本足够大并且具有代表性;(5)文献中均有抗 CCP、RF 对 RA 进行诊断试验研究;(6)用 ELISA 检测抗 CCP 抗体和 RF,能明显区分阳性和阴性,RF 检测可包括 5 个因子(IgM、IgA、IgG、IgD、IgE)。当上述标准不满足或者条件不清楚的文献,给予排除。

1.3 绘制 SROC 曲线及准确性、计算对数优势比

通过 RevMan5.0 软件,采用倒方差加权法行 Meta 分析。将敏感度 TPR 和 FPR 作线性变换,建立 SROC 线性回归模型^[3]: $D = A + B * S$,其中 D 为因变量, S 为

自变量, $D = \ln[(\text{真阳性率} \times \text{真阴性率})/(\text{假阳性率} \times \text{假阴性率})]$, $S = \ln[(\text{真阳性率} \times \text{假阳性率})/(\text{真阴性率} \times \text{假阴性率})]$,求出 A 和 B 值,根据 $TPR = \left[1 + e^{-A/(1-B)} \left(\frac{1-FPR}{FPR}\right)^{(1+B)/(1-B)}\right]^{-1}$,最后建立 TPR 与 FPR 关系的方程。根据 $TPR^* = (1 + e^{-A/2})^{-1}$ 公式,计算诊断试验综合准确度,再根据灵敏度和特异度绘制散点图。

1.4 文献质量评估

通过漏斗图估计发表偏倚,不对称提示可能存在发表偏倚。本研究纳入文献质量评估显示,文献数据较为对称且分布集中,说明文献质量较高,整体的可信性程度也较为确定。

1.5 统计学处理

采用 DPS 6.5 进行统计分析,应用 Excel2003 进行数据整理与绘图, $P < 0.05$ 表示有统计学意义;采用诊断试验的描述性分析、SROC 分析, Z 检验等方法。

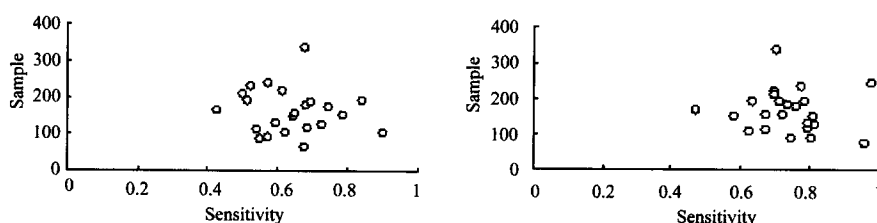


图 1 抗 CCP、RF 诊断试验 Meta 分析漏斗图

2 结果

2.1 抗 CCP 诊断试验 Meta 分析

抗 CCP 筛查 RA 所纳入的文献 23 篇,其灵敏度范围为 0.490 ~ 0.918,特异度范围为 0.646 ~ 0.990,文献报道的诊断试验结果有较大差异;提取有效数据,计算灵敏度、特异度等指标,见表 1。通过 3 种方法(WLS、OLS、Roubust)对 SROC 线性回归模型进行参数求解,得到的各种参数和值见表 2, SROC 曲线见图 2。三种方法的灵敏度比较靠近,分别为 0.856、0.845、0.831,反映 RA 的准确度较高(稳健法 $TPR^* = 0.831$)。SROC 曲线拟合整体效果好,而又以稳健法拟合效果最佳。

2.2 RF 诊断试验 Meta 分析

RF 筛查 RA 所纳入的文献 23 篇,其灵敏度范围为 0.563 ~ 0.888,特异度范围为 0.225 ~ 0.918,

文献报道的诊断试验结果有较大差异;提取有效数据,计算灵敏度、特异度等指标,具体见表 1。通过三种方法对 SROC 线性回归模型进行参数求解,得到的各种参数和值见表 2, SROC 曲线见图 3。三种方法的灵敏度比较靠近,分别为 0.752、0.759、0.765,反映 RA 的准确度较高($TPR^* = 0.765$)。

2.3 抗 CCP 和 RF 的综合准确度比较分析

根据加权法所取得的标准误,对两组独立诊断试验的准确性进行比较,采用 Z 统计量,结果如下:

$$= \frac{TPR_1^* - TPR_2^*}{\sqrt{SE^2(TPR_1^*) + SE^2(TPR_2^*)}} = \frac{0.856 - 0.752}{\sqrt{0.019^2 + 0.013^2}} = 4.517, \text{查表得 } P < 0.01. \text{抗 CCP 筛查 RA 的准确度高于 RF 筛查 RA 的准确度,说明两种方法在筛查 RA 中有明显差别}(P < 0.01).$$

表 1 文献报道的抗 CCP(a/23 篇)、RF(b/23 篇)诊断试验的灵敏度与特异度^[4-26]

文献号 <i>i</i>	真阳性数 <i>a</i>	假阳性数 <i>b</i>	假阴性数 <i>c</i>	真阴性数 <i>d</i>	灵敏度 <i>TPR</i>	1-特异度 <i>FPR</i>	权重 <i>W</i>	<i>D</i>	<i>S</i>
a1	5	35	1	64	0.833	0.354	0.804	2.213	1.006
a2	48	5	17	149	0.738	0.032	3.492	4.432	-2.357
a3	57	5	27	91	0.679	0.052	3.765	3.649	-2.154
a4	67	2	33	48	0.670	0.040	1.767	3.886	-2.470
a5	67	22	6	96	0.918	0.186	4.211	3.886	0.940
a6	69	8	11	63	0.863	0.113	4.061	3.900	-0.227
a7	54	6	29	100	0.651	0.057	4.354	3.435	-2.192
a8	52	2	31	124	0.627	0.016	1.787	4.644	-3.610
a9	42	1	8	39	0.840	0.025	0.851	5.322	-2.005
a10	41	3	20	54	0.672	0.053	2.346	3.608	-2.173
a11	45	4	23	52	0.662	0.071	2.986	3.236	-1.894
a12	23	1	19	45	0.548	0.022	0.894	3.998	-3.616
a13	47	3	22	160	0.681	0.018	2.461	4.736	-3.217
a14	104	1	29	56	0.782	0.018	0.942	5.302	-2.748
a15	47	7	42	79	0.528	0.081	4.985	2.536	-2.311
a16	47	1	49	33	0.490	0.029	0.933	3.455	-3.538
a17	88	3	32	117	0.733	0.025	2.601	4.675	-2.652
a18	28	1	16	19	0.636	0.050	0.869	3.504	-2.385
a19	55	1	13	97	0.809	0.010	0.905	6.017	-3.132
a20	99	9	56	169	0.639	0.051	6.897	3.502	-2.363
a21	25	2	23	55	0.521	0.035	1.662	3.398	-3.231
a22	42	3	41	69	0.506	0.042	2.525	3.160	-3.111
a23	33	1	31	47	0.516	0.021	0.923	3.913	-3.788
b1	57	13	33	52	0.633	0.200	6.944	1.933	-0.840
b2	57	28	8	126	0.877	0.182	5.371	3.468	0.460
b3	60	20	24	76	0.714	0.208	8.231	2.251	-0.419
b4	78	6	22	44	0.780	0.120	4.038	3.258	-0.727
b5	80	9	49	53	0.620	0.145	6.139	2.263	-1.283
b6	71	20	9	51	0.888	0.282	5.133	3.002	1.129
b7	59	27	24	79	0.711	0.255	9.233	1.973	-0.174
b8	59	23	24	103	0.711	0.183	8.944	2.399	-0.600
b9	39	11	11	29	0.780	0.275	4.133	2.235	0.296
b10	47	15	14	42	0.770	0.263	5.459	2.241	0.181
b11	49	16	19	40	0.721	0.286	6.229	1.864	0.031
b12	36	10	6	36	0.857	0.217	3.103	3.073	0.511
b13	55	40	14	123	0.797	0.245	8.147	2.492	0.245
b14	107	11	26	46	0.805	0.193	6.232	2.845	-0.016
b15	66	20	23	66	0.742	0.233	8.079	2.248	-0.140
b16	69	9	27	25	0.719	0.265	4.935	1.960	-0.083
b17	105	93	15	27	0.875	0.775	8.066	0.709	3.183
b18	40	13	14	7	0.741	0.650	3.162	0.431	1.669
b19	52	8	16	90	0.765	0.082	4.590	3.599	-1.242
b20	92	33	63	145	0.594	0.185	15.639	1.859	-1.102
b21	33	8	15	49	0.688	0.140	4.126	2.601	-1.024
b22	64	12	19	60	0.771	0.167	5.943	2.824	-0.395
b23	36	8	28	40	0.563	0.167	4.684	1.861	-1.358

表 2 加权、非加权与稳健法回归计算的诊断试验准确度与有关数据

方法	A	SE(A)	B	SE(B)	TPR*	95% CL TPR*	SE(TPR*)	OR
加权 WLS*	3.568	0.308	-0.090	0.128	0.856	0.819 ~ 0.893	0.019	34.459
非加权 OLS*	3.396	0.374	-0.231	0.142	0.845	0.797 ~ 0.893	0.024	29.828
稳健 Robust*	3.185	-	-0.223	-	0.831	-	-	24.154
加权 WLS*	2.217	0.134	-0.269	0.128	0.752	0.727 ~ 0.776	0.013	9.178
非加权 OLS*	2.297	0.146	-0.324	0.142	0.759	0.733 ~ 0.785	0.013	9.948
稳健 Robust*	2.355	-	0.023	-	0.765	-	-	10.540

注：* 表示抗 CCP 诊断试验 Meta 分析结果、* 为抗 RF 诊断试验 Meta 分析结果

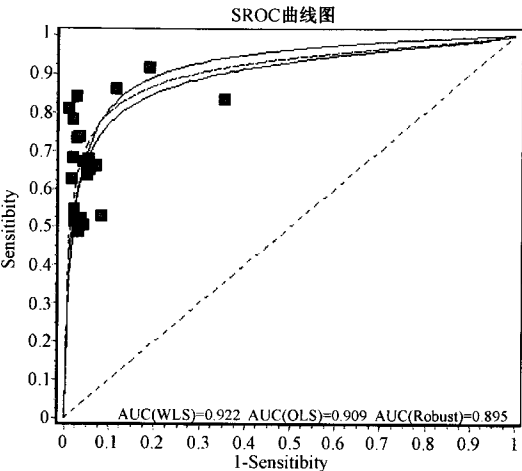


图 2 加权、非加权及稳健法的抗 CCP 诊断试验 SROC 曲线图

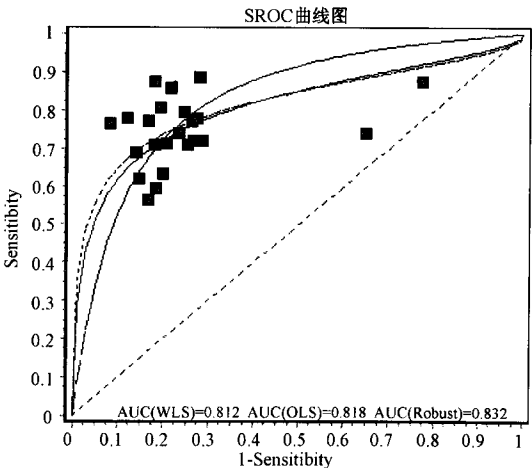


图 3 加权、非加权及稳健法的 RF 诊断试验 SROC 曲线图

3 讨论

进行 RA 诊断试验研究,关键是要确定 RA 诊断的“金标准”。目前,国际上通用的筛选方法是美国风湿病学会 1987 年诊断标准,主要依据是临床表现、X 线和类风湿因子检测。但是,临床上常常发现,病人确诊时已经出现关节破坏,因而丧失了早期治疗的最佳时期。而且,作为唯一应用于临床的血清学诊断指标的类风湿因子指标,即使在正常老年

人、感染性疾病、肿瘤和其他结缔组织病中也都存在,故也不能作为早期诊断类风湿关节炎的特异性指标。本研究根据文献报道较多的采用抗 CCP 法和 RF 法对 RA 进行筛查,抗 CCP 筛查的灵敏度范围为 0.490 ~ 0.918,而特异度范围为 0.646 ~ 0.990;而 RF 筛查 RA 的灵敏度范围为 0.563 ~ 0.888,特异度范围为 0.225 ~ 0.918。考虑两者的综合准确度,不能通过简单的求其平均法值,因为需要同时考虑灵敏度和特异度这两个指标,且每个诊断试验的权重系数不一。目前,SROC 法是诊断试验综合评价的常用 Meta 分析方法^[27]。Walter 提出的在“SROC 法”的基础上对参考试验误差进行调整的“adjusted SROC 法”,可更准确地估计试验的诊断准确性。

抗 CCP 和 RF 的综合诊断效果分析提示:抗 CCP 诊断试验 Meta 分析结果显示,其综合准确度为 0.831,阳性诊断优势比 24.154,说明抗 CCP 筛查 RA 的准确度较高,阳性诊断优势比处于较高水平,所拟合的 SROC 曲线,散点在拟合曲线两边分布,整体拟合效果很好,说明抗 CCP 对 RA 具有较好的诊断作用,尤其是在特异度方面较为理想。RF 诊断试验 Meta 分析结果显示,其综合灵敏度为 0.765,阳性诊断优势比 10.540,阳性诊断优势比仍处于较高水平,所拟合的 SROC 曲线,散点在拟合曲线两边分布,但曲线顶点偏离左上角较大,但整体拟合效果较好,RF 诊断试验所建立 SROC 曲线回归模型较好,说明 RF 在诊断 RA 方面具有较好的诊断作用,尤其是在灵敏度方面。从综合准确度来看,抗 CCP 的综合准确度会高于 RF、RF 的特异度会高于抗 CCP,临床上经常将两种方法进行串联和并联研究,串联试验能获得更高的特异度,而并联试验能获得更高的灵敏度。

诊断试验 Meta 分析存在的问题。本研究通过各种途径、尽可能全面收集国内有关研究文献,制定严格的纳入与排除标准,以减少选择偏倚等对研究的可靠性和真实性的影响。但可能仍存在如下不

足:①检索时发表语种限制为中文,可能漏检以其他语种发表的符合纳入标准的试验,因此不能排除语言偏倚的可能。②为了方便获取文献,本研究纳入评价的均为国内期刊收入的文献,研究的时间跨度较大(2000~2010)。③因纳入的研究数量和内容所限,未能进行成本效果和安全性的系统评价,也未对发表偏倚的存在与否进行探讨。④为了便于两种方法的诊断效果比较,纳入的文献需要有抗 CCP 和 RF 筛查 RA 的试验,这可能会存在偏倚。考虑到诸多标准的问题,建议研究者在以后的工作中,要严格按照国际 STARD^[20-22]的要求进行诊断试验设计和报告,以保证研究的高质量,为临床医学的证据提供真实、可靠的资料,以便于更好地进行诊断试验 Meta 评价研究。

【参 考 文 献】

- [1] Van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med*, 2002, 60: 383-388.
- [2] Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong 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.
- [3] Xiao-Hua Zho(著), 宇传华(译). 诊断医学统计学. 人民卫生出版社, 2005, 1:156-166.
- [4] 叶剑荣, 袁利群. 抗 CCP 抗体和 RF 对类风湿关节炎患者诊断价值的比较. *医学研究*, 2010, 39(3): 105-108.
- [5] 李小龙, 陶洪群, 张文辉. 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎诊断中的应用. *检验医学*, 2006, 21(6): 599-601.
- [6] 李光迪, 刘芳, 张长菊. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子 IgM 联合检测在类风湿关节炎早期诊断中的应用. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(8): 696-698.
- [7] 郭冬梅, 张红卫, 陈国强. 抗环瓜氨酸肽抗体联合类风湿因子检测对类风湿性关节炎诊断的临床价值. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(12): 1048-1049.
- [8] 王军, 文爱清, 杨运森, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎诊断的临床评价. *重庆医学杂志*, 2007, 36(15): 1513-1515.
- [9] 李秀红, 张彩曦. 联合检测抗 CCP 抗体、AKA 与 RF 对类风湿性关节炎早期诊断的意义. *中国医药导报*, 2009, 6(19): 32-34.
- [10] 张家明, 卓少贤, 林伊萍, 等. 联合检测类风湿因子、抗角蛋白抗体及抗环瓜氨酸多肽抗体对类风湿性关节炎的诊断价值. *广东医学院学报*, 2009, 27(2): 151-153.
- [11] 陈永红, 李三. 抗环瓜氨酸肽抗体联合类风湿因子诊断类风湿性关节炎. *检验医学与临床*, 2008, 5(18): 1093-1094.
- [12] 宋继军, 潘秀军, 岳晓红. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎诊断的应用价值. *职业与健康*, 2007, 23(22): 2020-2021.
- [13] 余伟, 朱梅英, 沈洪远. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子与抗角蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的价值比较. *检验医学*, 2006, 21(2): 103-105.
- [14] 杨剑, 黄永建, 李凤中, 等. 血清相关自身抗体联合检测在类风湿性关节炎早期诊断中的意义. *检验医学与临床*, 2009, 6(21): 1836-1838.
- [15] 苏锡康. 抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体和类风湿因子在类风湿性关节炎诊断中的意义. *江西医学检验*, 2007, 25(2): 129-130.
- [16] 蔡文虹, 孙保东, 洪小平, 等. RF、CCP 和 AKA 联合检测在类风湿性关节炎诊断中的评价. *临床和实验医学杂志*, 2006, 5(6): 671-672.
- [17] 彭莉萍, 何述祥, 赵晓薇, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子检测在诊断类风湿性关节炎中的价值. *内蒙古医学杂志*, 2009, 41(1): 90-91.
- [18] 吴晓宇, 陈静, 徐友文, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体及相关自身抗体检测类风湿性关节炎的临床意义. *现代实用医学*, 2010, 22(5): 524-525.
- [19] 何霞, 陈明霞, 羊建. 抗环瓜氨酸肽抗体检测对类风湿性关节炎的诊断价值. *实用医院临床杂志*, 2009, 6(6): 77-78.
- [20] 文爱清, 王军, 杨运森, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体及相关自身抗体对类风湿性关节炎诊断的应用评价. *重庆医学*, 2008, 37(3): 262-265.
- [21] 姚小平. 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎诊断和治疗中的应用. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(3): 21-22.
- [22] 程鹏飞, 刘元瑞, 陈曙, 等. 类风湿关节炎早期标志物检测的临床评价. *武汉大学学报(医学版)*, 2005, 26(4): 529-532.
- [23] 陈炳阳, 邓红莉, 阳卫. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎的诊断价值. *检验医学与临床*, 2008, 5(18): 1091-1092.
- [24] 杨柳, 安亮, 石文霞. 联合检测 Hs-CRP、RF、抗环瓜氨酸肽抗体、AKA 在类风湿性关节炎诊断中的价值. *中外健康文摘*, 2010, 7(11): 88-89.
- [25] 黄晶, 林花, 王永新, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子抗体和类风湿因子联合检测在老年类风湿性关节炎诊断中的意义. *中国老年医学杂志*, 2010, 30(10): 1362-1363.
- [26] 张建明, 丁玲华, 金跃, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体及相关自身抗体在类风湿性关节炎诊断中的应用评价. *中国实验医学*, 2004, 8(5): 513-516.
- [27] 刘云霞, 王洁贞, 刘建平, 等. Meta 分析在诊断试验评价中的应用. *中国卫生统计*, 2005, 22(1): 16-19.
- [28] Rennie D. Improving Reports of Studies of Diagnostic Tests: the STARD Initiative. *JAMA*, 2003, 289: 89-90.
- [29] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Clin Chem*, 2003, 49: 126.
- [30] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem*, 2003, 49: 7-18.

(收稿日期: 2011-08-02)

抗CCP、RF检测中国人群类风湿性关节炎诊断试验Meta分析

作者: [谢诗涓](#), [李健](#), [李乐峰](#), [XIE Shijuan](#), [LI Jian](#), [LI Lefeng](#)
作者单位: [怀化市第一人民医院骨三科, 湖南怀化, 418000](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201004.aspx