

# 类风湿关节炎相关自身抗体检测的临床应用专家共识

<sup>1</sup>中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会 <sup>2</sup>国家风湿病数据中心

<sup>3</sup>国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心

通信作者:曾小峰,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 100730, Email: zengxfpumc@163.com

**【提要】** 类风湿关节炎(RA)是一种常见的慢性、全身性自身免疫病,早期诊断、达标治疗是控制病情和改善预后的关键。RA患者可在血清中检测出类风湿因子和抗瓜氨酸化肽/蛋白抗体等多种自身抗体,其对RA早期诊断、鉴别诊断、判断疾病的严重程度及预后评估等均有重要价值。RA相关自身抗体检测的标准化对其临床应用至关重要。中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会组织临床和实验室专家共同制定了本共识,旨在规范RA相关自身抗体的检测,为我国临床医生和检验人员正确应用、解读RA相关自身抗体提供参考。

**【关键词】** 关节炎,类风湿; 类风湿因子; 抗瓜氨酸化肽/蛋白抗体

**基金项目:** 国家自然科学基金(81771780);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-3-001);国家重点研发计划(2019YFC0840603、2017YFC0907601、2017YFC0907602)

## Expert consensus on clinical detection of rheumatoid arthritis related autoantibodies

<sup>1</sup>The Committee of the Autoantibodies Detection of Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association, <sup>2</sup>Chinese Rheumatism Data Center, <sup>3</sup>National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China, Email: zengxfpumc@163.com

**【Summary】** Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic and systemic autoimmune disease. Early diagnosis and standard treatment are the keys to control the disease and improve the prognosis. A variety of autoantibodies such as rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide/protein antibodies can be detected in serum of patients with rheumatoid arthritis, which are important for early diagnosis and differential diagnosis of RA, judgment of disease severity and prognosis evaluation. The standardization of autoantibody detection related to rheumatoid arthritis is very important for its clinical application. Under the organization of the Committee of the Autoantibodies Detection of Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association, expert consensus on clinical application of rheumatoid arthritis related autoantibodies detection were established by a joint group of Chinese multi-disciplinary experts. The consensus aims to standardize the detection of RA associated autoantibodies, and to provide a reference for clinicians and laboratory technicians to use and interpret rheumatoid arthritis-related autoantibodies in daily practice.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201229-01059

收稿日期 2020-12-29 本文编辑 胡朝晖

引用本文:中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会,国家风湿病数据中心,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心.类风湿关节炎相关自身抗体检测的临床应用专家共识[J].中华内科杂志, 2021, 60(6): 516-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201229-01059.



**【Key words】** Rheumatoid, arthritis; Rheumatoid factor; Anti citrullinated peptide/protein antibody

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81771780); Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine (2017-I2M-3-001); National Key Research and Development Program of China (2019YFC0840603, 2017YFC0907601, 2017YFC0907602)

类风湿关节炎(RA)是一种慢性、系统性自身免疫病。除关节及周围组织受累外,亦可出现皮下结节、贫血、肺间质病变和血管炎等关节外表现<sup>[1]</sup>。未经治疗的RA可出现明显的关节损伤,并进展为肢体残疾和功能丧失,给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。据流行病学调查显示,中国大陆地区RA发病率为0.42%,现症患者约500余万人,是最常见的弥漫性结缔组织病之一<sup>[2-3]</sup>。随着对RA发病机制认识的不断深入及大量高质量临床试验的开展,RA的治疗策略不断更新,诊治水平亦得到快速提高<sup>[4]</sup>。近年来,国内外多个风湿病专业学术组织相继制定或修订了RA诊疗指南,强调早期诊断、规范治疗是阻止或延缓关节结构破坏、阻止关节发生畸形与残疾、改善预后的根本措施<sup>[5-6]</sup>。自身抗体可在RA患者表现出临床典型症状前产生,并且具有一定的预测价值,因而在RA的早期诊断、治疗监测以及预后评估中有重要应用价值<sup>[7]</sup>。其中,类风湿因子(RF)和抗瓜氨酸化肽/蛋白抗体(ACPA)因具有较好的诊断性能被纳入RA分类标准,目前在临床上广泛应用,亦成为临床实验室最常见的自身抗体检测项目之一。

中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会于2019年9月组织国内临床和实验室专家召开本共识启动会。由多位临床和实验室专家依据国内外相关文献,并结合国内RA相关自身抗体应用临床经验与实际情况起草共识草案,并对草案进行讨论汇总形成共识初稿。初稿经专家讨论会逐条审议讨论,达成一致意见后形成本共识。本共识的制定,旨在规范RA相关自身抗体的检测,进一步提升我国临床医务工作者在RA相关自身抗体检测的正确应用、解读等方面的认识水平,为临床提供规范可靠的RA相关自身抗体检测报告。

### 一、RA相关自身抗体分类

传统RA相关自身抗体根据抗原的特性主要分为<sup>[8]</sup>:(1)RF:RF是以变性IgG Fc段为靶抗原的自身抗体,主要为IgM类,在RA患者中的阳性率为70%~90%,其他类(如IgA和IgG等)对RA的诊断

亦有一定提示意义<sup>[9]</sup>;(2)ACPA:ACPA是一类以瓜氨酸类蛋白为靶抗原的自身抗体,包括抗核周因子(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体和抗Sa抗体等<sup>[10]</sup>。大部分ACPA是IgG类,其他类(如IgA和IgM等)相继被发现与RA相关;(3)其他:抗RA33抗体等均为RA相关自身抗体<sup>[11-12]</sup>。其中,RF和ACPA是诊断RA最重要的自身抗体,已被纳入2010年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)修订的RA分类标准中<sup>[13]</sup>。其他抗体对RA具有一定的补充诊断价值,可作为联合诊断指标用于临床。

随着对RA的深入了解,新的血清学生物标志物被不断发现。如抗瓜氨酸化 $\alpha$ 烯醇化酶多肽1(CEP-1)抗体和抗氨基甲酰化蛋白(CarP)抗体在ACPA阳性和阴性的RA患者体内均可存在,且与关节损伤和疾病活动度呈正相关<sup>[14-15]</sup>。抗肽基精氨酸脱亚胺酶4(PAD4)抗体诊断RA的特异度较高,但敏感度较低<sup>[16]</sup>。此外,葡萄糖-6-磷酸异构酶和14-3-3 $\eta$ 等抗原均为RA相关生物标志物。这些新型生物标志物可存在于RF、ACPA阴性的临床高度疑似RA的患者中,单独或联合检测可提高RA的诊断效能。

### 二、RA相关自身抗体的临床应用

1. 自身抗体在RA筛查及诊断中的作用:RA早期诊断、早期治疗是阻止或延缓关节结构破坏、改善预后的根本措施,可避免或显著延缓约90%早期RA患者的关节损伤进展<sup>[17]</sup>。目前国际上有两种分类标准来协助RA诊断,1987年ACR发布的RA分类标准,将RF作为分类标准之一<sup>[18]</sup>,但该分类标准缺乏对早期RA的鉴别。2010年ACR/EULAR联合颁布的RA分类标准,将RF和ACPA作为血清学指标共同纳入其中(表1)<sup>[19]</sup>。2018年“中国类风湿关节炎诊疗指南”指出,以上2种分类标准在诊断RA的敏感度和特异度方面各有优势,建议临床医师同时参考对患者做出诊断。

ACPA在RA早期即可在患者的血清和关节液中检测到,且特异度较高,但是不同类型ACPA的

**表 1** 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟颁布的类风湿关节炎分类标准和评分

分类标准	评分(分)
关节受累情况(0~5分)	
1个大关节	0
2~10个大关节	1
1~3个小关节(伴/不伴大关节受累)	2
4~10个小关节(伴/不伴大关节受累)	3
>10个关节(包括至少1个小关节)	5
血清学(0~3分)(确诊至少需要1条)	
RF和ACPA均为阴性	0
RF或ACPA至少一项低滴度阳性	2
RF或ACPA至少一项高滴度阳性	3
急性期反应物(0~1分)(确诊至少需要1条)	
CRP和ESR均正常	0
CRP或ESR异常	1
症状持续时间(0~1分)	
<6周	0
≥6周	1

注:应用于至少有一个关节肿胀,且排除其他疾病的人群。各项累计最高分为6分或6分以上即可诊断类风湿关节炎;RF为类风湿因子;ACPA为抗瓜氨酸肽/蛋白抗体;CRP为C反应蛋白;ESR为红细胞沉降率

敏感度存在差异。临床上多以环瓜氨酸类蛋白为抗原检测抗CCP抗体,具有良好的敏感度和特异性。

2. 自身抗体在RA预后与治疗中的作用:除了早期诊断,RF和ACPA对RA的病情尤其是关节的侵蚀性病变具有重要的预测价值。研究表明,ACPA阳性的未分化关节炎患者3年内进展为RA的概率约为90%,其原因可能与RF和ACPA参与疾病的致病过程有关<sup>[20-21]</sup>。因此,抗体持续阳性与疾病严重程度、疾病的放射学进展、残疾及RA病死率增加相关,可作为评价RA患者预后的独立因素,并协助医生确定最佳治疗方案<sup>[22-23]</sup>。有文献指出,ACPA阳性患者较阴性患者对甲氨蝶呤用药敏感,可为临床医师调整治疗方案和选择相应药物提供

参考<sup>[5, 24]</sup>。

### 三、RA相关自身抗体实验室检测

1. 标本要求:建议使用血清标本,避免热灭活、溶血及脂血标本。

2. 不同分型:RF有IgM、IgG和IgA等类型,临床实验室以检测IgM类型为主。ACPA包括IgG、IgM和IgA等类型,临床实验室以检测IgG类型为主<sup>[25]</sup>。

3. 检测方法:根据抗体的不同,可采用不同的方法进行检测(表2)<sup>[26]</sup>。

RF:常用的检测方法为化学发光免疫分析法(chemiluminescent immunoassay, CLIA)、酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)或免疫比浊法(immunoturbidimetric assay, IA)。

ACPA: AKA、APF采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence testing, IIFT)检测,分别以大鼠食管上皮细胞和人类黏膜细胞为检测基质。抗CCP抗体检测的靶抗原最初为瓜氨酸化的大鼠丝蛋白,随后研发出人工合成的环瓜氨酸肽(CCP2),在维持高特异度的前提下提高检测灵敏度,为目前检测抗CCP抗体的主流。第三代抗CCP(CCP3)抗体检测试剂进一步对环瓜氨酸多肽库的多肽进行筛选和完善,但其诊断效能有待进一步明确。抗MCV抗体主要采用ELISA检测。

自动化、定量检测方法是未来抗体检测发展的必然趋势。CLIA与ELISA相比具有较高的敏感度和特异性,且具备快速、自动化、标准化、定量检测及变异系数小等优点,已逐步应用于国内的临床实验室。

4. 检测结果单位:RF和抗CCP抗体检测单位建议使用国际单位(international unit, IU)。使用IU可促进检测结果在不同实验室、方法学间的一致性和可比性。

5. 性能验证:实验室应参考试剂盒说明书上明确标示的性能参数进行验证。定性检测项目的性

**表 2** 类风湿关节炎主要相关自身抗体及其靶抗原与检测方法

抗体	靶抗原	检测方法
类风湿因子(IgM, IgG, IgA)	变性IgG Fc段	化学发光免疫分析法,酶联免疫吸附法,免疫比浊法
抗环瓜氨酸肽抗体	合成瓜氨酸化多肽	化学发光免疫分析法,酶联免疫吸附法
抗核周因子	丝聚合蛋白(原)	间接免疫荧光法
抗角蛋白抗体	丝聚合蛋白(原)	间接免疫荧光法
抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体	遗传突变和瓜氨酸化波形蛋白	酶联免疫吸附法
抗Sa抗体	瓜氨酸化蛋白	线性免疫印迹法
抗RA33抗体	核糖核蛋白复合物的核心蛋白A2	化学发光免疫分析法,酶联免疫吸附法



能验证参数一般包括符合率、临界值和抗干扰能力等。如为定量方法要验证精密度(包括重复性和中间精密度)、正确度、线性、可报告范围和携带污染率等。

6. 质量控制:实验室应设计质量控制程序以验证达到预期的结果,建议使用第三方质控品。(1)定性检测:每批次检测时,建议使用阴性和弱阳性质控品进行质控,弱阳性质控品浓度宜在 2~4 倍临界值左右,阴性质控品浓度宜在 0.5 倍临界值左右。阴性、阳性质控品的检测结果必须分别为阴性和阳性。(2)定量检测:应至少选择两个水平的室内质控品,一般情况下选择质控品的浓度应包括正常值(参考区间内)和临床异常值。使用统计学质控规则,至少利用一个偶然误差及一个系统误差检出规则。

7. 参考值:(1)定性检测:建议使用非参数的百分位数方法建立临界值,推荐采用 95 的百分位数(95%),大于临界值判断为阳性;(2)定量检测:可参照美国临床和实验室标准协会制定的第 3 版《临床实验室如何定义、建立和验证生物参考区间》的要求,募集至少 120 例表现健康人群的血清标本建立参考区间,临床实验室亦可检测 20 例健康人的血清标本验证试剂盒厂家提供的参考区间。

8. 检测结果报告:定性检测项目(如 IIFT)应报告检测方法、检测结果(阴性/阳性)、滴度、参考值及必要的临床建议。定量检测结果报告中应包括检测方法、检测结果、单位、参考值及必要的临床建议。

#### 四、RA 相关自身抗体的临床解读

1. RF 和 ACPA 作为 2010 年 ACR/EULAR 颁布的 RA 分类标准中的实验室指标,在 RA 早期诊断中具有重要意义,并可作为关节损害进展的预测因素<sup>[27]</sup>。单独检测 RF 诊断 RA 的敏感度低于单独检测 ACPA,RF 和 ACPA 联合检测可提高 RA 诊断的敏感度<sup>[28]</sup>。

2. RF 检测可包括 IgM、IgG 和 IgA 等不同类型的抗体,目前临床以检测 RF IgM 为主。高滴度 RF IgM 与 RA 进展和预后不良有关,RF IgG 与 RA 患者的滑膜炎、血管炎和关节的症状相关,RF IgA 与 RA 患者关节炎症的严重程度及骨质破坏相关<sup>[29]</sup>。

3. 建议对 RA 相关自身抗体进行定量检测。通常定量结果越高,临床意义越大,诊断的特异度越高。由于缺乏统一的标准,推荐采用正常值上限(upper limit of normal, ULN)来确定低滴度阳性和

高滴度阳性。即检测结果低于 ULN 为阴性,结果 > 1 倍 ULN,但 ≤ 3 倍 ULN 为低滴度阳性,结果 > 3 倍 ULN 为高滴度阳性<sup>[13]</sup>。虽然 RF 已有标准物质(世界卫生组织国际标准 W1066,标准值为 25 IU/ml),抗 CCP 抗体已有标准血清(美国疾病控制与预防中心 IS2723,标准值为 100 IU/ml),但由于不同厂家试剂针对的抗原表位、抗原固定方法及检测技术等不同,不同厂家的检测结果可能会对 ACR/EULAR 颁布的 RA 分类标准评分产生影响<sup>[30]</sup>。因此,对 RA 患者病情监测时建议选择同一厂家的定量检测试剂进行动态观察。

4. RF 阳性亦可见于其他自身免疫病(如系统性红斑狼疮、银屑病关节炎等)、感染(如细菌性心内膜炎、梅毒或巨细胞病毒感染等)、肿瘤及部分健康人。ACPA 类抗体较 RF 具有更高的特异度,但亦可见于其他自身免疫病(如系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎)及感染性疾病(如结核)等。因此,自身抗体阳性不能独立作为确诊的依据,而应根据相关临床诊治指南,结合患者关节炎的临床特点、影像学及实验室检测结果进行诊断。

5. 新型 RA 相关自身抗体:虽然 RF 和抗 CCP 抗体是目前临床上应用最广的 RA 相关自身抗体,但其他新型自身抗体如抗 MCV 抗体、抗 PAD4 抗体、抗 CarP 抗体和抗 CEP-1 抗体等的相关临床意义,仍有待在长期、前瞻性的研究及临床实践中深入探讨。

**专家组成员名单(按姓氏汉语拼音排序):**陈进伟(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);陈娟娟(南昌大学第二附属医院检验科);邓垂文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);董轲(空军军医大学唐都医院检验科);段新旺(南昌大学第二附属医院风湿免疫科);何敏(广东省中医院检验科);胡朝军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);黄清水(南昌大学第一附属医院检验科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);李广平(河北医科大学附属唐山工人医院检验科);李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);李俊(浙江省台州医院检验科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李晞(广西医科大学第一附属医院检验科);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);刘坚(北京航天中心医院肾病风湿科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);刘晓敏(北京市顺义区医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);罗卉(中南大学湘雅医院风湿免疫科);屈晓威(延安大学附属医院检验科);任冬梅(河南省焦作市人民医院检验科);唐

开奖(广西医科大学第四附属医院风湿科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王春霞(江苏先声医学诊断有限公司免疫实验室);王春燕(郑州大学第一附属医院肾内科);王丰(深圳市宝安区妇幼保健院检验科);王迁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王胜军(镇江市第一人民医院检验科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科);杨滨(四川大学华西医院实验医学科);杨国香(内蒙古自治区人民医院检验科);杨敏(南方医科大学南方医院风湿免疫科);张道强(山东省威海市文登中心医院中心实验室);张缪佳(江苏省人民医院风湿免疫科);曾黎峰(江西省人民医院检验科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵静(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);周仁芳(温州医科大学附属温岭医院检验科);朱小霞(复旦大学附属华山医院风湿免疫科)

执笔者:胡朝军 何敏 李晞 李俊 周仁芳 杨滨 王迁 刘冬舟  
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- [2] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-1372. DOI:10.1001/jama.2018.13103.
- [3] Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 251. DOI: 10.1186/s13075-017-1457-z.
- [4] Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338-2348. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
- [5] Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [7] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 380-386. DOI:10.1002/art.20018.
- [8] Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, et al. Autoantibodies in inflammatory arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(7): 673-683. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.03.003.
- [9] Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(10): 2034-2040. DOI:10.1037/1040-3590.9.3.295.
- [10] van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(7): 391-398. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.76.
- [11] Konig MF, Giles JT, Nigrovic PA, et al. Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 2022-2028. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208529.
- [12] Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(42): 17372-17377. DOI:10.1073/pnas.1114465108.
- [13] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1580-1588. DOI:10.1136/ard.2010.138461.
- [14] 杨梦溪, 李茹, 郭建萍, 等. 抗瓜氨酸化 $\alpha$ 烯醇化酶多肽 1 抗体在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(9): 580-584. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2017.09.002.
- [15] Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, et al. Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(10): 1761-1768. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-205109.
- [16] Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, et al. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2633-2639. DOI:10.1002/art.27570.
- [17] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11): 3381-3390. DOI: 10.1002/art.21405.
- [18] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324. DOI:10.1002/art.1780310302.
- [19] De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(12): 1587-1593. DOI:10.1136/ard.2003.017574.
- [20] Schwenzer A, Quirke AM, Montgomery AB, et al. Time to include fine specificity anti-citrullinated protein antibodies in the routine diagnosis and management of rheumatoid arthritis? [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(3): 476-478. DOI:10.1002/art.40767.
- [21] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 183-196. DOI:10.1016/j.immuni.2017.02.006.
- [22] Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated

- protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(2): 120-126. DOI: 10.1136/ard.62.2.120.
- [23] Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(8): 939-946. DOI: 10.1093/rheumatology/keg257.
- [24] Willemze A, Trouw LA, Toes RE, et al. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA[J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(3): 144-152. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.204.
- [25] Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(1): R13. DOI: 10.1186/ar3237.
- [26] 中国免疫学会临床免疫分会专家组. 自身免疫病诊断中抗体检测方法的推荐意见 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(9): 878-888. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20191225-00750.
- [27] Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67(7): 891-897. DOI: 10.1002/acr.22583.
- [28] Chang PY, Yang CT, Cheng CH, et al. Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(9): 880-886. DOI: 10.1111/1756-185X.12552.
- [29] Dorner T, Egerer K, Feist E, et al. Rheumatoid factor revisited[J]. Curr Opin Rheumatol, 2004, 16(3): 246-253. DOI: 10.1097/00002281-200405000-00013.
- [30] Van Hoovels L, Jacobs J, Vander Cruyssen B, et al. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(5): 667-677. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212365.

·读者·作者·编者·

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M(P_{25}, P_{75})$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计学分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说明对比较组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比较组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计学分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值(如  $t$  值、 $\chi^2$  值、 $F$  值等)应尽可能给出具体的  $P$  值; 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。