

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.10.03

自身抗体在类风湿关节炎个体化医疗中的应用进展

李晓军, 洪俐, 陈慧 (东部战区总医院基础医学实验室, 南京 210002)

摘要: 类风湿关节炎 (RA) 是一种主要涉及滑膜炎症和关节骨破坏的慢性全身自身免疫性疾病。个体化医疗 (PM) 已涵盖 RA 诊治的完整过程, 自身抗体检测已经不再单纯用于诊断, 也用于风险预测、疾病预防、预后判断及治疗药物的选择等诊疗全过程。该综述总结了类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA)、抗突变型瓜氨酸化波形蛋白 (MCV) 抗体、抗肽酰基精氨酸脱亚胺酶 (PAD) 抗体、抗氨基甲酰化蛋白 (CarP) 抗体、抗瓜氨酸化 α -烯醇化酶多肽-1 (CEP-1) 抗体等自身抗体的特征以及这些自身抗体在 RA 个体化医疗中的临床应用进展。

关键词: 类风湿关节炎; 自身抗体; 个体化医疗; 生物标志物

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

个体化医疗 (personalized medicine, PM) 是根据患者个体遗传、环境和生活方式等方面的特异性, 结合遗传学、蛋白质组学和代谢组学水平上的生物信息学和生物标志物分析等手段, 而制定个体化的精准预防、精准诊断和精准治疗方案。PM 是近年卫生健康领域发展迅速的学科之一, 涵盖遗传学、临床医学、检验医学、病理学、人类基因组学、药物基因组学和环境因素等各个领域。PM 已经不再是单纯的疾病诊断与治疗, 也用于疾病风险的预测、疾病预防、预后判断及治疗药物的选择等诊疗全过程^[1-2]。

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性关节滑膜炎为主要病理改变的系统性自身免疫性风湿病, 临床特征表现为手和足小关节、多关节、对称性滑膜炎改变, 可导致关节内软骨和骨的破坏及关节功能障碍。RA 在全世界患病率为 0.5%~1.0%, 我国 RA 的平均患病率为 0.28%^[3]。目前一致认为, RA 发病是一个渐进、隐匿的过程, 经历了高危期 (易感期)—临床前期—早期 RA—确诊 RA 的连续过程。RA 的发生是在遗传因素的基础上, 携带易感基因的个体在外界因素 (如感染、吸烟等刺激)、个体因素 (如肥胖、性激素、饮食等) 的诱导作用下发病。蛋白质瓜氨酸化修饰和抗瓜氨酸化蛋白抗体 (anti-citrullinated protein antibody, ACPA) 的产生是 RA 发病的始动因素。RA 患者血液中出现多种自身抗体, 其中类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 和 ACPA 已被纳入 2010 年美国风湿病学会 (ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (EULAR)

RA 分类标准中。多项研究表明, 自身抗体不仅在 RA 诊断, 而且在疾病预测和预防、活动性和预后判断、疗效监测及药物选择等诊疗过程中发挥重要作用。本文将重点围绕自身抗体在 PM 中的作用和临床意义进行阐述。

1 RA 相关自身抗体

1.1 RF RA 的诊断指标之一。RA 患者 RF 阳性率可达 70%~80%。高效价的 RF 常伴有严重的活动性关节疾患及并发症, 预后较差。健康个体中, RF 阳性率随着年龄的增长而增加, 85 岁以上老年人中 RF 阳性率超过 25%。最近研究表明, 改变 Fc 糖基化、物理化学处理、抗原结合或物理吸附到疏水表面引起构象变化, 可促进循环 IgG 上 RF 表位的暴露^[4]。相比健康人 RF, 从 RA 患者中分离出的 RF 具有更高的亲和力, 包含更多的体细胞突变, 表现更多的异质性 V 基因, 并且更易发生同型转换^[5]。

1.2 ACPA 蛋白质瓜氨酸化是由肽酰基精氨酸脱亚胺酶 (peptidyl arginine deiminase, PAD) 介导的将蛋白质精氨酸转化为瓜氨酸的酶促反应。原聚丝蛋白及其降解产物、角蛋白、纤维蛋白原、波形蛋白、纤连蛋白、 α -烯醇化酶等均是公认的瓜氨酸化蛋白底物, 被定义为“RA 瓜氨酸组”^[6]。ACPA 识别的表位谱不仅限于“RA 瓜氨酸组”, 还包括其他翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 肽, 例如氨基甲酰化和乙酰化^[7]。这种重叠反应性可以解释 ACPA 的广泛反应性及其异质性。此外,

基金项目: 国家自然科学基金 (81470071); 国家临床重点专科建设项目 (2014ZDZK003)。

通信作者: 李晓军, 主任技师, 博士研究生导师, E-mail: xiaojunli62@126.com。

ACPA 对瓜氨酸肽的多样性和亲和性会随着时间的推移而发生变化。Kongpachith 等发现,在克隆相关 B 细胞亲和力成熟过程中积累的体细胞超突变改变了抗体结合部位,从而介导“表位扩散”和 RA 患者 ACPA 的多反应性^[8]。与 RF 相比,ACPA 具有更高的诊断特异性(88%~98%)。ACPA 与 RF、MHC II 类分子共同表位(shared epitope, SE)联合检测,对预测侵蚀性关节炎的发生有极高的判断价值。视 ACPA 阳性与否,可将 RA 患者分为 ACPA 阳性组和阴性组,两组在易感因素及药物反应性上均有所不同^[1]。

1.3 抗突变型瓜氨酸化波形蛋白抗体(anti-mutated citrullinated vimentin antibody, 抗 MCV) 抗 MCV 自身抗体的靶抗原是波形蛋白经由 PAD 催化形成瓜氨酸化波形蛋白。Meta 分析表明,抗 MCV 的 RA 诊断准确性与 ACPA 相同,抗 MCV 敏感性(39%~78%)较 ACPA 更高,而特异性(74%~100%)相似,在诊断 ACPA 阴性患者上更具优势^[9]。

1.4 抗 PAD 抗体 PAD 也可以作为自身抗原诱导 RA 患者产生抗 PAD 抗体。抗 PAD4 抗体出现在 20%~45% 的 RA 患者中,并与疾病严重程度相关。抗 PAD4 抗体在 RA 发病前平均 4 年即可检测出^[10]。抗 PAD4 抗体诊断 RA 的敏感性和特异性为 18.1% 和 98.8%^[10]。抗 PAD3 抗体出现在 12%~18% 的 RA 患者中,并常与抗 PAD4 抗体同时存在,后验证发现这些自身抗体为抗 PAD3/PAD4 交叉反应抗体,与疾病严重程度和进行性关节损害相关,并可增加间质性肺疾病的危险性^[11]。最近发现,抗 PAD2 出现在 18.5% 的 RA 患者中,并与关节损伤程度相关^[12]。

1.5 抗氨基甲酰化蛋白(carbamylated proteins, CarP)抗体 氨基甲酰化是蛋白质非酶促反应,当异氰酸盐型氰酸盐与赖氨酸的“-NH₂ 基团”结合后,通过氨基甲酰化反应产生高瓜氨酸。抗 CarP 抗体存在于 40% 的 RA 患者中,比 RF 更早在血清中出现。已鉴定出的 RA 患者血清抗 CarP 抗体的部分靶点包括氨基甲酰化 α-1 抗胰蛋白酶、纤维蛋白原、波形蛋白、α-烯醇化酶等^[13]。在近 45% 早期 ACPA 阳性的 RA 患者中发现有抗 CarP 抗体^[5],这可能是因为瓜氨酸和高瓜氨酸之间的相似性。抗 CarP 抗体在 RA 诊断中的敏感性为 18%~46%,特异性超过 90%。大约 8%~16% 的 ACPA 阴性患者的抗 CarP 抗体呈阳性^[5]。

1.6 抗瓜氨酸化 α-烯醇化酶多肽-1(citrullinated

α-enolase peptide-1, CEP-1) 抗体 CEP-1 是一种将 2-磷酸甘油酸水解成磷酸烯醇丙酮酸的糖酵解同工酶。抗 CEP-1 抗体是特异性 ACPA 中的一种,存在于 42% 的 RA 患者中,特异性为 97%,与牙周病和 RA 活动性相关^[9]。

1.7 抗药物抗体(anti-drug antibodies, ADA) 随着各种生物制剂类药物(如抗体等)的广泛应用,RA 患者体内会产生针对药物的抗体即 ADA。ADA 的出现会降低、中和血液药物浓度,拮抗药物作用,减弱临床疗效。研究表明,约 30% 接受 adalimumab 治疗的 RA 患者,3 年内可产生 ADA;高达 44% 的 infliximab 治疗患者体内测出 ADA,ADA 阳性患者对抗肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)反应性明显低于 ADA 阴性患者。etanercept 免疫原性较弱,ADA 的产生率仅 0~7%^[2]。早期检测血清 ADA 水平有助于及时调整治疗方案。当药物效果下降或失效时,建议检测 ADA,从而对患者实施精准的个性化治疗方案^[2]。

2 自身抗体在预测 RA 发生中的作用

大部分 RA 患者在确诊前均经历一个无明显临床症状的过程,该过程患者血液中可特征性地出现自身抗体,包括 RF、ACPA、抗 MCV、抗 PAD 及抗 CarP 等^[14-17],这一过程称为 RA 临床前期(preclinical RA, pre-RA),pre-RA 期可以为 1 年到 10 年,此期间关节滑膜仅发生轻微的炎性改变。自身抗体的提前出现,为医生提供了早期发现和预防疾病的机会。见表 1。

表 1 自身抗体在 RA 临床前期风险评估中的价值

自身抗体	临床前期 RA	
	进展为 RA 平均年限	进展为 RA 的风险(HR)
RF	10.3	2.6
ACPA	13.8	8.0
抗 CarP 抗体	14	1.6
抗 PAD4 抗体	6.8	未知

注:RF,类风湿因子(rheumatoid factor);ACPA,抗瓜氨酸肽抗体(anti-citrullinated protein antibody);CarP,氨基甲酰化蛋白(carbamylated protein);PAD,肽酰基精氨酸脱亚胺酶(protein-arginine deiminase);RA,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis);HR,风险比(hazard ratio)。

芬兰学者 Aho 等最早发现自身抗体预测作用,他们用 7 217 份血清库血清进行 RF 检测,8 年后,在 21 例发展为 RA 的患者中,发现 15 例在发病前即检测出 RF^[18]。ACPA 特别是 IgG 类 ACPAs 可以在 RA 关节症状出现前 1~14 年的血清样本中检

测到,并且比 IgM 类 RF 出现早 10 年^[15-16]。对瑞典北部 150 000 份血清的回顾性检测发现,83 例发展为 RA 的患者中,有 1/3 患者于几年前即可检出抗 CCP 抗体^[16];Nielen 等^[15]用荷兰 Sanquin 生物样本库血清进行检测,发现 IgM 类 RF 或抗 CCP 抗体在 RA 患者发病前平均 4.5 年(年限范围 0.1~13.8 年)即可出现,阴性预测值为 75%,阳性预测值可达 100%。丹麦的一个队列研究发现,RF 水平升高的健康个体患 RA 的概率增高达 26 倍,10 年发生 RA 的绝对风险高达 32%^[19]。抗 CarP 也可在 RA 发病前十多年被检测到,并且早于 IgM 类 RF^[20]。

在某些未定型关节炎和关节痛患者血清中测到 RF、ACPA、抗 MCV 或抗 CarP,有助于预测 RA 的发展。ACPA 比其他抗体在预测早期未定型关节炎发展为 RA 中有更强的提示作用。对 318 例被诊断为未定型关节炎患者随访 3 年,发现有 40% 患者发展为 RA,其中 ACPA 阳性者 RA 患病率为 93%,而 ACPA 阴性者患病率仅为 25%^[21]。荷兰团队对 374 名关节痛患者进行抗环瓜氨酸肽-2 (cyclic citrullinated peptide-2, CCP2) 抗体或 RF 监测随访 32 个月,发现抗 CCP2 基线水平较高者有更好的 RA 预测价值,抗 CCP2 和 RF 双阳性预测能力最高^[22]。

多种自身抗体联合检测可以显著提高 RA 的预测效果。ACPA 和 RF 联合检测对预测 RA 发病的特异性可高达 99%^[5]。Shi 等^[23]在分析莱顿早期关节炎患者时发现,RF、ACPA 和抗 CarP 3 种抗体均阳性几乎只存在于 RA,在其他形式的关节炎中未发现。Regueiro 等发现,抗 CarP 与 RA 的关联明显弱于 ACPA 和 RF,增加抗 CarP 并不能明显提高 ACPA 和 RF 双检测对 RA 诊断的敏感性^[24]。Verheul 等的 meta 分析结果表明,抗 CarP、ACPA 和 RF 三联检测虽可提高特异性(98%~100%),但降低了敏感性(11%~39%)^[25]。Regueiro 等^[26]研究显示,3 种抗体联合检测能够有效预测 RA 的发病,阳性预测值为 96.1%,优于目前可用的分类标准(阳性预测值为 88.8%)。

3 自身抗体与药物选择

目前治疗 RA 的药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素和改善病情的抗风湿药(DMARDs)。DMARDs 是治疗 RA 的核心药物,分为 3 类:传统合成 DMARDs(csDMARDs)、生物制剂 DMARDs(bDMARDs)及靶向合成 DMARDs

(tsDMARDs)。不同 RA 患者对上述药物反应性呈现不同效果,随着各种生物制剂(抗体等的应用),预测患者对该类药物的反应性显得尤为重要。

Dekkers 等的随访研究表明,在接受甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)单药治疗的患者中,ACPA 或 RF 阳性与否均不影响 RA 的短期缓解或 EULAR 反应^[27]。但对于血清学阳性的 RA 患者,高起始剂量的 MTX 比低剂量更有效^[28]。Seegobin 等发现,MTX、环孢素和泼尼松龙三联疗法仅在 ACPA 阳性的早期 RA 患者中能有效地降低疾病活动度^[29]。

随着大量 bDMARDs 如 TNF- α 抑制剂、IL-6 (R) 拮抗剂、B 细胞消耗制剂 rituximab 及 T 细胞共刺激分子抑制剂(abatacept)等的应用,自身抗体在预测 bDMARDs 治疗反应中的作用引起广泛关注(见表 2)。多项随机对照研究表明,在治疗起始,RF 和 ACPA 阳性的 RA 患者对 rituximab 及 abatacept 有较好的反应性,特别是针对那些 TNF- α 抑制剂治疗失败的患者^[30-31]。提示 ACPA 和 RF 基线水平可作为 abatacept 有效性和安全性的预测标志物。14 项 rituximab 和 6 项 tocilizumab(IL-6R 抑制剂)治疗的综合数据显示,治疗起始时 RF 阳性患者对 rituximab 有良好的临床反应^[32]。Courvoisier 等汇总了 27 583 名 RA 患者治疗数据,发现血清阳性与 rituximab 和 abatacept 治疗后的药物滞留时间延长和疾病活动性降低相关;血清阳性与 tocilizumab 有效性之间存在轻微关联,但与 TNF 抑制剂无关^[33]。上述结果提示,在 ACPA 或 RF 阳性 RA 患者中,适合选择 rituximab 和 abatacept 治疗。

4 自身抗体与活动性及疗效监测

自身抗体与药物治疗后活动性程度相关。研究表明,RA 患者接受适当的 DMARDs(infliximab、etanercept、adalimumab、rituximab 和 tocilizumab)治疗后,随着疾病活动性降低,可同时伴随 RF 水平的逐渐降低。infliximab 和 adalimumab 治疗 RA,随着产生临床有效反应,患者血清 IgM 类 RF 和 ACPA 水平有所下降,其中 IgG₄ ACPA 下降程度(48%)最高^[34]。Cambridge 等^[35]首次证实,rituximab 治疗能显著降低 IgA 类 RF、IgG 类 RF 和 ACPA 水平,并同时产生高效临床反应性(见表 2)。

5 自身抗体与预后判断

大量临床数据证实,RF 和 ACPA 是快速发生关节损害的预测因子。RF,特别是高滴度的 IgM 类

和 IgA 类 RF, 是公认的预测 RA 发生侵蚀性关节炎和关节外症状如系统性血管炎和心包炎的重要因素^[19,30,36]。ACPA 和 IgM 类 RF 基线水平能预测 6~10 年内会否发展为更严重的侵蚀性关节炎, 是影像学改变独立预测因子^[37]; ACPA 阳性者常伴随持续炎症活动, 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 和 28 个关节疾病活动评分 (28-joint disease activity score, DAS28) 持续升高。99 例早期 RA 患者, 在前 3 年中出现 ACPA 阳性

者, 与 Sharp 评分 (OR 3.2)、侵蚀分数 (OR 5.3) 和关节间隙狭窄分数 (OR 2.8) 密切相关^[38]。ACPA 比其他指标 [RF、IgM 类 RF、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、ESR、基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3)] 具有更高的预测关节损伤和侵蚀阳性预测值。在预测 10 年后关节损伤的 4 项指标中, ACPA 的预测价值 (OR 4.0) 高于其他指标 (女性、ESR、RF、IgM RF、CRP、MMP-3)^[38] (见表 2)。

表 2 自身抗体在 RA 中的临床应用特点

	RF	ACPA	抗 MCV	抗 CarP	抗 PAD4	抗 CEP-1
诊断	纳入 2010 ACR/EULAR RA 分类标准	纳入 2010 ACR/EULAR RA 分类标准	未纳入 RA 分类标准; 对 ACPA 阴性患者有诊断价值	未纳入 RA 分类标准; 对 RF 和 ACPA 阴性患者有诊断价值	未纳入 RA 分类标准	未纳入 RA 分类标准
预后判断	更易发生侵蚀性关节炎和关节外症状	更严重的骨质损伤、影像学改变和关节外症状	与关节外症状相关	更易发生严重的侵蚀性关节炎	与疾病严重程度和进行性关节损害相关	
活动性监测	与活动性呈正相关	与活动性呈正相关				与牙周病和活动性相关
预测药物反应	rituximab, tocilizumab	高剂量 MTX; tocilizumab, rituximab, abatacept, tofacitinib	rituximab	abatacept		
检测方法	免疫比浊法; ELISA; CLIA; ALBIA	ELISA; CLIA; 液态芯片法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
IVD 产品	有	有	无	无	无	无

注: RA, 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis); RF, 类风湿因子 (rheumatoid factor); ACPA, 抗瓜氨酸抗体 (anti-citrullinated protein antibody); CarP, 氨基乙酰化蛋白 (carbamylated protein); ACR, 美国风湿病学会 (American College of Rheumatology); EULAR, 欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism); MTX, 甲氨蝶呤 (methotrexate); PAD4, 肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4 (protein-arginine deiminase 4); MCV, 突变型瓜氨酸化波形蛋白 (anti-mutated citrullinated vimentin antibody); CEP-1, 抗瓜氨酸化 α -烯醇化酶多肽-1 (citrullinated α -enolase peptide-1); CLIA, 化学发光免疫分析 (chemiluminescence immunoassays); ALBIA, 可定位激光小珠免疫测定法 (addressable laserbead immunoassay)。

6 自身抗体与 RA 预防

基于自身抗体特别是 ACPA 在预测 RA 中的作用, 目前已建立并完成多项临床试验, 评估药物干预在预防自身抗体阳性高危个体发生 RA 中的作用。其中已完成的项目包括 PRAIRI (Prevention of clinically manifest RA by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease), 该研究将 81 例 ACPA 和 RF 阳性及 CRP 升高的个体随机分为 rituximab 药物组和安慰剂对照两组, 随访 29 个月后, 两组中发展为 RA 的比例分别为 34% (药物组) 和 40% (安慰剂组), 药物组中 25% RA 病例发病时间推迟了近 12 个月^[39]。目前正在实施的临床试验包括: (1) 美国 StopRA (Strategy for the Prevention of Onset of Clinically-Apparent RA) 试验, 对抗 CCP 阳

性个体进行羟氯喹干预治疗; (2) 英国和荷兰的 APIPPRA (Arthritis Prevention in the Pre-Clinical Phase of RA with Abatacept) 试验, 将有关节痛、ACPA 或 ACPA 和 RF 双阳性人员, 进行 abatacept 干预治疗; (3) 其他研究还包括他汀类药物治疗自身抗体阳性个体; MTX 治疗关节痛或亚临床关节炎患者^[39]。随着上述临床试验数据不断完善, 将为 RA 预测标志物模型的建立、药物安全性和有效性评估提供有益数据。

7 总结及展望

RA 患者存在病理生理学复杂性和临床表型异质性。个体化医疗贯穿 RA 诊治的完整过程, 在健康状态个体、部分未定型关节炎和临床前期 RA 患

者中,进行有效识别和预测并采取早期药物干预,可为预防或延迟 RA 发展提供有效警示作用;一旦诊断明确,选择特异性敏感药物实施精准给药,从而达到安全有效的治疗目的。RA 患者从无症状的自身免疫反应期过渡到临床活化期,贯穿了自身抗体多样性及水平的改变。因此,自身抗体的出现及其特征分析,将成为预测 RA 发生发展并提供预防性治疗措施的有力生物标志物,RF、ACPA、抗 CarP、抗 PAD 等自身抗体在疾病预测和预防、预后判断、活动性和疗效监测及药物选择等方面均发挥重要作用。随着体外诊断技术的发展,自身抗体检测方法从定性手工操作逐步向定量仪器操作模式发展,也愈加多样化。因此,随着临床对自身抗体检测结果的认可度和依赖性逐步增高,推广运用自身抗体自动化、定量及高通量检测技术,建立完善自身抗体检测标准化和一致化的质量要求将会成为未来的发展趋势。

8 参考文献

[1] Sirotti S, Generali E, Ceribelli A, *et al.* Personalized medicine in rheumatology: the paradigm of serum autoantibodies[J]. *Auto Immun Highlights*, 2017, 8(1): 10.

[2] Conti V, Corbi G, Costantino M, *et al.* Biomarkers to personalize the treatment of rheumatoid arthritis: focus on autoantibodies and pharmacogenetics[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(12): 1672.

[3] Li R, Sun X, Liu X, *et al.* Autoimmune diseases in China[J]. *Adv Immunol*, 2019, 144: 173-216.

[4] Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, *et al.* Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217624.

[5] Wu CY, Yang HY, Luo SF, *et al.* From rheumatoid factor to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 686.

[6] Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovsky J, *et al.* The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(5): 102797.

[7] Kampstra ASB, Dekkers JS, Volkov M, *et al.* Different classes of anti-modified protein antibodies are induced on exposure to antigens expressing only one type of modification[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7): 908-916.

[8] Kongpachith S, Lingampalli N, Ju CH, *et al.* Affinity maturation of the anti-citrullinated protein antibody paratope drives epitope spreading and polyreactivity in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(4): 507-517.

[9] Bonifacio AF, Alunno A, La Paglia GMC, *et al.* Novel autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. *Reumatismo*, 2019, 71(1): 1-12.

[10] Ren JQ, Sun L, Zhao JX. Meta-analysis: diagnostic accuracy of

antibody against peptidylarginine deiminase 4 by ELISA for rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(11): 2431-2438.

[11] Darrah E, Giles JT, Ols ML, *et al.* Erosive rheumatoid arthritis is associated with antibodies that activate PAD4 by increasing calcium sensitivity[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(186): 186ra65.

[12] Darrah E, Giles JT, Davis RL, *et al.* Autoantibodies to peptidylarginine deiminase 2 are associated with less severe disease in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2696.

[13] Shi J, van Veelen PA, Mahler M, *et al.* Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(3): 225-230.

[14] Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(8): 50.

[15] 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.

[16] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(10): 2741-2749.

[17] 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.

[18] Aho K, Heliövaara M, Maatela J, *et al.* Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 1991, 18(9): 1282-1284.

[19] Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis-laboratory and clinical perspectives [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 685312.

[20] Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, *et al.* Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 25.

[21] van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, *et al.* Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 709-715.

[22] Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis (autoantibodies): an updated review [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(5): 419.

[23] Shi J, van Steenberg HW, van Nies JA, *et al.* The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 339.

[24] Regueiro C, Nuño L, Ortiz AM, *et al.* Value of measuring anti-carbamylated protein antibodies for classification on early arthritis patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12023.

[25] Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, *et al.* Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for

- rheumatoid arthritis: implications for very early identification of at-risk individuals[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(11): 1721-1731.
- [26] Regueiro C, Rodríguez-Martínez L, Nuño L, *et al*. Improved RA classification among early arthritis patients with the concordant presence of three RA autoantibodies; analysis in two early arthritis clinics[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 280.
- [27] Dekkers JS, Bergstra SA, Chopra A, *et al*. Autoantibody status is not associated with early treatment response to first-line methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1): 149-153.
- [28] Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, *et al*. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting; 2-year data from the ARCTIC trial[J]. *RMD Open*, 2018, 4(2): e000752.
- [29] Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, *et al*. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids; secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): R13.
- [30] Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, *et al*. The clinical value of autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 339.
- [31] Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, *et al*. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab; 2-year results from the AMPLE trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 709-714.
- [32] Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, *et al*. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(1): 9-17.
- [33] Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, *et al*. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(2): 820-828.
- [34] Bos WH, Bartelds GM, Vis M, *et al*. Preferential decrease in IgG4 anti-citrullinated protein antibodies during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(4): 558-563.
- [35] Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, *et al*. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(8): 2146-2154.
- [36] Eggert M, Zettl UK, Neeck G. Autoantibodies in autoimmune diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(14): 1634-1643.
- [37] Bukhari M, Thomson W, Naseem H, *et al*. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(9): 2929-2935.
- [38] Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, *et al*. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(3): 140-143.
- [39] Mahler M, Martínez-Prat L, Sparks JA, *et al*. Precision medicine in the care of rheumatoid arthritis: Focus on prediction and prevention of future clinically-apparent disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(5): 102506.

(收稿日期:2021-07-04)

(本文编辑:刘群)