

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.004

血清学自身抗体阴性类风湿关节炎患者抗氨基甲酰化蛋白抗体的检测及临床意义

吴滔 陈楚涛 杨莉娟 邹耀威 马剑达 徐延卉 贾磊 戴冽

【摘要】 目的 探讨血清学自身抗体阴性类风湿关节炎(RA)患者抗氨基甲酰化蛋白(CarP)抗体水平及其临床意义。方法 纳入301例RA患者及55名健康体检者作为正常对照。收集患者的人口学特征和临床资料包括血清RF和抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平,采用ELISA检测IgG型抗CarP抗体水平。结果 根据正常对照组的第95个百分点数确定抗CarP抗体滴度的正常参考值范围为 ≤ 31 U/mL。在301例RA患者中,RF、抗CCP抗体及抗CarP抗体阳性率分别为74.8%(225/301)、75.1%(226/301)和15.9%(48/301)。其中RF阴性的RA患者、抗CCP抗体阴性的RA患者抗CarP抗体的阳性率分别为19.7%(15/76)和20.0%(15/75)。在RF阴性的RA患者中,若增加抗CCP抗体的检测,可使抗体阴性的RA患者减少39.5%(30/76);若增加抗CarP抗体的检测,可使抗体阴性的RA患者减少19.7%(15/76);若同时增加抗CCP抗体和抗CarP抗体的检测,可使抗体阴性的RA患者减少50.0%(38/76)。在46例RF和抗CCP抗体均阴性的血清阴性RA患者中,若增加抗CarP抗体的检测,可使血清阴性的RA患者减少17.4%(8/46)。结论 临床上增加抗CarP抗体的检测对血清学自身抗体阴性RA患者具有一定的补充诊断价值,血清阴性RA的诊断仍是临床目前的难点。

【关键词】 类风湿关节炎;抗氨基甲酰化蛋白抗体;类风湿因子;诊断;抗环瓜氨酸肽抗体

Detection and clinical significance of anti-carbamylated protein antibody in serologically negative patients with rheumatoid arthritis Wu Tao, Chen Chutao, Yang Lijuan, Zou Yaowei, Ma Jianda, Xu Yanhui, Jia Lei, Dai Lie. Department of Rheumatology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author, Dai Lie, E-mail: dailie@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To probe into the level and clinical significance of anti-carbamylated protein (CarP) antibody in serologically negative patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 301 RA patients and 55 healthy controls were recruited. Demographic characteristics and clinical data including serum levels of rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody were collected. Serum levels of IgG anti-CarP antibody were determined by ELISA. **Results** According to the 95th percentile of the anti-CarP antibody level in 55 healthy controls, the ceiling of normal value was ≤ 31 U/mL. Among 301 RA patients, the positive rates of RF, anti-CCP antibody and anti-CarP antibody were 74.8% (225/301), 75.1% (226/301) and 15.9% (48/301), respectively. The positive rates of anti-CarP antibody were 19.7% (15/76) in RA patients with negative RF and 20.0% (15/75) in RA patients with negative anti-CCP antibody, respectively. In negative-RF RA patients, additional detection of anti-CCP antibody could reduce the percentage of serologically negative RA patients by 39.5% (30/76). Additional detection of anti-CarP antibody could lower the percentage by 19.7% (15/76). Additional detection of both anti-CCP antibody and anti-CarP antibody could decrease the percentage by 50.0% (38/76). In serologically negative RA patients (negative for both RF and anti-CCP antibodies), additional detection of anti-CarP antibody could lower the percentage of serologically negative RA patients by 17.4% (8/46). **Conclusion** Additional detection of anti-CarP antibody has supplementary value for the diagnosis of serologically negative RA which is currently a difficult issue in clinical practice.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Anti-carbamylated protein antibody; Rheumatoid factor; Diagnosis; Anti-cyclic citrullinated peptide antibody

基金项目:国家自然科学基金(81971527);广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515011928, 2020A1515110061);广州市科技计划项目(201904010088)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科

通信作者,戴冽, E-mail: dailie@mail.sysu.edu.cn

类风湿关节炎 (RA) 是一种常见的慢性炎症性自身免疫病, 主要表现为受累关节滑膜炎以及进行性且不可逆性软骨或骨破坏。然而, 临床尚无有效的针对逆转软骨或骨破坏的治疗手段, 因此 RA 的早期诊断与治疗尤为重要^[1]。目前与 RA 诊断相关的血清学自身抗体主要有 RF、抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP 抗体), 且均已纳入 2010 年美国风湿病学会 / 欧洲抗风湿病联盟 (ACR/EULAR) 联合修订的早期 RA 分类标准, 对早期 RA 的识别和诊断具有较高的临床实用价值^[2]。然而, 临床上仍有 1/4~1/3 的 RA 患者 RF 及抗 CCP 抗体呈血清学阴性, 容易被漏诊、误诊。这部分患者是目前临床 RA 诊断的难点, 因此探索新型自身抗体的补充诊断价值尤为迫切^[3]。

2011 年 Shi 等^[4]将氨基甲酰化胎牛血清作为反应抗原, 首次发现在 RA 患者血清中存在抗氨基甲酰化蛋白抗体 (抗 CarP 抗体), 并且发现在临床前期 RA 及确诊 RA 患者的血清均能检测出抗 CarP 抗体, 为 RA 的实验室诊断提供了新的指标。目前国内关于抗 CarP 抗体的临床研究较少^[5]。本研究采用 ELISA 对 RA 患者血清的抗 CarP 抗体进行了检测, 旨在了解 RA 患者抗 CarP 抗体水平及其临床意义。

对象与方法

一、研究对象

纳入 2011 年 12 月至 2018 年 7 月在我科就诊的 RA 患者, 其诊断均符合 2010 年 ACR/EULAR 联合修订的早期 RA 分类标准^[2]。排除合并其他风湿性疾病 (如 SLE、系统性硬化病、皮炎等)、严重感染、器官功能衰竭或恶性肿瘤的患者。正常对照组选自同期我院的健康体检者。本研究获中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准 (SYSEC-2009-06 和 SYSEC-KY-KS-012), 所有参与者均已签署知情同意书。

二、临床资料收集

收集 RA 患者的人口学特征和临床资料, 包括年龄、性别、病程及 RA 疾病活动指标, RA 活动指标包括 28 个肿胀关节数 (28SJC)、28 个压痛关节数 (28TJC)、患者总体病情活动度评估 (PtGA, 0~10 cm)、医生总体病情活动度评估 (PrGA, 0~10 cm)、疼痛视觉模拟评分 (VAS,

0~10 cm)、ESR、CRP, 并计算基于 CRP 的 28 个关节疾病活动度评分 (DAS28-CRP)、简化疾病活动指数 (SDAI) 和临床疾病活动指数 (CDAI)。根据 CDAI, 将 RA 病情活动度分为缓解期 (CDAI≤2.8)、低度活动期 (2.8<CDAI≤10.0)、中度活动期 (10.0<CDAI≤22.0) 和高度活动期 (CDAI>22.0)。

三、RF、抗 CCP 抗体和抗 CarP 抗体水平的检测

RA 患者和正常对照组入组的同时留取血清, -80 °C 冻存。RF 采用散射比浊法检测 (德国西门子子公司), 正常参考值范围为 0~20 IU/mL。抗 CCP 抗体采用 ELISA 检测 (德国 AESKU 公司), 正常参考值范围为 0~18 IU/mL。RF 和抗 CCP 抗体均阴性为血清阴性 RA 患者, RF 和 (或) 抗 CCP 抗体阳性则为血清阳性 RA 患者。RA 患者和正常对照组血清中的 IgG 型抗 CarP 抗体采用 ELISA 测定 (美国 ABS-CI-BIO 公司)。用标准品的吸光度作为 Y 轴、浓度作为 X 轴建立标准曲线。样本的抗 CarP 抗体浓度根据标准品的标准曲线得出, 抗 CarP 抗体滴度的正常参考值范围定义为正常对照组抗 CarP 抗体水平的第 95 个百分位数。

四、统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据分析。正态分布的连续变量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。非正态分布的连续变量资料, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、RA 患者的一般情况

本研究共纳入 RA 患者 301 例, 其中女性 238 例 (79.1%), 年龄为 (48.5 ± 12.3) 岁, 中位病程 48 (13, 96) 月。258 例 (85.7%) RA 患者处于活动期, 66 例 (21.9%) 为低度活动期, 101 例 (33.6%) 为中度活动期, 91 例 (30.2%) 为高度活动期。血清阴性 RA 患者共 46 例, 占 15.3%。与血清阳性 RA 患者相比, 血清阴性 RA 患者中女性占比高 (91.3% vs. 76.9%), 而其病情活动指标包括 PtGA (3 cm vs. 5 cm)、疼痛 VAS (3 cm vs. 4 cm)、

ESR (24 mm/h vs. 41 mm/h)、CRP (5.6 mg/L vs. 10.4 mg/L) 均较低 (P 均 < 0.05), 见表 1。

二、抗 CarP 抗体滴度正常参考值范围的确定

共纳入 55 名健康体检者作为正常对照组, 其中女 40 名 (72.7%), 年龄为 (38.3 ± 12.0) 岁。以每份标准品 (0、2、4、8、16、32、64 U/mL) 的吸光度为 Y 轴, 以相应的浓度为 X 轴建立标准曲线, 读取样本抗体的浓度。由于正常对照组的抗 CarP 抗体滴度呈非正态分布, 因此采用第 95 个百分位数确定抗 CarP 抗体滴度的正常参考值范围为 ≤ 31 U/mL, 见图 1。

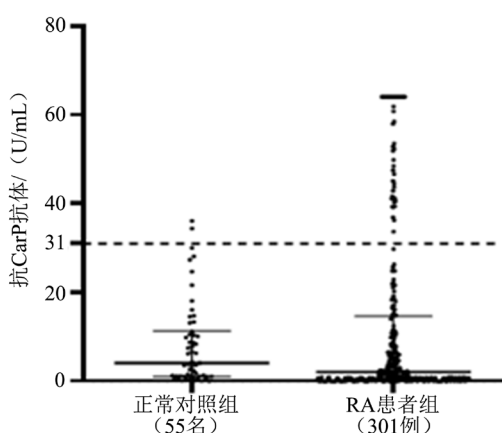


图 1 抗 CarP 抗体滴度分布散点图

三、RA 患者抗 CarP 抗体的分布情况

301 例 RA 患者中, RF、抗 CCP 抗体及抗 CarP 抗体阳性率分别为 74.8% (225/301)、75.1%

(226/301) 和 15.9% (48/301)。RF 阳性和 RF 阴性 RA 患者抗 CarP 抗体的阳性率分别为 14.7% (33/225) 和 19.7% (15/76), 两者比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.090, P = 0.297$)。抗 CCP 抗体阳性和抗 CCP 抗体阴性的 RA 患者抗 CarP 抗体的阳性率分别为 14.6% (33/226) 和 20.0% (15/75), 两者比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.224, P = 0.269$)。血清阳性和血清阴性的 RA 患者抗 CarP 抗体的阳性率分别为 15.7% (40/225) 和 17.4% (8/46), 两者比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.085, P = 0.771$), 见图 2。

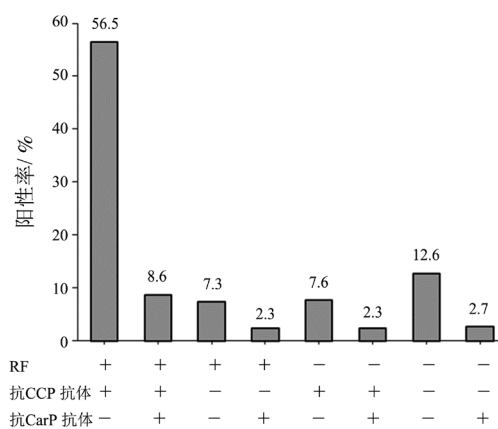


图 2 301 例 RA 患者血清自身抗体阳性的分布

四、抗 CarP 抗体对血清阴性 RA 患者的补充诊断价值

301 例 RA 患者中, 若检测抗 CarP 抗体, 阳性率为 15.9% (48/301)。RF 阴性的 RA 患者 76 例

表 1 301 例 RA 患者的一般特征

项目	总 RA 患者 (301 例)	血清阳性 RA 患者 (255 例)	血清阴性 RA 患者 (46 例)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄 / 岁	48.5 ± 12.3	48.9 ± 11.8	46.3 ± 14.4	1.171	0.247
女 / 例 (%)	238 (79.1)	196 (76.9)	42 (91.3)	4.911	0.027
病程 / 月	48 (13, 96)	44 (12, 96)	66 (24, 90)	-0.829	0.407
RF 阳性 / 例 (%)	225 (74.8)	225 (88.2)	0 (0)	160.751	< 0.001
抗 CCP 阳性 / 例 (%)	226 (75.1)	226 (88.6)	0 (0)	163.618	< 0.001
28TJC	4 (1, 9)	4 (1, 9)	2 (1, 7)	-0.883	0.377
28SJC	2 (1, 7)	2 (1, 7)	2 (0, 5)	-1.103	0.270
PtGA/cm	4 (2, 6)	5 (2, 6)	3 (2, 5)	-2.068	0.039
PrGA/cm	4 (2, 6)	4 (2, 6)	3 (2, 5)	-1.797	0.072
疼痛 VAS/cm	4 (2, 6)	4 (2, 6)	3 (1, 4)	-2.026	0.042
ESR / (mm/h)	37 (20, 65)	41 (21, 67)	24 (18, 41)	-3.329	0.001
CRP / (mg/L)	9.6 (3.3, 26.6)	10.4 (3.3, 27.4)	5.6 (3.3, 20.5)	-1.995	0.046
DAS28-CRP	3.9 (2.8, 5.1)	4.0 (3.0, 5.1)	3.5 (2.5, 4.6)	-1.639	0.101
SDAI	16.8 (8.3, 27.5)	18.0 (8.3, 27.9)	13.9 (5.3, 23.3)	-1.703	0.088
CDAI	16 (8, 26)	16 (8, 26)	14 (5, 20)	-1.573	0.116

(25.2%),若增加抗 CCP 抗体的检测,则可以使抗体阴性的 RA 患者减少 39.5% (30/76);若增加抗 CarP 抗体的检测,则可以使抗体阴性的 RA 患者减少 19.7% (15/76);若同时增加抗 CCP 抗体和抗 CarP 抗体的检测,则可使抗体阴性的 RA 患者减少 50.0% (38/76),见图 3。而在 46 例 RF 和抗 CCP 抗体均阴性的血清阴性 RA 患者中,增加抗 CarP 抗体检测,则可使血清阴性的 RA 患者减少 17.4% (8/46)。

讨 论

RA 患者在出现临床症状、影像学及组织学变化前,即可在血清中检测到 RA 相关的自身抗体。RF 是最早发现的 RA 自身抗体,可见于 70% 的 RA 患者,但特异性不强。它也可出现在 RA 以外的多种风湿性疾病和非风湿性疾病中,在约 5% 的正常人血清中也可检测到低滴度的 RF。抗 CCP 抗体是于 1998 年被发现的另一种 RA 自身抗体,对 RA 的诊断具有较高的灵敏度和特异度,并且可在 RA 患者临床症状前 4.5 (0.1, 13.8) 年检测到,更有利于 RA 患者的早期诊断^[6]。近年研究者发现,翻译后蛋白修饰产生自身抗体是 RA 的重要发病机制,修饰主要包括瓜氨酸化、氨基酰化、乙酰化、甲基化、磷酸化等。除了 RF 和抗 CCP 抗体外,RA 患者血清中还可检测到多种针对不同修饰蛋白的新型自身抗体,如抗突变型瓜氨酸波形蛋

白 (MCV) 抗体、抗肽基精氨酸脱亚胺酶 4 (PAD4) 抗体、抗瓜氨酸化 α 烯醇化酶多肽 1 (CEP-1) 抗体和抗 CarP 抗体等^[7]。这些新型自身抗体的检测是今后 RA 早期诊断、鉴别诊断、判断疾病的严重程度及预后评估等方面的重要研究方向。例如抗 MCV 抗体,有研究提示其对 RA 的诊断价值并不优于抗 CCP 抗体^[8]。但在笔者团队的既往研究中,其对 RA 患者尤其是血清阴性的 RA 患者具有重要的补充诊断价值,并且与 RA 患者 1 年放射学关节破坏进展相关^[9-10]。抗 MCV 抗体不仅能对 RA 诊断起到补充作用,也有助于评估病情活动及预测预后。

抗 CarP 抗体也属于翻译后蛋白修饰抗体,是由氨基甲酰化产生的自身抗体。氨基甲酰化的过程由氰化物介导,使赖氨酸转化为高瓜氨酸^[11-13]。在生理条件下,人体内氰酸盐含量很低,并与尿素形成化学平衡。但在某些情况,如尿素水平升高、吸烟、炎症等,均可引起氰化物水平升高,继而导致氨基甲酰化水平增加,引起蛋白质和细胞功能障碍,并可破坏机体免疫耐受,导致抗 CarP 抗体的产生^[12,14]。文献报道,在 14%~53% 的 RA 患者血清中可检测到抗 CarP 抗体,其中以抗氨基甲酰化的胎牛血清抗体、抗氨基甲酰化的纤维蛋白原抗体和抗氨基甲酰化的波形蛋白抗体这 3 种类型最为多见^[11,15]。RA 患者在出现早期症状或明确诊断之前即可在血清中检测到抗 CarP 抗体,且抗 CarP 抗体存在于几乎所有抗 CCP 抗体阳性以及

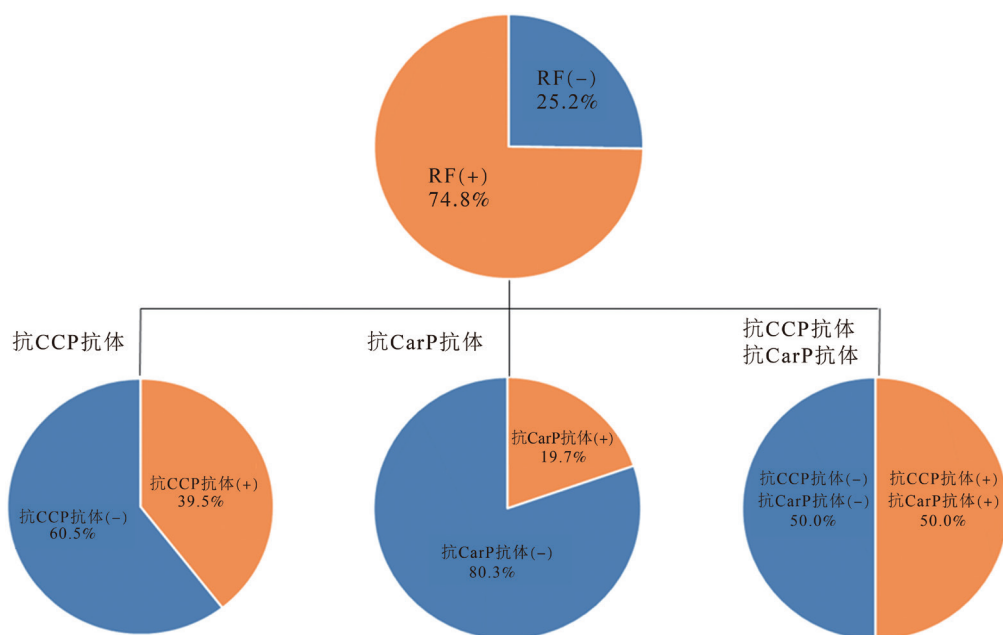


图 3 抗 CarP 抗体对血清阴性 RA 患者的补充诊断价值

10%~20%的抗CCP抗体阴性的RA患者体内^[11]。本研究显示,RA患者抗CarP抗体的阳性率为15.9%,在抗CCP抗体阴性的RA患者中也有20%的患者抗CarP抗体阳性;但在抗CCP抗体阳性的RA患者中,抗CarP抗体的阳性率仅为14.6%,与国外文献报道不一致,提示不同地区、种族之间,抗CarP抗体可能存在一定的差异。

胎牛血清中含有氨基甲酰化蛋白质的混合物,因此实验室最常使用胎牛血清作为抗原检测抗CarP抗体^[11,13]。亦有研究者使用其他的CarP,如丝蛋白、波形蛋白、烯醇酶和胶原作为抗原^[11]。国外文献大多数报道用胎牛血清氰酸化孵育过夜作为包被抗原,建立ELISA检测体系,但有文献提出此抗原制备法得到的CarP水平较低且不稳定^[16]。另外,由于组成抗原表位的高瓜氨酸残基的相邻结构可能存在差异,后续诱导产生的抗CarP抗体识别的抗原表位、亲和力及结合活性不尽相同,导致抗CarP抗体在RA患者中的阳性率出现较大差异^[4]。因此在抗CarP抗体作为临床诊断指标前,亟需优化CarP抗原的制备程序,同时完善检测体系,以得到更准确、稳定的结果。此外,对于抗CarP抗体的正常参考值范围的确定尚无统一的标准。目前较常见的正常上限截断值为正常人抗CarP抗体滴度平均值+2个标准差或第95个百分位数^[7]。正常参考值范围的确定亦会影响诊断的阳性率,因此,纳入足够样本的正常中国人数据、确定更精确的抗CarP抗体正常界值亦是保障该领域研究进展的基石。

Verheul等^[17]的研究显示,RF、抗CCP抗体和抗CarP抗体同时阳性几乎仅出现在RA患者中,而在其他类型的早期关节炎中非常罕见,对早期关节炎的鉴别诊断起到了极大的作用,对于RA的诊断具有极高的特异度(98%~100%),提示在RF和抗CCP抗体的基础上检测抗CarP抗体对于潜在RA患者的识别、早期关节炎的鉴别诊断及临床RA的诊断都具有一定的价值。本研究显示,在RF和抗CCP抗体均呈阴性的血清阴性RA患者中抗CarP抗体的阳性率为17.4%,即在检测RF和抗CCP抗体的基础上增加抗CarP抗体的检测可进一步识别17.4%的血清学阴性RA。然而,荷兰莱顿大学医学中心前瞻性队列研究纳入838例未分化关节炎患者的随访结果发现,基线检测抗CarP抗体未能提高RA早期诊断的准确性,提示抗CarP抗体对未分化关节炎发展为早期RA的预测价值仍

有待进一步研究^[18]。另外,对于明确诊断的RA患者,抗CarP抗体与DAS28评分之间的关系尚不明确。研究者发现,抗CarP抗体阳性与RA患者的关节破坏进展相关^[19]。一项针对3个欧洲人群的纵向队列研究结果提示,抗CarP抗体阳性会增加RA患者的总病死率,提示抗CarP抗体对于RA患者的预后有一定的预测价值^[20]。

总之,作为RA自身抗体的新型标志物,抗CarP抗体的检测对血清学阴性RA患者具有一定的补充诊断价值,并且在病情评估及预后预测方面有一定的潜力,值得今后进一步进行大样本且长期的前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Deane K D, Holers V M. Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction, and prevention: an emerging paradigm shift. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (2): 181-193.
- [2] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (9): 2569-2581.
- [3] Yang X, Cai Y, Xue B, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody combined with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis in Asia: a meta-analysis. *J Int Med Res*, 2021, 49 (9): 3000605211047714.
- [4] 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (42): 17372-17377.
- [5] 陈飞宇,刘春永,张萍,等.抗氨基甲酰化蛋白抗体对类风湿关节炎诊断价值的Meta分析. *检验医学与临床*, 2020, 17 (1): 62-65.
- [6] 喻梅,荀春华.自身抗体在类风湿关节炎实验室诊断中的研究进展. *国际免疫学杂志*, 2021, 44 (1): 101-104.
- [7] 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. *中华内科杂志*, 2021, 60 (6): 516-521.
- [8] Zhu J N, Nie L Y, Lu X Y, et al. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med CCLM*, 2019, 57 (11): 1668-1679.
- [9] 杨莉娟,陈楚涛,张学培,等.抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的应用. *新医学*, 2020, 51 (9): 667-671.
- [10] 陈楚涛,张学培,杨莉娟,等.抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体对类风湿关节炎患者一年关节影像学进展的预测价值. *中华内科杂志*, 2021, 60 (2): 128-133.
- [11] de Brito Rocha S, Baldo D C, Andrade L E C. Clinical and

- pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*, 2019, 59 (1): 2.
- [12] Carubbi F, Alunno A, Gerli R, et al. Post-translational modifications of proteins: novel insights in the autoimmune response in rheumatoid arthritis. *Cells*, 2019, 8 (7): 657.
- [13] Kolarz B, Podgorska D, Podgorski R. Insights of rheumatoid arthritis biomarkers. *Biomarkers*, 2021, 26 (3): 185-195.
- [14] 姚晓阳, 薛苗, 桂铁军, 等. 血清抗氨基甲酰化蛋白自身抗体定量检测微阵列化学发光免疫分析法的建立及应用. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34 (10): 924-930.
- [15] Derksen V F A M, Huizinga T W J, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (4): 437-446.
- [16] 滕玉竹, 徐胜前, 童辉, 等. 抗氨基甲酰化蛋白抗体在类风湿关节炎中的研究进展. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23 (3): 211-216.
- [17] Verheul M K, Böhringer S, van Delft M A M, 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. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (11): 1721-1731.
- [18] Boeters D M, Trouw L A, van der Helm-van Mil A H M, et al. Does information on novel identified autoantibodies contribute to predicting the progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: a study on anti-CarP antibodies as an example. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1): 94.
- [19] Ajeganova S, van Steenberghe H W, Verheul M K, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (1): 112-118.
- [20] Ajeganova S, Humphreys J H, Verheul M K, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (11): 1924-1932.

(收稿日期: 2021-09-01)

(本文编辑: 林燕薇)

