

抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体在 RA 中的表达及意义

申旺¹, 李海涛², 杨文丽³, 张鑫³

(1. 暨南大学附属五邑中医院 检验科, 江门 529000; 2. 江门市中心医院 检验科, 江门 529030; 3. 江门市中心医院 病理科, 江门 529030)

摘要: 为探讨抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体和抗突变型瓜氨酸波形蛋白(mutated citrullinated vimentin, MCV)抗体在 RA 中的表达及临床意义, 选择 185 例 RA 初诊患者作为 RA 组, 70 例其他风湿性疾病患者作为疾病对照组, 80 例健康者作为健康对照组, 采用 ELISA 检测入选对象的血清抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 RF 水平, 并监测其治疗前后的浓度变化情况。结果显示, 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体在 RA 组患者中的表达水平显著高于疾病对照组和健康对照组($P < 0.05$); 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体诊断 RA 的灵敏度分别为 83.8%和 91.4%, 诊断 RF 阴性 RA 的灵敏度分别为 65.2%和 81.0%。抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体在关节肿胀数 > 3 、Sharp 评分 > 50 、DAS28 高分 RA 患者中的水平明显升高($P < 0.05$), 抗 MCV 抗体水平在 CRP > 50 mg/L、有关节腔积液的 RA 患者中明显升高($P < 0.05$)。在 RA 缓解组中, 抗 MCV 抗体水平在治疗 3 个月后明显下降($P < 0.05$), 抗 CCP 抗体在治疗 6 个月后明显下降($P < 0.05$); 在 RA 未缓解组中, 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体水平在治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体不仅在 RA 诊断和治疗中有较高的临床意义, 两者联合检测还有利于对 RA 患者骨破坏情况、炎症反应等临床特征进行判断。

关键词: 类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)03-0189-06

RA 是一种常见的慢性自身免疫性疾病, 主要以炎症、滑膜组织损伤、血管翳形成为基本病理特征。RA 若未被及时诊断和治疗, 患者可在发病 2 年内出现不可逆的骨关节破坏, 最终导致关节畸形和功能丧失甚至残疾^[1]。因此, 早期诊断和治疗对 RA 患者尤为重要。RF 是目前临床最常用的 RA 诊断标志物, 但缺乏特异性, 不仅存在于许多自身免疫性疾病和感染性疾病中, 其水平还随着年龄增长而逐渐升高^[2]。多种抗瓜氨酸蛋白抗体作为 RA 的特异性自身抗体逐渐被发现, 其中抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体已被研究证实可用于 RA 的诊断和预后评估^[3], 抗突变型瓜氨酸波形蛋白(mutated citrullinated vimentin, MCV)抗体是近几年 RA 研究的热点^[3-4], 然而未见其与 RA 临床特征和预后之间关系的研究。本研究分析抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体对 RA 的诊断

价值, 观察其与 RA 临床特征的关系, 并探讨其在 RA 患者疗效监测中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月至 2018 年 3 月暨南大学附属五邑中医院和江门市中心医院风湿免疫科门诊及住院 RA 初诊患者(185 例)作为 RA 组, 其中男性 67 例、女性 118 例, 年龄(47.27 ± 25.74)岁, 均符合 2009 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)修订的 RA 诊断和分类标准^[5], 并详细记录患者的临床资料。选择同期住院的其他风湿性疾病初诊患者(70 例)作为疾病对照组, 其中男性 32 例、女性 38 例, 年龄(44.51 ± 21.83)岁, 包括痛性关节炎患者 28 例、骨关节炎患者 11 例、强直性脊柱炎患者 7 例、SLE 患者 24 例。健康对照组选自同期体检的健康者(80 例), 其中男性 33 例、女性 47 例, 年龄(48.11 ± 24.87)岁。3 组研究对象的性别、年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$)。该研究获得医院伦理委员会批准, 所有入选对象均签署知情同意书。

收稿日期: 2018-11-19

基金项目: 江门市科技局课题(2017A1053); 广东省医学科学技术研究基金(A2017103)

作者简介: 申旺(1983-), 男, 学士, 副主任技师, 主要从事免疫和生化检验研究

通信作者: 申旺(E-mail: shenwang11@163.com)

1.2 主要试剂及仪器 抗 CCP 抗体试剂盒购自欧蒙公司, 抗 MCV 抗体试剂盒购自 Orgentec 公司, 两者检测均采用 ELISA。PHPMO 酶标仪购自郑州安图科技发展有限公司; Cobas 8000 全自动生化仪及 RF 和 CRP 配套试剂购自罗氏公司; Microsed-System 全自动血沉仪购自 ELECTA-LAB 公司。

1.3 实验方法 分别在 RA 初诊患者治疗前及抗风湿药和/或非甾体抗炎药治疗 3 个月(±7 d)和 6 个月(±7 d)时于清晨采集其空腹静脉血, 其他研究对象均于清晨采集空腹静脉血, 每次采集包括干燥管 2 支各 3 mL, 3.8%枸橼酸钠抗凝血血沉管 1 支。2 支干燥管待凝固后以 2 400×g 离心 5 min, 其中一支分离血清置于 -70 °C 低温保存, 采用 ELISA 检测抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体, 另一支干燥管和血沉管 2 h 内分别用于完成 RF、CRP 和 ESR 检测。操作过程严格按照仪器和试剂说明书进行。

1.4 RA 患者分组及预后判断 DAS28 评分是根据患者 28 个关节的肿胀和压痛情况, 结合 CRP 和 ESR 结果, 由 2 位风湿科主治医师及以上医师按照 DAS28 评分标准^[6]进行评估, 最终分值取两者平

均值。Sharp 评分是采用 van der Heijde 简化修订版^[6], 根据患者双手 X 线正片位资料, 由 2 位放射科副主任医师对患者手、腕部关节的侵蚀度及关节腔狭窄度进行评估, 最终分值取两者平均值。根据 2010 年中华医学会风湿病学分会制定的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[7], 从患者的晨僵时间、有无疲劳感、关节疼痛程度、关节压痛程度、有无关节或腱鞘肿胀、CRP 和 ESR 是否正常、DAS28 评分等方面对 RA 患者的预后进行评估。185 例 RA 患者经 6 个月的抗风湿治疗, 151 例患者病情缓解, 34 例患者病情未缓解。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料呈偏态分布, 采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]描述, 组间比较采用秩和检验, 治疗前后比较采用 Wilcoxon 检验, 率之间的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象 2 种抗体及 RF 水平的比较

RA 组抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 RF 水平均高于健康对照组和疾病对照组($P < 0.05$)。(表 1)

表 1 各组 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	RF(IU/mL)	抗 CCP 抗体(U/mL)	抗 MCV 抗体(U/mL)
RA 组	185	35.60(13.50, 73.50)*#	123.60(35.82, 235.50)*##	353.90(152.44, 535.65)*##
健康对照组	80	8.50(5.62, 12.50)	2.52(1.50, 3.88)	13.55(7.63, 18.47)
疾病对照组	70	18.50(9.10, 32.70)	4.39(3.48, 23.66)	20.69(15.36, 52.15)

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.01$; 与疾病对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.2 抗 MCV 抗体和抗 CCP 抗体对 RA 的诊断价值

2.2.1 3 种指标对 RA 的诊断价值 以健康对照组和疾病对照组作为对照, 做 RF、抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体诊断 RA 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(图 1)。抗 MCV 抗体诊断 RA 的 AUC 为 0.955(0.933, 0.967), 高于抗 CCP 抗体[0.908(0.875, 0.936)]和 RF[0.811(0.778, 0.861)]; 抗 MCV 抗体诊断 RA 的灵敏度最高(91.4%), 显著高于抗 CCP 抗体(83.8%, $P=0.03$)和 RF(76.7%, $P=0.02$); 而抗 CCP 抗体诊断 RA 的特异度最高(90.0%),

其次是抗 MCV 抗体(88.7%), 均显著高于 RF(60.7%, $P < 0.01$)。

2.2.2 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体对 RF 阴性 RA 的补充诊断价值 以健康对照组、疾病对照组作为对照, 做抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体诊断 RF 阴性 RA 的 ROC 曲线(图 2)。抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体的 AUC 分别为 0.805(0.746, 0.863)、0.874(0.827, 0.921), 灵敏度分别为 65.2%、81.0%($P=0.04$), 特异度分别为 86.8%、84.1%($P=0.74$)。

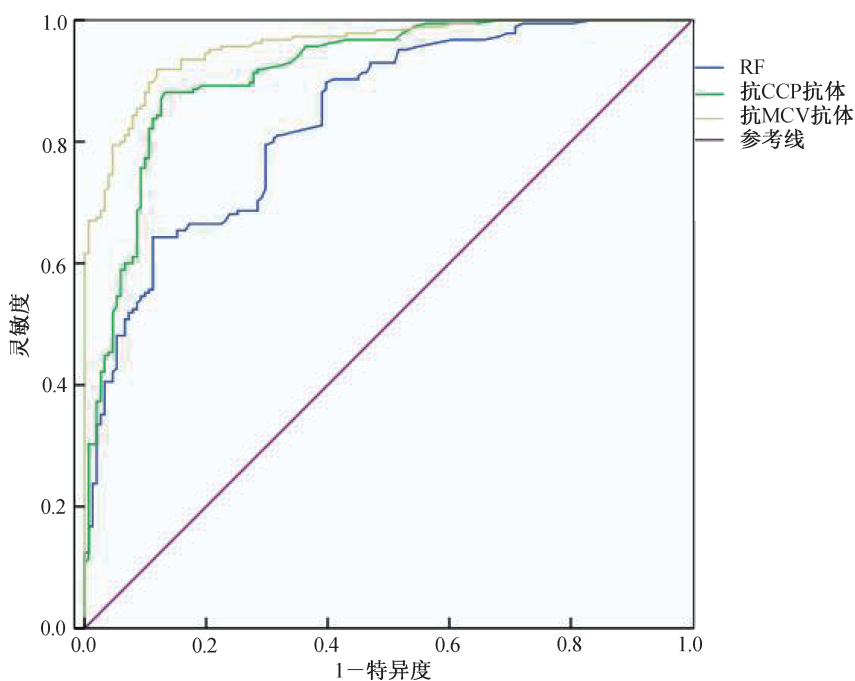


图1 RF、抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体诊断 RA 的 ROC 曲线

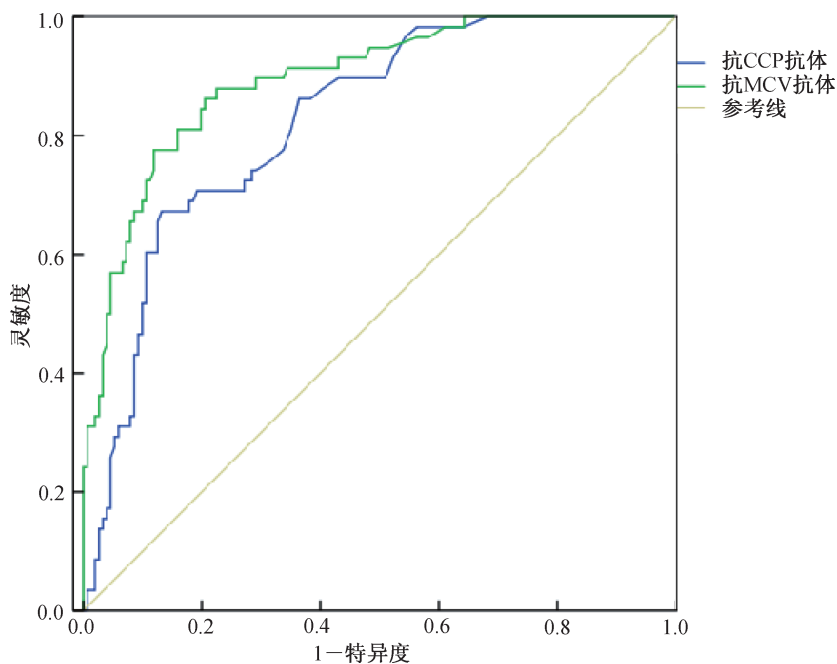


图2 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体诊断 RF 阴性 RA 的 ROC 曲线

2.3 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体水平与 RA 临床特征的关系 关节肿胀数 > 3、Sharp 评分 > 50 的 RA 患者抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体水平均显著高于关节肿胀数 ≤ 3、Sharp 评分 ≤ 50 的 RA 患者 ($P < 0.05$)；抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体水平随着

DAS28 评分的升高而显著升高 ($P < 0.05$)；CRP > 50 mg/L、有关节腔积液的 RA 患者抗 MCV 抗体水平均显著高于 CRP ≤ 50 mg/L、无关节腔积液的 RA 患者 ($P < 0.05$)。(表 2)

表 2 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体在不同临床特征 RA 患者中的表达情况[M(P₂₅, P₇₅)]

临床特征	n	抗 CCP 抗体		抗 MCV 抗体	
		检测值(U/mL)	P 值	检测值(U/mL)	P 值
关节肿胀数					
≤3	36	65.62(26.63, 127.58)	< 0.01	267.83(142.58, 389.28)	0.02
>3	149	148.84(39.74, 252.42)		420.77(158.75, 541.66)	
病程					
<1 年	31	53.56(20.63, 116.39)	< 0.01	186.64(113.88, 302.34)	0.31
1~5 年	71	115.38(35.28, 183.37)		385.81(151.29, 511.49)	
>5 年	83	175.39(57.84, 258.73)		411.57(204.78, 563.78)	
关节腔积液					
无	45	104.73(28.77, 194.93)	0.07	278.47(146.33, 445.22)	0.02
有	140	153.39(40.28, 242.34)		425.87(155.35, 568.82)	
Sharp 评分					
≤50	77	73.84(25.47, 174.83)	< 0.01	307.54(142.52, 426.25)	0.04
>50	108	184.47(41.58, 263.46)		398.37(152.39, 556.38)	
DAS28 评分					
<3.2	33	78.23(26.83, 181.34)	0.04	165.55(120.48, 339.83)	< 0.01
3.2~5.1	83	115.28(36.27, 221.57)		344.63(163.39, 524.85)	
>5.1	69	158.28(43.27, 242.57)		426.56(205.47, 573.84)	
CRP(mg/L)					
≤50	72	107.64(28.18, 200.65)	0.08	312.27(138.45, 436.72)	0.04
>50	113	151.73(37.29, 238.82)		390.84(148.27, 548.93)	

2.4 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体与 RA 患者疗效之间的关系 185 例 RA 患者经治疗后, 有 151 例 RA 患者病情缓解, 其抗 CCP 抗体水平治疗 3 个月后与治疗前比较, 差异无统计学意义(P = 0.27), 治疗 6 个月后较治疗 3 个月时出现明显下降(P < 0.05); 抗 MCV 抗体水平治疗 3 个月后

与治疗前比较出现明显下降(P < 0.05), 治疗 6 个月后较治疗 3 个月时进一步下降(P < 0.05)。在 34 例未缓解的 RA 患者中, 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体水平在治疗前后差异均无统计学意义(P > 0.05)。(表 3)

表 3 RA 患者治疗前后抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体水平的比较[M(P₂₅, P₇₅), U/mL]

组别	n	抗 CCP 抗体	抗 MCV 抗体
RA 未缓解组	34		
治疗前		136.50(29.80, 323.30)	358.15(224.75, 639.67)
治疗 3 个月		125.51(29.12, 295.65)	327.15(204.38, 585.85)
治疗 6 个月		121.25(26.38, 269.30)	304.45(188.73, 549.20)
RA 缓解组	151		
治疗前		123.10(36.5, 224.95)	315.60(139.35, 531.45)
治疗 3 个月		110.54(31.50, 195.60)	224.60(104.10, 375.45)*
治疗 6 个月		81.30(18.65, 127.50)*#	162.20(70.60, 235.70)*#

注: 与同组治疗前比较, * P < 0.05; 与同组治疗 3 个月比较, # P < 0.05

3 讨论

RA是一种以慢性炎症为主的自身免疫性疾病。临床症状典型的RA患者可根据RF和RA分类标准进行诊断^[5-7]，但对于临床表现不典型和早期RA患者，尤其当RF为阴性时，极易被误诊或漏诊，从而延误治疗，导致RA患者关节损伤，骨质侵蚀，甚至残疾。本研究发现，与传统的RF相比，抗CCP抗体和抗MCV抗体在RA患者中具有较高的诊断价值，也更能有效区分RA和其他风湿性疾病，其中抗MCV抗体在诊断RA初诊患者的ROC曲线AUC最大，灵敏度也最高，显著高于抗CCP抗体和RF($P < 0.05$)。抗MCV抗体在RA诊断中具有高灵敏度，一方面是因为MCV抗原来源于天然物质，而CCP抗原决定簇是由人工合成的；另一方面MCV抗原相对分子质量约为CCP抗原的20倍，具有45个可被瓜氨酸化的潜在抗原位点，而CCP抗原仅具有1~2个潜在决定簇^[8-9]；另外，抗MCV抗体的形成主要是由精氨酸残基经精氨酸酶翻译和修饰后转化为瓜氨酸的，瓜氨酸上的表面抗原易被其抗体识别，同时瓜氨酸波形蛋白在凋亡过程中难以及时被清除，故可持续表达^[10]。抗MCV抗体诊断RA的特异度较抗CCP抗体低，可能与MCV抗原在瓜氨酸化的过程中，相对分子质量和电荷的变化导致蛋白质结构、免疫原性、蛋白质间的相互作用方式发生改变有关^[11]。

本研究对RA患者的临床资料进行了统计分析，发现抗CCP抗体和抗MCV抗体水平可在一定程度上反映RA患者的临床特征。抗CCP抗体与抗MCV抗体水平在关节肿胀数 >3 、Sharp评分 >50 、DAS28高评分的RA患者中均明显升高($P < 0.05$)，表明抗CCP抗体和抗MCV抗体水平与RA患者的疾病进展密切相关。抗瓜氨酸蛋白抗体与破骨细胞间有独特的致病机制，瓜氨酸化纤维蛋白、瓜氨酸化波形蛋白、瓜氨酸化组蛋白均可结合到破骨细胞表面，刺激破骨过程和骨的吸收，从而直接诱导骨破坏；瓜氨酸化纤维蛋白可结合并增强整合素样金属蛋白酶，导致骨降解加速^[12-13]。多项研究也表明抗CCP抗体是RA患者发生骨质侵蚀的危险因素^[8, 14]。本研究还发现，抗MCV抗体水平在CRP >50 mg/L、有关节腔积液RA患者中明显升高($P < 0.05$)，这是因为一方面瓜氨酸化纤维

蛋白可刺激巨噬细胞分泌TNF- α ，另一方面瓜氨酸化蛋白能刺激IFN- γ 和IL-17分泌细胞增殖，从而导致RA患者发生炎症反应，滑膜炎不仅会刺激滑膜液的过度分泌，还会影响滑膜液的吸收，导致产生关节腔积液^[16]。总之，抗CCP抗体和抗MCV抗体联合检测更有利于RA病情监测及骨关节破坏度、疾病活动度的判断。本研究并未对抗CCP抗体和抗MCV抗体双阳性的RA患者做进一步的研究，是本研究的不足之处。

本研究还发现，经系统性抗风湿治疗后，RA缓解组患者的抗MCV抗体水平在治疗3个月后就出现了明显下降($P < 0.05$)，而抗CCP抗体在治疗6个月时才出现明显下降($P < 0.05$)。这表明抗MCV抗体和抗CCP抗体的水平变化均能有效反映RA患者的治疗效果，其中抗MCV抗体水平变化能更早提示治疗效果。张文兰等^[17]研究也显示抗CCP抗体可用于RA患者的预后判断。

综上所述，抗CCP抗体和抗MCV抗体在RA患者的诊断和疗效监测中具有较高的临床价值，尤其是抗MCV抗体可作为RF阴性RA的有效补充诊断指标；抗CCP抗体和抗MCV抗体水平还能在一定程度上反映RA患者的临床特征和疾病进展。

参考文献

- [1] 安丽欣,刘爱学. IL-23及其受体与类风湿关节炎疾病活动的相关性分析[J]. 现代免疫学, 2018, 38(4):321-324.
- [2] Raza K. The Michael mason prize: Early rheumatoid arthritis—the window narrows[J]. Rheumatology, 2010, 49(3): 406-410.
- [3] Ahmed AS, Saif AG, Safla AM, et al. Evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in omani patients with rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheumatol, 2012, 10(8): 1151-1156.
- [4] 常晓天. 瓜氨酸化现象对类风湿关节炎研究的启示[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(10):649-651.
- [5] Aletaha D, Neogi T, Silman AT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [6] 何东仪,程鹏,李姝玉,等. 突变型瓜氨酸化波形蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 现代免疫学, 2010, 30(4): 318-323.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4):265-270.
- [8] 王菲,张宇,王海水,等. 瓜氨酸化检测技术及其在类风湿关

- 节炎检测中的应用[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(1): 56-59.
- [9] Qin X, Deng Y, Xu J, *et al.* Meta-analysis: Diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(6): 785-794.
- [10] 赵华明, 茹晋丽, 李小峰, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 398-401.
- [11] 许福亮, 伊鑫, 张霞, 等. 抗环瓜氨酸抗体和抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在早期类风湿关节炎患者血清中的表达及其诊断价值[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(12): 1297-1298; 1305.
- [12] Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(1): 85-88.
- [13] Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, *et al.* Diagnostic value of anti-mutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: An Italian multicentric study and review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(22): 815-820.
- [14] 邹云东, 刘梦茹, 杜燕, 等. 不同类型自身抗体对类风湿关节炎骨破坏程度的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016, 36(8): 572-578.
- [15] 李旭旭, 茹晋丽, 勒雪琴, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体抗环瓜氨酸抗体与类风湿关节炎骨侵蚀及疾病活动相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(1): 27-31.
- [16] Demoruelle MK, Deane K. Antibodies to citrullinated protein antigens (ACPAs): Clinical and pathophysiologic significance[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(5): 421-430.
- [17] 张文兰, 胡同平, 王永福, 等. 抗环瓜氨酸抗体对类风湿关节炎的诊断、治疗及预后的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(11): 1541-1544.

Expression and significance of anti-CCP antibody and anti-MCV antibody in RA

SHEN Wang¹, LI Hai-tao², YANG Wen-li³, ZHANG Xin³ (1. *Department of Clinical Laboratory, Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated of Jinan University, Jiangmen 529000, China*; 2. *Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, China*; 3. *Department of Pathology Laboratory, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, China*)

Abstract: To investigate the expression and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) antibody in RA, 185 cases of the newly diagnosed RA patients were selected as the RA group, 70 patients with other rheumatic diseases as the disease control group and 80 healthy subjects as the healthy control group. The levels of anti-CCP antibody, anti-MCV antibody and RF were detected. The clinical data of newly diagnosed patients with RA were recorded in detail, and the changes of the antibody concentration before and after treatment were compared. The results showed that the levels of anti-CCP antibody and anti-MCV antibody in the RA group were significantly higher than those in the disease control group and the healthy control group ($P < 0.05$). The sensitivity of anti-CCP antibody and anti-MCV antibody for the diagnosis of RA patients was 83.8% and 91.4% respectively, whereas the sensitivity of them for the diagnosis of RA patients with negative RF was 65.2% and 81.0% respectively. The levels of anti-CCP antibody and anti-MCV antibody increased significantly in RA patients with joint swelling > 3 , Sharp score > 50 , DAS28 high score ($P < 0.05$). The levels of anti-MCV antibody increased significantly in RA patients with CRP > 50 mg/L, joint effusion ($P < 0.05$). In the RA remission group, the level of anti-MCV antibody decreased significantly after 3 months of treatment ($P < 0.05$), and the level of anti-CCP antibody decreased significantly after 6 months of treatment ($P < 0.05$). In the RA non-remission group, there was no significant difference in the levels of anti-CCP antibody and anti-MCV antibody before and after treatment ($P > 0.05$). The study indicates that anti-CCP antibody and anti-MCV antibody have high clinical significance in the diagnosis and treatment of RA patients, and the combined detection is also beneficial to the monitoring of clinical features such as bone destruction and inflammatory response in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; anti-mutated citrullinated vimentin antibody