

Anti-citrullinated peptide antibodies (ACPAs) 在類風濕關節炎所扮演的角色

呂明錡

大林慈濟醫院免疫風濕科

類風濕性關節炎是一種自體免疫性疾病，以慢性對稱性多關節炎為主要的表現。其好發於周邊的小關節，常集中在手腕部及足部，但是全身的關節及結締組織均有可能會發生發炎的變化。罹病時間一久，關節和關節四周的構造，逐漸被肉芽組織(pannus)所侵入，導致關節的破壞，和肌腱縮短，肌肉不平衡，引起關節變形。除關節組織外其他器官也可能受侵犯，最終不只是造成患者的殘廢，甚至於影響患者的壽命。

類風濕因子是常用的類風濕性關節炎的血清學指標之一。然而，類風濕因子對於類風濕性關節炎的診斷其特異性並不高，在一些系統性自體免疫疾病，如乾燥症，紅斑性狼瘡，甚至於是台灣的國病—B型及C型肝炎，均可測到類風濕因子的存在。近來，科學家發現類風濕性關節炎患者的血清內含有對抗瓜氨酸(citrulline)做轉錄後修飾(post-translational modification)的 filaggrin 的抗體。之後的研究顯示經瓜氨酸修飾後的 vimentin, fibrin 及 collagen 也是其的重要抗原。之後 Dr. Schellekens 合成及修飾出 cyclic citrullinated peptide (CCP)，用來偵測這些對抗經瓜氨酸修飾後的蛋白質的抗體，因此又稱為 Anti-citrullinated peptide antibodies (ACPAs)。比起類風濕因子，ACPAs 對於類風濕性關節炎的特異度高達 95% 以上，且敏感度和類風濕因子類似。在早期無法分類關節炎(undifferentiated arthritis) 的患者，患者血清中若 ACPAs 呈陽性反應，可以預測其之後產生類風濕性關節炎機會大增，關節的破壞也較嚴重。而甚至於 ACPAs 早在類風濕性關節炎發生數年前就已經存在患者的血清中了。最終導致在 2010，歐洲盟的風濕病醫學會及美國風濕病學院在所提的新版的類風濕性關節炎診斷標準中加入 ACPAs，以利早期診斷類風濕性關節炎。

最後，在分子機轉的方面，有學者提到，瓜氨酸化的蛋白質結合上 ACPAs，可以形成免疫複合體，造成巨噬細胞的活化。而另一方面，我們的研究指出，ACPAs 可以藉由直接結合在細胞膜上瓜氨酸化的 GRP78，促進單核性白血球 ERK 及 JNK 的活化，導致 Akt 及 IKK- α 的磷酸化，終至轉錄因子 NF- κ B 的活化及 TNF- α 的釋放，引起發炎反應。

因此，ACPAs 不單只是幫助醫師在鑑別診斷類風濕性關節炎的重要工具，ACPAs 更直接參與了類風濕性關節炎的免疫病理機轉。