

早期 RA 患者血清炎症指标与临床特征、转归的相关性研究

陈庆花¹, 杨永红², 汪根娥³, 赖春明¹

(1. 广州中医药大学顺德医院附属勒流医院 内三科, 佛山 528322; 2. 赣南医学院第三附属医院 赣南医学院黄金校区校医室, 赣州 341000; 3. 赣南医学院第三附属医院 住院药房, 赣州 341000)

摘要: 为探讨早期 RA 患者血清炎症指标与临床特征、转归的相关性, 选择 2010 年 6 月至 2015 年 6 月于赣南医学院第三附属医院收治的 72 例 RA 患者作为 RA 组, 另选择 70 例同期健康体检者为健康组。采用免疫比浊法检测血清 CRP 及 RF, ELISA 双抗体夹心法检测抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinopeptide, CCP)抗体, 魏氏法检测 ESR。比较 RA 患者服药前后临床指标及转归情况, 同时采用 Pearson 相关性分析法对 RA 患者血清炎症指标与临床特征、转归的关系进行分析。结果显示, RA 组 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体水平均显著高于健康组($P < 0.05$)。治疗后 RA 患者晨僵时间、休息痛、健康评估问卷等临床指标和 CRP、RF、ESR 等炎症指标均显著低于治疗前($P < 0.05$)。所有患者治疗后病情均有不同程度好转, 早期 RA 患者转归分为三类: 43 例缓慢逐步进展, 20 例进展迅速, 9 例可控制。DAS28 积分与 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体的相关系数分别为 0.266、0.255、0.291 和 0.382($P < 0.05$); 转归与 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体的相关系数分别为 0.195、0.269、0.288 和 0.355($P < 0.05$)。多元逐步回归分析结果显示, CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体与 DAS28 积分及转归呈正相关。提示联合检测 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体对于评估早期 RA 患者疾病活动度及转归具有一定价值。

关键词: 类风湿关节炎; 血清炎症指标; 临床特征; 转归

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)06-0485-05

RA 是一种病因未明的以慢性炎症和关节破坏为主的系统性疾病^[1], 该病主要累及双手、腕部、踝关节和膝盖, 可伴有贫血、发热、淋巴结肿大及皮下结节等关节外表现。RA 患者可发生获得性免疫应答失调, 导致体内炎症因子过度释放和免疫功能异常, 从而发生关节炎症, 最终致残^[2]。治疗 RA 的关键是有效控制炎症, 血清 CRP、RF、ESR 及抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinopeptide, CCP)抗体均为反映 RA 患者机体炎症变化情况的重要指标^[3]。早期监测上述炎症指标的变化及影像学检查可为 RA 治疗方案的选择提供参考, 有利于 RA 的预后和转归。本研究探讨了早期 RA 患者血清炎症指标与临床特征、转归的相关性, 以期对 RA 的早期诊断提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2015 年 6 月于赣南医学院第三附属医院收治的 72 例 RA 患者

作为 RA 组, 纳入标准^[4]: (1)年龄 ≥ 18 岁; (2)根据 2010ACR/EULAR 类风湿关节炎分类标准^[5]诊断为 RA, 且 6 周 \leq 病程 ≤ 24 个月; (3)疾病病情为低、中、高活动度, 即按照简化的疾病活动度指标(disease activity index, SDAI), 低度为 SDAI ≤ 11 , 中度为 $11 < \text{SDAI} \leq 26$, 高度为 SDAI > 26 ; (4)近 3 个月未用过任何治疗 RA 的药物。排除合并 SLE、强直性脊柱炎等其他可以引起关节痛的风湿病患者。RA 患者发病时年龄(37.63 ± 14.50)岁, 男性 30 例, 女性 42 例, 病程为 6 周~24 个月。健康组均为赣南医学院第三附属医院体检中心体检健康者, 年龄(36.21 ± 13.46)岁, 男性 27 例, 女性 43 例。本研究经赣南医学院第三附属医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 样本量计算 计算所需的总体样本量。临床指标有 6 个指标, 以晨僵时间为例计算样本量, 参考公式计算后可知每组大致需要 62 例患者, 考虑到研究过程中可能出现的脱落, 本研究的 RA 组选择 75 例, 健康组选择 75 例。在完成随访且资料完整的研究对象中, RA 组 72 例, 健康组 70 例。

1.3 治疗方法 根据 RA 患者晨僵时间、休息痛、健康评估问卷、CRP、ESR 及患者自身综合评估

收稿日期: 2019-03-14

作者简介: 陈庆花(1973—), 女, 学士, 副主任医师, 主要从事风湿免疫病研究

通信作者: 杨永红(E-mail: 13879774180@139.com)

(DAS28 评分)等资料,判断所收集的 72 例 RA 患者均处于病情活动期。给予 RA 患者 21~30 d 的住院治疗:口服非甾类抗炎药,300 mg 布洛芬胶囊(1 次/12 h);病情改善者给予口服抗风湿药,7.5 mg 甲氨蝶呤片,12 mg 甲泼尼龙片(1 次/周);植物药:120 mg 正清风痛宁缓释片(1 次/12 h)。病情稳定后出院随访。通过门诊或住院复诊追踪病情,随访时间为 1 年。72 例 RA 患者均完成了随访。

1.4 检测方法及判断标准 抽取受试者治疗前及治疗后清晨空腹 3 mL 肘静脉血于试管内(不含抗凝剂),室温下自然凝集 0.5 h,离心后分离血清,冷冻保存待测。采用免疫比浊法检测血清 CRP 及 RF,试剂盒由浙江世纪康大医疗科技有限公司提供;ELISA 双抗体夹心法检测抗 CCP 抗体,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供;魏氏法检测 ESR。

根据参考文献[6],采用 DAS28 评分判断 RA

患者的疾病活动度: $DAS28 \leq 2.6$ 分为缓解期, $2.6 < DAS28 \leq 3.2$ 分为轻度活动期, $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ 分为中度活动期, $DAS28 > 5.1$ 分为重度活动期。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,采用 Pearson 相关性分析法进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者炎症指标及自身抗体指标的比较

RA 组 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体水平均显著高于健康组($P < 0.05$)。(表 1)

2.2 RA 患者治疗前后炎症指标、自身抗体指标及临床指标的比较 治疗后 RA 患者晨僵时间、休息痛及健康评估问卷等临床指标和 CRP、RF、ESR 等炎症指标均显著低于治疗前($P < 0.05$)。(表 2)

表 1 两组患者炎症指标及自身抗体指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(IU/mL)	抗 CCP 抗体(RU/mL)
RA 组	72	18.14±5.02	40.36±16.12	258.85±139.74	498.82±217.98
健康组	70	2.52±0.31	7.62±5.28	19.53±1.30	18.32±4.60
<i>t</i> 值		11.06	16.36	14.53	18.70
<i>P</i> 值		0.00	0.00	0.00	0.00

表 2 RA 患者治疗前后炎症指标及临床指标的比较($n=72, \bar{x} \pm s$)

时间	晨僵时间(min)	休息痛	健康评估问卷	关节压痛数	关节肿胀数
治疗前	167.98±90.08	74.02±10.92	1.04±0.53	13.14±5.96	10.36±4.50
治疗后	118.15±61.57	65.05±7.92	0.85±0.27	9.63±2.28	8.40±2.87
<i>t</i> 值	3.88	5.64	2.71	4.67	3.12
<i>P</i> 值	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00

时间	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(IU/mL)	抗 CCP 抗体(RU/mL)	DAS28 积分
治疗前	18.14±5.02	40.36±16.12	258.85±139.74	498.82±217.98	7.55±0.69
治疗后	12.72±3.56	30.14±18.34	181.10±83.54	332.66±159.84	4.80±0.26
<i>t</i> 值	7.47	3.55	4.05	5.22	31.65
<i>P</i> 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

2.3 RA 患者转归情况 所有患者病情较治疗前均有不同程度好转,早期 RA 患者转归分为三类:43 例缓慢逐步进展,经用药后可以控制病情,病情迁延反复,关节畸形较少且较轻;20 例进展迅速,

较快出现关节严重畸形;9 例经用药几个月或几年后病情即可控制,无临床表现直至停药。

2.4 RA 患者血清炎症指标及自身抗体指标与临床特征及转归的相关性分析 DAS28 积分与 CRP、

ESR、RF 及抗 CCP 抗体的相关系数分别为 0.266、0.255、0.291 和 0.382 ($P < 0.05$), 其中抗 CCP 抗体与 DAS28 积分的相关性最高; 转归与 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体的相关系数分别为 0.195、0.269、0.288 和 0.355 ($P < 0.05$), 其中抗 CCP

抗体与转归的相关性最高。(表 3)

2.5 DAS28 积分及转归与相关变量的多元逐步回归分析 多元逐步回归分析结果显示, CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体与 DAS28 积分及转归呈正相关。(表 4)

表 3 RA 患者血清炎症指标、自身抗体指标与临床特征及转归的相关性分析 [r 值 (P 值)]

项目	CRP	ESR	RF	抗 CCP 抗体
晨僵时间	0.003(0.975)	0.158(0.059)	-0.001(0.995)	0.106(0.208)
休息痛	0.013(0.876)	0.018(0.833)	0.731(0.053)	0.209(0.062)
健康评估问卷	-0.026(0.759)	0.082(0.329)	-0.080(0.341)	0.017(0.838)
关节压痛数	0.120(0.151)	0.141(0.092)	0.092(0.275)	0.099(0.235)
关节肿胀数	0.112(0.183)	0.168(0.055)	0.022(0.794)	-0.004(0.963)
DAS28 积分	0.266(0.001)	0.255(0.002)	0.291(0.000)	0.382(0.000)
转归	0.195(0.019)	0.269(0.000)	0.288(0.000)	0.355(0.000)

表 4 DAS28 积分及转归与相关变量的多元逐步回归分析

指标	DAS28 积分					转归				
	非标准化回归系数		标准回归系数	t 值	P 值	非标准化回归系数		标准回归系数	t 值	P 值
	B	标准误差				B	标准误差			
抗 CCP 抗体	0.002	0.001	0.269	3.558	0.001	0.001	0.000	0.275	3.583	0.000
RF	0.003	0.001	0.236	3.210	0.002	0.002	0.001	0.233	3.077	0.003
ESR	0.016	0.006	0.201	2.747	0.007	0.011	0.004	0.229	3.042	0.003
CRP	0.080	0.029	0.201	2.740	0.007	0.047	0.020	0.195	2.375	0.019

3 讨论

RA 是一种以对称性的多关节炎为主要表现的慢性、进行性、侵蚀性的全身自身免疫性疾病, 除累及关节外尚可以出现血液系统、心、肺、肾等关节外表现^[7], 我国 16 岁及以上人群的平均发病率为 2.8‰, 其中女性发病率为 4.6‰, 男性为 0.8‰。目前发病机制尚不明确, 早期的病理表现以关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成为主要特征, 中晚期出现关节软骨和骨的关节结构破坏, 最终导致关节畸形和功能丧失^[8-9], 患者生活质量严重下降, 因此 RA 的早期诊断对患者尤为重要。RA 的早期临床症状可以较为轻微, X 线表现可呈阴性结果, 称为“窗口期”, 如患者血液中 RF 等免疫指标也呈阴性结果时, 常易延误诊断。一般 RA 发病的最初 2 年病情变化最大, 如不进行积极的干预治疗, 常可出现关节畸形。尽管初次发病的最初 2 年是治疗的最佳时期, 但因为病情表现不典型或医生临床经验有

限, 常使诊断延误, 造成部分患者出现关节畸形。

RA 主要的病理基础和始动病变为患者关节滑膜出现炎症, 通过关节滑膜部分炎症因子会被释放到机体血液系统中, 导致患者血清炎症因子表达上调^[10-11], 在此过程中存在多种细胞因子、趋化因子、黏附分子等参与的免疫调节网络, 目前认为 RA 是一种多基因协同产生的病理现象^[12]。对早期 RA 患者各项指标进行检测是评估病情进展及预后的关键所在, 早期 RA 患者主要出现晨僵、休息痛、关节肿胀、关节痛等症状。王梁谦等^[13]报道, RA 患者早期临床症状与血清细胞因子改变有关, 随着治疗的进行, 在症状减轻的同时, 相关因子水平也逐渐恢复正常。RF 是 RA 患者常检测的指标之一, 其主要存在于患者关节液及血清中, 是以变性 IgG 为靶抗原的自身抗体^[14-15]。研究显示, RF 可与 IgG Fc 段结合, 在 EB 病毒刺激下, 能够大量合成 RF, 其水平高低可反映患者疾病活动性^[16]。而 CRP 则参与 RA 患者病情的发生、发展, 研究指出,

早期 RA 患者体内 CRP 水平可上升至 50 mg/L, 对于反复发作期的 RA 患者而言, CRP 水平也呈不同程度的上升, 高水平 CRP 提示病情更严重^[17]。ESR 是诊断 RA 的指标之一, 观察其水平可辅助判断病情变化, 通常认为 ESR 处于高水平时, 疾病处于活动期, 当病情好转时 ESR 水平显著下降^[18-19]。抗 CCP 抗体为 RA 患者 B 细胞分泌的高特异性抗体, 其为环状聚丝蛋白多肽片段, 相关研究显示, 抗 CCP 抗体阳性率与特异性 T 细胞增殖反应关系密切, 故认为抗 CCP 抗体及其相关抗原诱导产生的细胞免疫在 RA 发展中发挥重要作用^[20]。

本研究结果显示, RA 组 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体水平均显著高于健康组; 治疗后 RA 患者晨僵时间、休息痛、健康评估问卷等临床指标和 CRP、RF、ESR 等炎症指标均显著低于治疗前; ESR、RF、抗 CCP 抗体及 CRP 与晨僵时间、休息痛、健康评估问卷、关节压痛数及关节肿胀数无相关性, 与 DAS28 及转归呈正相关。以上结果说明联合检测 CRP、ESR、RF 及抗 CCP 抗体水平对于评估早期 RA 患者疾病活动度及转归具有一定价值。

参考文献

- [1] 胡晓敏, 宗英, 余珊珊, 等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1):36-43.
- [2] 任舒婷, 李玉生. Th1/Th2 失衡对于类风湿性关节炎炎症损伤的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(9):864-866.
- [3] 高学祥, 汪六庆. 血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 水平联合检测在类风湿性关节炎患者早期诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(14):2156-2159.
- [4] 刘鹏, 高利霞, 观美华, 等. C-反应蛋白与类风湿关节炎疾病活动度的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(16):2082-2083.
- [5] 郭紫石. 2010ACR/EULAR 类风湿关节炎分类标准与 RA 早期诊断的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(14):2706-2707.
- [6] 姚血明, 马武开, 唐芳, 等. 类风湿关节炎患者 DAS28 积分与疾病活动指标的相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1):79-81.
- [7] 侯宏理, 马琳琳, 曹焱, 等. 不同年龄类风湿关节炎患者的临床特征研究[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(A02):123.
- [8] 高远, 李永吉. 类风湿性关节炎发病机制及中药靶向治疗的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(35):5030-5034.
- [9] 赵晓峰, 肖长虹. 滑膜成纤维细胞迁移与类风湿性关节炎发病机制[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3):209-211.
- [10] 明荷, 谢寒, 何可, 等. 电针对类风湿性关节炎的疗效及对血清炎性因子的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(3):344-347.
- [11] Mateen S, Moin S, Shahzad S, *et al.* Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178879.
- [12] 陈澄, 杨智, 蔡月明. 来氟米特对类风湿关节炎患者免疫调节与炎性状态的影响研究[J]. 中国医学创新, 2017, 14(13):37-40.
- [13] 王梁谦, 唐杨, 李修洋, 等. 血清中炎性细胞因子在类风湿关节炎患者中的检测及临床意义[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8):762-764.
- [14] 陈臻琼, 赵迪, 任方, 等. 抗氨酰蛋白抗体与类风湿性关节炎的相关性分析[J]. 检验医学, 2018, 33(1):26-30.
- [15] Hinks A, Marion MC, Cobb J, *et al.* Brief report: The genetic profile of rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis resembles that of adult rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(6): 957-962.
- [16] 耿学丽, 张秀琴, 陈向华, 等. 类风湿性关节炎患者类风湿因子抗环瓜氨酸抗体抗角蛋白抗体联合检测的临床意义[J]. 河北医学, 2015, 21(5):736-739.
- [17] 刘伟, 宋慧, 满斯亮, 等. 超敏 C 反应蛋白与类风湿关节炎疾病活动度相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(11):46-49.
- [18] 张梅, 黄延峰, 梁大立, 等. 抗 CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 检测在 RA 诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4):447-449.
- [19] Fleischmann RM, van Der Heijde D, Gardiner PV, *et al.* DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable[J]. RMD Open, 2017, 3(1): e000382.
- [20] 向登, 林炎水, 贺军, 等. 环瓜氨酸肽抗体及调节性 T 细胞水平与类风湿关节炎骨关节侵蚀的关系研究[J]. 中国医药, 2016, 11(9):1342-1345.

The study on the correlation among serum inflammatory indexes, clinical characteristics and outcome in patients with early RA

CHEN Qing-hua¹, YANG Yong-hong², WANG Gen-e³, LAI Chun-ming¹ (1. *The Third Department of Internal Medicine, Leliu Hospital Affiliated to Shunde Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528322, China*; 2. *Medical Department of Gannan Medical College Golden Campus, the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China*; 3. *Inpatient Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China*)

Abstract: We aimed to investigate the correlation among serum inflammatory indexes, clinical characteristics and outcome in patients with early RA. From June 2010 to June 2015, 43 patients with RA treated in the Third Affiliated Hospital of Gannan Medical College were enrolled into the study and assigned as the RA group. Another 70 cases who took health examination in the same period were selected as the healthy group. The serum levels of CRP and RF were detected by immune turbidimetry. The level of anti-cyclic citrullinopeptide (CCP) was detected by ELISA double antibody sandwich method. The level of ESR was detected by Weir's method. Clinical indexes and the outcome of RA patients before and after drug treatment were compared. SPSS Pearson correlation analysis software was used to analyze the relationship among serum inflammatory indexes, clinical characteristics and the outcome of RA patients. The results showed that the levels of CRP, ESR, RF and anti-CCP in the RA group were significantly higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). After treatment, the time of morning stiffness, rest pain, health assessment questionnaire and inflammatory indexes such as CRP, RF and ESR in RA patients were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). All the patients had improvements to some extent after treatment. The outcomes of early RA patients were divided into three categories. 23 cases progressed slowly and gradually, 12 cases progressed rapidly, 7 cases were under control. The correlation coefficients between DAS28 and CRP, ESR, RF, anti-CCP were 0.266, 0.255, 0.291 and 0.382 respectively ($P < 0.05$). The correlation coefficients between the outcome and CRP, ESR, RF, anti-CCP were 0.195, 0.269, 0.288 and 0.355, respectively ($P < 0.05$). The results of multiple stepwise regression analysis showed that CRP, ESR, RF and anti-CCP were positively correlated with the outcome and DAS28. These results suggest that the combined detection of CRP, ESR, RF and anti-CCP is valuable for evaluating the disease activity and the outcome of early RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; serum inflammatory marker; clinical characteristic; outcome