

正五聚体蛋白 3、IL-6 和 CRP 水平与 RA 疾病活动度的相关性

王喆

(汉中市中心医院 血液风湿病科, 汉中 723000)

摘要: 为探讨正五聚体蛋白 3(pentraxin 3, PTX-3)、IL-6 和 CRP 水平与 RA 疾病活动度的相关性, 以 90 例 RA 患者为研究组, 其中疾病低度活动者 30 例(33.3%), 中度活动者 44 例(48.9%), 高度活动者 16 例(17.8%)。同期纳入 60 例健康者为对照组, 分析研究组与对照组血清中 PTX-3、IL-6 及 CRP 水平的差异。结果显示, 研究组中 PTX-3 和 CRP 水平远高于对照组($P < 0.001$)。随着 RA 病情的发展, 疾病活动指数 DAS 28 评分越高的患者, IL-6 和 CRP 水平越高(均 $P < 0.001$), 同时, ESR 在高度活动组中水平更高($P < 0.001$)。此外, 低、中、高度活动组中 PTX-3 水平均远高于对照组(均 $P < 0.001$)。CRP、IL-6 和 ESR 水平与 DAS 28 评分呈低度正相关($r=0.654, P < 0.001$; $r=0.555, P < 0.001$; $r=0.557, P < 0.001$), IL-6 与 ESR 水平也呈正相关($r=0.489, P < 0.001$)。由此 PTX-3、IL-6、CRP 可作为 RA 的生物标志物, 几项指标的联合监测可有效反映病情发展状况, 为临床治疗提供实验依据。

关键词: 类风湿关节炎; 疾病活动度; 正五聚体蛋白 3; 白介素 6; C 反应蛋白

中图分类号: R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)06-0490-05

RA 是一种慢性、遗传性、炎症性自身免疫病, 其发病率约为全世界人口的 1%^[1]。目前, RA 的发病机制尚未完全阐明。正五聚体蛋白 3(pentraxin 3, PTX-3)是长链正五聚体蛋白家族的一种炎症标志物, 其家族短链成员 CRP 和血清淀粉样蛋白 P 等已广泛应用于临床诊断。PTX-3 不仅调节炎症反应, 而且在机体免疫功能和女性生育中发挥着重要作用^[2-4]。该指标检测灵敏度高, 容易在疾病早期被检出, 可及时反映机体局部组织的炎症和损伤情况, 在临床诊断应用上具有重要意义^[5]。

RA 患者的滑膜组织中 IL-6 表达增加, 其含量与疾病活动度和关节损伤程度密切相关^[6-7]。IL-6 也可促进 VEGF 生成, 而患者体内 VEGF 水平与病情活动度呈正相关, 表明其可能参与 RA 的疾病进程^[8-9]。为评估 RA 疾病活动度与 PTX-3、IL-6 和 CRP 水平的相关性, 本研究对 RA 患者和健康受试者血清进行检测, 获得 RA 疾病活动度与 PTX-3、IL-6 和 CRP 水平的相关性, 为寻找 RA 患者疾病活动期的监测指标及临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 2 月至 2018 年 9 月

收稿日期: 2018-12-28

作者简介: 王喆(1982-), 女, 硕士生, 主治医师, 主要从事 RA 临床诊断与治疗研究

通信作者: 王喆(E-mail: wzheabg123@163.com)

在汉中市中心医院就诊的 90 例 RA 患者为研究对象, 其中女性 69 例、男性 21 例, 平均年龄 53.43 ± 13.14 岁。所有患者的诊断均符合美国风湿病学会/欧洲抗风湿协会 2010 年修订的 RA 分类标准并排除糖尿病、心血管疾病及其他风湿性疾病。另选取与 RA 患者同期年龄相匹配的、在汉中市中心医院体检的健康人群 60 例为对照组, 其中女性 49 例、男性 11 例, 平均年龄 50.2 ± 11.3 岁。本研究经患者及其家属知情同意并获得汉中市中心医院伦理委员会批准。

本研究采用国际 DAS 28 评分系统评估 RA 疾病活动度^[29]。该评分主要根据患者肿胀关节数、压痛关节数和 CRP 计算得出, 可综合反映 RA 疾病活动度(评分标准为: $DAS \leq 2.6$, 病情缓解; $2.6 < DAS \leq 3.2$, 低度活动; $3.2 < DAS \leq 5.1$, 中度活动; $DAS > 5.1$, 高度活动)。

1.2 实验方法 研究组和对照组均在空腹 12 h 后于清晨采集静脉血, $2\ 400 \times g$ 离心 15 min, 取上层血清样本, $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存备用。

透射比浊法检测血清 CRP 水平, 试剂由 Orion Diagnostica 公司提供。ELISA 检测 PTX-3 和 IL-6 水平, 由 R&D 公司提供进口分装试剂盒, 其检测灵敏度分别小于 $10\ \text{pg/mL}$ 和 $0.3\ \text{pg/mL}$ 。

魏氏法检测 ESR 水平; 全自动血细胞分析仪检测空腹血糖、甘油三酯水平。

1.3 统计学处理 用 SPSS 20.0 软件进行数据整理、筛选与统计分析: 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 定性资料以 $N(\%)$ 表示, 采用独立样本 t 检验进行两组间各指标的比较, 采用单因素方差分析进行多组定量资料比较, 采用 LSD 进行组间多重比较; 采用 χ^2 检验进行两组间率的比较; 采用 Pearson 相关性分析研究指标间相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况及临床特征 研究组和对照组

表 1 研究组和对照组的基本信息

组别	性别		年龄(岁)	BMI
	男性(%)	女性(%)		
对照组($n=60$)	11(18.33)	49(81.67)	50.20 \pm 11.30	24.90 \pm 3.03
研究组($n=90$)	21(23.33)	69(76.67)	53.43 \pm 13.14	25.31 \pm 2.80
χ^2 值	0.536		-1.559	-0.868
P 值	0.464		0.121	0.387

2.2 两组患者血清学检测结果 所有受试者血清样本中血糖浓度、血脂含量等实验室指标见表 2。研究组中 PTX-3、CRP 和 IL-6 水平明显高于对照组($P < 0.001$), 而血脂和空腹血糖含量在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

为进一步评估 RA 活动度与 PTX-3、IL-6 和 CRP 水平的相关性, 研究者根据 DAS 28 评分将患者分为 3 组(低、中、高度活动组)并对 PTX-3、IL-6

的年龄与 BMI 相比差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。在研究组中, 80 例 RA 患者(88.9%)接受非 TNF 抗风湿药(甲氨蝶呤、磺胺法沙拉嗪、来氟米特和羟氯丙嗪等)治疗, 另外 6 例患者(6.7%)接受阿达姆单抗治疗, 4 例(4.4%)接受依那西普治疗。

研究组 DAS 28 平均得分为 4.14 \pm 1.52。在 DAS 28 评分中, 30 例(33.3%)患者表现为疾病低度活动, 44 例(48.9%)为疾病中度活动, 16 例(17.8%)为疾病高度活动。

和 CRP 水平进行 3 组间比较。3 组患者血清中 IL-6 和 CRP 浓度存在显著差异, 且随着疾病活动度的增加, 其差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。同时, ESR 水平在高度活动组中较低、中度活动组更高且差异有统计学意义($P < 0.001$)。而 PTX-3 含量在 3 组间差异无统计学意义, 但发现低、中、高度活动组水平均远高于对照组($P < 0.001$)。(表 2、3)

表 2 研究组和对照组血清学指标比较

类目	对照组	研究组	t 值	P 值
FG(mg/dL)	100.93 \pm 19.07	105.86 \pm 17.64	-1.624	0.106
TG(mg/dL)	112.18 \pm 45.74	106.52 \pm 38.26	0.820	0.413
TC(mg/dL)	214.74 \pm 57.82	211.35 \pm 59.60	0.118	0.907
HDL-C(mg/dL)	50.56 \pm 17.36	55.46 \pm 16.76	-1.731	0.086
LDL-C(mg/dL)	126.70 \pm 27.68	117.74 \pm 27.18	1.963	0.051
CRP(mg/L)	5.78 \pm 0.83	10.26 \pm 4.65	-8.900	< 0.001
ESR(mm/h)	15.07 \pm 4.15	31.38 \pm 15.39	-9.549	< 0.001
IL-6(pg/mL)	12.50 \pm 5.85	18.85 \pm 7.95	-5.632	< 0.001
PTX-3(ng/mL)	410.80 \pm 94.26	701.82 \pm 164.37	-13.745	< 0.001

表 3 低、中、高度疾病活动组患者血清学指标比较

类目	低度活动组	中度活动组	高度活动组	F 值	P 值
FG(mg/dL)	109.40±16.86	104.57±16.02	102.81±22.85	0.959	0.387
TG(mg/dL)	118.42±52.21	101.87±31.09	97.00±14.11	2.340	0.102
TC(mg/dL)	229.74±62.93	201.80±61.24	203.14±40.64	2.204	0.117
HDL-C(mg/dL)	60.25±18.27	52.78±13.81	53.84±20.13	1.899	0.156
LDL-C(mg/dL)	120.06±29.18	118.31±24.13	111.8±31.89	0.496	0.611
CRP(mg/L)	7.20±1.00 ^{#△}	10.28±3.50 ^{*△}	15.91±6.21 ^{*#}	30.389	0.000
ESR(mm/h)	21.89±6.10 ^{#△}	30.61±14.06 ^{*△}	51.32±12.67 ^{*#}	32.967	0.000
IL-6(pg/mL)	13.88±2.34 ^{#△}	18.34±7.31 ^{*△}	29.58±6.18 ^{*#}	37.313	0.000
PTX-3(ng/mL)	741.66±181.17	691.12±152.97	656.55±155.16	1.603	0.207

注: * 表示与低度活动组比较, 差异有统计学意义; # 表示与中度活动组比较, 差异有统计学意义; △表示与高度活动组比较, 差异有统计学意义

2.3 研究组血清学指标与临床参数的相关性分析

与临床数据对比发现, CRP 和 ESR 水平与 DAS 28 评分呈低度正相关($r=0.654$, $P<0.001$; $r=0.557$, $P<0.001$); IL-6 浓度与 DAS 28 评分呈

显著正相关($r=0.555$, $P<0.001$); 而 PTX-3 水平与 DAS 28 评分无显著相关性。IL-6 水平与 ESR 表现为正相关性($r=0.489$, $P<0.001$); 而 CRP 和 PTX-3 浓度与 ESR 无明显相关性。(表 4)

表 4 研究组血清学指标与临床参数 DAS 28 评分相关性分析

类目		CRP	ESR	IL-6	PTX-3
DAS 28 评分	r	0.654	0.557	0.555	-0.199
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.061
ESR	r	0.086		0.489	-0.166
	P 值	0.420		<0.001	0.117

3 讨论

炎症因子分泌和全身炎症相关代谢异常被认为是导致炎症发生的主要机制之一^[10-12]。本研究探究 RA 的疾病活动度、临床特征与全身炎症反应指标 (ESR、CRP、PTX-3、IL-6) 之间的相关性。

IL-6 是一种主要由巨噬细胞和成纤维细胞分泌的糖蛋白, 是血清中含量最为丰富的细胞因子, 在炎症反应、骨代谢、造血和免疫调节中发挥重要作用^[13-14]。近年来, IL-6 促进动脉粥样硬化的重要作用也逐渐被大家所认知。此外, IL-6 也参与 T 细胞和 B 细胞的成熟过程, 加速肝细胞分泌急性时相蛋白 (CRP 和纤维蛋白原), 造成患者关节病变^[15]。

炎症反应的发生与病情发展、IL-6 的异常表达关系密切^[16], IL-6 受体抑制剂的使用可有效缓解 RA 病情发展^[17-18]。此外, 也有研究表明 IL-6 可能是预测骨骼损伤的生物标志物^[19-20]。但是, RA

患者血清中 IL-6 变化的机制尚不清楚。ESR 的升高是临床上诊断 RA 及判断是否为病情活动期的指标之一, 其含量升高与炎症活动期机体内相关炎症因子的增加以及红细胞聚集有关^[21-22]。

本研究发现研究组中 IL-6 水平明显高于对照组, 且随着疾病活动度的增加, 患者体内 IL-6 水平显著升高, 并且与 ESR 水平呈正相关, 这说明 IL-6 水平与疾病活动度密切相关, 可能为临床在 RA 病程中调整用药剂量和种类提供实验依据。

CRP 是短链 PTX 蛋白家族的经典成员, 作为目前临床使用最为广泛的炎症因子指标之一, 其表达受 IL-6 的诱导和调节, 可以抑制 Treg 并增强 Th 功能。本研究发现 RA 患者 CRP 水平明显高于对照组, 而且, 随着疾病活动度的增加, CRP 水平显著增加, 这一现象可以灵敏地反映炎症和组织损伤程度。PTX 蛋白家族的另一成员——PTX-3 同样在机体内参与多种生物学功能, 例如防御反应 (清除病原体包括病毒、细菌和真菌等)、细胞凋亡、

免疫功能等^[23]。而且, PTX-3有助于消除血管炎症的触发因素, 预防血管炎症, 众多临床实验与动物实验表明PTX-3与动脉粥样硬化和动脉瘤的形成与发展密切相关^[24-25]。

已有很多研究证实PTX-3与RA具有一定的相关性。Luchetti等^[26]发现PTX-3在RA患者滑液中被诱导产生并高水平表达, 首次证实了PTX-3参与人类炎症性疾病的发展。Satomura等^[27]的研究也表明, 与对照组相比, RA患者体内PTX-3水平明显升高。在RA患者的滑膜中, 血清淀粉样蛋白A可以诱导PTX-3的产生。此外, Mabrouk等^[28]推测血清中PTX-3和IL-6的升高与RA患者动脉粥样硬化的产生密切相关。

本研究发现, 与健康对照组相比, PTX-3在RA患者体内显著升高, 但这种升高的本质与发病过程有关, 而不是疾病活动度。PTX-3是一种慢性炎症因子, 它的出现晚于急性期反应蛋白CRP, 但是其峰值的产生比CRP早, 且持续时间更长, 因此可作为炎症反应持续存在的标志。

综上所述, PTX-3、IL-6和CRP可作为RA的生物标志物, 且IL-6和CRP还可作为疾病活动期的敏感指标之一, 对几项指标的联合监测可以有效了解病情发展状况, 为临床治疗提供实验依据。

参考文献

- [1] Arend CF. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: What rheumatologists should know[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2013, 53(1): 88-100.
- [2] Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity[J]. *Vaccine*, 2003, 21(2): S43-S47.
- [3] Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, *et al.* Long pentraxin 3: A marker of inflammation in untreated psoriatic patients[J]. *Int J Mol Med*, 2006, 18(3): 415-423.
- [4] 孙宏超, 金凤表, 侯维娜, 等. 正五聚体蛋白3与心力衰竭的研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2017, 35(5): 419-421.
- [5] 宋鑫, 陈应军, 张永强, 等. 血清正五聚蛋白3与风湿性心脏病的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(12): 1867-1869, 1876.
- [6] Hirano T, Matsuda T, Turner M, *et al.* Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Immunol*, 1988, 18(11): 1797-1801.
- [7] Malysheva K, de Rooij K, Lowik CW, *et al.* Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: Interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts[J]. *Croat Med J*, 2016, 57(2): 89-98.
- [8] Ballara S, Taylor PC, Reusch P, *et al.* Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9): 2055-2064.
- [9] 杨红, 林杉, 杨宏, 等. 艾拉莫德对类风湿关节炎患者血管内皮生长因子及色素上皮衍生因子表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(1): 68-71.
- [10] Hollan I, Prayson R, Saatvedt K, *et al.* Inflammatory cell infiltrates in vessels with different susceptibility to atherosclerosis in rheumatic and non-rheumatic patients: A controlled study of biopsy specimens obtained at coronary artery surgery[J]. *Circ J*, 2008, 72(12): 1986-1992.
- [11] Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, *et al.* Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(8): 699-708.
- [12] 李国芬. 细胞因子在Ⅲ型前列腺炎免疫炎症反应中的意义[J]. *国际免疫学杂志*, 2017, 40(3): 331-335.
- [13] Kishimoto T. Interleukin-6: From basic science to medicine—40 years in immunology[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 1-21.
- [14] 钱鸣雷, 肖裕. 骨肽注射液对四肢骨折患者血清骨代谢指标及IL-6、TNF- α 的影响[J]. *白求恩医学杂志*, 2017, 15(6): 735-737.
- [15] Rose-John S, Scheller J, Elson G, *et al.* Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: Role in inflammation and cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(2): 227-236.
- [16] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 52-54.
- [17] Woodrick RS, Ruderman EM. Interleukin 6 inhibition—RA and beyond[J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2011, 69(3): 225-229.
- [18] 李岩昇, 张卫婷. IL-6: TNF- α 之后的类风湿关节炎治疗关键靶点[J]. *生物工程学报*, 2017, 33(1): 36-43.
- [19] Knudsen LS, Ostergaard M, Baslund B, *et al.* Plasma IL-6, plasma VEGF, and serum YKL-40: Relationship with disease activity and radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate[J]. *Scand J Rheumatol*, 2006, 35(6): 489-491.
- [20] Baillet A, Gossec L, Paternotte S, *et al.* Evaluation of serum interleukin-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French national multicenter cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(7): 905-912.
- [21] 潘继承, 倪黎刚, 朱建一. 联合检测RA患者血清IG, ESR, RF和CRP的临床意义[J]. *江苏医药*, 2011, 37(5): 598-599.
- [22] 蒋明栋, 陈莉, 彭燕. 多项血清学指标与类风湿性关节炎相关性分析[J]. *四川医学*, 2012, 33(9): 1673-1675.
- [23] Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, *et al.* An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28(1): 157-183.

- [24] Deban L, Russo RC, Sironi M, *et al.* Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(4): 328-334.
- [25] 沈宏, 王晓军, 薛梅, 等. 动脉粥样硬化患者主动脉组织 PTX-3 表达的变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(37): 75-77.
- [26] Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, *et al.* Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 119(1): 196-202.
- [27] Satomura K, Torigoshi T, Koga T, *et al.* Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes[J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(1): 28-35.
- [28] Mabrouk MM, Ghazy MA, Hassan TM. Serum pentraxin 3 and interleukin-6 are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis[J]. *Egypt J Immunol*, 2010, 17(1): 87-99.
- [29] Main AN, Ibrahim F, Scott DL, *et al.* Optimal responses in disease activity scores to treatment in rheumatoid arthritis: Is a DAS28 reduction of >1.2 sufficient? [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18(1): 142.

The correlation of PTX-3, IL-6 and CRP with disease activity in RA

WANG Zhe (*Department of Hemorrhagic Rheumatology, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China*)

Abstract: To investigate the relationship between disease activity and biochemical parameters such as pentraxin 3 (PTX-3), IL-6 and CRP levels in patients with RA, a total of 90 patients with RA in our hospital were enrolled in this study, including 30 patients with low disease activity (33.3%), 44 patients with moderate disease activity (48.9%), and 16 patients with high disease activity (17.8%). 60 healthy subjects were selected as the control group. The differences in PTX-3, IL-6 and CRP levels between the two groups were statistically analyzed. PTX-3 and CRP levels in the study group were significantly higher than those in healthy group ($P < 0.01$). With the progression of the disease, IL-6 and CRP levels were increased with the disease activity (all $P < 0.001$). Besides, ESR level was also elevated in the high activity group ($P < 0.001$). Furthermore, PTX-3 levels in serum were higher in low, moderate and high disease activity group respectively, compared with healthy subjects (all $P < 0.001$). A moderately positive correlation was evident between the DAS 28 score and the levels of CRP, IL-6 and ESR ($r=0.654, P < 0.001$; $r=0.555, P < 0.001$; $r=0.557, P < 0.001$). On the other hand, a positive correlation was evident between the ESR and IL-6 levels ($r=0.489, P < 0.001$). These results indicate that PTX-3, IL-6 and CRP can be potentially used as biomarkers of RA. The combined monitoring of these indicators can effectively follow the disease development status and may provide experimental basis for clinical treatment.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; PTX-3; IL-6; CRP