

类风湿关节炎与血清免疫学指标的相关性

王忠慧¹, 王建新¹, 戴 林^{2△}(南通大学附属医院:1. 检验科;2. 风湿免疫科, 江苏南通 226001)

【摘要】 目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者血清免疫球蛋白、补体水平与疾病的相关性。**方法** 检测 2013 年 2 月至 2014 年 2 月该院 RA 患者的免疫球蛋白和补体水平,根据疾病活动性评分(DAS)28 进行分组统计,并与病情活动程度的有关指标进行相关性分析。**结果** RA 活动组患者免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平高于对照组,补体 C4 的水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);RA 稳定组患者补体 C3、C4 较活动期患者更低。年龄、性别、病程等多因素校正后,IgA、C3 与自身抗体类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)、血沉(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)等多个指标相关,与 DAS28 的相关性独立于 CRP。**结论** RA 患者血清免疫球蛋白和补体可辅助诊断 RA 和判断病情活动程度。

【关键词】 类风湿关节炎; 免疫球蛋白; 补体; 疾病活动性评分 28
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)11-1608-02

类风湿关节炎(RA)是一种全身性自身免疫疾病,其血清学特征是自身抗体类风湿因子(RF)和(或)抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)阳性,伴有炎性指标血沉(ESR)和(或)C-反应蛋白(CRP)升高^[1]。由于自身免疫应答激活,RA 患者的免疫球蛋白升高,而补体水平降低。有研究结果表明 RA 患者血清中,作为 B 细胞活化标志的血清免疫球蛋白和游离轻链水平显著升高^[2-3]。为系统地分析免疫学指标在 RA 诊断以及疾病活动程度评价中的作用,探讨免疫球蛋白和补体在 RA 活动度中的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 2 月至 2014 年 2 月该院诊断为 RA 的患者,其临床诊断标准符合 1987 年 ACR 修订的诊断标准,排除合并骨关节炎者及资料不全者^[4]。对照组为同期住院治疗的关节炎患者。患者入院时的实验室检测指标(血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,补体 C3、C4 等)通过实验室信息系统获取,各指标检测过程符合科室 SOP 操作程序以及《全国临床检验操作规程》(第 3 版)^[5]。患者的病史和体征资料通过医院病案管理系统获取。

1.2 RA 患者分组 根据疾病活动性评分(DAS)28 评估 RA 病情,将 RA 患者分为活动组和稳定组,大于 3.2 为 RA 活动组,小于 3.2 为稳定组^[6]。计算方法:检查双手掌指、近端指间、双侧腕肘肩膝等 28 个关节,评价压痛关节数(T28)和肿胀关节数(S28),采用 ESR 结果计算 $DAS28 = [(0.56 \times \sqrt{t(T28)} + 0.28 \times \sqrt{t(S28)} + 0.7 \times \ln(ESR))] \times 1.08 + 0.16$ 。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 20.0 for windows 软件进行统计分析,正态分布资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的连续变量资料使用中位数(四分位数)表示。多组间比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验,2 组间比较应用 Mann-Whitney U 检验。分类变量资料使用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 所有患者病例资料结果比较 本组共有 200 例 RA 患者。对照组患者 48 例,其中骨关节炎 18 例,反应性关节炎 8 例,肠病性关节炎 2 例,银屑病性关节炎 5 例,未分化关节炎 3 例,脊柱关节病 1 例,未分类关节炎 11 例。RA 组患者女性比例高于对照组,病程较长,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组

患者其他资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般临床资料结果比较

组别	对照组($n=48$)	RA 组($n=200$)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.5 $\pm$ 14.42	59 $\pm$ 12.82
性别(n ,男/女)	21/27	51/149*
关节痛病程(月)	5(1,25)	36(12,120)**
糖尿病(n ,无/有)	43/5	175/25
高血压(n ,无/有)	38/10	161/39

注:与对照组比较,* $P<0.05$; ** $P<0.01$ 。

2.2 所有患者实验室检测结果比较 RA 活动组患者 RF、ACPA、ESR、IgG、IgA、IgM 水平高于对照组,补体 C4 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但 CRP、C3 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。RA 稳定组患者和对照组患者比较,除了 RF 和 ACPA 外,只有补体 C3、C4 水平差异有统计学意义($P<0.01$)。活动程度不同的 RA 患者,只有 ESR、CRP 和补体 C3、C4 水平差异有统计学意义($P<0.05$),血清免疫球蛋白差异无统计学意义(IgG、IgA、IgM 比较 P 值分别为 0.106、0.06、0.079)。见表 2。

表 2 所有患者实验室检测指标结果比较

检测指标	对照组($n=48$)	RA 稳定组($n=15$)	RA 活动组($n=185$)
RF(IU/mL)	20	64(20,532) ^{△△}	240(39.5,1 642) ^{*#}
ACPA(IU/mL)	0.5($n=36$)	53.65(16.93,200) ^{△△}	91.8(13.6,200) ^{*#}
ESR(mm/h)	38(12,85)	18(16,44)	61(30.5,85) ^{***}
CRP(mg/L)	19.85(4.78,65.78)	8.96(1.57,22.5)	63.1(24.3,99.44) ^{**}
IgG(g/L)	10.95(9.49,13)	12(8.91,14.9)	13.95(11.18,16.75) ^{*#}
IgA(g/L)	2.16(1.64,3.33)	2.34(1.5,3.65)	3.11(2.38,4.19) ^{*#}
IgM(g/L)	1.1(0.90,1.48)	1.17(0.88,1.72)	1.58(1.13,2.21) ^{*#}
C3(g/L)	1.17(0.94,1.37)	0.98(0.71,1.09) ^{△△}	1.08(0.94,1.27) [*]
C4(g/L)	0.23(0.19,0.31)	0.17(0.15,0.21) ^{△△}	0.21(0.17,0.26) ^{***}

注:RA 稳定组与对照组比较,[△] $P<0.05$;RA 活动组与 RA 稳定组比较,^{*} $P<0.01$;RA 活动组与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

[△] 通讯作者,E-mail:ntdlin@163.com。

2.3 RA 患者免疫学指标与炎性因子的相关性 免疫球蛋白水平都与 ESR 和 DAS28 呈正相关关系;IgA 和 IgM 水平与 RF、ACPA 呈正相关;IgA 还和 CRP 高度相关($P<0.05$)。多因素校正后,IgA 仍然与 RF、ACPA 和 ESR、DAS28 具有相关

性。校正后,补体 C3 也与 RF、ESR、CRP 和 DAS28 相关($P<0.05$)。校正 ESR 差异后,各指标与 DAS28 的相关性无统计学意义($P>0.05$);而校正 CRP 差异后,IgG、IgA 和 C3 仍与 DAS28 相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 RA 患者免疫学指标与炎性因子的相关性

检测指标	变量	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
RF(IU/mL)	rho	0.132	0.169	0.469	-0.097	-0.122
	<i>P</i>	0.066	0.018	0.000	0.172	0.086
	校正 <i>P</i>	0.159	0.000	0.000	0.024	0.001
ACPA(IU/mL)	rho	0.116	0.167	0.197	-0.021	-0.006
	<i>P</i>	0.106	0.020	0.006	0.770	0.929
	校正 <i>P</i>	0.160	0.020	0.080	0.622	0.944
ESR(mm/h)	rho	0.324	0.407	0.286	0.282	0.131
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.065
	校正 <i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.216
CRP(mg/L)	rho	0.086	0.176	0.106	0.358	0.169
	<i>P</i>	0.231	0.014	0.139	0.000	0.017
	校正 <i>P</i>	0.478	0.193	0.199	0.002	0.197
DAS28	rho	0.222	0.236	0.156	0.193	0.092
	<i>P</i>	0.002	0.001	0.029	0.006	0.196
	校正 <i>P</i>	0.010	0.000	0.029	0.004	0.166
	+ESR 校正 <i>P</i>	0.872	0.27	0.918	0.201	0.377
	+CRP 校正 <i>P</i>	0.012	0.001	0.077	0.040	0.383

3 讨 论

本研究结果表明,RA 活动组患者补体水平较对照组显著降低,RA 稳定期患者补体水平低于 RA 活动期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。补体水平可以辅助判断 RA 患者以及疾病活动度。在判断 RA 活动程度方面,补体 C3 和 IgA 与自身抗体和炎性指标相关,与 DAS28 的相关性独立于 CRP。

自身免疫性疾病,通常激活免疫系统,使 B 细胞活化,可产生大量抗体;而抗原抗体结合形成的免疫复合物沉积于关节滑膜,激活补体,引起免疫反应和组织损伤。RA 通常表现为血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平升高,补体 C3、C4 水平降低。徐勇等^[7]报道,RA 活动组患者 IgG 和 IgA 水平高于 RA 稳定组,RA 稳定组高于对照组。李德红等^[8]研究表明,RA 活动组患者血清 IgG 和 IgA 显著高于对照组和稳定组,IgM 显著高于对照组但不高于稳定组。Gottenberg 等^[3]实验结果显示,早期 RA 患者的 IgG、IgA 水平显著高于未分化关节炎患者。本研究结果发现,与其他关节炎患者比较,RA 活动组患者 IgG、IgA、IgM 显著增高,但是与稳定组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。李德红等^[8]报道各组间补体水平差异无统计学意义($P>0.05$)。徐勇等^[7]研究发现 RA 活动组患者,C3 水平显著降低。本研究结果认为,补体 C3 和 C4 在 RA 活动组患者显著降低,而稳定组患者更低。这些免疫学检测指标的结果有一些差异,可能与患者的入选有关。一方面,本研究为了获得全面的患者资料,选择住院的 RA 患者。另一方面,RF、ACPA、抗氨甲酰化蛋白(CarP)等自身抗体的表达和

分布多样性,导致 RA 明显的异质性^[9]。

本组数据显示,免疫学指标与自身抗体和炎性因子高度相关。校正 CRP 后,IgG、IgA 和 C3 仍然与 DAS28 相关,可以认为 IgG、IgA、C3 与 DAS28 的相关性独立于 CRP。校正 ESR 后,各指标与 DAS28 无相关性,说明这些指标可能参与炎性过程,引起 ESR 变化。当然也可能因为 DAS28 采用 ESR 公式计算而致。

综上所述,本研究结果表明 RA 活动组患者 IgA 水平明显高于对照组,而补体 C3 水平明显低于对照组,两者都与多个自身抗体和炎性因子相关,可用于辅助诊断 RA 以及判断病情活动程度。但是 RA 稳定组患者补体水平更低,这一现象还需要通过加大样本量进一步分析加以验证。

参考文献

[1] 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.

[2] Ye Y,Li SL,Xie M,et al. Judging disease activity in rheumatoid arthritis by serum free kappa and lambda light chain levels[J]. Kaohsiung J Med Sci,2013,29(10):547-53.

[3] Gottenberg JE,Miceli-Richard C,Ducot B,et al. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort[J]. Arthritis Res Ther,2009,11(4):114-116.

(下转第 1611 页)

2.3 2 组患者治疗期间不良反应发生率 2 组患者治疗期间分别发生皮肤局部轻微灼热感 1 例(研究组)、皮肤刺激 2 例(对照组)、瘙痒感 3 例(对照组),均给予对症处理后好转。

3 讨 论

静止期寻常型银屑病是临床较常见的皮肤病,相关文献报道其具有病程长、非感染性、慢性异常炎性反应等特点,提高其临床预后,是临床研究的重点^[6]。钙泊三醇倍他米松软膏是维生素 D 代谢物衍生物、糖皮质激素类药物的复方制剂^[7-8]。本研究结果显示,研究组患者治疗后第 1、2、4 周时 PASI 下降百分比均较对照组明显降低,治疗总有效率则较对照组有明显提高,提示研究组患者使用的钙泊三醇倍他米松软膏中含有的钙泊三醇成分可使角质形成细胞增殖受到明显抑制,并使其分化加快,同时可调节 T 细胞功能,增强机体免疫能力。倍他米松成分可激发细胞激素受体,促使炎性细胞浸润、释放炎性介质功能受干扰,进而降低局部皮肤炎性反应程度^[9-10]。治疗期间不良反应发生率比较,研究组患者仅有 1 例发生皮肤局部轻微灼热感,对照组患者则有 2 例出现皮肤刺激,3 例瘙痒感,可能与钙泊三醇、倍他米松同时应用产生了协同作用,倍他米松可降解钙泊三醇对皮肤的刺激反应,后者则明显降低了其临床应用剂量,从而使得钙泊三醇倍他米松软膏临床应用的安全性得到提高^[11-12]。本组结果表明,钙泊三醇倍他米松软膏较单一应用卡泊三醇治疗静止期寻常型银屑病效果更加迅速,并具有更好的临床价值,与其他研究结果相一致^[13-14]。

综上所述,本研究认为钙泊三醇倍他米松软膏在静止期寻常型银屑病治疗中的临床应用效果较好,可进一步提高患者临床预后,安全性较高,值得临床推广应用^[15]。

参考文献

[1] Mellyanawati C,黄欣,魏彬,等. 钙泊三醇倍他米松软膏外用治疗寻常型银屑病临床对照研究[J]. 重庆医学, 2014,43(15):1851-1853.

[2] Samarasekera EJ,Sawyer L,Wonderling D,et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis:systematic review and network meta-analyses [J]. Br J Dermatol, 2013,168(5):954-967.

[3] 李强,焦彬,翟佳,等. 钙泊三醇倍他米松和卤米松软膏治疗寻常型白癜风的自身对照研究[J]. 中国美容医学, 2012,21(9):1366-1368.

[4] 罗小平. 钙泊三醇和氟替卡松联合治疗头皮银屑病临床研究[J]. 临床研究,2010,17(22):35-36.

[5] 张弛,何健,胡白. 外用钙泊三醇倍他米松软膏和 0.05% 他扎罗汀凝胶治疗斑块型银屑病的比较[J]. 安徽医药, 2012,16(12):1851-1853.

[6] 张杰. 银屑病患者 CDKN2A 甲基化状态研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(2):130-131.

[7] 吴瑞斌,顾小平,陆振中,等. 钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型银屑病临床疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志,2011, 44(10):748-749.

[8] Kurian A,Barankin B. Current effective topical therapies in the management of psoriasis [J]. Skin Therapy Lett, 2011,16(1):4-7.

[9] 张禁,姜功平,杨明辉,等. 钙泊三醇倍他米松软膏治疗斑块状银屑病疗效评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2014,30 (1):41-42.

[10] 张大维,卞彩云,刘艳,等. 钙泊三醇倍他米松软膏治疗斑块状银屑病的临床疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志,2013, 42(7):440-441.

[11] 廉翠红,张书岭,刘恩. 1 017 例过敏性皮肤病患者特异性 IgE 检测结果分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012, 26(12):1242-1244.

[12] Colombo GL,Matteo SD,Bruno G,et al. Calcipotriol and betamethasone dipropionate in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: a cost effectiveness analysis of the ointment versus gel formulation [J]. Clinicoecon Outcomes Res,2012,21(4):261-268.

[13] 姜功平,张禁,杨旭,等. 卡泊三醇搽剂联合温泉浴、松馏油软膏封包治疗头部银屑病的疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志,2012,41(2):121-122.

[14] 吴瑞斌,顾小平,陆振中,等. 钙泊三醇倍他米松软膏治疗寻常型银屑病临床疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志,2011, 44(10):748-749.

[15] 孙彩虹,张俊,蒋国方,等. 钙泊三醇倍他米松软膏和地塞米松霜治疗稳定期寻常型银屑病的自身对照研究[J]. 临床皮肤科杂志,2014,43(2):112-114.

(收稿日期:2014-12-20 修回日期:2015-02-20)

(上接第 1609 页)

[4] Arnett FC,Edworthy SM,Bloch DA,et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the clas-sification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988,31(3):315-324.

[5] 叶应妩,申子瑜,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:578-580.

[6] van der Heijde DM,van Hof MA,van Riel PL,et al. Jud-ging disease activity in clinical practice in rheumatoid ar-thritis:first step in the development of a disease activity score[J]. Ann Rheum Dis,1990,49(11):916-920.

[7] 徐勇,傅松雄,徐友红. 风湿三项和免疫球蛋白检测对 RA 患者诊断中的应用[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(1):84-85.

[8] 李德红,李勇,居军,等. 类风湿关节炎合并感染患者血清免疫球蛋白和补体检测的意义[J]. 医学综述,2012,18 (21):3674-3676.

[9] Trouw LA,Huizinga TW,Toes RE. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens—common princi-ples[J]. Ann Rheum Dis,2013,72 (Suppl 2):132-136.

(收稿日期:2014-12-13 修回日期:2015-02-15)