

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.004

SAA 预测依那西普治疗幼年特发性关节炎应答性的价值*

刘文果¹, 王晓英¹, 孙婷彦^{2△}, 魏 星³

(1. 重庆市结核病防治所检验科 400050; 2. 重庆市永川区疾病预防控制中心微生物检验科 402160; 3. 重庆市奉节县人民医院/重庆医科大学附属第二医院奉节分院检验科 404600)

摘要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)对依那西普治疗幼年特发性关节炎临床应答性的预测价值。

方法 选取重庆市结核病防治所 2016 年 1 月至 2017 年 12 月收治的采用依那西普治疗的幼年特发性关节炎患者 71 例,另外选取同期健康体检者 40 例作为健康对照组,比较两者间 SAA 水平;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 SAA 预测幼年特发性关节炎的临界值;采用多因素 Logistic 回归分析影响幼年特发性关节炎临床应答性的危险因素。**结果** 健康对照组血清 SAA 水平明显低于幼年特发性关节炎组,差异有统计学意义($t=46.543, P<0.001$);71 例患者在连续依那西普治疗 6 个月后,45 例患者达到 ACRpedi 50,26 例患者未达到 ACRpedi 50;应答组患者血清 SAA 为(41.26±17.39)mg/L,明显低于不应答组(75.16±15.36)mg/L,差异有统计学意义($t=10.272, P<0.001$);经过 ROC 曲线分析,当 AUC 为 0.812 时(95%CI:0.756~0.868),血清 SAA 以 22.74 mg/L 为临界值,灵敏度、特异度最高,分别为 81.26%、82.44%。经单因素分析结果显示,疾病分型、血清 SAA 水平是影响幼年特发性关节炎患者临床应答的危险因素($P<0.001$),进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 SAA ≥22.74 mg/L 是影响幼年特发性关节炎患者临床应答的危险因素($P<0.001$)。**结论** SAA 对依那西普治疗幼年特发性关节炎临床应答性有一定预测作用,SAA ≥22.74 mg/L 时患者临床应答性较低。

关键词:淀粉样蛋白 A; 依那西普; 幼年特发性关节炎; 应答性

中图法分类号:R725.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0732-03

Predictive value of SAA in response to etanercept in treatment of juvenile idiopathic arthritis*

LIU Wenguo¹, WANG Xiaoying¹, SUN Tingyan^{2△}, WEI Xing³

(1. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Institute of Tuberculosis Treatment and Prevention, Chongqing 400050, China; 2. Microbiological Laboratory, Center for Disease Control and Prevention of Yongchuan, Chongqing 402160, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Fengjie People's Hospital/Fengjie Hospital of Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 404600, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum amyloid A (SAA) in response to etanercept in treatment of juvenile idiopathic arthritis.

Methods A total of 71 cases of juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept from January 2016 to December 2017 in our hospital were selected, and 40 healthy examinees were set as control group. The SAA level of the two groups was compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to calculate the cut off value of SAA in predicting the onset of juvenile idiopathic arthritis. Then the multivariate Logistic regression was used to analyze independent predictors of clinical response to juvenile idiopathic arthritis. **Results** Serum SAA level in the healthy control group was significantly lower than that in the juvenile idiopathic arthritis group ($t=46.543, P<0.001$). After continuous course treatment of 6 months for 71 patients, ACRpedi 50 was achieved in 45 cases and was not achieved in 26 cases. Serum SAA level was significantly lower in the response group than in the non-response group [(75.16±15.36)mg/L vs. (41.26±17.39)mg/L, $t=10.272, P<0.001$]. When AUC was 0.812 (95%CI: 0.756-0.868) and cut off value of SAA was 22.74 mg/L, the sensitivity and specificity of SAA were highest (81.26%, 82.44%). Univariate analysis showed that disease type and serum SAA were risk single factors that affected the prediction of clinical response in juvenile idiopathic arthritis ($P<0.001$). Logistic regression analysis showed that serum SAA ≥22.74 mg/L was a risk factor for predicting clinical response in juvenile idio-

* 基金项目:重庆市医学科研计划项目(2017MSXM123)。

作者简介:刘文果,女,主管技师,主要从事分子生物学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:568232188@qq.com。

pathic arthritis ($P < 0.001$). **Conclusion** The SAA has a predictive value of clinical response in juvenile idiopathic arthritis, and when SAA is higher than 22.74 mg/L, responsiveness of patients is relatively lower.

Key words: serum amyloid A; etanercept; juvenile idiopathic arthritis; clinical response

幼年特发性关节炎的具体发病机制至今仍不明确,但既往较多文献表明环境与多重基因因素的相互作用可能是其最主要的发病机制,各种微生物侵染黏膜表面,如口腔、气道和肠道,均可引起自身免疫功能紊乱,导致慢性关节炎^[1-2]。依那西普是治疗幼年特发性关节炎的药物。幼年特发性关节炎临床表现异质性强,目前可较好地用于幼年特发性关节炎疾病活动程度评估方式较少,仍然需要结合多项检查才可进行判断^[1]。文献^[2]报道,血清淀粉样蛋白 A(SAA) 基线期水平高可以预测依那西普治疗幼年特发性关节炎 6 个月时的治疗应答。为此,本研究收集了 71 例幼年特发性关节炎患者的资料,旨在探讨血清 SAA 对依那西普治疗幼年特发性关节炎临床应答性的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆市结核病防治所(以下简称“本院”)2016 年 1 月至 2017 年 12 月收治的幼年特发性关节炎患者 71 例。纳入标准:(1)诊断结果符合 2010 年国际风湿病联盟(ILAR)制定的幼年特发性关节炎分类标准^[3];(2)采用依那西普进行治疗者;(3)未合并常见感染性疾病及外伤者。排除标准:(1)存在严重心、肝等脏器疾病者;(2)正处于急、慢性感染期或既往活动性结核史者;(3)治疗前 3 个月内使用相关药物治疗者。71 例患者(幼年特发性关节炎组)中男 34 例,女 37 例;年龄 7~14 岁,平均(8.41±2.01)岁;病程 6~40 个月,平均(20.55±9.11)个月;全身型幼年特发性关节炎 49 例,非全身型幼年特发性关节炎 22 例。另选取同期本院健康体检者 40 例作为健康对照组,其中男 18 例,女 22 例;年龄 7~14 岁,平均(8.31±2.12)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 71 例患者采用依那西普治疗:依那西普(生产厂家:英国 Pfizer Limited;注册证号:S20120006)皮下注射,剂量为 0.4 mg/kg,2 次/周,连续治疗 6 个月。按照美国放射学会(ACR)儿科临床应答标准儿童残疾评定量表(ACRpedi)50^[4]将患者划分为应答组、不应答组,对比两组患者血清 SAA 水平。抽取患者及健康对照者的清晨空腹静脉血 3~5 mL,送至检验科,分离血清后待检,采用人类血清 SAA 试剂盒(武汉博士有限公司)及酶联免疫吸附法(ELISA)测定 SAA 水平,检测步骤严格按说明书进行操作。

1.3 统计学处理 本研究所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采

用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 SAA 预测幼年特发性关节炎的临界值;多因素 Logistic 回归分析影响幼年特发性关节炎临床应答性的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 SAA 水平比较情况 健康对照组血清 SAA 水平[(16.28±3.41)mg/L]明显低于幼年特发性关节炎组[(95.16±10.39)mg/L],差异有统计学意义($t = 46.543, P < 0.001$)。

2.2 应答组与不应答组血清 SAA 水平比较情况 71 例患者在连续依那西普治疗 6 个月后,45 例患者达到 ACRpedi 50(应答组),26 例患者未达到 ACRpedi 50(不应答组)。应答组患者血清 SAA 为(41.26±17.39)mg/L,明显低于不应答组的(75.16±15.36)mg/L,差异有统计学意义($t = 10.272, P < 0.001$)。

2.3 影响幼年特发性关节炎患者临床应答预测的单因素分析 经过 ROC 曲线分析,当曲线下面积(AUC)为 0.812 时(95%CI: 0.756~0.868),血清 SAA 以 22.74 mg/L 为临界值,灵敏度、特异度最高,分别为 81.26%、82.44%。经单因素分析结果显示,性别、年龄不是影响幼年特发性关节炎患者临床应答预测的危险单因素($P > 0.05$);疾病分型、血清 SAA 水平是影响幼年特发性关节炎患者临床应答预测的危险因素($P < 0.001$),见表 1。

表 1 影响幼年特发性关节炎患者临床应答预测的单因素分析[n(%)]

| 项目 | 应答组 (n=45) | 不应答组 (n=26) | χ^2 | P |
|--------------|---------------|----------------|----------|--------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 23(51.11) | 11(42.30) | 0.512 | 0.474 |
| 女 | 22(48.88) | 15(57.69) | | |
| 年龄(岁) | | | | |
| <10 | 22(48.88) | 14(53.84) | 0.162 | 0.687 |
| ≥10 | 23(51.11) | 12(46.15) | | |
| 疾病分型 | | | | |
| 全身型幼年特发性关节炎 | 25(55.55) | 24(92.30) | 10.409 | <0.001 |
| 非全身型幼年特发性关节炎 | 20(44.44) | 2(7.69) | | |
| 血清 SAA(mg/L) | | | | |
| <22.74 | 37(82.22) | 7(26.92) | 21.383 | <0.001 |
| ≥22.74 | 8(17.77) | 19(73.07) | | |

2.4 影响幼年特发性关节炎患者临床应答的多因素 Logistic 回归分析 经多因素 Logistic 回归分析结果显示,疾病分型(全身型幼年特发性关节炎)不是影响幼

年特发性关节炎患者临床应答预测的危险因素($P > 0.05$);血清 SAA ≥ 22.74 mg/L 是影响幼年特发性关节炎患者临床应答的危险因素($P < 0.001$),见表 2。

表 2 影响幼年特发性关节炎患者临床应答的多因素 Logistic 回归分析

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|--------------------------|---------|-------|---------------|----------|------|------------|
| 全身型幼年特发性关节炎 | 0.536 | 1.361 | 2.007 | >0.05 | 1.70 | 0.11~24.62 |
| 血清 SAA ≥ 22.74 mg/L | 1.169 | 0.117 | 8.697 | <0.001 | 3.21 | 2.55~4.04 |

3 讨论

幼年特发性关节炎发生的原因与感染、环境因素有关,在一定条件下使遗传易感性较高的个体出现自身免疫反应,进而引起的全身结缔组织病,既往研究报道,幼年特发性关节炎是引起幼儿肢体残疾、视力下降或失明的主要疾病之一^[4]。事实上,年龄越小患者出现全身症状程度越严重,幼年特发性关节炎早期临床表现主要为关节肿痛,多数患者在临床触诊常合并肝脾淋巴结肿大。在近年来较多病理、生理研究中发现,幼年特发性关节炎发生的固有免疫介质主要为白细胞介素家族,其中比例较高的为白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、白细胞介素-18,该情况的发现帮助了临床新药的研发^[5-6]。

依那西普在国内被批准治疗中度至重度活动性类风湿关节炎,对于常规治疗无效者,采用依那西普治疗仍然有效^[7]。文献^[8-9]研究显示,使用依那西普治疗 6 个月的幼年特发性关节炎患者中,基线期通过检测一些因子水平可进行临床应答和长期持续缓解情况的预测。SAA 本质是一类急性时相蛋白,特别之处在于其同时与血浆高密度脂蛋白相结合。田月如等^[10]学者认为,SAA 在炎性疾病急性反应期间与 C 反应蛋白作用相似,但 SAA 水平变化幅度更为细致,在机体炎性反应中约 8 h 后逐渐开始上升,虽然与 C 反应蛋白在急性感染的恢复阶段是几乎平行的,但 SAA 水平超过临床参考范围上限的时间短于 C 反应蛋白,故利用 SAA 检测急性炎性疾病其灵敏度可能高于 C 反应蛋白。

本组研究采用 SAA 对依那西普治疗幼年特发性关节炎临床应答的预测性进行了相关观察,发现与健康对照组人群相比,幼年特发性关节炎患者 SAA 水平更高,在连续依那西普治疗 6 个月后,出现应答者的血清 SAA 为(41.26 \pm 17.39)mg/L,显著低于不应答组(75.16 \pm 15.36)mg/L,证实血清 SAA 水平与幼年特发性关节炎活动相关。血清 SAA 以 22.74 mg/L 为临界值,灵敏度、特异度最高,分别达 81.26%、82.44%。通过单因素分析,发现疾病分型、血清 SAA 是影响幼年特发性关节炎患者临床应答的危险因素($P < 0.001$)。笔者结合相关文献^[11]认为,相对于非

全身型幼年特发性关节炎,全身型幼年特发性关节炎发病的本质来源于自身炎性反应,在活动期时,炎性因子的侵袭、产生与 SAA 有关。在进一步多因素 Logistic 回归分析后,仅发现血清 SAA ≥ 22.74 mg/L 是影响幼年特发性关节炎患者临床应答预测的危险因素,可能与本研究样本量较少相关,另一方面同时说明了血清 SAA 水平较高者其依那西普治疗幼年特发性关节炎临床应答性可能相对较低。

综上所述,SAA 对依那西普治疗幼年特发性关节炎临床应答性有一定预测性,SAA ≥ 22.74 mg/L 时患者临床应答性较低。本组研究的不足之处在于研究样本较少,需要扩大样本量并加入其他疾病对照因素进一步探讨。

参考文献

- [1] 李丹,史艳平,耿玲玲,等.白芍总苷联合海桐皮熏蒸治疗幼年特发性关节炎疗效及炎症因子变化[J].陕西中医,2016,37(9):1192-1194.
- [2] 冯焯,张宇,周娟,等.血清淀粉样蛋白 A 水平在幼年特发性关节炎疾病活动度评估中的价值分析[J].第三军医大学学报,2017,39(19):1933-1938.
- [3] 钱玉泉,贾园.2016 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会/儿童风湿病国际试验组织关于全身型幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的新分类标准[J].中华风湿病学杂志,2016,20(7):501-502.
- [4] 曹璐,许静,张永,等.幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的药物治疗进展[J].安徽医药,2017,21(4):600-604.
- [5] 周伟,胡坚.生物标志物:从全身型幼年特发性关节炎诊疗分型到评价体系[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(9):648-651.
- [6] 孟海妹,魏蔚,焦亚冲,等.血清淀粉样蛋白 A 通过 Toll 样受体 4 途径诱导类风湿关节炎中性粒细胞胞外诱捕网形成[J].中华风湿病学杂志,2017,21(6):106-107.
- [7] 李晖,蔡玮,陈开澜.钙卫蛋白在肿瘤坏死因子抑制剂治疗幼年特发性关节炎临床应答中的预测作用[J].中国医科大学学报,2017,46(9):825-829.
- [8] 厉洪江,刘翠华,田明,等.白芍总苷胶囊联合依那西普治疗幼年特发性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(6):1043-1047.
- [9] 徐勤燕,丁志祥,周伊兰,等.中性粒细胞 CD64 指数在鉴别类风湿关节炎合并感染中的应用评价[J].江苏大学学报(医学版),2016,26(5):444-448.
- [10] 田月如,李巍,叶志成,等.血清淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白检测在儿童感染性疾病诊断中的应用[J].检验医学,2017,32(5):382-385.
- [11] 胡秀芬,高峰.全身型幼年特发性关节炎发病机制及治疗进展[J].医药导报,2016,35(12):1287-1290.