

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.014

CAR 对类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的预测价值

田永建¹,王旻康²,梁 将²,王 伟^{1△}

安徽医科大学附属阜阳人民医院:1. 检验科;2. 超声科,安徽阜阳 236000

摘 要:**目的** 探讨 C 反应蛋白(CRP)/清蛋白(ALB)比值(CAR)对类风湿关节炎(RA)患者并发动脉粥样硬化(AS)的预测价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 10 月于该院住院的 RA 患者 162 例为研究对象,根据多普勒超声检查动脉内中膜厚度(CIMT)的结果分为 CIMT 正常组和 CIMT 增厚组;选取同期在该院体检中心体检的健康者 50 例作为对照组。收集所有研究对象的临床基线资料和血液学检测指标进行对比分析。采用多因素 Logistic 回归分析 RA 患者发生 AS 的危险因素。**结果** CIMT 增厚组年龄及 CRP、NLR、CAR 水平较 CIMT 正常组和对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 ALB 水平最高,与 CIMT 正常组和 CIMT 增厚组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。当 CAR 最佳临界值为 1.20 时,预测 RA 患者发生 CIMT 增厚的 AUC 为 0.787,阳性似然比和特异度最大,分别为 3.35 和 79.88%。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄增大及 CRP、NLR、CAR 水平升高是 RA 患者发生 CIMT 增厚的独立危险因素($P<0.05$)。特别是 RA 患者年龄 >58 岁或 CRP >15.39 mg/L、NLR >2.35 、CAR >1.20 时发生 CIMT 增厚的风险更高。**结论** CAR 升高是 RA 患者并发 AS 的独立危险因素,可作为单独预测 RA 患者并发 AS 的早期指标。

关键词: 类风湿关节炎; 动脉粥样硬化; 颈动脉内中膜厚度; C 反应蛋白与清蛋白比值; 中性粒细胞与淋巴细胞比值

中图法分类号:R446.11;R593.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)18-2507-04

Predictive value of CAR for complicating atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

TIAN Yongjian¹,WANG Minkang²,LIANG Jiang²,WANG Wei^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Ultrasound, Affiliated Fuyang People's Hospital, Anhui Medical University, Fuyang, Anhui 236000, China

Abstract:**Objective** To explore the predictive value of C-reactive protein (CRP) to albumin (ALB) ratio (CAR) in complicating atherosclerosis (AS) of the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 162 cases of RA hospitalized in this hospital from January 2020 to October 2021 were selected as the research subjects and divided into the carotid arterial intima-media thickness (CIMT) normal group and the CIMT thickening group according to the results of Doppler ultrasound examination of CIMT; fifty healthy subjects undergoing the physical examination in the physical examination center of this hospital during the same period were selected as the control group. The clinical baseline data and hematologic test indicators of the study subjects were collected for conducting the comparative analysis. The multivariate Logistic regression analysis was adopted to analyze the risk factors for AS occurrence in the patients with RA. **Results** The age, CRP, NLR and CAR levels of the CIMT thickening group were significantly increased compared with those of the CIMT normal group and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ALB level in the control group was the highest, and the difference in the ALB level between the normal CIMT group and CIMT thickening group was statistically significant ($P<0.05$). When the best cut-off value of CAR was 1.20, the area under the curve (AUC) of CAR for predicting CIMT thickening in RA patients was 0.787, and the positive likelihood ratio and specificity were the maximal, which were 3.35 and 79.88% respectively. The multivariate Logistic regression analysis results showed that the age increase and the increase of CRP, NLR and CAR levels were the independent risk factors for CIMT thickening occurrence in the patients with RA ($P<0.05$). In particular, the risk of CIMT thickening was higher when the age of the patients with RA >58 years old or CRP >15.39 mg/L, NLR >2.35 and CAR >1.20 . **Conclusion** The CAR level increase is an independent risk factor for complicating AS in the patients with RA, which could be used as an early indicator for independently predicting complicating AS in the patients with RA.

作者简介:田永建,男,医师,主要从事自身免疫病与并发症的诊断与治疗研究。△ 通信作者,E-mail:13485899635@163.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220720.1106.002.html>(2022-07-20)

Key words: rheumatoid arthritis; atherosclerosis; carotid artery intima-media thickness; C-reactive protein to albumin ratio; neutrophil to lymphocyte ratio

类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎为临床表现的自身免疫性疾病,不断发生的炎症反应易引起内皮功能损伤,导致血管舒张异常,同时随着脂质的持续沉积,动脉粥样硬化(AS)不断进展,造成血管斑块形成和狭窄,增加患者发生心脑血管性疾病的风险,导致病死率不断升高^[1-2]。因此,在无症状期通过无创检查早期确定心脑血管疾病的病程进展和进行适度预防治疗,对减少致死性和非致死性心脑血管疾病不良事件的发生至关重要。赵丽霞等^[3]研究表明,动脉内中膜厚度(CIMT)和亚临床 AS 密切相关,能敏感地反映内膜损伤和内皮功能障碍程度,可以全面评估全身的 AS 程度。炎症指标如中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、C 反应蛋白(CRP)水平升高已被证明是促进 RA 患者 CIMT 增加的重要因素^[4-5]。CRP 与清蛋白(ALB)比值(CAR)是新发现的炎症标志物,反映 CRP 和 ALB 水平之间的平衡,能反映全身的炎症状态和营养情况,较多研究表明 CAR 与恶性肿瘤、炎症性疾病的不良预后相关^[6-7]。目前,关于 CAR 在预测 RA 并发 AS 中的临床价值研究较少。本文旨在探讨 CAR 在预测 RA 患者并发 AS 风险的临床价值,指导早期预防 AS,降低罹患心脑血管疾病的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 1 月至 2021 年 10 月在本院住院治疗的 162 例 RA 患者。选取同期在本院体检中心体检的健康者 50 例作为对照组。RA 患者纳入标准:(1)符合 RA 诊断标准^[8];(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病、高血压、恶性肿瘤等;(2)合并机体代谢异常疾病;(3)纳入研究前 3 个月使用了对本研究观察指标的代谢有影响的药物;(4)严重心脑血管疾病或靶动脉迂曲硬化无法获取准确值等。本研究取得本院伦理委员会同意。所有研究对象自愿参与本研究,并签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉超声检查 所有研究对象均行颈动脉彩色超声多普勒检查,使用迈瑞公司(中国)RESO-NA7 多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 4.0~10.0 MHz。连续 3 次在颈总动脉解剖结构显示较清晰处测量 CIMT,取平均值。颈动脉内膜中层至少一侧 CIMT ≥ 1 mm 定义为增厚,双侧 CIMT 均 < 1 mm 为正常^[9]。根据 CIMT 检测结果将 RA 患者分为 CIMT 正常组和 CIMT 增厚组。

1.2.2 观察指标 所有研究对象的基本资料从本院病历系统获得,包括患者性别、年龄、病程、吸烟史等。采用全自动生化分析流水线(西门子 ADVIA 2400)检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋

白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、ALB 及 CRP 水平。采用 BC-6900 全自动血液分析仪(迈瑞公司)及配套试剂检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)。指标计算: $NLR = NEU / LYM$; $CAR = CRP / ALB$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较行单因素方差分析;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以例数、百分率表示,数据间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 RA 患者 CIMT 增厚的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,通过曲线下面积(AUC)比较各指标预测 RA 患者 CIMT 增厚的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较 CIMT 正常组 119 例, CIMT 增厚组 43 例。CIMT 正常组、CIMT 增厚组、对照组间性别、有吸烟史比例及血脂(TC、TG、HDL、LDL)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CIMT 增厚组年龄及 CRP、NLR、CAR 水平较 CIMT 正常组和对照组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组 ALB 水平最高,与 CIMT 正常组和 CIMT 增厚组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 年龄、CRP、NLR、CAR 预测 RA 患者 CIMT 增厚的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示:当年龄最佳临界值为 58 岁时,预测 RA 患者 CIMT 增厚的 AUC 为 0.708(95%CI:0.642~0.760);CRP、NLR、CAR 最佳临界值分别为 15.39 mg/L、2.35、1.20 时, AUC 分别为 0.773(95%CI:0.711~0.828)、0.817(95%CI:0.719~0.867)、0.787(95%CI:0.726~0.841),NLR、CRP 的灵敏度最大,为 90.70%,CAR 阳性似然比和特异度最大,分别为 3.35、79.88%。见表 2 和图 1。

2.3 RA 患者 CIMT 增厚的多因素 Logistic 回归分析结果 将单因素分析中差异有统计学意义的变量设为自变量,直接将年龄、CRP、NLR、CAR 数值输入。以 RA 患者是否发生 CIMT 增厚作为因变量(是=1,否=0)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄增大及 CRP、NLR、CAR 水平升高是 RA 患者发生 CIMT 增厚的独立危险因素($P < 0.05$)。再根据各研究指标预测 RA 患者发生 CIMT 增厚的 ROC 曲线最佳临界值,表明当 RA 患者年龄 > 58 岁或 CRP > 15.39 mg/L、NLR > 2.35 、CAR > 1.20 时发生 CIMT 增厚的风险更高。见表 3。

表 1 各组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 *M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

组别	<i>n</i>	男	有吸烟史	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
对照组	50	20(40.00)	21(42.00)	30.42±3.93	4.63±1.29	1.66±0.51	1.46±0.45	2.68±0.56
CIMT 正常组	119	34(28.57)	37(31.09)	31.66±3.80	4.98±1.52	1.73±0.54	1.44±0.40	2.90±0.78
CIMT 增厚组	43	13(30.23)	17(39.54)	31.90±4.11	4.69±1.57	1.89±0.60	1.36±0.52	2.94±0.54
<i>P</i>		0.337	0.326	0.112	0.387	0.218	0.528	0.109

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	ALB (g/L)	CRP (mg/L)	WBC (×10 ⁹ /L)	NLR	CAR
对照组	50	59.58±10.91	41.38±5.30	5.75(3.92~7.64)	7.84±2.57	1.73(1.47~2.19)	0.10±0.04
CIMT 正常组	119	56.33±12.11 ^a	39.21±5.82 ^a	19.00(12.78~26.08) ^a	8.65±2.74	2.35(1.83~3.05) ^a	0.95±0.49 ^a
CIMT 增厚组	43	65.81±10.30 ^{ab}	37.46±6.77 ^{ab}	22.03(18.58~49.13) ^{ab}	9.04±3.01	3.26(2.72~4.20) ^{ab}	1.32±0.50 ^{ab}
<i>P</i>		<0.001	0.006	<0.001	0.145	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 CIMT 正常组比较,^b*P*<0.05。

表 2 CRP、NLR、CAR 预测 RA 患者 CIMT 增厚的价值

指标	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性似然比	阴性似然比	AUC(95%CI)
CRP	15.39 mg/L	90.70	53.25	1.94	0.17	0.773(0.711~0.828)
NLR	2.35	90.70	60.95	2.32	0.15	0.817(0.719~0.867)
CAR	1.20	67.44	79.88	3.35	0.41	0.787(0.726~0.841)

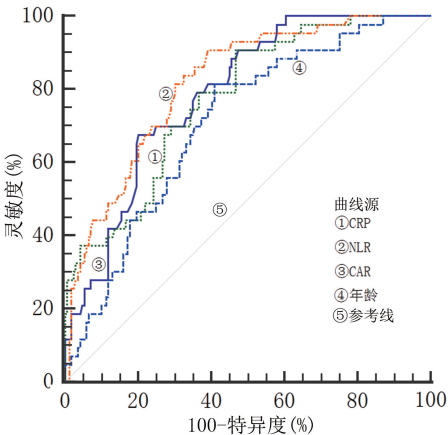


图 1 年龄、CRP、NLR、CAR 预测 RA 患者 CIMT 增厚的 ROC 曲线

表 3 RA 患者 CIMT 增厚的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.070	0.021	11.281	0.001	1.073(1.030~1.118)
CRP	0.050	0.017	8.129	0.004	1.051(1.016~1.088)
NLR	1.248	0.289	18.665	<0.001	3.483(1.977~6.136)
CAR	1.343	0.477	7.939	0.005	3.831(1.505~9.750)

3 讨论

RA 是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,而长期的炎症状态在病程晚期易累及心脑血管系统,约 50% RA 患者因心脑血管疾病死亡^[10],因此寻找简单、有效的临床观察指标来早期预测 RA 患者并发 AS 至关重要。

AS 的形成是很多因素共同作用的结果。车武强等^[11]通过对 1 793 例锁骨下颈动脉狭窄患者进行研究发现,AS 是导致锁骨下颈动脉狭窄的主要病因,占 86.1%,而且患者平均年龄更大,同时随着年龄的增长,AS 的比例明显增加(*Z*=−30.6,*P*<0.001)。传统炎症标志物 CRP、NLR 与心脑血管疾病的严重程度和预后明显相关^[12]。本研究结果显示,CIMT 增厚组患者年龄较大,NLR、CRP 水平较高,与以往的研究结果相似。最新研究发现炎症和营养不良与 AS 的进展密切相关^[13]。王怡萌等^[14]研究表明,CRP 在心脑血管疾病发生和冠状动脉病变风险上有较好的预测价值。ANCION 等^[15]研究表明,血液中 ALB 水平降低时,血液黏稠度增加,血小板聚集速度增加,破坏内皮能力增加,抗氧化能力下降,以上共同的作用可增加 AS 血栓形成,造成不良结局。本研究结果显示,对照组 ALB 水平最高,与 CIMT 正常组和 CIMT 增厚组相比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。这与以往文献报道结果相似,说明低 ALB 血症在促进 AS 形成的进展中有重要意义。WADA 等^[16]对 2 164 例有心脑血管疾病的患者进行了平均 7.5 年的随访研究,结果显示低血清 ALB 伴高 CRP 水平与患者预后不良心脏事件相关(*HR*=2.55,95%*CI*:1.72~3.88,*P*<0.01),表明高 CRP 水平和低 ALB 水平是冠状动脉病变的有力预测因子。根据二者在 AS 中的作用,推测二者的比值可能与 AS 的程度相关。CAR 在 RA 并发 AS 中的作用较少有报道。本研究结果表明 CIMT 增厚组 CAR 水平最高(*P*<0.05)。进行多因素 Logistic 回归分析发现,CAR 水平升高是 RA 患者并

发 AS 的独立危险因素,特别是 $CAR > 1.20$ 时发生 CIMT 增厚的风险更高,与以往研究结果一致^[17-18]。因此,临床上发现 RA 患者 CAR 水平升高时,要对其早期干预治疗,这对预防 AS 的发生至关重要。

CIMT 是观察 AS 的窗口,与心脑血管疾病的临床严重程度及预后密切相关。本研究中 ROC 曲线分析显示,CRP、NLR、CAR 最佳临界值分别为 2.35 mg/L、15.39、1.20 时,预测 RA 患者 CIMT 增厚的 AUC 分别为 0.773(95%CI:0.711~0.828)、0.817(95%CI:0.719~0.867)、0.787(95%CI:0.726~0.841)。刘婷婷等^[19]研究结果显示 NLR 诊断 RA 患者发生 AS 的 AUC 为 0.832(95%CI:0.783~0.881),与本研究结果相似,表明 NLR 确实是一个很好的诊断指标。本研究结果显示 CAR 诊断 RA 患者 CIMT 增厚的 AUC 略低于 NLR,说明 CAR 也具有一定的诊断价值,可以作为一个较好的潜在诊断指标。同时经过计算,NLR、CRP 的灵敏度最大,为 90.70%,而 CAR 阳性似然比和特异度最大,分别为 3.35、79.88%。这与姚芳等^[20]的研究结果基本一致,表明 CAR 在预测及诊断 RA 患者发生 AS 上有很高的临床应用价值。

综上所述,CAR 是廉价、有效、易于获取的临床指标,可作为单独预测 RA 患者并发 AS 的早期指标,有助于提前筛查出 RA 并发心脑血管疾病但症状隐匿的高危患者。

参考文献

- [1] 杨洋,张晓红,黄鹤. 类风湿关节炎与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国心血管杂志,2019,24(6):571-574.
- [2] 王雪燕,冯跨,梁志强,等. 外周血 T 细胞亚群及 NGAL 与 RA 动脉粥样硬化的关系[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(22):2779-2782.
- [3] 赵丽霞,洪绍彩,农耀明,等. 中老年载脂蛋白 B/A1、CIMT 与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(5):597-599.
- [4] 杨静,戚志强,周红,等. 中性粒-淋巴细胞比值对急性脑梗死患者颅内动脉狭窄的预测研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(6):890-893.
- [5] 王海军,李德红,吴建军,等. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白在中老年急性心肌梗死患者的相关性研究[J]. 兰州大学学报(医学版),2020,46(5):44-48.
- [6] CAO X,ZHAO M,LI H,et al. Three new inflammatory markers C reactive protein to albumin ratio,neutrophil to lymphocyte ratio,and platelet to lymphocyte ratio correlated with relapsing polychondritis disease activity index[J]. Clin Rheumatol,2021,40(11):4685-4691.
- [7] SUN F,GE X,LIU Z,et al. Postoperative C-reactive protein/albumin ratio as a novel predictor for short-term complications following gastrectomy of gastric cancer[J]. World J Surg Oncol,2017,15(1):191-197.
- [8] ALETAHA D,NEOGI T,SILMAN A J,et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria;an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum,2010,62(9):2569-2581.
- [9] MEUNE C,TOUZE E,TRINQUART L,et al. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Cardiovasc Dis,2010,103(4):253-261.
- [10] MARADIT-KREMERS H,CROWSON C S,NICOLA P J,et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis;a population-based cohort study[J]. Arthritis Rheum,2005,52(2):402-411.
- [11] 车武强,蒋雄京,董徽,等. 锁骨下动脉狭窄的病因和解剖特征:阜外医院 18 年 1 793 例患者分析[J]. 中国循环杂志,2018,33(12):1197-1202.
- [12] 邵连双,刘国荣,张文丽,等. 炎性指标与老年矽肺合并卒中患者颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(3):280-283.
- [13] SOGUT O,AKDEMIR T,CAN M M. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Turk J Med Sci,2021,51(3):1281-1288.
- [14] 王怡萌,梁波,郭鹏,等. 血脂沉积指数与冠心病动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(7):584-588.
- [15] ANCION A,ALLEPAERTS S,ROBINET S,et al. Serum albumin level and long-term outcome in acute heart failure[J]. Acta Cardiol,2019,74(6):465-471.
- [16] WADA H,DOHI T,MIYAUCHI K,et al. Independent and combined effects of serum albumin and c-reactive protein on long-term outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Circ J,2017,81(9):1293-1300.
- [17] CIRAKOGLU O F,YILMAZ A S. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients[J]. Clin Exp Hypertens,2021,43(6):565-571.
- [18] SPINELLI F R,PECANI A,CICIARELLO F,et al. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients[J]. BMC Musculoskelet Disord,2017,18(1):214-222.
- [19] 刘婷婷,刘丽丽,倪勇,等. 类风湿关节炎患者血浆致动脉硬化指数与 CysC、NLR 水平的变化及诊断价值[J]. 医学理论与实践,2021,34(18):3255-3257.
- [20] 姚芳,张强,杨丽红,等. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 C 反应蛋白与白蛋白比值与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 河南医学研究,2021,30(19):3476-3479.