

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者血清 RF 水平检测与 BVAS 相关性分析*

殷波涛^{1a}, 苏斌涛², 岳艳玲^{1b} (1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 a. 检验科; b. 呼吸内科, 武汉 430030; 2. 武汉市第一医院检验科, 武汉 430022; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸内科, 武汉 430030)

摘要:目的 检测抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)患者血清中类风湿因子(RF)的表达,并讨论 RF 与 2003 版伯明翰血管炎活动性评分(BVAS2003)量表的相关性。方法 收集华中科技大学同济医学院附属同济医院 2017 年 3~9 月确诊的 76 例 AAV 患者,全部研究对象于空腹抽取静脉血,应用酶联免疫吸附试验测定血清中 IgM-RF, IgG-RF 和 IgA-RF 的水平,同时采用免疫比浊法分析 C 反应蛋白(CRP)的浓度,利用 BVAS2003 量表对所有 AAV 患者进行评分。结果 36.8% 的 AAV 患者血清中 IgG-RF 为阳性,且 IgG-RF 阳性患者 CRP 浓度较 IgG-RF 阴性患者明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),血清 IgG-RF 水平与 BVAS2003 分值呈正相关($r = 0.26, P < 0.05$)。结论 AAV 患者血清 IgG-RF 滴度与疾病活动度具有相关性,提示 IgG-RF 水平可用于 AAV 疾病的活动度评估。

关键词:抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎;类风湿因子;C 反应蛋白;疾病活动度

中图分类号:R543;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)04-055-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.014

Serum Level of RF in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis and Its Correlation with BVAS2003

YIN Bo-tao^{1a}, SU Bin-tao², YUE Yan-ling^{1b} (1a. Department of Clinical Laboratory, 1b. Department of Respiratory, the Affiliated Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China)

Abstract: Objective To detect the serum level of rheumatoid factor (RF) in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) and discuss the correlation with 2003 Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS2003). **Methods** From March 2017 to September 2017, 76 cases of AAV diagnosed in the Affiliated Tongji Medical Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology. All subjects were collected for venous blood on fasting. Enzyme linked immunosorbent assays were used to measure the level of RFs. C-reactive protein (CRP) was analyzed by immunoturbidimetric assays. BVAS2003 was used to evaluate the activity of AAV patients. **Results** There are about 36.8% of AAV patients with IgG-RF positive, and the level of CRP was higher in the RF-positive patients compared to the RF-negative subset ($P < 0.05$). In addition, IgG-RF titers were significantly correlated with the BVAS2003 ($r = 0.26, P < 0.05$). **Conclusion** In patients with AAV, IgG-RF titers were significantly correlated with disease active, which indicated IgG-RF may be function as a potential disease activity index of AAV.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; rheumatoid factor; C-reactive protein; disease activity

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis, AAV)是一组累及中小血管的系统性血管炎,同时血清中还存在抗中性粒细胞胞浆抗体物质,可分为肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)及嗜酸性粒细胞肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)^[1,2]。欧洲一项研究提示,5 年

生存率 GPA 为 74%~91%, MPA 为 45%~76%, 而 EGPA 为 60%~97%, 因此临床医生在选择治疗方案时需考虑疾病的活动度,以达到疾病的缓解^[3]。2003 版伯明翰血管炎活动性评分(Birmingham Vasculitis Activity Score 2003, BVAS2003)是 AAV 活动度评价比较可靠的评分量表^[4],但这一评分系统在 AAV 患者预后价值判读上存在争议,同时由于评分系统操作复杂,临床医生在实际应用中存在一定困难。近来研究发现,血清中 C 反应

* 基金项目:武汉市卫生计生委科研资助项目(NO. WX16D32)。

作者简介:殷波涛(1968—),男,学士,副主任技师,研究方向:临床免疫, E-mail: 813713911@qq.com。

通讯作者:岳艳玲(1968—),女,学士,副主任护师,研究方向:呼吸内科,浅表血管炎、血栓发生发展及护理, E-mail: 2279121093@qq.com。

蛋白(c-reactive protein, CRP)、补体以及单核细胞趋化因子浓度均与疾病活动度密切相关,联合生物学标志物对 AAV 活动度评估可能具有更大应用价值^[5]。类风湿因子(rheumatoid factor, RF)是一种针对三级结构发生改变的免疫球蛋白 G 的 Fc 片段的自身抗体,70 年前在类风湿性关节炎患者体内首次被检测出来,其浓度与疾病预后相关,在其他自身免疫性疾病中也可检测到 RF^[6]。然而在这些疾病中 RF 临床意义并不明确。因此,我们试图探索 RF 在 AAV 中的应用价值,为生物学标志物联合评估提供更多基础数据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择收治于华中科技大学同济医学院附属同济医院 2017 年 3~9 月确诊的 AAV 患者 76 例,男性 33 例,女性 43 例,中位年龄 55(39~70)岁。所有 AAV 患者的诊断均参考 Chapel Hill 诊断标准^[1]。同时收集患者详细临床资料,进行 BVAS2003 评分。

1.2 试剂和仪器 ELISA 试剂盒(德国欧盟),酶标仪(美国 Thermo),BN II 全自动免疫比浊法分析仪(德国西门子)。

1.3 方法 所有研究对象均于清晨抽取空腹静脉血,离心后提取血清并保存于-80℃备用。采用酶联免疫吸附试验测定 IgM-RF, IgG-RF, IgA-RF, 抗髓过氧化物酶(MPO)抗体以及抗 PR3 抗体的表达水平。采用免疫比浊法测定 CRP 的浓度。

1.4 统计学分析 用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,各临床特征频率间的比较采用卡方检验、连续性校正卡方检验或 Fisher 精确检验,呈正态分布两组定量资料间比较采用 *t* 检验,非正态分布两组定量资料间比较采用秩和检验, Spearman 相关分析判定 IgG-RF 浓度与 BVAS2003 的相关性, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析 见表 1。AAV 患者大多存在多器官受累,其中最常见的受累器官为肾脏 58 例(76%),肺部 43 例(57%),此外,AAV 患者还存在肠道、关节、耳鼻喉、神经系统、心血管系统以及皮肤等多部位的受累。根据 BVAS2003 评分,有 27 例 AAV 患者处于活动期(BVAS2003 评分>15 分),49 例处于缓解期(BVAS2003 评分≤15 分)。

表 1 IgG-RF(+) AAV 患者和 IgG-RF(-) AAV 患者的临床特征分析

| 项 目 | IgG-RF(+) AAV (n=28) | IgG-RF(-) AAV (n=48) | 统计量值 | P |
|----------------|----------------------|----------------------|------------------|-------|
| 年龄(岁) | 56(21~68) | 55(37~71) | $Z=-0.803$ | 0.422 |
| (男/女) | 13/15 | 20/28 | $\chi^2=0.16$ | 0.686 |
| MPO-ANCA[%(%)] | 20(71.4) | 33(68.8) | $\chi^2=0.06$ | 0.806 |
| PR3-ANCA[%(%)] | 14(50.0) | 14(29.2) | $\chi^2=3.30$ | 0.069 |
| BVAS2003 | 15(12.25~18) | 12(6.5~18) | $Z=-2.02$ | 0.043 |
| 临床表现 | | | | |
| 系统性表现[%(%)] | 16(57.1) | 17(35.4) | $\chi^2=3.40$ | 0.065 |
| 耳鼻喉[%(%)] | 4(14.3) | 8(16.7) | 校正 $\chi^2=0.00$ | 1.000 |
| 腹部[%(%)] | 3(10.7) | 1(2.1) | 校正 $\chi^2=1.11$ | 0.274 |
| 皮肤[%(%)] | 2(7.1) | 3(6.3) | 校正 $\chi^2=0.00$ | 1.000 |
| 胸部[%(%)] | 24(85.7) | 19(39.6) | $\chi^2=15.32$ | 0.000 |
| 肾脏[%(%)] | 23(82.1) | 36(75.0) | $\chi^2=0.52$ | 0.471 |
| 粘膜/眼[%(%)] | 1(3.6) | 1(2.1) | - | 1.000 |
| 心血管[%(%)] | 6(21.4) | 4(8.3) | 校正 $\chi^2=1.63$ | 0.201 |
| 关节炎[%(%)] | 1(3.6) | 2(4.2) | 校正 $\chi^2=0.00$ | 1.000 |
| C反应蛋白(mg/L) | 63.05±58.13 | 35.51±55.66 | $t=2.05$ | 0.044 |

注: *Z* 值为非参数检验统计量, χ^2 为卡方检验统计量,校正 χ^2 为连续性校正卡方检验统计量, - 处采用的是 Fisher 精确检验, *t* 值为独立样本 *t* 检验统计量。

2.2 AAV 中三种 RF 亚型阳性率的比较 AAV 患者中, IgG-RF 阳性率为 36.8%(28/76), IgM-RF 阳性率为 19.7%(15/76), IgA-RF 阳性率为 14.5%(11/76), IgA-RF 和 IgG-RF 同时阳性的患者比率为 14.5%, IgM-RF 和 IgG-RF 同时阳性的患者比率为 19.7%, 三种 RF 均阳性的比率为 7.9%。

2.3 IgG-RF 阳性和 IgG-RF 阴性的 AAV 患者临床特征分析 将 AAV 患者分为 IgG-RF 阳性组和 IgG-RF 阴性组, 并比较两组患者的临床特征和实验室指标, 见表 1。两组在年龄、性别构成比及抗中性粒细胞胞浆抗体(Antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)阳性率上差异无统计学意义(*P* > 0.05), 但 IgG-RF 患者 BVAS2003 分值显著高

于阴性患者($P<0.05$),且 IgG-RF 阳性患者 CRP 浓度高于阴性患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。此外,两组在胸部受累的频数上差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 IgG-RF 浓度与 BVAS2003 分值的相关分析

经 Spearman 相关分析发现, IgG-RF 阳性的 AAV 患者血清中 RF 浓度与 BVAS2003 分值间具有统计学相关性($r=0.26, P<0.05$)。

3 讨论 AAV 中可出现肌肉骨骼症状,大部分患者仅表现为关节疼痛和肌肉疼痛,其中有 28% 的患者会出现关节炎,但和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)不同,AAV 的关节炎一般无骨质破坏和畸形^[7]。对于 AAV 和 RA 间的关系,在 37%~50% 的 AAV 患者血清中可检测到 RF,但其抗 CCP 抗体的阳性率并不高。尽管 RA 患者很少会发现 AAV 相关临床表现和实验室指征,但 Draibe 等^[8]人却发现 AAV 和 RA 重叠综合征的存在。在我们的研究中,76 例 AAV 患者仅 3 例有关节炎,因此重叠综合征病例干扰较小。RF 是一种抗自身 IgG 分子 Fc 片段的抗体,一般认为低亲和力的 IgM-RF 由 CD5⁺ B 细胞分化后分泌,且无需 T 细胞的辅助;而高亲和力的 IgG-RF 和 IgA-RF 则可能由 CD5⁻ B 细胞分化后分泌。4% 健康人群以及部分感染性疾病患者体内 RF 为阳性,这种 RF 主要以 IgM 为主,主要功能为清除循环免疫复合物,同时 RF-B 细胞还可作为抗原提呈细胞促进宿主的防御反应。而慢性疾病患者体内,主要以高亲和力 RF 升高为主,由于淋巴细胞产生过多的自身抗体,导致抗原抗体循环免疫复合物的沉积,并导致血管炎症反应发生。在舍格伦综合征、RF 以及冷球蛋白血症患者体内均可观察到病理性 RF 的产生^[6]。但在 AAV 中,RF 的阳性率如何,研究少有报道。我们研究中发现,76 例 AAV 患者中 IgG-RF 阳性率高达 36.8%,且 IgG-RF 阳性 AAV 患者的 BVAS2003 分值显著高于 IgG-RF 阴性患者,这和 Watanabe^[9]的研究相类似,但不同的是其在研究中检测的为 IgM-RF,而我们研究中同时检测了 RF 的三种亚型,因此更具研究价值。

本研究还发现, IgG-RF 阳性 AAV 患者的实验室炎症指标(C 反应蛋白)显著高于 IgG-RF 阴性患者,说明 IgG-RF 在反应疾病的炎症程度上具有一定的优越性,且 AAV 患者的 IgG-RF 的滴度和 BVAS2003 分值间具有明显的统计学相关性,说明 IgG-RF 在反应 AAV 疾病活动度上具有一定的临床应用价值。同时,我们研究还发现 IgG-RF 阳性患者呈现出更多胸部受累的临床表现,可能提

示 RF 在伴随有肺间质纤维化的 AAV 的发病机制中发挥了重要作用,在我们之前的研究中发现伴肺纤维化的 AAV 患者中的 MPO 值可反映血栓形成的风险^[10],提示 RF 在 AAV 中可能也具有相似作用,还需要更多研究来加以证实。

本研究初步探讨了 RF 在 AAV 患者中的表达及临床意义,为多种生物学标志物的联合评估提供了一定的基础数据,后续还需要更多样本进一步来证明 RF 在 AAV 诊断和活动性评估中的价值,但对于疾病的疗效和预后的评估是否具有重要的价值,则需要更多临床研究来加以证明。

参考文献:

- [1] Berden A, Göceroğlu A, Jayne D, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis[J]. BMJ, 2012, 344(2): 321-346.
- [2] 朱 烨, 屠小卿. 抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 的研究现状[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(2): 31-32.
Zhu Y, Tu XQ. Research status of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) [J]. J Mod Lab Med, 2008, 23(2): 31-32.
- [3] Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(7): 1004-1010.
- [4] 武琳琳, 帅宗文, 胡子盈, 等. 髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎活动期血清标志物的研究[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(4): 406-410.
Wu LL, Shuai ZW, Hu ZY, et al. Investigation on the serum marker of MPO-ANCA associated vasculitis in active phase[J]. J Med Postgrad, 2015, 28(4): 406-410.
- [5] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gründlinger G, et al. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(6): 930-936.
- [6] Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications[J]. Dis Markers, 2013, 35(6): 727-734.
- [7] 栗占国, 唐福林. 凯利风湿病学(译)[M]. 8 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 1515-1565.
Li ZG, Tang FL. Kelly's rheumatology textbook translate[M]. 8th Ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2013: 1515-1565.
- [8] Draibe J, Salama AD. Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome[J]. Springerplus, 2015, 4(1): 50.
- [9] Watanabe S, Gono T, Nishina K, et al. Rheumatoid factor is correlated with disease activity and inflam-

matory markers in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. BMC Immunol, 2017, 18(1):53.

- [10] 殷波涛,苏斌涛,岳艳玲.伴肺纤维化的MPO阳性ANCA相关性血管炎的临床研究[J].华中科技大学学报(医学版),2017,46(6):680-682,691.

Yin BT, Su BT, Yue YL. Experiment analysis of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis combined with pulmonary fibrosis[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2017, 46(6):680-682,691.

收稿日期:2018-05-29

修回日期:2018-06-07

(上接54页)

3.6 本法的改进是为了更好地用于临床的快速诊断,加之本法的准确与灵敏,并能对临床对上述几种疾病提供新的实验诊断数据,所以在基层医院应用是值得推广的。

参考文献:

- [1] 张秀明.中间片段心房利钠肽研究现状及应用前景[J].中华检验医学杂志,2014,37(7):501-504.
Zhang XM. Clinical significance and application of midregional pro-atrial natriuretic peptide[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(7):501-504.
- [2] 赵水平,胡大一.心血管病诊疗指南解读[M].3版.北京:人民卫生出版社,2009:48-247.
Zhao SP, Hu DY. Guide answer: diagnosis and treatment cardiovascular diseases[M]. 3th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 48-247.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
Chinese Thoracic Society. Guidelines for diagnosis and treatment of community acquired pneumonia in adult Chinese (version 2016)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4):253-279.
- [4] 丁春梅,胡志德,刘晓斐,等. MR-pro ANP:一种新型心力衰竭诊断标志物[J].现代检验医学杂志,2015,30(5):99-101.
Ding CM, Hu ZD, Liu XF, et al. MR-pro ANP: A novel diagnostic marker for heart failure[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(5):99-101.
- [5] 邓维斌,周玉敏,刘进,等. SPSS 23 统计分析实用教程[M].2版.北京:电子工业出版社,2018:179-305.
Deng WB, Zhou YM, Liu J, et al. SPSS 23 statistical analysis practical course[M]. 2th Edition. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2018: 179-305.
- [6] 孙振球,徐勇勇.医学统计学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2014:568-599.
Sun ZQ, Xu YY. Medical statistics[M]. 4th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 568-599.
- [7] 张秀明,黄宪章,曾方银,等.临床生化检验诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2012:560-584.

Zhang XM, Huang XZ, Zeng FY, et al. Clinical biochemistry test diagnostics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012:560-584.

- [8] Khaleghi M, Saleem U, Morgenthaler NG, et al. Plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide is associated with blood pressure indices and hypertension severity in adults with hypertension[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(4):425-431.
- [9] O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5):e002586.
- [10] Han ZJ, Wu XD, Cheng JJ, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion: a systematic review and updated Meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0134376.
- [11] Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, et al. Sensitivity and specificity of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, midregional proatrial natriuretic peptide and midregional proadrenomedullin for distinguishing etiology and to assess severity in community-acquired pneumonia[J]. PLoS One, 2016, 11(11):e0163262.
- [12] von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a subanalysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6):901-905.
- [13] Darche FF, Baumgärtner C, Biener M, et al. Comparative accuracy of NT-pro BNP and MR-pro ANP for the diagnosis of acute heart failure in dyspnoeic patients[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(3):232-240.
- [14] Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, et al. Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD study[J]. Kidney Int, 2009, 75(4):408-414.
- [15] Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-pro ANP) and the assessment of volaemic status and differential diagnosis of profound hyponatraemia[J]. J Intern Med, 2015, 278(1):29-37.

收稿日期:2018-05-12

修回日期:2018-07-05