

类风湿关节炎患者血清 IL-27 水平 及外周血 PLR 检测与疾病活动度的相关性研究*

赵 芬^{1,2}, 张爱萍¹, 赵楠楠¹, 栾希英¹ (1. 滨州医学院免疫学教研室, 山东烟台 264003;
2. 烟台市福山区人民医院检验科, 山东烟台 265500)

摘要:目的 分析活动期类风湿关节炎(RA)患者血清白介素-27(IL-27)水平及外周血血小板/淋巴细胞比率(PLR)与疾病活动度的相关性,探讨 IL-27 与 PLR 在 RA 病情活动度评估中的价值。方法 收集 2017 年 10 月~2018 年 10 月风湿免疫科确诊的 96 例活动期 RA 患者,依据 DAS28 评分分为高度活动组 32 例、中度活动组 34 例、轻度活动组 30 例,同期选择在该院体检的健康者 30 例作为对照组,两组都采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 IL-27 水平,免疫比浊法检测 RA 患者类风湿因子(RF)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),化学发光法检测 RA 患者抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体,魏氏法检测 RA 患者红细胞沉降率(ESR),分析 RA 患者血细胞检测并计算 PLR。结果 RA 患者血清 IL-27 水平,PLR 值(17.74 ± 8.58 pg/ml, 165.50 ± 39.26)显著高于对照组(5.70 ± 1.43 pg/ml, 101.49 ± 18.80),差异有统计学意义($t=9.802 \sim 10.665$, 均 $P < 0.01$),且活动度越高,IL-27,PLR 水平越高($P < 0.05$)。活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 值均与 ESR,hs-CRP 呈显著正相关($r^2=0.220 \sim 0.522$, 均 $P < 0.01$)。RA 患者血清 IL-27 水平与 PLR 呈显著正相关($r^2=0.208$, $P=0.000$)。结论 RA 患者血清 IL-27 水平与 PLR 联合检测对 RA 病情活动度评估具有潜在价值。

关键词:类风湿关节炎;白介素-27 水平;血小板/淋巴细胞比率;疾病活动度

中图分类号:R593.22;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)01-034-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.009

Correlation Analysis between Serum IL-27 Levels and Peripheral Blood PLR Detection and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients

ZHAO Fen^{1,2}, ZHANG Ai-ping¹, ZHAO Nan-nan¹, LUAN Xi-ying¹ (1. Department of Immunology,
Binzhou Medical College, Shandong Yantai 264003, China; 2. Department of Laboratory
Medicine, Yantai Fushan District People's Hospital, Shandong Yantai 265500, China)

Abstract: Objective To explore the value of IL-27 and platelet/lymphocyte ratio (PLR) in the evaluation of RA activity by analyzing the correlation between serum interleukin-27 (IL-27) levels and peripheral blood platelet/lymphocyte ratio (PLR) and disease activity in rheumatoid arthritis (RA) patients at active stages. **Methods** Collected 96 patients with active RA diagnosed by rheumatic immunology department from October 2017 to October 2018. According to DAS28 score, they were divided into 32 highly active group, 34 moderate active group and 30 mildly active group. In the same period, 30 healthy patients who underwent physical examination in the hospital were selected as the control group. Serum IL-27 levels in both groups were detected by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA). Rheumatoid factor (RF) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) were detected by immunoturbidimetric assay. Anti-cyclic citrulline peptide (CCP) antibodies were detected by chemiluminescent immunoassay. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected by Westergren method. **Results** Serum IL-27 levels and PLR value (17.74 ± 8.58 pg/ml, 165.50 ± 39.26) in RA patients were significantly higher than healthy control group (5.70 ± 1.43 pg/ml, 101.49 ± 18.80), the difference was statistically significant ($t=9.802 \sim 10.665$, $P < 0.01$), and the higher the activity level was, the higher the IL-27 levels and PLR value were ($P < 0.05$). Serum IL-27 levels and PLR were significantly positively correlated with ESR and hs-CRP ($r^2=0.220 \sim 0.522$, $P < 0.01$). Serum IL-27 levels was significantly positively correlated with PLR in RA ($r^2=0.208$, $P=0.000$). **Conclusion** The combination of serum IL-27 levels and PLR in RA patients has potential value in the evaluation of RA disease activity.

Keywords: rheumatoid arthritis; IL-27 levels; platelet/lymphocyte ratio; disease activity

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明、以关节滑膜炎为主的自身免疫性疾病,以自身抗体触发的慢性炎症为主要临床特

征^[1],会引起机体多种免疫功能的紊乱,若不及时诊断治疗,可破坏关节及其周围组织,导致关节畸形和功能减退^[2],最终可致残。准确及时地评估病

* 作者简介:赵 芬(1982—),女,硕士研究生,主管检验师,临床检验诊断医师,研究方向:免疫学,E-mail:13573535743@163.com。
通讯作者:栾希英,Tel:0535-6913669,E-mail:xiying-luan@163.com。

情能够最大限度地使患者的病程得到缓解和控制^[3]。而目前用于RA病情活动性评估的实验室指标类风湿因子(rheumatoid factors, RF)、抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体、C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等对RA病情活动性评估的灵敏度和特异度都较低,因此寻找更合适、更多与病情活动度相关的炎性指标尤为重要。本研究通过检测不同活动期RA患者血清IL-27水平及外周血PLR值,分析其与疾病活动度的相关性,继而探讨血清IL-27水平与PLR联合在RA病情活动度评估中的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 活动期RA患者96例,为烟台市福山区人民医院2017年10月~2018年10月门诊和住院患者,均符合2010年ACR/EULAR制定的RA分类标准^[4],排除其他风湿病、感染、肿瘤、心脑血管疾病等,其中男性36例,女性60例,年龄26~73岁,平均年龄 49.9 ± 11.2 岁,依据28个关节疾病活动性评分^[5](DAS28评分)将RA组分为高度活动组($DAS28 > 5.1$)32例、中度活动组($3.2 < DAS28 \leq 5.1$)34例、轻度活动组($2.6 < DAS28 \leq 3.2$)30例,患者均未经过正规治疗,采血前两周内无服用激素及免疫抑制剂治疗史。另选健康对照组30例,均为同期我院体检中心健康体检者,其中男性9例,女性21例,年龄29~72岁,平均年龄 49.3 ± 10.5 岁。对照组与患者组在性别、年龄上差异无统计学意义。

1.2 试剂和仪器 人IL-27 ELISA试剂盒购自美国Abcam公司;RT-6000酶标仪购自雷杜公司;XN1000五分类血细胞分析仪及原装配套试剂(稀释液、白细胞分类溶血素、鞘液、清洗液)购自日本希森美康公司;魏氏红细胞沉降率架及管购自东西

仪(北京)科技有限公司;Abbott C16000全自动生化分析仪、Abbott i2000全自动免疫分析仪及RF、抗CCP抗体、hs-CRP原装试剂购自美国雅培公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:采集所有受试者静脉血,2 ml置于EDTA-K₂抗凝管用于检测血细胞检测;2 ml置于枸橼酸钠抗凝管用于检测ESR;4 ml置于常规生化管,3 000 r/min离心15 min,收集血清后-80℃冷冻保存备用。

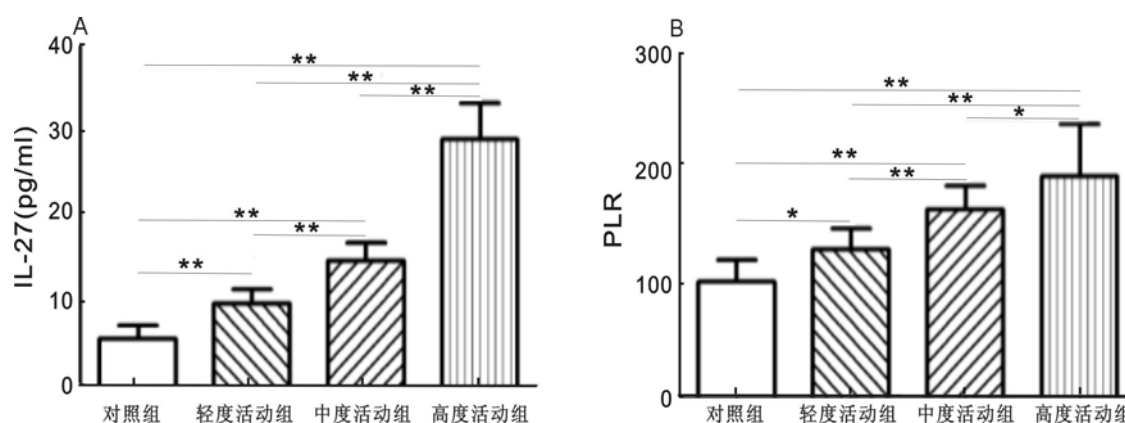
1.3.2 检测方法:采用ELISA试剂盒检测血清IL-27水平,严格按照说明书操作;Sysmex XN1000血细胞分析仪进行血细胞检测,计算PLR;魏氏法检测ESR;透射免疫比浊法检测hs-CRP和RF;化学发光法检测抗CCP抗体。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,用GraphPad Prism 5绘图。先对资料进行正态分布检验,计量资料满足正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),进一步组间两两比较以SNK- q 检验,相关性分析根据变量数据是否符合正态分布分别采用Pearson、Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 活动期RA患者与对照组血清IL-27水平、PLR值比较 活动期RA患者血清IL-27水平、PLR值(17.74 ± 8.58 pg/ml, 165.50 ± 39.26)明显高于对照组(5.70 ± 1.43 pg/ml, 101.49 ± 18.80),差异有统计学意义($t = 10.665, 9.802$, 均 $P = 0.000$)。

2.2 活动期RA患者活动度越高,血清IL-27水平、PLR值越高 见图1。



A:不同活动组IL-27水平;B:不同活动组PLR水平。

图1 不同活动组RA患者血清IL-27,PLR水平(* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$)

分析发现,高度活动组血清 IL-27 水平、PLR 值明显高于中度活动组及轻度活动组($P<0.05$),中度活动组 IL-27 水平、PLR 值明显高于轻度活动组($P<0.05$)。

2.3 活动期 RA 患者血清 IL-27 水平和 PLR 值的相关性分析 采用 Pearson 相关性分析发现,活动期 RA 患者血清 IL-27 水平与 PLR 值呈显著正相关($r^2=0.2088$, $P=0.0001$)。

2.4 活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 值与 ESR,hs-CRP,RF,CCP 相关性分析 见表1。采用 Spearman 相关性分析发现,活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 值均与 ESR,hs-CRP 显著正相关,与 RF,CCP 无明显相关性。

表1 活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 值与 ESR,hs-CRP,RF,CCP 相关性分析

项 目	IL-27 水平(pg/ml)		PLR	
	r^2	P	r^2	P
ESR(mm/h)	0.4883	0.0001	0.1574	0.0001
CRP(mg/L)	0.5225	0.0001	0.2200	0.0001
RF(U/L)	0.0091	0.3506	0.0003	0.6064
Anti-CCP(IU/ml)	0.0002	0.6786	0.0007	0.7916

3 讨论 RA 作为一种慢性、破坏性、累及多关节滑膜炎的自身免疫性疾病,其主要表现为关节的病变,以及血管翳的形成、皮下结节、神经性病变和肢体肿胀僵硬等^[6]。RA 多见于女性,男女比例约为 1:3,30~50 岁为发病高峰,我国 RA 患病率为 0.33% 左右^[7],是发病率最高的风湿免疫性疾病,若不及时治疗,最终将导致关节功能障碍甚至残疾,因此对 RA 的早期诊断和病情评估尤为重要。目前,常用于 RA 诊断的检验指标中唯一对 RA 灵敏度高的 RF 特异度却不高,特异度高的抗 CCP 抗体对病情检测的灵敏度又偏低,为更好反映病情,2010 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology,ACR)和欧洲抗风湿联盟(European League Against Rheumatism,EULAR)制定的 RA 新诊断标准中引入了 CRP 和 ESR 两种非特异性炎症指标来评估 RA 病情活动性,但这两种炎症指标不但能在 RA 患者中检测出来,也能在其他自身免疫性疾病患者中检测出来,并不能准确地反映 RA 患者的病情,因此,寻找更合适的评估指标尤为重要。

IL-27 是 Pflanz 在 2002 年发现的细胞因子,属于 IL-12 家族^[8],由 p28,EBI3(EB 病毒诱导基因 3)组成的二聚体,最初主要由抗原递呈细胞(antigen presenting cell,APC);树突状细胞、巨噬

细胞、单核细胞等分泌,与众多自身免疫病的发生发展有关。近年来 IL-27 与 RA 的研究陆续增多,包括动物实验和临床试验,但关于 IL-27 在 RA 中表达的报道结果不尽统一。在 RA 的胶原诱导性动物模型关节炎(CIA)中,局部 IL-27 的表达既能降低滑膜厚度又可延缓软骨的破坏^[9]。而临床实验表明 IL-27 可通过介导未成熟的 T 细胞向 Th1 细胞分化,产生 Th1 型反应并促进 IFN- γ 的产生从而加重 RA 炎症反应。赖晓霏等^[10]的实验提示 IL-27 可能与 RA 病情变化有关。但不同活动期 RA 患者 IL-27 水平与疾病活动度的关系尚未见报道。

PLR 是一种简单易得、又同时把炎症、免疫及凝血途径涵盖在内的综合指标。近年来 PLR 被认为是一种全新的反映全身炎症的生物标志物。目前已有研究报道 PLR 可能与 RA 慢性炎症状态相关^[11]。Wang 等^[12,13]证实,PLR 作为一种简单、全面的炎症指标,可在肿瘤治疗前有效预测肿瘤化疗疗效,且能够反映肿瘤患者或慢性炎症患者体内的炎症状态。Salman 等^[14]研究表明,PLR 与中性粒细胞/淋巴细胞比率联合可判断溃疡性结肠炎病情活动度。

本研究检测了不同活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 值,发现和对照组相比,活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 值均显著升高,表明 IL-27,PLR 可能与 RA 活动度相关。分析不同活动期 RA 患者 IL-27 水平、PLR 值发现,活动度越高,血清 IL-27 水平、PLR 值越高,提示 IL-27,PLR 可能在 RA 病情加重过程中起作用。该研究进一步分析发现活动期 RA 患者血清 IL-27 水平与 PLR 呈显著正相关,且血清 IL-27 水平、PLR 均与疾病活动度指标 ESR,hs-CRP 呈显著正相关,这可提示二者联合对 RA 病情活动性评估具有潜在价值。

舒铭等^[15]报道抗 CCP 抗体与 RA 的病情严重程度具有明显相关性,但本研究中 RA 血清 IL-27 水平、PLR 与抗 CCP 抗体均无明显相关性,考虑可能与本研究纳入的患者例数较少,研究的样本量偏少,造成了误差,需要加大样本量进一步证实。

综上所述,本研究分析了活动期 RA 患者血清 IL-27 水平、PLR 与类风湿关节炎疾病活动度指标的关系,证明有显著相关性,初步提示二者检测联合可能会成为评估 RA 病情活动度的更合适指标。但由于本研究样本量偏少,存在一些局限性,故有待更多的临床试验进一步探究。

参考文献:

- [1] BRANIMIR A,MICROSLAV M,Pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Reumatizam, 2014, 61(2): 19-

- 23.
- [2] 陈琳,李慧颖,姜国平,等.彩色多普勒超声和抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿关节炎病情评估中的应用价值[J].中国医药,2015,10(9):1333-1335.
- CHEN Lin, LI Huiying, JIANG Guoping, et al. Value of ultrasonography and anti-cyclic citrullinated peptide antibody for evaluating activity of rheumatoid arthritis[J]. China Medicine, 2015, 10(9): 1333-1335.
- [3] 邹映东,王玉明.类风湿关节炎实验室诊断的研究进展[J].国际检验医学杂志,2016,37(4):516-518.
- ZOU Yingdong, WANG Yuming. Research progress in laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(4): 516-518.
- [4] MUELLER R B, SCHIFF M, KAEGI T, et al. The new 2010 ACR/EULAR criteria as predictor of clinical and radiographic response in patients with early arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(1): 51-59.
- [5] 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.
- Chinese Rheumatology Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(4): 265-270.
- [6] 李瑞昌,李娟.正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(11):1-4.
- LI Ruichang, LI Juan. System review of Zhengqing fengtongning and methotrexate on treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(11): 1-4.
- [7] 沈小辉,喻伟,杨菲.类风湿关节炎患者滑膜抗环瓜氨酸肽表位表达与肽酰基精氨酸脱亚氨酶4基因的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):26-29.
- SHEN Xiaohui, YU Wei, YANG Fei. Relation analysis of synovial anti-citrullinated epitope peptide expression and peptidyl arginine deiminase 4 gene in the rheumatoid arthritis patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 26-29.
- [8] VIGNALI D A, KUCHROO V K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers[J]. Nature Immunology, 2012, 13(8): 722-728.
- [9] PICKENS S R, CHAMBERLAIN N D, VOLIN M V, et al. Local expression of interleukin-27 ameliorates collagen-induced arthritis[J]. Arthritis and Rheumatism, 2011, 63(8): 2289-2298.
- [10] 赖晓霏,张莉萍.类风湿关节炎患者血清中IL-27、炎症指标和疾病活动度的相关性分析[J].免疫学杂志,2014,30(6):536-538.
- LAI Xiaofei, ZHANG Liping. Correlative analysis of serum IL-27 with inflammatory markers and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Immunology Journal, 2014, 30(6): 536-538.
- [11] 朱波,朱丽华,巴荣,等.类风湿关节炎患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比率、血小板/淋巴细胞比率和红细胞体积分布宽度与病情活动的相关性分析[J].中华风湿病学杂志,2016,20(12):832-835.
- ZHU Bo, ZHU Lihua, BA Rong, et al. Correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width with disease activity of rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2016, 20(12): 832-835.
- [12] WANG Fen, LIU Zeyi, XIA Youyou, et al. Changes in neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios after chemotherapy correlate with chemotherapy response and prediction of prognosis in patients with unresectable gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 10(6): 3411-3418.
- [13] 徐阳,朱晓,姜加陶.红细胞分布宽度在肺癌转移中的应用价值[J].中华检验医学杂志,2014,37(6):444-446.
- XU Yang-biao, ZHU Xiao, LOU Jia-tao. Clinical application of whole blood red cell distribution width in lung cancer metastasis[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2014, 37(6): 444-446.
- [14] SALMAN T, KAZAZ SN, VAROL U, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for patients with neuroendocrine tumors: an izmir oncology group study[J]. Chemotherapy, 2016, 61(6): 281-286.
- [15] 舒铭,陈秋莹,王燕. IgA-RF, IgG-RF, 抗-CCP 检测与 IgM-RF 阴性类风湿性关节炎患者疾病活动性的关系[J].国际检验医学杂志,2015,30(20):3056-3057.
- SHU Ming, CHEN Qiuying, WANG Yan. Relationship between IgA-RF, IgG-RF, anti-ccp detection and disease activity of IgM-RF negative rheumatoid arthritis patients[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 30(20): 3056-3057.