

类风湿关节炎患者血清淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白水平与疾病活动度的关系*

焦荣红^{1a}, 沈海涛², 王淑芬^{1a}, 房 华^{1a}, 陈奕吉^{1a}, 陈蕊华^{1b} (1. 上海市浦东新区人民医院 a. 检验科;
b. 内分泌科, 上海 201299; 2. 上海中医药大学附属第七人民医院检验科, 上海 200137)

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)和 C 反应蛋白(CRP)与疾病活动度的相关性。方法 检测 210 例 RA 患者(RA 组)、100 健康体检者(对照组)的 SAA, CRP 及红细胞沉降率(ESR)等实验室指标, 根据疾病活动指数(DAS 28)将 RA 组分为活动期(97 例, DAS 28 \geq 2.6 分)和缓解期(113 例, DAS 28<2.6 分), 根据影像学结果分为骨损伤 88 例和无骨损伤 122 例。比较不同病情活动度患者 SAA 和 CRP 水平变化, 及 SAA, CRP 与 DAS 28 的相关性。**结果** 缓解期 RA 组血清 SAA 水平($136.07 \pm 22.14 \mu\text{g/L}$)显著高于对照组($108.54 \pm 13.28 \mu\text{g/L}$), 差异有统计学意义($t=10.75, P<0.05$), 而两组 CRP 水平($4.63 \pm 2.16 \text{ mg/L}$ vs $4.16 \pm 1.28 \text{ mg/L}$)比较, 差异无统计学意义($t=0.78, P>0.05$)。活动期 RA 组血清 SAA($611.46 \pm 62.77 \mu\text{g/L}$), CRP($34.63 \pm 4.88 \text{ mg/L}$)显著高于对照组和缓解期 RA 组, 差异有统计学意义($t=69.65, 55.13, P<0.05$)。骨损伤患者血清 SAA($587.23 \pm 60.36 \mu\text{g/L}$ vs $147.55 \pm 13.18 \mu\text{g/L}$), CRP($30.48 \pm 4.27 \text{ mg/L}$ vs $4.85 \pm 1.38 \text{ mg/L}$)较无骨损伤患者明显升高, 差异有统计学意义($t=67.15, 50.27, P<0.05$)。缓解期患者 DAS 28 评分与 SAA 呈显著正相关($r=0.372, P<0.05$), 而与 CRP 无显著相关性($r=0.289, P>0.05$)。活动期患者 DAS28 评分与 SAA, CRP 均呈显著正相关($r=0.414, 0.342$, 均 $P<0.05$)。RA 患者血清 SAA 与 CRP 呈显著正相关($r=0.428, P<0.05$)。**结论** SAA 在 RA 患者中明显升高, 与 CRP, DAS28 评分相关性好, SAA 联合 CRP 可作为疾病活动状态的敏感指标。

关键词: 血清淀粉样蛋白 A; C 反应蛋白; 类风湿关节炎; 疾病活动度; 相关性

中图分类号: R593.22; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)01-055-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.014

Relationship between Serum Amyloid A and C-reactive Protein in Patients with Rheumatoid Arthritis and Activity of Disease

JIAO Rong-hong^{1a}, SHEN Hai-tao², WANG Shu-fen^{1a}, FANG Hua^{1a}, CHEN Yi-ji^{1a},
CHEN Rui-hua^{1b} (1a. Department of Clinical Laboratory;

1b. Department of Endocrinology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai
201299, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Seventh People's Hospital of
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation of serum amyloid A(SAA) and C-reactive protein(CRP) and activity of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Laboratory indexes such as SAA, CRP and blood sedimentation (ESR) were detected in 210 patients with RA (RA group), 100 healthy physical examination (control group). According to the disease activity index (DAS 28), RA group was divided into active period ($n=97$, DAS 28 \geq 2.6) and remission period ($n=113$, DAS 28<2.6). According to the imaging results, RA group was divided into patients with bone erosion ($n=88$) and patients without bone erosion ($n=122$). The changes of SAA and CRP levels in patients with different disease activity and the correlation between SAA and CRP and DAS 28 were compared. **Results** The level of SAA($136.07 \pm 22.14 \mu\text{g/L}$) in RA group was significantly higher than that in control group ($108.54 \pm 13.28 \mu\text{g/L}$) ($t=10.75, P<0.05$) respectively, while CRP level ($4.63 \pm 2.16 \text{ mg/L}$ vs $4.16 \pm 1.28 \text{ mg/L}$) was not statistically significant between two groups ($t=0.78, P>0.05$) respectively. The levels of SAA ($611.46 \pm 62.77 \mu\text{g/L}$) and CRP ($34.63 \pm 4.88 \text{ mg/L}$) in active RA group were significantly higher than those in control group and remission RA group ($t=69.65, 55.13, P<0.05$) respectively. The levels of SAA and CRP were significantly higher in patients with bone injury ($587.23 \pm 60.36 \mu\text{g/L}$, $30.48 \pm 4.27 \text{ mg/L}$) than those with out bone injury ($147.55 \pm 13.18 \mu\text{g/L}$, $4.85 \pm 1.38 \text{ mg/L}$) ($P<0.05$) respectively. The DAS28 score in remission patients showed a significant positive correlation with SAA ($r=0.372, P<0.05$), but no significant correlation with CRP ($r=0.289, P>0.05$). The DAS28 score of active patients was significantly positively correlated with serum SAA and CRP ($r=0.414, 0.342, P<$

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会(编号:201640207)。

作者简介:焦荣红(1980—),女,本科,主管技师,研究方向:临床免疫检测, E-mail: 582929891@qq.com。

通讯作者:陈蕊华, E-mail: mizuno@yeah.net

0.05), SAA and CRP of RA patients showed significant positive correlation ($r=0.428, P<0.05$). **Conclusion** SAA is significantly increased in RA patients, and correlated well with CRP and DAS 28 scores. SAA combined with CRP could be used as a sensitive indicator of disease activity status.

Keywords: serum amyloid A; C-reactive protein; rheumatoid arthritis; disease activity; relationship

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及周围关节为主的自身免疫性疾病,呈进行性、侵袭性进展,以手腕、膝、踝等关节最为常见,患病率约为0.8%~1.5%,晚期可引起关节畸形,活动受限,致残率高^[1-2]。临床缓解、降低疾病活动度是RA主要的治疗目标,故定期监测和评估RA病情对于治疗方案的选择、疗效及预后的评估具有重要意义。近年来,随着检验技术和设备的不断改进,急性时相反应蛋白检测愈发引起临床重视。有研究表明当机体受到炎症刺激后,血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)可短时间内升高到基础水平的1 000倍,是一种急性期反应较为敏感的炎症标志物^[3-4],但其对RA患者的病情关系研究仍缺乏足够的证据。本研究通过检测RA患者SAA和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的表达情况,并分析其与关节活动度的关系,旨在探讨SAA, CRP作为RA关节活动度的价值,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2015年1月~2017年12月期间上海市浦东新区人民医院收治RA患者(RA组),共210例。入组标准:①均符合中华医学会风湿病学分会制定的《类风湿关节炎诊断及治疗指南》的诊断及分级标准^[5],并经临床、实验室及影像学检查确诊;②年龄60岁以上,近3个月未服用糖皮质激素;③排除类风湿关节炎、膝关节肿瘤、关节严重畸形及心肝肾功能障碍者。其中男性109例,女性101例;年龄49~68(58.2 ± 4.6)岁;病程3~21(7.3 ± 2.9)年;根据疾病活动指数(disease activity score 28, DAS 28)将RA分为活动期117例(DAS ≥ 2.6 分),缓解期93例(DAS < 2.6)。根据影像学结果RA患者分为骨损伤122例,无骨损伤88例。另外,选择同期本院正常健康体检者100例(对照组),男性52例,女性48例,年龄50~70岁,平均年龄 57.6 ± 4.7 岁。两组在性别、年龄等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测:抽取静脉血3 ml,装入含二胺四乙酸二钾的抗凝管中, -70°C 低温保存, 3 000 r/min 高速离心 10~15 min 后分离血清待检。对照组在体检时采用相同方法抽血。用 Bechmark 酶标仪及其试剂盒(美国 Bio-red 公司),采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)检测 SAA、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平;利用 BNII 特种蛋白分析仪及其配套试剂(德国 Siemens 公司),采用免疫散射比浊法测定 CRP。

1.2.2 DAS 28 测定:检查 RA 患者双侧掌指关节、近端指间关节、肘关节、腕关节、肩关节、膝关节中肿胀关节数(swollen joint count, SJC)及压痛关节数(tender joint count, TJC),并记录疾病总体疼痛视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS)。DAS28 计算公式= $0.28\times\sqrt{\text{SJC}}+0.56\times\sqrt{\text{TJC}}+0.014\times(\text{VAS})+0.7\text{Ln}(\text{ESR})$ 。DAS28 分值范围为 0~10 分,评分越高表明疾病活动度越高,病情越重。其中 <2.6 分为缓解组, ≥ 2.6 分为活动组^[6]。

1.2.3 骨损伤的诊断标准:X线检查显示关节骨质疏松广泛,且破坏明显,关节面侵蚀、融合,呈多关节慢性滑膜炎,关节间隙狭窄甚至消失,关节增生、变形、脱位、强直等。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 20.0 版统计软件包。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验,相关性分析采用 Pearson 线性相关。

2 结果

2.1 不同活动度患者血清 SAA, CRP 水平比较 见表 1。方差分析显示,各组血清 SAA, CRP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。缓解期 RA 组血清 SAA 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组 CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。活动期 RA 组血清 SAA, CRP 水平显著高于对照组和缓解期 RA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 不同活动度患者血清 SAA, CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指 标	对照组($n=100$)	RA 组		F	P	缓解期 vs 对照组		活动期 vs 缓解期	
		缓解期($n=93$)	活动期($n=117$)			t	P	t	P
SAA($\mu\text{g/L}$)	108.54 ± 13.28	136.07 ± 22.14	611.46 ± 62.77	205.17	<0.001	10.75	<0.001	69.65	<0.001
CRP(mg/L)	4.16 ± 1.28	4.63 ± 2.16	34.63 ± 4.88	311.26	<0.001	0.78	0.431	55.13	<0.001

2.2 无骨损伤和骨损伤患者血清 SAA, CRP 水平比较 骨损伤患者血清 SAA, CRP 水平较无骨损伤患者 ($147.55 \pm 13.18 \mu\text{g/L}$ vs $587.23 \pm 60.36 \mu\text{g/L}$; $4.85 \pm 1.38 \text{ mg/L}$ vs $30.48 \pm 4.275 \text{ mg/L}$) 明显升高, 差异均有统计学意义 ($t=67.15, 50.27$, 均 $P<0.05$)。

2.3 RA 患者血清 SAA, CRP 与疾病活动度的相关性 Pearson 相关性分析显示, 缓解期患者 DAS28 评分与 SAA 呈显著正相关 ($r=0.372, P=0.041$), 而与 CRP 无显著相关性 ($r=0.289, P=0.071$)。活动期患者 DAS28 评分与 SAA, CRP 均呈显著正相关 ($r=0.414, 0.342, P=0.024, 0.044$)。

2.4 RA 患者血清 SAA, CRP 的相关性 Pearson 相关性分析显示, RA 患者血清 SAA 与 CRP 呈显著正相关 ($r=0.428, P=0.011$)。

3 讨论 RA 的发病机制尚不十分清楚, 但其病理改变已基本阐明, 主要表现为关节滑膜炎和滑膜血管翳的形成, 从而导致慢性关节内软骨及软骨下骨质破坏^[7]。研究报道称, RA 若未能早期合理、规范治疗, 3 年内关节受损率可达 70%^[8]。近年来, 目标治疗策略使得 RA 的治疗效果及预后得到明显改善, 故 RA 患者疾病活动度的监测尤为重要。大量研究已证实, 炎性细胞因子通过形成复杂的网络, 在 RA 的发病及发展中发挥着重要作用, 但迄今为止 RA 的诊断仍需要依靠临床症状, 缺乏特异性诊断指标^[9-10]。CRP 是判断 RA 炎症及病变活动度的常用指标, 但无法全面反映关节受累情况, 尤其是小关节受累的患者可能导致病情被低估^[11], 需综合 X 线分期等影像学手段来判定。SAA 作为一种非常敏感的急性时相反应蛋白, 由肝细胞合成, 且可通过结合 Toll 样受体、甲酰化肽样受体等多种途径参与免疫调节^[12-14], 现已广泛应用于多种感染性疾病、免疫性疾病的诊断。SAA 长期处于高水平可继发性淀粉样变并沉积于内脏器官, 其主要来源于 SAA 蛋白的降解, 是一种较为严重的慢性炎症性疾病的并发症。目前尚无有效药物可选择性抑制肝细胞合成 SAA, 早期监测及合理治疗是降低 SAA 浓度及继发性淀粉样变的唯一手段。本研究结果显示, 缓解期 RA 组血清 SAA 水平显著高于对照组 ($P<0.05$), 而 CRP 水平无明显差异 ($P>0.05$), 二者在活动期 RA 组均显著高于对照组和缓解期 ($P<0.05$), 与 Nguyen 等^[13]研究结果一致, 说明 SAA, CRP 均随着病情活动度的增加而升高, 但 SAA 的敏感度明显高于 CRP, 可能反映 RA 潜在的炎症状态。因此, 笔者建议应对 RA 患者定期进行 SAA 和 CRP 检测, 以

便早期发现指标异常并及时干预。

进一步研究发现, 骨损伤的 RA 患者血清 SAA, CRP 水平较无骨损伤患者明显升高 ($P<0.05$), 提示 SAA, CRP 与 RA 患者骨损伤存在一定相关性, 其具体机制有待进一步研究。Shen 等^[13]研究报道称, SAA 可能通过调节肿瘤坏死因子表达、增强白细胞募集、诱导血管生成以及趋化因子、基质金属蛋白酶表达等多途径参与了 RA 患者的关节破坏。DAS28 评分主要根据关节疼痛、肿胀数、以及 ESR 或 CRP 等指标统计而来, 被欧洲抗风湿联盟推荐用于监测、评估 RA 患者的疾病活动度^[16-17]。相关性分析显示, 缓解期 RA 患者 DAS28 评分与 SAA 呈显著正相关, 对于活动期患者而言, DAS28 评分与 SAA, CRP 的相关性更为凸显, 且血清 SAA 与 CRP 呈显著正相关 ($P<0.05$), 再次证实了血清 SAA, CRP 在 RA 的发生及病情进展中共同发挥着重要作用。

综上所述, SAA 在 RA 患者中明显升高, 与 CRP, DAS 28 评分相关性好, SAA 联合 CRP 可作为疾病活动状态的敏感指标, 为 RA 病情评估提供更多的实验室依据。但本次研究纳入例数仍偏少, SAA 在 RA 中的具体作用机制有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] SMOLEN J S, BREEDVELD F C, BURMESTER G R, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(1): 3-15.
- [2] SHARMA S, GHOSH S, SINGH L K, et al. Identification of autoantibodies against transthyretin for the screening and diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93905.
- [3] NI M, WEI W, WANG Y, et al. Serum levels of calreticulin in correlation with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Clin Immunol, 2013, 33(5): 947-953.
- [4] HWANG Y G, BALASUBRAMANI G K, METES L D, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(8): 108.
- [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 Association. Guide for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Journal of Rheumatology, 2010, 14(4): 265-270.
- [6] 高彦青, 周蕾, 侯候, 等. 血清钙卫蛋白与类风湿关节炎活动度相关性的临床研究[J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(3): 226-228.

GAU Yanqing, ZHOU Lei, HOU Hou, et al. Clinical

(下转 61 页)

- 学, 2017, 20(S3): 138-140.
- TANG Hanqing, WANG Youke, HUANG Yueyan, et al. Correlation between thymic stromal lymphopoietin and the severity of children's asthma[J]. Chinese General Practice, 2017, 20(S3): 138-140.
- [11] 史兆雯, 蔡朱莺, 王昌惠. 哮喘急性发作患者血清中 IL-18, IL-33 表达意义及其与肺功能的关系[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(6): 58-62.
- SHI Zhaowen, CAI Zhuying, WANG Changhui. Serum IL-18 and IL-33 levels in patients with acute asthma attack and its relationship with pulmonary function[J]. Journal of Tongji University (Medical Sciences), 2017, 38(6): 58-62.
- [12] 章哲, 张文喜, 赵蓓. 沙美特罗替卡松气雾剂对小儿哮喘发作期血清 IgE, NO 及 SOD 水平影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 61-63.
- ZHANG Zhe, ZHANG Wenxi, ZHAO Bei. Effect of salmeterol aerosol on serum IgE, NO and SOD levels in children with asthma attack[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2016, 36(3): 61-63.
- [13] 王寒梅, 孙仁山. IgE 相关变应性疾病治疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(8): 872-874.
- WANG Hanmei, SUN Renshan. Progress in the treatment of IgE related allergic diseases[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2017, 45(8): 872-874.
- [14] 廖惠贞, 刘新华, 雷子庆, 等. 过敏原 IgE 检测在儿童常见过敏性疾病诊治中的临床价值[J]. 临床医学工程, 2017, 24(7): 1031-1032.
- LIAO Huizhen, LIU Xinhua, LEI Ziqing, et al. Clinical value of allergen IgE detection in the diagnosis and treatment of common allergic diseases in children[J]. Clinical Medical Engineering, 2017, 24(7): 1031-1032.
- 收稿日期: 2018-09-17
修回日期: 2018-12-20
-
- (上接 57 页)
- study on the correlation between serum calprotectin levels and rheumatoid arthritis[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2018, 24(3): 226-228.
- [7] De SENY D, COBRAVILLE G, CHARLIER E, et al. Acute-phase serum amyloid a in osteoarthritis: regulatory mechanism and proinflammatory properties[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66769.
- [8] KISILEVSKY R, MANLEY P N. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles[J]. Amyloid, 2012, 19(1): 5-14.
- [9] 夏华军, 张颖. 红细胞分布宽度与类风湿关节炎疾病程度的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 151-153.
- XIA Huajun, ZHANG Ying. Relationship between red blood cell distribution width and severity of rheumatoid arthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 151-153.
- [10] HAMBARDZUMYAN K, BOLCE R, SAEVARSDOTTIR S, et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1102-1109.
- [11] PRATESI F, DIONI I, TOMMASI C, et al. Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7): 1414-1422.
- [12] 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): 404-408.
- MENG Haimei, WEI Wei, JIAO Yachong, et al. Serum amyloid A induces the formation of neutrophil extracellular traps via Toll like receptor 4 in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2017, 21(6): 404-408.
- [13] NGUYEN K D, MACAUBAS C, TRUONG P, et al. Serum amyloid A induces mitogenic signals in regulatory T cells via monocyte activation[J]. Mol Immunol, 2014, 59(2): 172-179.
- [14] 欧水连, 潘志锋, 徐灼均, 等. 基质金属蛋白酶-9 在类风湿性关节炎中的诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 81-83.
- OU Shuilian, PAN Zhifeng, XU Zhuojun, et al. Assessing the role of matrix metalloproteinase-9 in rheumatoid arthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 81-83.
- [15] SHEN Chen, SUN Xuguo, LIU Na, et al. Increased serum amyloid A and its association with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 1528-1534.
- [16] 沈忱, 穆云, 刘娜, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与类风湿关节炎疾病活动度的相关性研究[J]. 天津医药, 2014, 42(3): 245-247.
- SHEN Chen, MU Yun, LIU Na, et al. The correlation between serum amyloid A and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Tianjin Medical Journal, 2014, 42(3): 245-247.
- [17] CONSOLARO A, RUPERTO N, BRACCIOLINI G, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7): 1380-1383.
- 收稿日期: 2018-10-22
修回日期: 2018-11-11