

## 血清腺苷脱氨酶水平与类风湿关节炎患者疾病活动度的相关性研究

陈向波, 陈 斌, 李 涛, 史世勤 (榆林市第二医院骨一科, 陕西榆林 719000)

**摘要:** 目的 探讨血清腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 水平与类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者疾病活动度的相关性。方法 选取 86 例 RA 患者为观察组, 另选取同期 86 例体检健康者作为对照组, 采用欧洲抗风湿联盟 (the European League Against Rheumatism, EULAR) 疾病活动指数 28 (disease activity score 28-joint, DAS28) 将观察组分为疾病缓解期和疾病活动期 (低活动度、中活动度和高活动度)。分析血清中 ADA 的水平与疾病活动度的相关性。结果 与对照组比较, 观察组各期患者血清中 ADA 水平显著升高, 且差异具有统计学意义 ( $F=3.407, P<0.05$ )。血清中 ADA 水平随着疾病活动度的增加而升高。与高活动度患者比较, 疾病缓解期、低活动度、中活动度患者的 ADA 水平显著降低, 且差异具有统计学意义 ( $F=45.034, P<0.05$ )。相关性分析结果显示, 血清中 ADA 的水平与 DAS28 呈正相关关系 ( $r=0.486, P<0.001$ )。ROC 曲线分析结果显示血清 ADA 诊断 RA 的敏感度、特异度分别为 83.7% 和 86.1%。血清 ADA 区分 RA 活动期与缓解期的敏感度、特异度分别为 72.9% 和 85.2%。结论 血清 ADA 水平在 RA 患者中显著升高, 并且与疾病活动程度相关。因此, 其可作为评估 RA 患者疾病活动程度的参考指标。

**关键词:** 类风湿关节炎; 腺苷脱氨酶; 疾病活动度

中图分类号: R593.22; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-116-004

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2020.03.031

## Study on the Relationship between Serum Adenosine Deaminase Levels and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

CHEN Xiang-bo, CHEN Bin, LI Tao, SHI Shi-qin

(Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Yulin, Shaanxi Yulin 719000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum adenosine deaminase (ADA) level and disease activity in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods** A total of 86 patients with RA in the Second Hospital of Yulin were selected as the observation group, and 86 healthy patients in the same period were selected as the control group. The European rheumatic union disease activity index 28 (disease activity score 28-joint, DAS28) was used to divide the observation group into remission period, disease activity period (low activity level, medium activity level and high activity level), and the correlation between serum ADA level and disease activity was analyzed. **Results** Compared with the control group, the serum level of ADA in each stage of the observation group was significantly increased, and the difference was statistically significant ( $F=45.034, P<0.05$ ). ADA level in serum increased with the increase of disease activity. Compared with high activity level, ADA level in patients with remission period, low activity level and moderate activity level decreased significantly, and the difference was statistically significant ( $F=3.407, P<0.05$ ). Correlation analysis showed that ADA level in serum was positively correlated with DAS28 ( $r=0.486, P<0.001$ ) and ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of serum ADA in diagnosing RA were 83.7% and 86.1%, respectively. The sensitivity and specificity of serum ADA in distinguishing active and remission phases of RA were 72.9% and 85.2%, respectively. **Conclusion** Serum ADA levels were significantly higher in RA patients and correlated with disease activity. Therefore, it can be used as a reference index to evaluate the degree of disease activity in RA patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; adenosine deaminase; disease activity

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以手足关节侵蚀性和对称性病变为特征的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。自身免疫和炎症在 RA 的发病过程中发挥重要作用。缓解炎症有助于减轻 RA 患者的功能障碍和提高生活质量。腺苷脱氨酶 (adenosine

deaminase, ADA) 是嘌呤代谢的关键酶, 其被认为是介导细胞免疫的标记物。近年来有研究显示 ADA 水平与自身免疫性疾病密切相关<sup>[2-3]</sup>。

本研究选取我院 86 例 RA 患者为观察组, 另选取同期 86 例体检健康者为对照组, 探讨血清中

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目 (2016SF-187)。

作者简介: 陈向波 (1977-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 骨科创伤、骨关节炎, E-mail: yuchenxiangb@163.com。

通讯作者: 陈斌 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 骨科创伤、骨关节炎, E-mail: chenbin166wm@163.com。

ADA水平与RA患者疾病活动度的相关性,为RA的早期诊断、有效评估和干预治疗等提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~2017年12月我院86例RA患者为观察组,另选取同期86例体检健康者为对照组。所有研究对象均自愿参加且均签署知情同意书,本研究获得我院伦理委员会批准。

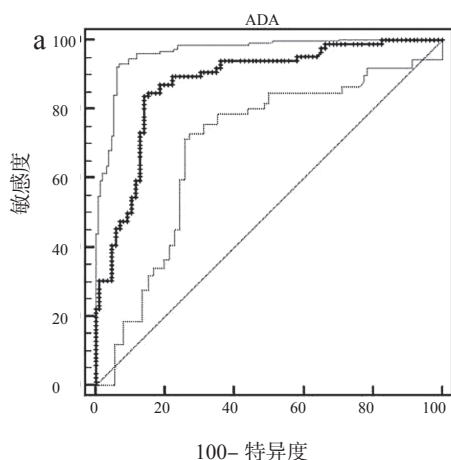
纳入标准:参考美国风湿病学会RA分类标准(1987年修订版)<sup>[4]</sup>,确认是RA患者。排除标准:有降血脂药物服药史者、心血管疾病或糖尿病者和中途退出者。

采用欧洲抗风湿病联盟疾病活动指数28(DAS28)评估患者的关节疾病活动度。具体而言,可将观察组分为疾病活动期和疾病缓解期,当评分 $\geq 2.6$ 分是疾病活动期, $< 2.6$ 分是疾病缓解期。其中活动期又可进一步分为:低活动度( $2.6 \leq \text{DAS28} \leq 3.2$ ),中活动度( $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ )和高活动度( $\text{DAS28} > 5.1$ )<sup>[5]</sup>。

1.2 仪器与试剂 采用生化分析仪(Olympus, AU2700型)检测血清中ADA的水平,采用全自动血细胞分析仪(Sysmex, XN-9000型)检测血细胞计数。

1.3 方法 分别收集两组的一般资料,主要包括年龄、性别、BMI、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)和血小板(PLT)等。两组一般资料对比差异无统计学意义( $F=2.267, P>0.05$ )。

1.4 统计学分析 运用SPSS 20.0统计学分析软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 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。采用Pearson或Spearman对数据进行相关性分析。ROC曲线判断ADA诊断RA以及评估疾病活动期的价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。



## 2 结果

2.1 对照组和观察组血清中ADA水平的比较 与对照组( $8.64 \pm 2.43$ )比较,观察组各期患者血清中ADA(U/L)水平显著升高,且差异具有统计学意义( $F=45.034, P<0.001$ )。此外,采用DAS28可将观察组分为疾病缓解期、低活动度、中活动度和高活动度,探究结果表明血清中ADA(U/L)水平随着疾病活动度的增加而升高,与高活动度( $16.44 \pm 3.88$ )比较,疾病缓解期( $10.96 \pm 1.94$ )、低活动度( $12.58 \pm 2.11$ )、中活动度( $14.24 \pm 3.07$ )患者的ADA水平显著降低,且差异具有统计学意义( $F=3.407, P<0.05$ )。

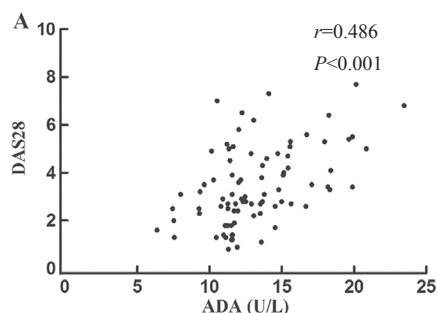


图1 血清ADA与DAS28的相关性

2.2 血清ADA与DAS28的相关性 见图1。探究血清中ADA的水平与DAS28的相关性结果显示,血清中ADA的水平与DAS28呈正相关关系( $r=0.486, P<0.001$ )。

2.3 血清ADA评估RA的ROC曲线分析 见图2,表1。采用ROC曲线检测RA患者血清ADA水平的诊断性能,以约登指数最高值为准,确定血清ADA水平的最佳切点值。结果显示,血清ADA诊断RA的最佳切点值为10.84 U/L,敏感度、特异度分别为83.7%和86.1%(图2a)。血清ADA区分RA活动期与缓解期的最佳切点值为11.96 U/L,敏感度、特异度分别为72.9%和85.2%(图2b)。

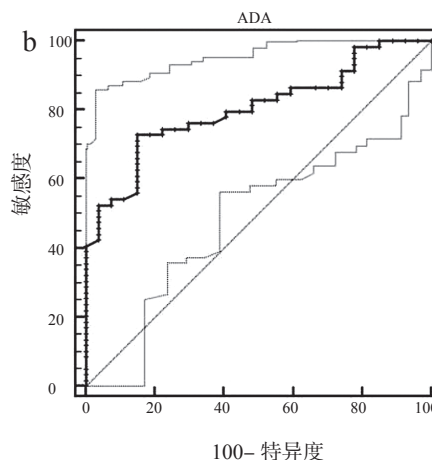


图2 血清ADA评估RA的ROC曲线分析

### 3 讨论

RA是一种常见的以关节炎症病变为主的慢性自身免疫性疾病,临床主要表现为受累关节疼痛、肿胀、畸形、功能障碍,并且病变呈持续性、反复发作<sup>[6]</sup>。因此,加强对关节损伤的预防和降低发病率是管理RA患者的重要组成部分。目前,检测实验室指标有助于评估疾病的进展,但现有的实验室检测指标对于RA的诊断和病情监测作用仍然十分有限,寻找新型、可靠的实验室检测指标很有必要。

ADA是腺苷的水解酶,是调节细胞外腺苷水平的检查点,可催化腺苷降解生成肌苷,从而通过催化腺苷的降解调控免疫反应和炎症过程<sup>[7]</sup>。因此,ADA水平的增高可能与自身免疫性疾病有关。因此本研究探讨血清中ADA水平与RA患者疾病活动度的相关性,以期对RA的早期诊断、有效评估和干预治疗等提供参考。

表1 血清ADA评估RA的估值 [% (95%CI)]

类别	诊断RA	区分活动期
敏感度	83.7 (74.2~90.8)	72.9 (59.7~83.6)
特异度	86.1 (76.9~92.6)	85.2 (66.3~95.8)
阳性预测值	85.7 (76.4~92.4)	91.5 (79.6~97.6)
阴性预测值	84.1 (74.8~91.0)	59.0 (42.1~77.4)
阳性似然比	6.00 (3.5~10.2)	4.92 (2.0~12.3)
阴性似然比	0.19 (0.1~0.3)	0.32 (0.2~0.5)
曲线下面积	0.879 (0.820~0.923)	0.804 (0.705~0.882)
约登指数	0.698	0.581

研究结果显示与对照组比较,观察组各期患者血清中ADA水平显著升高,且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。这与国外的研究报道结果相吻合<sup>[8-12]</sup>。采用DAS28可将观察组分为疾病缓解期、低活动度、中活动度和高活动度,探究结果表明血清中ADA水平随着疾病活动度的增加而升高,与高活动度组相比,疾病缓解期、低活动度组和中活动度组患者的ADA水平显著降低,且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析结果显示,血清中ADA的水平与DAS28呈正相关关系,说明血清中ADA的水平可以正确反映RA患者的活动程度,进一步提示了ADA可作为预测疾病发展的参考指标。此外,ROC曲线分析结果显示血清ADA诊断RA的敏感度、特异度分别为83.7%和86.1%。血清ADA区分RA活动期与缓解期的敏感度、特异度分别为72.9%和85.2%,这说明ADA用于RA的诊断及活动期与缓解期的区分具有较好的准确性,这说明了ADA可作为评估RA患者病情的参考指标,为患者制定合理化治疗方案提供依据。

总之,本研究结果说明ADA水平与RA患者疾病活动程度具有相关性,可作为预测疾病发展的参考指标,为患者制定合理化治疗方案提供依据。此外,进一步的研究需要更大样本量研究对象的参与和配合,以期进一步探究ADA在RA预测和诊断中的作用及其机制。

### 参考文献:

- [1] CALABRESI E, PETRELLI F, BONIFACIO A F, et al. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2018, 36(2): 175-184.
- [2] KEENAN R T, SWEARINGEN C J, YAZICI Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2008, 26(5): 814-819.
- [3] PINCUS T, RICHARDSON B, STRAND V, et al. Relative efficiencies of the 7 rheumatoid arthritis Core Data Set measures to distinguish active from control treatments in 9 comparisons from clinical trials of 5 agents[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2014, 32(5 Suppl 85): S-47-54.
- [4] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis and Rheumatism, 1988, 31(3): 315-324.
- [5] VAN EDE A E, LAAN R F, DE ABREU R A, et al. Purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002, 61(12): 1060-1064.
- [6] 赵冠华, 郜赵伟, 李自越, 等. 血清腺苷脱氨酶水平与系统性红斑狼疮活动度的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1275-1276, 1279. ZHAO Guanhua, GAO Zhaowei, LI Ziyue, et al. Study on the relationship between the serum and adenosine deaminase level and disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. Lab Med Clin, 2017, 14(9): 1275-1276, 1279.
- [7] GAO Zhaowei, ZHAO Guanhua, ZHANG Zhe, et al. Serum adenosine deaminase activity is increased in systemic lupus erythematosus patients and correlated with disease activity[J]. Immunologic Research, 2018, 66(2): 299-304.
- [8] VALADBEIGI S, SAGHIRI R, EBRAHIMI-RAD M, et al. Adenosine deaminase activity and HLA-DRB as diagnostic markers for rheumatoid arthritis[J]. Current Rheumatology Reviews, 2019, 15(1): 44-49.
- [9] 周莹, 王子铭, 虞伟, 等. 类风湿关节炎免疫学发病机制研究的最新进展[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 157-160. ZHOU Ying, WANG Ziming, YU Wei, et al. New ad-



- vances in immunology research on the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(1):157-160.
- [10] 陈保锋, 曾军英, 冯群芳, 等. 类风湿关节炎早期诊断研究概况 [J]. 现代检验医学杂志, 2006, 21(2): 83-85.
- CHEN Baofeng, ZENG Junying, FENG Qunfang, et al. Overview of early diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2006, 21(2): 83-85.
- [11] 冯婧, 喻晓雯, 吴斌, 等. 血清多项自身抗体检测对类风湿关节炎的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(5):9-11,15.
- FENG Jing, YU Xiaowen, WU Bin, et al. Diagnostic value of serum multiple autoantibodies rheumatoid arthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(5):9-11,15.
- [12] 赵冠华, 邵赵伟, 张惠中. 血清腺苷脱氨酶检测在自身免疫性疾病诊断中的应用价值研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 160-164.
- ZHAO Guanhua, GAO Zhaowei, ZHANG Huizhong. Progress on the study and application of serum adenosine deaminase in the diagnosis of autoimmune diseases[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 160-164.
- 收稿日期: 2019-12-04  
修回日期: 2019-12-21

(上接 111 页) 区间判断, 两次均为阳性结果; 根据表 1 RCV 计算结果, 第 1 次结果判断为阴性, 第 2 次结果判断为阳性 ( $P < 0.05$ ,  $Z = 1.65$ )。因此, 临床医生对该患者血糖控制情况很难作出正确的判定。利用 RCV 指数函数正态分布法计算出的  $RCF_{up}$ ,  $RCF_{down}$ , 可以对患者的连续多次检测结果作出更好地预测。患者多次连续检测结果会在  $RCF$  单双侧上、下限之间波动, 如果患者第  $n$  次检测结果 ( $X_n$ ) 在  $RCF_{down} \times X_1$  和  $RCF_{up} \times X_1$  范围之外, 那么该检测结果可被看作是有临床意义的。若  $X_n > RCF_{up} \times X_1$ , 说明患者病情发生了重大变化; 若  $X_n < RCF_{down} \times X_1$ , 说明患者病情可能趋于好转。例如: 患者连续 5 次 GLU 检测结果分别为  $X_1 = 5.83$  mmol/L,  $X_2 = 6.22$  mmol/L,  $X_3 = 7.96$  mmol/L,  $X_4 = 7.35$  mmol/L,  $X_5 = 7.04$  mmol/L, 第 2 次检测结果在  $RCF_{down} \times X_1$  和  $RCF_{up} \times X_1$  的范围内, 说明血糖控制较好。第 3 次、第 4 次检测结果在  $RCF$  ( $P < 0.01$ ,  $Z = 2.33$ ,  $Z = 2.58$ ) 单侧范围 (4.84~7.05) 和双侧范围 (4.72~7.23) 之外, 说明糖尿病患者病情发生了重大变化, 应采取相关治疗或干预措施。第 5 次检测结果在  $RCF$  ( $P < 0.05$ ,  $Z = 1.65$ ,  $Z = 1.96$ ) 单侧范围 (5.07~6.64) 和双侧范围 (4.96~6.82) 之外, 在  $RCF$  ( $P < 0.01$ ,  $Z = 2.33$ ,  $Z = 2.58$ ) 单侧范围 (4.84~7.05) 和双侧范围 (4.72~7.23) 之内, 此时, 临床医生应根据临床需求, 健康管理或疾病诊断来选取不同的诊断策略进行判读。

综上所述, RCV 和 RCF 应用于疾病的筛选、诊断和监测疾病的进展, 具有诸多优点, 临床对检测结果进行分析时, 不能只考虑项目的参考范围, 还必须结合 RCV 和 RCF 值对患者真正的状态作出正确判断。

#### 参考文献:

- [1] HARRIS E K and YASAKA T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements[J]. Clin Chem, 1983, 29(1): 25-30.
- [2] FRASER C G. Reference change values[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(5): 807-812.
- [3] PETERSEN P H, FRASER C G. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine: 10 years on from the Stockholm consensus conference[J]. Accred Qual Assur, 2010, 15: 323-330.
- [4] LUND F, PETERSEN P H, FRASER C G, et al. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model. Ann Clin Biochem, 2015, 52(2): 237-244.
- [5] COSKUN A, SERTESER M, KARPUZOGLU H F, et al. How can we evaluate differences between serial measurements on the same sample? A new approach based on within-subject biological variation[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(2): e44-e46.
- [6] 赵海建, 张传宝, 王薇, 等. 卫生行业标准 WS/T403-2012 在全国常规化学室间质量评价和室内质控中的应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(11): 866-869.
- ZHAO Haijian, ZHANG Chuanbao, WANG Wei, et al. Application of two analytical specifications in the external quality assessment schemes and the external comparison of internal quality control [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2014, 37(11): 866-869.
- [7] QI Zhihong, ZHANG Lin, CHEN Yu, et al. Biological variations of seven tumor markers[J]. Clin Chim Acta. 2015, 450: 233-236.

收稿日期: 2019-08-10

修回日期: 2020-02-13