

- [12] 宋静卉,李雪莉,禹卉千,等. 女性外阴尖锐湿疣人乳头状瘤病毒感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016,26(2):395-397.
- [13] 范余娟,蒙亚晴,罗雪慧,等. 女性外阴尖锐湿疣 HPV 感染类型及其与临床复发关系研究[J]. 中国计划生育和妇产科,2011,3(1):14-17.
- [14] 李丹,张霞,曾碧冰. 203 例女性外阴尖锐湿疣患者宫颈

HPV 基因型检测及分析[J]. 中国性科学,2012,21(3): 26-29.

- [15] 徐薇,覃小敏,鲁巧云,等. 女性外阴尖锐湿疣患者 HPV 感染的基因分型及复发情况分析[J]. 国际病毒学杂志, 2014,21(6):279-281.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-04-28)

类风湿关节炎患者血清中淀粉样蛋白 A 和分泌型磷脂酶 A2 的水平及意义

邢红宇¹,郑才玲¹,梁宁²,周君霞³

(1. 海南省中医院检验科,海南海口 570203;2. 海南省海口市 120 急救中心,海南海口 570203;
3. 海南省海口市人民医院中心实验室,海南海口 570203)

摘要:目的 观察类风湿关节炎(RA)患者血清中淀粉样蛋白 A(SAA)和分泌型磷脂酶 A2(sPLA2)的水平,探讨两者与 RA 临床病理特征的关系及预后价值。方法 筛选收治的 RA 患者 103 例为 RA 组,选择同期体检健康者 50 例为对照组。检测所有研究对象血清中 SAA 和 sPLA2 水平。比较 2 组血清中 SAA 和 sPLA2 水平,分析血清中 SAA 和 sPLA2 水平与 RA 患者临床病理特征的关系。对所有患者给予为期 12 周的常规治疗,比较治疗前后患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平变化,比较治愈组和未治愈组患者治疗前血清中 SAA 和 sPLA2 水平。结果 RA 组患者血清 SAA 和 sPLA2 水平明显高于对照组($P < 0.01$)。RA 患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平与 X 线分期、病情呈正相关($P < 0.01$),与年龄、性别无明显相关性($P > 0.05$)。治疗 12 周后,RA 组患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平明显降低($P < 0.01$),治愈组治疗前血清中 SAA 和 sPLA2 水平明显低于未治愈组($P < 0.01$)。结论 血清中 SAA 和 sPLA2 水平可能是临床评价 RA 患者病情及预后的重要指标之一。

关键词: 类风湿关节炎; 淀粉样蛋白 A; 分泌型磷脂酶 A2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.040

中图法分类号:R593.22

文章编号:1673-4130(2018)16-2071-03

文献标识码:B

类风湿关节炎(RA)是临床常见病,其病情具有慢性、反复性、侵袭性、进行性等特点,如得不到有效治疗常导致关节结构和功能的致畸、致残^[1]。寻找 RA 的早期诊断生物学指标,即提高 RA 早期诊断率,减少误诊,是目前临床治疗 RA 取得良好预后的重要途径^[2]。淀粉样蛋白 A(SAA)是一种急性时相反应蛋白,参与了 RA 病情进展过程,文献报道 SAA 在 RA 患者的血清、关节液及滑膜组织中含量显著增加,其表达水平与 RA 疾病的活动度联系密切^[3]。其他研究报道,SAA 可通过结合 B 类 1 型清道夫受体促进 RA 关节部位的血管新生,加重 RA 病情^[4]。分泌型磷脂酶 A2(sPLA2)参与了动脉粥样硬化病情发展,研究报道 RA 患者较正常情况下发生动脉粥样硬化的概率明显增高,同时 RA 患者治疗后动脉粥样硬化的发生率也显著提高^[5]。临床研究证实,RA 患者外周血中 sPLA2 水平明显增加^[6]。本研究观察了 RA 患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平,分析两者与 RA 患者 X 射线分期、活动度及其预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选 2015 年 2 月至 2017 年 2 月海

南省中医院收治的 RA 患者 103 例(RA 组),其中男 28 例,女 75 例;年龄 40~70 岁,平均(59.62±7.15)岁;病程 1~7 年,平均(4.41±0.56)年;X 线分期^[7]: I 期 31 例,II 期 55 例,III 期 17 例;病情:活动期 55 例,缓解期 48 例。RA 诊断及其 X 线分期、病情判定均参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[7]标准拟定。X 线分期诊断标准^[7]: I 期,X 线检查无骨质破坏性改变,可见骨质疏松;II 期,X 线显示骨质疏松,可有轻度的软骨破坏,伴或不伴有轻度的软骨下骨质破坏,可见关节活动受限,但无关节畸形,关节邻近肌肉萎缩,有关节外软组织病损(如结节和腱鞘炎);III 期,X 线显示骨质疏松伴软骨或骨质破坏,关节畸形(如半脱位,尺侧偏斜或过伸),无纤维性或骨性强直,广泛的肌萎缩,有关节外软组织病损,如结节或腱鞘炎;IV 期,纤维性或骨性强直,III 期标准内各条。选择同期体检为健康者 50 例为对照组,其中男 17 例,女 33 例;年龄 43~70 岁,平均(58.82±7.03)岁。两组资料在性别、年龄方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得海南省中医院医学伦理委员会同意。所有研究对象对本研究知情同意,并签署知情同

意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 RA 及相关诊断标准;(2)年龄 40~70 岁;(3)首次确诊者;(4)X 射线分期为 I~III 期,>3 个月未采用激素及免疫抑制剂干预;(5)取得所有研究对象的知情同意。排除标准:(1)近 3 个月出现急性感染者;(2)伴高血压、冠心病、糖尿病等代谢性疾病者;(3)合并系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病;(4)伴其他风湿免疫系统疾病;(5)甲状腺、甲状腺旁腺功能异常及肝肾功能异常者。

1.3 方法

1.3.1 血清 SAA 和 sPLA2 水平检测 2 组受试者抽取空腹外周血约 4 mL,室温静置 1~2 h,室温离心(3 000 r/min)5 min 取血清,-70 °C 保存备测;采用双抗体夹心 ELISA 法严格按试剂盒说明操作。

1.3.2 治疗方法 根据《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[7]非药物干预,并口服甲氨蝶呤片(每次 10 mg/次,1 次/周)和扶他林片(每次 75 mg),疗程为 12 周。

1.3.3 观察指标 (1)比较对照组和 RA 组血清中 SAA 和 sPLA2 水平。(2)分析血清中 SAA 和 sPLA2 水平与患者的年龄、性别、X 线分期及病情等 RA 临床病理特征的关系。(3)比较 RA 患者治疗前后血清中 SAA 和 sPLA2 水平变化。(4)记录治愈患者和未治愈患者,比较治愈组和未治愈组患者治疗前血清中 SAA 和 sPLA2 水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 *t* 检验进行组间差异比较;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;直线相关分析采用 Spearman 处理;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 组和对照组受试者血清 SAA 和 sPLA2 水平比较 RA 组患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组血清中 SAA 和 sPLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA($\mu\text{g/L}$)	sPLA2(pg/mL)
对照组	50	105.75 \pm 11.95	101.93 \pm 11.85
RA 组	103	279.17 \pm 29.58 ^a	218.72 \pm 25.66 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

2.2 血清中 SAA 和 sPLA2 水平与 RA 影响因素的关系 RA 患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平与 X 线分期、病情有关($P < 0.01$),而与年龄、性别无关($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 RA 患者血清 SAA 和 sPLA2 水平与 RA 临床病理特征的相关性分析 经 Spearman 相关性分析,RA 患者血清 SAA 和 sPLA2 水平与 X 线分期和 GCS 评分呈正相关($P < 0.01$),但与年龄、性别无相关性($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 RA 患者治疗前后血清中 SAA 和 sPLA2 水平比较 治疗 12 周后,RA 组血清中 SAA 和 sPLA2 水

平明显降低($P < 0.01$)。见表 4。

表 2 血清中 SAA 和 sPLA2 水平与 RA 临床病理特征的关系

项目	<i>n</i>	SAA($\mu\text{g/L}$)	sPLA2(pg/mL)
年龄			
<55 岁	40	278.33 \pm 51.12	218.12 \pm 39.85
\geq 55 岁	63	280.01 \pm 52.05	219.24 \pm 41.03
性别			
男	28	278.40 \pm 44.41	218.01 \pm 34.06
女	75	279.94 \pm 43.69	219.43 \pm 35.22
X 线分期			
I、II 期	86	255.14 \pm 30.57	181.31 \pm 22.48
III 期	17	303.02 \pm 34.35*	256.13 \pm 29.75*
GCS 评分			
缓解期	48	251.77 \pm 31.02	180.06 \pm 20.45
活动期	55	306.57 \pm 33.76 [#]	257.38 \pm 29.68 [#]

注:与 X 线分期 I、II 期比较,* $P < 0.01$;与缓解期比较,[#] $P < 0.01$

表 3 RA 患者血清 SAA 和 sPLA2 水平与 RA 临床病理特征的相关性分析

项目	SAA		sPLA2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.112	0.366	-0.109	0.372
性别	-0.125	0.331	-0.129	0.323
X 线分期	0.716	<0.01	0.704	<0.01
GCS 评分	0.622	<0.01	0.609	<0.01

表 4 RA 患者治疗前后血清中 SAA 和 sPLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	SAA($\mu\text{g/L}$)	sPLA2(pg/mL)
治疗前	279.17 \pm 29.58	218.72 \pm 25.66
治疗后	152.33 \pm 19.08 ^a	141.06 \pm 16.43 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$

2.5 治愈组和未治愈组治疗前血清中 SAA 和 sPLA2 水平比较 治疗 12 周后,25 例治愈,78 例未治愈;治愈组患者治疗前血清中 SAA 和 sPLA2 水平明显低于未治愈组($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 治愈组和未治愈组治疗前血清中 SAA 和 sPLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA($\mu\text{g/L}$)	sPLA2(pg/mL)
治愈组	25	266.89 \pm 29.05	186.05 \pm 22.48
未治愈组	78	291.45 \pm 33.06 ^a	251.39 \pm 27.75 ^a

注:与治愈组比较,^a $P < 0.01$

3 讨 论

SAA 和 sPLA2 在体内异常增加与一些慢性炎症性疾病如 RA、动脉粥样硬化等疾病发展联系密切。既往研究报道,RA 患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平,

以及滑液、滑膜组织中 SAA 水平均显著高于健康人群^[4,6]。本研究采取 ELISA 法检测 RA 患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平与对照组比较得出相同结论。

SAA 是一个高度保守的急性时相反应蛋白,基因位于第 11 号染色体短臂,主要由肝脏合成,正常情况下血液中 SAA 水平为 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 左右,在机体受到感染、创伤及肿瘤等过程中,其体内的水平在疾病初期(24~36 h)可迅速提高约 1 000 倍,因此作为疾病评价指标具有较好的灵敏度^[8]。近年研究发现,SAA 水平与 RA 患者病情活动度密切相关,SAA 可能通过参与调节 RA 的重要病理变化如滑膜炎和血管翳形成过程,在评估 RA 病情程度和临床治疗反应方面具有重要价值^[9]。本研究结果显示:RA 组患者血清中 SAA 水平明显高于对照组($P < 0.01$)。RA 患者血清中 SAA 水平与 X 线分期、病情相关($P < 0.01$),而与年龄、性别无关($P > 0.05$)。研究证实,风湿病关节炎患者血清 SAA 水平分别与 DAS28、ESR、CRP 水平呈正相关,DAS28、ESR 和 CRP 是临床评价 RA 疾病活动度有效血清学标志物^[10],因此提示了 SAA 可能是参与 RA 病情发生、发展的蛋白。治疗 12 周后,其中 25 例治愈,78 例未治愈,所有 RA 患者治疗后血清中 SAA 水平明显降低($P < 0.01$),且治愈组患者治疗前血清中 SAA 水平明显低于未治愈组($P < 0.01$)。因此,在既往研究基础上进一步证实了血清中 SAA 水平测定不仅对评判 RA 病情程度,且对临床治疗反应及预后具有一定临床价值。

sPLA2 为磷脂代谢酶家族成员,相对分子质量约为 14 000,sPLA2 通过影响花生四烯酸和溶血磷脂 2 条通路,在炎症反应、细胞功能等方面发挥调节作用。研究表明,在多种炎症反应疾病中,激活的巨噬细胞、单核细胞及中性粒细胞等释放大量的 PLA2,sPLA2 分泌进入相应部位,引起相应的炎症病理性损伤,故 sPLA2 可作为炎症性疾病早期病理及诊断性预测指标^[11]。文献报道,sPLA2 经促进细胞膜释放花生四烯酸,诱导前列腺素及其他炎症细胞因子分泌,同时 sPLA2 与上述炎症细胞因子相互作用,持续放大级联反应,在 RA 病情中发挥作用^[12]。本组结果显示,RA 组血清中 sPLA2 水平明显高于对照组($P < 0.01$)。RA 患者血清中 sPLA2 水平与 X 线分期、病情相关($P < 0.01$),而与年龄、性别无关($P > 0.05$)。

治疗 12 周后,25 例 RA 患者治愈,78 例未治愈,所有 RA 患者治疗后血清中 sPLA2 水平明显降低($P < 0.01$),且治愈组患者治疗前血清中 SAA 水平明显低于未治愈组($P < 0.01$)。既往研究发现,RA 患者血清中 sPLA2 与 RA 疾病活动度指标 DAS28、ESR、CRP 呈正相关,而治疗后患者血清 sPLA2 水平降低且与 DAS28、ESR、CRP 水平无相关性,同时治

疗前后 sPLA2 与年龄均无相关性^[6]。因此,本研究与以往报道提示了血清中 sPLA2 水平测定不仅对评判 RA 病情程度,且对临床治疗及预后评价具有一定的临床价值。

4 结 论

RA 患者血清中 SAA 和 sPLA2 水平显著升高,可作为 RA 病情严重程度的有效评判指标,也对判断 RA 患者预后有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 朱浪静,欧阳霞,郑东辉,等. 类风湿关节炎患者滑膜 TRAF6 表达与血清骨代谢标志物的相关性[J]. 中华医学杂志,2014,94(21):1643-1646.
- [2] 赵蕾,张志华,白春强,等. 血清 COMP 蛋白、转甲状腺素蛋白及维生素 D 检测在类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 广东医学,2017,38(5):723-725.
- [3] 孟海妹,苏慧慧,郑芳. 血清淀粉样蛋白 A 与类风湿关节炎血管新生的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2015,19(12):849-851.
- [4] 黄珊珊,魏蔚,苏慧慧,等. 血清淀粉样蛋白 A 通过 B 类 I 型清道夫受体途径促进类风湿关节炎血管新生[J]. 中华风湿病学杂志,2015,19(12):834-837.
- [5] 郭彩花,李彩兰. 类风湿关节炎患者动脉粥样硬化的相关因素分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(9):1205-1207.
- [6] 张永,陶金辉,李向培,等. 类风湿关节炎患者治疗前后血清分泌型磷脂酶 A2 变化[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2015,9(3):177-181.
- [7] 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.
- [8] EKLUND K K, NIEMI K, KOVANEN P T. Immune functions of serum amyloid A[J]. Crit Rev Immunol, 2012,32(4):335-348.
- [9] 丁红梅,刘建华,洪程程,等. 血清淀粉样蛋白 A 在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国医师杂志,2014,16(10):1432-1434.
- [10] 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.
- [11] HENDERSON W R, OSLUND R C, BOLLINGER J G, et al. Blockade of human group X secreted phospholipase A2 (GX-sPLA2)-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse asthma model by a selective GX-sPLA2 inhibitor[J]. J Biol Chem, 2011,286(32):28049-28055.
- [12] LIU N J, CHAPMAN R, LIN Y, et al. Point of care testing of phospholipase A2 group IIA for serological diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Nanoscale, 2016,8(8):4482-4485.