

- IgM 抗体检测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 22(14): 2020-2022.
- [10] 倪语星, 尚红. 临床微生物学与检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [11] 张淑艳. 小儿肺炎支原体肺炎治疗的进展与概述[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 32(21): 134.
- [12] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [13] 王敏, 康云凯, 郑业焕, 等. 微生物敏感性检测在肺炎支原体肺炎治疗中的应用[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 25-27.
- [14] 程招敏, 蓝锴, 柏彩英, 等. 鼠伤寒沙门菌分子分型及耐药性特点[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(12): 1601-1603.
- [15] 王群, 欧维琳, 宋晓丹, 等. 喘息性疾病患儿血清九种呼吸道病原体 IgM 抗体检测研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(23): 46-48.
- [16] 孙彬, 吴纯, 韩冰, 等. 九种呼吸道感染病原体的 IgM 抗体检测结果分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(7): 604-607.
- [17] 刘洁, 何美琳, 邵冬华, 等. 3 151 例九种呼吸道病原体 IgM 检测结果分析[J]. 海南医学, 2015, 24(4): 537-539.

(收稿日期: 2018-08-25 修回日期: 2018-11-28)

· 短篇论著 ·

血清钙卫蛋白表达在类风湿性关节炎中的意义*

陶 李, 杜 明, 王昱斌, 李光迪[△]

(兰州大学第二医院检验中心, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 探讨血清钙卫蛋白的表达在类风湿性关节炎(RA)中的意义。方法 选取 2017 年 10 月至 2018 年 5 月该院就诊的 70 例 RA 患者, 并选择该院同期体检的 45 例健康人作为健康对照组, 比较两组受试者血清钙卫蛋白的表达水平, 并分析 RA 患者血清钙卫蛋白水平与其临床活动度(DAS28 评分)及 RA 实验室相关参数[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子-IgM (RF-IgM)]之间的关系。结果 RA 组患者平均血清钙卫蛋白水平 $[(108.91 \pm 113.15) \text{ ng/mL}]$ 明显高于健康对照组 $[(8.33 \pm 1.98) \text{ ng/mL}]$, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。低疾病活动组 RA 患者血清钙卫蛋白水平 $[(19.89 \pm 14.29) \text{ ng/mL}]$ 与健康对照组之间比较差异无统计学意义($P = 0.071$)。中疾病活动组 RA 患者和高疾病活动组 RA 患者血清钙卫蛋白水平分别为 $[(77.35 \pm 99.79) \text{ ng/mL}]$ 和 $[(216.39 \pm 85.83) \text{ ng/mL}]$, 均显著高于健康对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。RA 患者血清钙卫蛋白水平与 28 肿胀关节计数($r = 0.652, P < 0.05$), 28 疼痛关节计数($r = 0.633, P < 0.05$), DAS28 评分($r = 0.581, P < 0.05$), RF-IgM($r = 0.438, P < 0.05$)呈正相关, 而与 CRP、ESR、抗-CCP 抗体水平、疾病持续时间和年龄无相关性。在以 DAS28 为因变量的多元线性回归分析中, RA 患者血清钙卫蛋白水平与 DAS28 评分的相关性高于 CRP 与 ESR。结论 血清钙卫蛋白水平与 RA 实验特异性指标和临床疾病活动度之间存在密切关系, 对评估和监测 RA 患者病情有重要的指导和参考意义。

关键词:钙卫蛋白; 类风湿性关节炎; DAS28 评分

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.024

中图法分类号: R593.22

文章编号: 1673-4130(2019)06-0732-04

文献标识码: B

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性炎症性、自身免疫性疾病, 目前病因不明。临床多表现为手、足小关节的对称性、侵袭性炎症。免疫细胞的激活, 炎症介质的浸润, 在 RA 的发生发展中扮演至关重要的角色^[1-2]。钙卫蛋白是由 S100A8 和 S100A9 两种钙结合蛋白组成的异源二聚体。作为一种炎症性蛋白质, 其血清水平会在组织出现损伤或炎症时升高^[3-4]。有研究指出钙卫蛋白在 RA 患者滑膜及滑液中高表达, 其可能参与 RA 的致病过程^[5-6]。本研究通过分析 RA 患者血清钙卫蛋白水平, 探讨其与 RA 患者临床

疾病活动度及实验室相关参数[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子-IgM (RF-IgM)]之间的联系, 从而为 RA 患者临床病情评估提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2018 年 5 月在兰州大学第二医院风湿免疫科住院的诊断明确的 70 例 RA 患者(RA 组), 诊断标准符合 2010 版美国风湿病学院/欧洲抗风湿病联盟制定的 RA 诊断标准^[7]。其中女 61 例, 男 9 例, 平均年龄 (57.98 ± 9.68) 岁。同时根

* 基金项目: 兰州市科技计划项目(2014-1-35)。

[△] 通信作者, E-mail: 13919801655@163.com。

本文引用格式: 陶李, 杜明, 王昱斌, 等. 血清钙卫蛋白表达在类风湿性关节炎中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 732-735.

据 DAS28 评分标准,将 RA 组患者分为 3 组,分别为高疾病活动组(DAS28>5.1 分),中疾病活动组(3.2 分<DAS28≤5.1 分),低疾病活动组(DAS28≤3.2 分)。其中高疾病活动组 23 人,中疾病活动组 23 人,低疾病活动组 24 人。健康对照组选自兰州大学第二医院体检中心无疾病记录的体检健康者,共 45 例。其中女 39 例,男 6 例,平均年龄(53.33±5.41)岁。排除自身免疫性及传染性疾病。健康对照组与 RA 组患者相比性别、年龄构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组受试者无高血压、心脏病、糖尿病等慢性系统性疾病,并排除合并其他自身免疫系统性疾病,且心、肝、肾等重要脏器功能均正常。本次研究获得兰州大学第二医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床及实验室资料的收集 通过兰州大学第二医院患者数据库对 70 例 RA 患者的临床及实验室相关资料进行整理收集。包括:(1)患者一般情况;年龄、性别、疾病持续时间;(2)患者临床信息:疼痛持续时间、晨僵持续时间、28 肿胀和疼痛关节计数(28-SJC 和 28-TJC)、患者全身模拟评分(100-mm VAS);(3)患者实验室相关指标:CRP、ESR、RF-IgM、抗 CCP 抗体。计算 DAS28 评分^[8]。

1.2.2 钙卫蛋白定量检测 收取 RA 患者的血清样本,-80℃保存直到使用时取出,避免反复冻融。采用人钙卫蛋白酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉华美)检测血清钙卫蛋白水平。首先每孔加标准品或待测样本 100 μL,覆盖板贴,37℃孵育 2 h。每孔加生物素抗体工作液 100 μL,覆盖新板贴,37℃孵育 1 h。洗涤,每孔加辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 100 μL,覆盖新板贴,37℃孵育 1 h。洗涤,每孔加底物溶液 90 μL,37℃避光显色 15 min。每孔加终止液 50 μL,5 min 内用酶标仪(北京朗普)在 450 nm 波长依次测量各孔的光密度(OD 值)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行处理,定性数据表示为百分比,定量数据表示为 $\bar{x} \pm s$ 。RA 患者血清钙卫蛋白水平与其临床疾病活动度及实验室相关参数之间的相关性,采用 Spearman 相关进行分析。使用 Mann-Whitney 非参数检验进行单变量分析,以分析两组之间的差异。使用 Kruskal-Wallis 检验分析 3 组或更多组之间的差异, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者及健康对照组血清钙卫蛋白水平测定 RA 患者平均血清钙卫蛋白水平[(108.91±113.15)ng/mL]明显高于健康对照组[(8.33±1.98)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。低疾病活动组 RA 患者血清钙卫蛋白水平[(19.89±14.29)ng/mL]与健康对照组之间比较差异无统计学意义($P=0.071$)。中疾病活动组和高疾病活动组血

清钙卫蛋白水平分别为[(77.35±99.79)ng/mL]和[(216.39±85.83)ng/mL],均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高疾病活动组较中疾病活动组也有明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

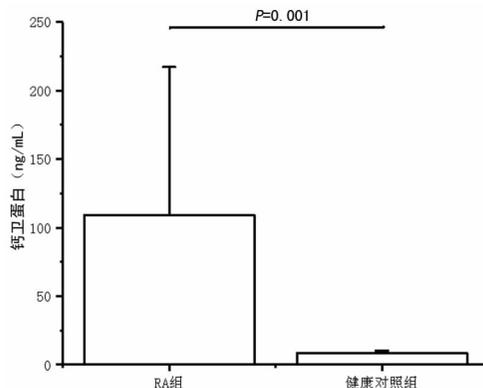


图 1 RA 组与健康对照组血清钙卫蛋白表达

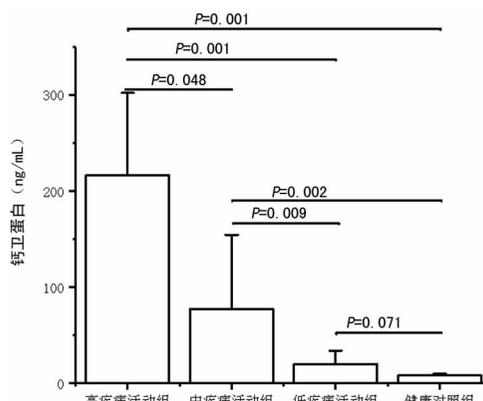


图 2 不同疾病活动度 RA 组患者钙卫蛋白的表达

2.2 RA 患者血清钙卫蛋白表达与临床相关指标的相关性分析 RA 患者血清钙卫蛋白水平与 28 肿胀关节计数($r=0.652, P<0.05$),28 疼痛关节计数($r=0.633, P<0.05$),DAS28 评分($r=0.581, P<0.05$),RF-IgM($r=0.438, P<0.05$)相关,而与 CRP、ESR、抗-CCP 抗体水平,疾病持续时间和年龄无相关性。见表 1。

表 1 RA 患者血清钙卫蛋白水平与其临床和实验室指标相关性

临床指标	钙卫蛋白	
	r	P
CRP	0.090	0.278
ESR	0.079	0.214
DAS28 评分	0.581	<0.05
28 疼痛关节计数	0.633	<0.05
28 肿胀关节计数	0.652	<0.05
疾病持续时间	0.083	0.293
年龄	0.254	0.092
抗-CCP 抗体	0.157	0.151
RF-IgM	0.483	0.024

2.3 以 DAS28 为因变量进行多元线性回归分析钙卫蛋白、血沉与其呈正相关,而 CRP、年龄、性别、病程与其不相关。即在矫正 CRP、ESR、年龄、性别、疾病持续时间后,钙卫蛋白与 DAS28 评分相关性($P < 0.05$)依然存在。并且结果还提示钙卫蛋白对于 DAS28 评分的相关性要优于 CRP 与 ESR。

3 讨 论

RA 是一种多病因引起的慢性、炎症性自身免疫性疾病,它可以导致关节的破坏和功能的丧失^[9]。对于 RA 患者来说,疾病活动性的监测在疾病的治疗中尤为重要。使用传统的实验室指标如 CRP 和 ESR 反映 RA 疾病的活动性,因为它们只是间接反映了局部炎症的程度^[10],特异度和灵敏度都不够理想。因此,迫切需要寻找用于诊断和评估 RA 疾病活动的特异性血清学标志物。

钙卫蛋白-属于 S100 钙结合蛋白家族。其由中性粒细胞、树突状细胞、激活的巨噬细胞、血管内皮细胞、血小板及成纤维细胞中表达分泌^[11]。钙卫蛋白约占中性粒细胞胞质蛋白的 45%,单核细胞胞质蛋白的 1%^[12]。在细胞内,钙卫蛋白通过以钙依赖性方式促进微管蛋白聚合并稳定微管蛋白,从而促进吞噬细胞迁移。在细胞外主要是从活化的或坏死的中性粒细胞和单核/巨噬细胞中释放,作为炎症蛋白质参与多种自身免疫性疾病的致病过程^[13]。并且钙卫蛋白能直接反映 RA 患者滑膜和滑液的炎症活动^[14]。HURNAKOVA 等^[15]发现在反映 RA 患者炎症方面,钙卫蛋白比 CRP 更加敏感。CHOI 等^[16]研究认为监测 RA 患者血清中钙卫蛋白的表达可以用来评估 RA 患者药物的疗效。另有研究者发现钙卫蛋白与超声滑膜炎评分相关,而且可以用于预测 RA 患者影像学的相关进展^[17]。HAMMER 等^[18]的报道中显示 RA 患者血清钙卫蛋白与其抗-CCP 抗体水平和 RF-IgM 水平相关。而最新研究表明 RA 患者血清钙卫蛋白水平与其 RF-IgM 水平相关,但是与抗-CCP 抗体水平没有相关性^[14],不同研究结果的出现可能与他们选择的患者接受了不同的药物治疗有关。具体结论还需要进一步研究。

本研究结果显示,RA 患者血清钙卫蛋白的表达水平明显高于健康人群,显示出血清钙卫蛋白可能参与 RA 的发生发展。为了验证 RA 患者血清钙卫蛋白水平是否与其临床疾病活动程度和实验室特异性指标相关联,将 70 例 RA 患者根据 DAS28 评分分为 3 组。结果显示,高疾病活动组患者具有更高的钙卫蛋白水平。在相关性分析中,RA 患者血清钙卫蛋白水平与其 28 肿胀关节计数、28 疼痛关节计数、DAS28 评分、RF-IgM 水平呈正相关。在以 DAS28 评分为因变量的多元线性回归分析中,发现在矫正年龄、性别、疾病持续时间、CRP、CER 后,钙卫蛋白水平与 DAS28 评分依然具有良好的相关性。同时结果还提示,钙卫蛋白与 DAS28 评分的相关性优于传统实验

室指标 CRP 与 ESR。这说明 RA 患者血清钙卫蛋白水平与其临床疾病活动性和实验室特异性标志物之间存在密切关系。

由于本研究只进行了横向的观察性研究,同时样本含量相对较小,还需要更大样本的深入研究来进一步验证相关结论。同时,还可对钙卫蛋白作为 RA 患者诊断、预后评估、药物疗效预测及治疗靶点的可能性进行探索。

综上所述,血清钙卫蛋白水平与 RA 实验特异性指标和临床疾病活动度之间存在密切关系,对评估和监测 RA 患者病情有重要的指导和参考意义。

参考文献

- [1] ACAR A, GUZEL S, SARIFAKIOGLU B, et al. Calprotectin levels in patients with rheumatoid arthritis to assess and association with exercise treatment[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(11):1-8.
- [2] HURNAKOVA J, HULEJOVA H, ZAVADA J, et al. Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study. [J]. Plos One, 2017, 12(8):e0183420.
- [3] PRUENSTER M, VOGL T, ROTH J, et al. S100A8/A9: From basic science to clinical application[J]. Pharmacol Ther, 2016, 167(1):120-131.
- [4] OMETTO F, FRISO L, ASTORRI D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases: a review[J]. Exper Bio Med, 2016, 54(6):306-309.
- [5] YOUSSEF P, ROTH J, FROSCH M, et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane [J]. J Rheumatol, 1999, 26(12):2523.
- [6] BAILLET A, TROCME C, BERTHIER S, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint; S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases[J]. Rheumatol, 2010, 49(4):671-682.
- [7] KAY J, UPCHURCH K S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria[J]. Rheumatol, 2012, 51(6):5-12.
- [8] DMVD H, MAV H, VAN RIEL P L, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score [J]. Ann Rhe Dis, 1990, 49(11):916-920.
- [9] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W. Rheumatoid arthritis. Lancet[J]. Lancet, 2010, 376(9746):1094-1108.
- [10] HOLZINGER D, FOLL D. Biomarkers for chronic inflammatory diseases[J]. Zeits Fur Rhe, 2015, 74(10):887-897.
- [11] JONASSON L, GRAUEN H L, LUNDBERG A K, et al. Stress-induced release of the S100A8/A9 alarmin is elevated in coronary artery disease patients with impaired cortisol response [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):17545.
- [12] DONATO R, CANNON B R, SORCI G, et al. Functions

