



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.010

· 论著 ·

# D-二聚体在类风湿关节炎中的临床意义

伍伟 何东初

**[摘要]** **目的** 探讨 D-二聚体在类风湿关节炎(RA)中的临床意义。**方法** 纳入 RA 患者 134 例(RA 组),同时纳入健康体检者(健康对照组)、系统性红斑狼疮(SLE, SLE 组)及原发性干燥综合征(PSS, PSS 组)患者各 30 例。依据 28 个关节的疾病活动度评分(DAS28),将 RA 患者分为缓解组( $DAS28 < 2.6$ )、低疾病活动组( $2.6 \leq DAS28 < 3.2$ )、中疾病活动组( $3.2 \leq DAS28 \leq 5.1$ )及高疾病活动组( $DAS28 > 5.1$ )。检测各组受试者血浆 D-二聚体水平并进行比较,采用 Pearson 相关分析和多因素 logistic 回归分析评估 RA 患者 D-二聚体与其他指标之间的相关性。**结果** RA 组受试者 D-二聚体水平明显高于健康对照组、SLE 组、PSS 组( $P < 0.01$ )。不同疾病活动组 RA 患者 D-二聚体水平比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中缓解组低于 3 个疾病活动组,低疾病活动组和中疾病活动组均低于高疾病活动组( $P < 0.01$ )。Pearson 相关分析结果显示,RA 患者 D-二聚体与年龄、PLT 计数、红细胞沉降率、C 反应蛋白、DAS28、凝血酶原时间、纤维蛋白降解产物、纤维蛋白原水平均呈正相关,与血红蛋白呈负相关( $P < 0.01$ )。多因素 logistic 回归分析,结果显示,DAS28、纤维蛋白降解产物水平升高是 RA 患者 D-二聚体水平升高的危险因素( $P < 0.01$ )。**结论** RA 患者 D-二聚体水平可较好地反映疾病活动度,对判断预后具有意义,可作为评价 RA 病情活动性的参考指标之一。

**[关键词]** 类风湿关节炎; D-二聚体; 疾病活动度

**Clinical significance of D-dimer in rheumatoid arthritis** Wu Wei, He Dongchu. Department of Integrated TCM and Western Medicine, General Hospital of Central Theater Command, PLA, Wuhan 430070, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical significance of D-dimer in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 134 patients with RA were concluded. At the same time, healthy checkers (healthy control group), systemic lupus erythematosus (SLE, SLE group) and primary Sjogren's syndrome (PSS, PSS group) patients were included, with 30 subjects in each group. According to disease activity score of 28 joints (DAS28), RA patients were divided into remission group ( $DAS28 < 2.6$ ), low disease activity group ( $2.6 \leq DAS28 < 3.2$ ), moderate disease activity group ( $3.2 \leq DAS28 \leq 5.1$ ), high disease activity group ( $DAS28 > 5.1$ ). Plasma D-dimer levels in each group were detected and compared. Pearson correlation analysis and multivariate logistic regression analysis were used to assess the correlation between D-dimer and other indexes in RA patients. **Results** D-dimer level in RA group was significantly higher than those in healthy control group, SLE group and PSS group ( $P < 0.01$ ). D-dimer levels of RA patients in different disease activity groups were statistically significant ( $P < 0.01$ ). D-dimer level in remission group was lower than those in 3 disease active groups, those in low disease activity group and in middle disease activity group were lower than that in high disease activity group ( $P < 0.01$ ). Pearson correlation analysis showed that D-dimer in RA patients was positively correlated with age, PLT count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, DAS28, prothrombin time, fibrin degradation products, fibrinogen levels, and was negatively correlated with hemoglobin ( $P < 0.01$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that elevated DAS28 and fibrin degradation products were risk factors for elevated D-dimer levels in RA patients ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** D-dimer level in patients with RA can reflect disease activity, and it is of significance for judging prognosis, which can be used as one of the reference index for evaluating disease activity of RA.

**[Key words]** Rheumatoid arthritis; D-dimer; Disease activity

类风湿关节炎(RA)是一种以滑膜炎、侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。在临床中发现 RA 患者常伴血浆 D-二聚体升高,而 D-二聚体是纤维蛋白交联后被纤溶酶降解的产物,可作为体内高凝状态和纤溶亢进的标志物之一<sup>[2]</sup>。我们通过分析 134 例 RA 患者血浆 D-二聚体水平及其与相关实验室指标的关系,旨在探讨 D-二聚体在 RA 中的意义。

## 对象与方法

1. 对象:纳入 2010 年 1 月~2018 年 7 月于我科住院的 RA 患者 134 例(RA 组),其中男 24 例,女 110 例,年龄 18~88 岁,平均年龄( $57.91 \pm 11.11$ )岁,其中 35 例使用糖皮质激素(强的松)+甲氨蝶呤+羟氯喹+柳氮磺吡啶治疗,88 例使用甲氨蝶呤+羟氯喹+柳氮磺吡啶或来氟米特治疗,11 例使用甲氨蝶呤+羟氯喹治疗。纳入标准:(1)符合 2009 年美国风湿病协会(ACR)关于 RA 的诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)临床资料包括血常规、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、凝血功能、D-二聚体、类风湿因子(RF)-IgA、RF-IgG、RF-IgM 及抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体结果;(3)近 6 个月无外伤、手术史;(4)无长期卧床高危因素。排除标准:(1)合并感染、肿瘤、血栓性疾病;(2)严重心、肺、肝、肾功能不全;(3)近期有生物制剂治疗史;(4)合并其他风湿性疾病,如系统性红斑狼疮(SLE)、血管炎、抗磷脂综合征、干燥综合征等;(5)妊娠和哺乳期妇女。同时纳入我院健康体检者(健康对照组)、SLE(SLE 组)及原发性干燥综合征(PSS,PSS 组)患者各 30 例,其中健康对照组男 8 例,女 22 例,年龄 19~82 岁,平均年龄( $53.97 \pm 14.76$ )岁;SLE 组男 2 例,女 28 例,年龄 18~77 岁,平均年龄( $53.67 \pm 9.20$ )岁,其中 12 例使用糖皮质激素(强的松)+羟氯喹+环磷酰胺治疗,18 例使用骁悉+羟氯喹治疗;PSS 组男 2 例,女 28 例,年龄 31~72 岁,平均年龄( $55.43 \pm 10.74$ )岁,其中 10 例使用糖皮质激素(强的松)+羟氯喹+白芍总苷治疗,20 例使用羟氯喹+白芍总苷治疗。4 组受试者性别、年龄及 RA 组、SLE 组、PSS 组患者用药情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经我院伦理委员会审核批准。

## 2. 方法

(1)疾病活动度评分:28 个关节的疾病活动度评分(DAS28)参照文献[3]进行评估。依据 DAS28 将 RA 患者分为缓解组( $DAS28 < 2.6$ )10 例、低疾病活动组( $2.6 \leq DAS28 < 3.2$ )9 例、中疾病活动组( $3.2 \leq DAS28 \leq 5.1$ )53 例及高疾病活动组( $DAS28 > 5.1$ )62 例。

(2)实验室指标检测:所有受试者均空腹抽取静

脉血,采用免疫比浊法检测血浆 D-二聚体水平,正常参考值范围为 0~243 ng/ml,采用魏氏法检测 ESR,采用免疫比浊法检测 CRP。采用西门子全自动血凝分析仪检测凝血酶原时间、纤维蛋白降解产物、纤维蛋白原、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间。RA 患者行 RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM 及抗 CCP 抗体检查。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析和多因素 logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1.4 组受试者 D-二聚体水平比较:RA 组、健康对照组、SLE 组、PSS 组受试者 D-二聚体水平分别为 607.388(233.500,727.250)ng/ml、89.500(51.000,155.750)ng/ml、259.500(85.000,413.000)ng/ml、107.500(43.250,218.000)ng/ml,其中 RA 组明显高于健康对照组、SLE 组、PSS 组( $P < 0.01$ )。

2. 不同疾病活动组 RA 患者 D-二聚体水平及治疗方案比较:4 组 RA 患者 D-二聚体水平比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中缓解组低于 3 个疾病活动组,低疾病活动组和中疾病活动组均低于高疾病活动组( $P < 0.01$ )。4 组 RA 患者治疗方案比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同疾病活动组 RA 患者 D-二聚体水平及治疗方案比较

组别	例数	lnD-二聚体	治疗方案[例, (%) ]	
			糖皮质激素+免疫抑制剂	免疫抑制剂
缓解组	10	$4.649 \pm 0.499^{abc}$	1(10.0)	9(90.0)
低疾病活动组	9	$5.471 \pm 0.679^c$	1(11.1)	8(88.9)
中疾病活动组	53	$5.832 \pm 0.651^c$	14(26.4)	39(73.6)
高疾病活动组	62	$6.535 \pm 0.708$	19(30.6)	43(69.4)
F 或 $\chi^2$ 值		29.382	2.638	
P 值		$< 0.001$	0.451	

注:与低疾病活动组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中疾病活动组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与高疾病活动组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

3. RA 患者 D-二聚体与其他指标之间的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,RA 患者 D-二聚体与年龄、PLT 计数、ESR、CRP、DAS28、凝血酶原时间、纤维蛋白降解产物、纤维蛋白原水平均呈正相关,与血红蛋白呈负相关( $P < 0.01$ ),而与病程、WBC 计数、抗 CCP 抗体、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM 均无相关性( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 RA 患者 D-二聚体与其他指标之间的相关性分析

指标	r 值	P 值
年龄	0.069	0.048
病程	0.100	0.276
WBC 计数	0.046	0.600
血红蛋白	-0.398	<0.001
PLT 计数	0.447	<0.001
ESR	0.636	<0.001
CRP	0.573	<0.001
抗 CCP 抗体	-0.038	0.665
DAS28	0.323	<0.001
凝血酶时间	0.002	0.984
凝血酶原时间	0.285	0.001
纤维蛋白降解产物	0.768	<0.001
纤维蛋白原	0.316	<0.001
活化部分凝血活酶时间	-0.022	0.798
RF-IgA	-0.004	0.962
RF-IgG	0.107	0.220
RF-IgM	0.067	0.439

4. RA 患者 D-二聚体与其他指标之间的多因素分析:将上述 *Pearson* 相关分析结果中有统计学意义的变量纳入多因素 *logistic* 回归分析,结果显示,DAS28、纤维蛋白降解产物水平升高是 RA 患者 D-二聚体水平升高的危险因素( $P<0.01$ )。见表 3。

表 3 RA 患者 D-二聚体与其它指标之间的多因素分析

指标	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值
DAS28	1.398	0.311	20.221	<0.001
纤维蛋白降解产物	1.816	0.693	6.864	0.009

讨 论

近年来有研究表明,RA 患者血浆 D-二聚体水平升高,且明显高于 SLE、血清阴性脊柱关节病、骨关节炎及晶体性关节炎患者<sup>[4]</sup>,同时存在血浆凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合体(TAT)和凝血酶原片段 F1 + 2 升高<sup>[5-6]</sup>。RA 患者的关节滑液中组织因子(TF)活性、凝血酶、凝血酶原片段 F1 + 2、TAT、凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)、凝血酶因子 X a (FXa)、血纤溶蛋白溶酶、D-二聚体、白细胞介素(IL)-6 及基质金属蛋白酶(MMP)-3 水平均明显升高<sup>[5-7]</sup>,且血浆 D-二聚体水平与 CRP、组织因子通道抑制物(TFPI)活性、TAT 相关。滑液 D-二聚体与 CRP 相关,滑液 TFPI 水平与滑液凝血酶原片段 F1 + 2、TAT 相关<sup>[5]</sup>,表明 RA 患者存在凝血和纤溶的激活。研究表明,肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和凝血酶提高了细胞表面 TF 活性,凝血酶可促进 IL-6、MMP-3 及血管内皮生长因子(VEGF)分泌<sup>[7]</sup>。经治疗后,RA 患者炎症指标降低、临床症状减轻的同时,伴随凝血酶原生物标志物水平的下降<sup>[6]</sup>,表明凝血纤溶系统在 RA 的发病中起一定作用。

血液中 D-二聚体可作为体内高凝状态和纤溶亢进的标志物之一,其升高可见于动静脉血栓和肺栓塞等患者。本研究结果显示,排除血栓等上述因素后,RA 患者 D-二聚体水平明显高于健康对照组、SLE 组、PSS 组,与上述文献报道一致,提示 RA 患者存在高凝状态和纤溶亢进。同时不同疾病活动度组 RA 患者 D-二聚体水平比较差异有统计学意义,提示 D-二聚体水平与 RA 疾病活动度相关。同时,RA 患者 D-二聚体与年龄、PLT 计数、ESR、CRP、DAS28、凝血酶原时间、纤维蛋白降解产物、纤维蛋白原均呈正相关,与血红蛋白呈负相关,与 CCP、RF 无相关性。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,DAS28、纤维蛋白降解产物水平升高是 RA 患者 D-二聚体升高的危险因素。ESR、CRP、DAS28 常用于 RA 患者疾病活动度的评估,而 D-二聚体与上述指标呈正相关,提示 D-二聚体可用于 RA 患者疾病活动度的评估。有研究表明,D-二聚体和纤维蛋白原升高主要是由全身炎症因子升高引起,即使在 RA 患者缓解期也存在<sup>[8]</sup>,提示 D-二聚体可作为 RA 病情活动性的评价指标,与既往文献报道结果一致<sup>[9]</sup>。另有研究表明托珠单抗治疗中至重度疾病活动度 RA 患者时,D-二聚体和 IL-1 $\beta$  水平较常用炎性指标能更好地早期预测患者后期的治疗反应<sup>[10]</sup>,提示 D-二聚体水平可预测相关治疗方案的后期疗效。

综上所述,RA 患者 D-二聚体水平能较好地反映疾病活动度,对预后判断有重要意义,可作为 RA 病情活动性评价的参考指标。

参 考 文 献

- [1] 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):265-269.
- [2] 刘畅,刘湘源.产科抗磷脂抗体综合征临床疗效的监测[J].临床内科杂志,2018,35(10):662-665.
- [3] 栗占国,张奉春,鲍春德.类风湿关节炎[M].北京:人民卫生出版社,2009.278-280
- [4] 赵金霞,孙琳,张霞,等.血 D-二聚体检测在类风湿关节炎中的临床意义[J].中华风湿病学杂志,2011,15(3):168-171.
- [5] So AK,Varisco PA,Kemkes-Matthes B,et al.Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways[J].J Thromb Haemost,2003,1(12):2510-2515.
- [6] Gualtierotti R,Ingegnoli F,Griffini S,et al.Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis:the beneficial effect of IL-6 receptor blockade[J].Clin Exper Rheumatol,2016,34(3):451-458.
- [7] Asanuma K,Yoshikawa T,Yoshida K,et al.Argatroban more effectively inhibits the thrombin activity in synovial fluid than naturally occurring thrombin inhibitors[J].Cell Molec Biol,2016,62(6):27-32.
- [8] Sattar N,Mccarey DW,Capell H,et al.Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis[J].Circulation,2003,108(24):2957-2963.
- [9] 夏婷,赵东宝,罗鹏飞,等.类风湿关节炎患者血浆纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物和 D-二聚体水平与病情活动性的相关性研究[J].中华风湿病学杂志,2012,16(4):247-250.
- [10] Okano T,Inui K,Tada M,et al.Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study[J].Rheumatol Intern,2016,36(3):349-357.

(收稿日期:2019-06-03)

(本文编辑:周三凤)