



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.010

• 论著 •

血清淀粉样蛋白 A、红细胞沉降率及 C 反应蛋白联合检测对新疆地区维吾尔族类风湿关节炎患者疾病活动的评估价值

邹健梅 石亚妹 武丽君 罗采南 孟新艳

[摘要] **目的** 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)联合检测对新疆地区维吾尔族类风湿关节炎(RA)患者疾病活动的评估价值。**方法** 纳入新疆地区维吾尔族 RA 患者 263 例,根据 28 个关节的疾病活动度评分(DAS28-ESR)将其分为缓解期组 25 例、低度活动组 24 例、中度活动组 124 例、高度活动组 90 例。同时选取性别和年龄相匹配的维吾尔族健康人 70 例作为对照组。比较各组受试者血清 SAA 水平。分析血清 SAA 水平与其他 RA 疾病活动评估指标的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 SAA、ESR、CRP 联合检测对维吾尔族 RA 患者疾病活动的价值。**结果** RA 组患者血清 SAA 水平明显高于对照组[6.79(5.69, 12.75) $\mu\text{g/ml}$ 比 2.12(1.76, 3.37) $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$]。缓解期组、低度活动组、中度活动组、高度活动组患者血清 SAA 水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),其中高度活动组高于其余 3 组,中度活动组高于低度活动组和缓解期组($P < 0.05$)。RA 患者血清 SAA 水平与 ESR、CRP 呈弱正相关,与 DAS28-ESR、临床的疾病活动指数(CDAI)、简化的疾病活动指数(SDAI)、疼痛视觉模拟评分(VAS)、28 个肿胀关节数量(SJC28)、28 个压痛关节数量(TJC28)呈中度正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,SAA 评估 RA 患者疾病活动的最佳临界值为 5.33 $\mu\text{g/ml}$,其敏感度为 88.2%,特异度为 82.0%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.84。SAA、CRP、ESR 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 为 0.89,敏感度 82.3%,特异度 88.0%。SAA、CRP、ESR 均阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 为 0.98,敏感度 89.5%,特异度 95.8%。**结论** 血清 SAA 可作为评估新疆地区维吾尔族 RA 患者疾病活动的指标之一,ESR、CRP 及 SAA 联合检测可明显提高评估价值。

[关键词] 类风湿关节炎; 疾病活动; 维吾尔族; 淀粉样蛋白 A

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

Evaluation value of combined detection of serum amyloid A, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in disease activity of Uyghur patients with rheumatoid arthritis in Xinjiang

Zou Jianmei, Shi Yamei, Wu Lijun, Luo Cainan, Meng Xinyan. Department of Rheumatism Immunology, People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

[Abstract] **Objective** To explore the evaluation value of combined detection of serum amyloid A (SAA), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in disease activity of Uyghur patients with rheumatoid arthritis (RA) in Xinjiang. **Methods** A total of 263 Uyghur patients with RA in Xinjiang were divided into remission group (25 cases), low activity group (24 cases), moderate activity group (124 cases) and high activity group (90 cases) according to disease activity score of 28 joints (DAS28-ESR). At the same time, 70 healthy Uyghur people with matching gender and age were selected as control group. Serum SAA levels were compared among above groups. Correlation between serum SAA level and other indicators of RA disease activity were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of combined detection of SAA, ESR and CRP in evaluation of disease activity of Uyghur patients with RA. **Results** Serum SAA level in RA group was significantly higher than that in control group [6.79 (5.69, 12.75) $\mu\text{g/ml}$ vs. 2.12 (1.76, 3.37) $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$]. There were significant differences of serum SAA levels among remission group, low activity group, moderate activity group and high activity group ($P < 0.01$), among which the high activity group was higher than other 3

基金项目:新疆维吾尔自治区卫生与健康适宜技术推广项目(SYTG-201801)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科

通讯作者:武丽君, E-mail: wwlj330@126.com

groups, the moderate activity group was higher than the low activity group and remission group ($P < 0.05$). Serum SAA level was weakly positively correlated with ESR and CRP, but moderately positively correlated with DAS28-ESR, clinical disease activity index (CDAI), simplified disease activity index (SDAI), visual analogue scale (VAS), 28 swollen joints (SJC28) and 28 tenderness joints (TJC28) ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal threshold value of SAA in evaluating RA activity was $5.33 \mu\text{g/ml}$, with sensitivity of 88.2% and specificity of 82.0%, and area under ROC curve (AUC) was 0.84. AUC of that anyone of SAA, ESR and CRP was positive in evaluation of disease activity of Uyghur patients with RA was 0.89, and its sensitivity and specificity were 82.3% and 88.0% respectively. AUC of that SAA, ESR and CRP were all positive in evaluation of disease activity of Uyghur patients with RA was 0.98, and its sensitivity and specificity were 89.5% and 95.8% respectively. **Conclusion** Serum SAA can be used as one of the indexes to evaluate disease activity of Uyghur patients with RA in Xinjiang. Combined detection of ESR, CRP and SAA can significantly improve the evaluation value.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Disease activity; Uyghur; Amyloid A

类风湿关节炎(RA)是一种以进行性、侵袭性关节炎为主要临床表现的慢性炎症性疾病。RA是目前最常见的具有致残性特点的风湿免疫性疾病,及时给予活动期患者药物干预可以延缓病情进展,减少关节畸形的发生,因此,正确判断疾病活动尤为重要,红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)是目前临床最常用的血清学指标,然而,ESR和CRP是全身性的炎症反应物,不能直接反映RA患者关节炎程度。新疆地区为多民族聚集地,尤以维吾尔族为主,因其地域辽阔,交通不便利,常因疾病活动的无法及时评估而导致病情进展,促使关节畸形的发生率增加,因此需更多敏感性指标评估病情。血清淀粉样蛋白A(SAA)是组织淀粉样蛋白A的前体物质^[1]。近年来,相关研究报道,SAA在RA患者关节滑膜中呈高表达,可刺激诱导滑膜细胞中趋化因子CCL20 mRNA的表达,CCL20可引起辅助性T细胞(Th)17细胞聚集,造成滑膜炎。研究发现,SAA不仅可能参与RA的发病机制,而且可能用于直接监测RA患者的疾病活动程度^[2-3]。有研究表明,SAA基因标签单核苷酸多态在新疆汉族和维吾尔族健康人群中的分布具有明显差异,维吾尔族人群突变频率可能高于汉族人群^[4]。本研究旨在探讨SSA、ESR、CRP联合检测在新疆地区维吾尔族RA患者疾病活动中的评估价值。

对象与方法

1. 对象:纳入2017年12月~2019年6月就诊于我科的维吾尔族RA患者263例(RA组),RA诊断参照2009年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合修订的RA分类标准。排除可能影响SAA检测结果的疾病,如合并肝病、感染、肿瘤、心血管疾病等。其中RA组男72例,女191例,年龄19~80岁,平均年龄(50.36 ± 9.86)岁。同时选取性别和年龄相匹配的维吾尔族健康人70例作为对照组,男22例,女48例,年龄30~70岁,平均年龄($51.10 \pm$

7.11)岁,两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。根据28个关节的疾病活动度评分(DAS28-ESR)将RA患者分为活动期组(DAS28-ESR > 2.6)238例和缓解期组(DAS28-ESR ≤ 2.6)25例,并将活动期组患者分为低度活动组($2.6 < \text{DAS28-ESR} \leq 3.2$)24例、中度活动组($3.2 < \text{DAS28-ESR} \leq 5.1$)124例、高度活动组(DAS28-ESR > 5.1)90例。

2. 方法:所有受试者均空腹抽取静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测血清SAA水平,采用魏氏法检测ESR水平,采用免疫比浊法检测CRP水平,采用西门子全自动分析仪检测血常规。采用速率散射比浊法检测RA患者的类风湿因子(RF),采用ELISA检测其抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体。所有检测均按照试剂盒说明书进行操作。临床的疾病活动指数(CDAI)和简化的疾病活动指数(SDAI)均为改良版RA患者疾病活动度评分。

3. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料之间的相关性分析采用Pearson相关分析,不符合正态分布的计量资料之间的相关性分析采用Spearman相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估SAA、ESR、CRP联合检测对维吾尔族RA患者疾病活动的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. RA组和对照组受试者血清SAA水平比较:RA组患者血清SAA水平明显高于对照组[6.79(5.69, 12.75) $\mu\text{g/ml}$ 比2.12(1.76, 3.37) $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$]。

2. 缓解期组和活动期组RA患者临床资料比较:缓解期组和活动期组患者性别、年龄、病程及抗CCP抗体水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而缓

解期组 RA 患者 28 个压痛关节数量(TJC28)、28 个肿胀关节数量(SJC28)、ESR、CRP、RF、SAA 水平、疼痛视觉模拟评分(VAS)、SDAI、CDAI、DAS28-ESR 均明显低于活动期组($P<0.05$)。见表 1。

3. 不同疾病活动度组患者血清 SAA 水平比较: 缓解期组、低度活动组、中度活动组、高度活动组患者血清 SAA 水平分别为 2.20 (0.99, 5.63) $\mu\text{g/ml}$ 、2.06 (1.43, 5.37) $\mu\text{g/ml}$ 、6.51 (6.01, 7.82) $\mu\text{g/ml}$ 、13.79 (7.31, 29.93) $\mu\text{g/ml}$, 4 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中高度活动组高于其余 3 组, 中度活动组高于低度活动组和缓解期组 ($P < 0.05$), 低度活动组和缓解期组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4. RA 患者血清 SAA 水平与疾病活动相关指标的相关性分析:结果显示,RA 患者血清 SAA 水平与 ESR ($r=0.38, P<0.01$)、CRP ($r=0.36, P<0.01$) 均呈弱正相关,与 DAS28-ESR ($r=0.61, P<0.01$)、CDAI ($r=0.60, P<0.01$)、SDAI ($r=0.55, P<0.01$)、VAS ($r=0.54, P<0.01$)、STC28 ($r=0.50, P<0.01$)、TJC28 ($r=0.58, P<0.01$) 呈中度正相关。

5. SAA、ESR、CRP 联合检测对维吾尔族 RA 患者疾病活动的评估价值: ROC 曲线分析结果显示, 血清 SAA 评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的最佳临界值为 $5.33 \mu\text{g/ml}$, 敏感度和特异度分别为 88.2%、82.0%, ROC 曲线下面积(AUC)为 0.84。当 SAA 取最佳临界值 $5.33 \mu\text{g/ml}$, SAA、CRP、ESR 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的敏感度高于 CRP、ESR, 特异度高于 ESR、SAA 及 ESR、CRP 任一阳性; SAA、CRP、ESR 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 明显高于 CRP ($P < 0.05$), 而与 ESR、SAA 及 ESR、CRP 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。SAA、ESR、CRP

均为阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 为 0.98, 敏感度为 89.5%, 特异度为 95.8%。见图 1、2 和表 2。

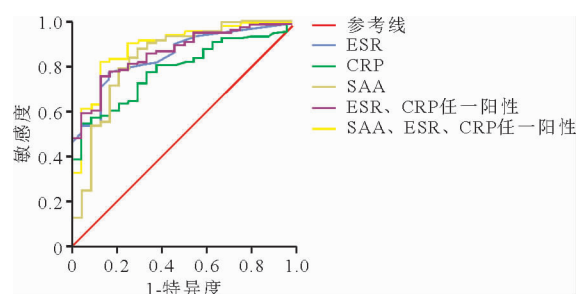


图1 SAA、CRP、ESR 及三者任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 ROC 曲线

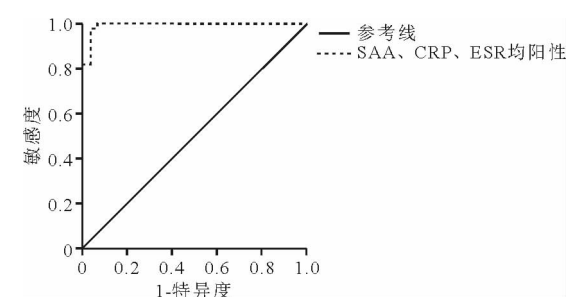


图2 SAA、CRP、ESR 均阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 ROC 曲线

讨 论

SAA 是一种相对分子质量为 12 ~ 14 kD 的急性时相反应蛋白,在炎症反应急性期,SAA 可急剧增加至正常值 1 000 倍的水平。研究表明,RA 患者滑膜细胞、内皮细胞及巨噬细胞可产生 SAA,其与成纤维细胞和内皮细胞表面的甲酰肽样受体 1 (FPRL1) 结合后,增加细胞内 Ca^{2+} 水平,进而活化细胞外信号调节

表1 缓解期组和活动期组 RA 患者临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

[illegible]

表 2 SAA、CRP、ESR 及三者联合检测对维吾尔族 RA 患者疾病活动的评估价值

指标	临界值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)
ESR (mm/h)	21.50	0.85	78.4	79.2
CRP (mg/L)	13.20	0.79	54.2	96.0
SAA (μg/ml)	5.33	0.84	88.2	82.0
ESR、CRP 任一阳性	-	0.86	85.7	62.5
SAA、CRP、ESR 任一阳性	-	0.89	82.3	88.0
SAA、CRP、ESR 均阳性	-	0.98	89.5	95.8

注:ESR 正常参考值范围:成年男性 0~15 mm/h,成年女性 0~20 mm/h;CRP 正常参考值范围:0~10 mg/L

激酶(ERK)和丝氨酸-苏氨酸激酶(Akt),引起成纤维细胞和内皮细胞增殖,即 SAA 可通过促进滑膜细胞和血管增生直接参与骨和软骨的破坏^[5-6]。SAA 还可在 RA 患者滑膜外植体诱导肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的表达,参与 RA 的发病机制^[7]。

本研究结果显示,维吾尔族 RA 患者血清 SAA 水平明显高于维吾尔族正常人群,活动期患者明显高于缓解期,且血清 SAA 水平与 SJC28、TJC28、CRP、ESR、DAS28-ESR、VAS、SDAI、CDAI 等临床疾病活动评估指标均呈正相关,表明 SAA 可反映 RA 的疾病活动。这与既往研究^[8-9]结果一致。Gonçalves 等^[10]的一项纳入 173 例 RA 患者的病例对照研究结果显示,SAA 与 SJC、TJC、SDAI、CDAI 呈正相关,但与 VAS 无相关性。本研究不仅发现 SAA 与 SJC28、TJC28、SDAI、CDAI 呈正相关,且与 VAS 也呈正相关,考虑这种差异可能与 VAS 受主观因素影响较大有关,故需多中心、大样本研究进一步证实。本研究根据 DAS28-ESR 进一步将维吾尔族 RA 患者分成 4 组,结果发现高度活动组 RA 患者血清 SAA 水平高于中度活动组,中度活动组 SAA 水平高于低度活动组和缓解期组,进一步表明 SAA 可用于 RA 患者疾病活动度的监测。本研究中 ROC 曲线分析结果显示,血清 SAA 评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的最佳临界值为 5.33 μg/ml,此时的 AUC 为 0.84,敏感度和特异度分别为 88.2%、82.0%,表明 SAA 是评估 RA 疾病活动的重要血清学指标。这与项国谦等^[11]的研究结果存在差异,项国谦等的一项纳入 52 例 RA 患者的研究结果显示,SAA 评估 RA 疾病活动的最佳临界值为 9.50 μg/ml,AUC 为 0.616,敏感度和特异度分别为 59.2%、44.5%。上述研究结果的不同可能由试剂盒、检测方法、样本量及研究人群不同而导致。

本研究结果显示,SAA、CRP、ESR 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 明显高于 CRP,而与 ESR、SAA 及 ESR、CRP 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 比较差异均无统计学意义。当 SAA 取最佳临界值 5.33 μg/ml 时,SAA、ESR、CRP 均为阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的 AUC 为 0.98,

敏感度为 89.5%,特异度为 95.8%。为提高评估疾病活动的敏感度和特异度,我们进一步分析 SAA、ESR 及 CRP 联合检测的结果,发现 SAA、CRP、ESR 任一阳性评估维吾尔族 RA 患者疾病活动的敏感度高于 CRP、ESR,特异度高于 ESR、SAA 及 ESR、CRP 任一阳性,有效弥补了 SAA、ESR 及 CRP 单独检测时的不足,且 SAA、ESR、CRP 任一阳性的特异度明显高于传统的 ESR、CRP 任一阳性。当 SAA、ESR、CRP 均为阳性时,其 AUC、敏感度、特异度进一步升高。ESR 和 CRP 为全身性炎症反应物,临床检测时受较多因素影响,SAA 不仅能反映全身炎症反应,也可反映局部炎症反应程度,且可能与 RA 患者关节损伤直接相关^[12]。因此 SAA、ESR、CRP 联合检测评估 RA 患者疾病活动较三者单独检测及传统的 ESR 联合 CRP 方案更具有优越性。

综上所述,血清 SAA 可作为评估新疆地区维吾尔族 RA 患者疾病活动的指标之一,ESR、CRP 及 SAA 联合检测可明显提高评估价值,对新疆地区维吾尔族活动期 RA 患者尽早进行药物治疗具有一定意义。

参 考 文 献

- [1] 袁伟伟,惠智艳,齐茗.血清淀粉样蛋白 A 在特发性肺纤维化中的临床价值分析[J].临床内科杂志,2020,37(4):305-306.
- [2] Migita K, Koga T, Torigoshi T, et al. Serum amyloid A protein stimulates CCL20 production in rheumatoid synoviocytes [J]. Rheumatology, 2009,48(7):741-747.
- [3] 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.
- [4] 谢翔,马依彤,杨毅宁,等.新疆维吾尔族、汉族健康人群血清淀粉样蛋白 A1 基因多态性分布特征[J].中华医学遗传学杂志,2010,27(4):397-401.
- [5] Li TW, Zheng BR, Huang ZX, et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study[J]. Chin Med J, 2010,123(5):537-543.
- [6] Lee MS, Yoo SA, Cho CS, et al. Serum amyloid A binding to formyl peptide receptor-like 1 induces synovial hyperplasia and angiogenesis [J]. J Immunol, 2006,177(8):5585-5594.
- [7] Connolly M, Mullan RH, McCormick J, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor α and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy [J]. Arthritis Rheum, 2014,64(4):1035-1045.
- [8] Shen C, Sun XG, Liu N, 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.
- [9] 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.
- [10] Gonçalves DR, Fonseca R, Aguiar F, et al. SAT0105 Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis-What Is The Role of Serum Amyloid A Protein? [J]. Ann Rheum Dis, 2016,75(Suppl 2):703.2-703.
- [11] 项国谦,陈岳明,冯迪英,等.血清淀粉样蛋白 A 在类风湿性关节炎中的临床价值[J].中国卫生检验杂志,2016,26(20):2945-2946.
- [12] Connolly M, Mullan RH, McCormick J, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor alpha and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy [J]. Arthritis Rheum, 2012,64(4):1035-1045.

(收稿日期:2020-05-10)

(本文编辑:周三凤)