



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.009

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.009>

· 论著 ·

血清铁蛋白与抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎疾病活动性及预后的相关性分析

杨淑乔 曹志新 朱剑 张黎明

【摘要】 目的 探讨血清铁蛋白(SF)与抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)疾病活动性及预后的关系。**方法** 纳入 137 例于我院住院确诊的 AAV 患者,根据 SF 水平将其分为 SF 升高组(95 例)和 SF 正常组(42 例)。收集所有患者的一般临床资料及实验室检查指标并分组进行比较。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 SF 水平升高的危险因素。采用 *Kaplan-Meier* 曲线进行了生存分析。采用单因素和多因素 *Cox* 回归分析探讨 AAV 患者全因死亡的危险因素。**结果** SF 升高组伯明翰血管炎活动评分(BVAS)、血肌酐(SCr)、SF 水平及常见受累部位为肾脏患者比例均高于 SF 正常组,血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、C3 水平均低于 SF 正常组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示, $BVAS \geq 15$ 分、肾脏受累和 C 反应蛋白(CRP)水平升高是 SF 水平升高的独立危险因素($P < 0.05$)。*Kaplan-Meier* 生存曲线分析结果显示, SF 升高组患者的总体生存期显著低于 SF 正常组($P = 0.008$)。单因素 *Cox* 回归分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、SCr 水平升高、C3 水平降低和 SF 水平升高是 AAV 患者全因死亡的危险因素;多因素 *Cox* 回归分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、C3 水平降低和 SF 水平升高是 AAV 患者全因死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** SF 水平与 AAV 疾病活动性有关,是 AAV 患者全因死亡的独立危险因素。

【关键词】 血清铁蛋白; 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 疾病活动性; 预后

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 A

Correlation of serum ferritin and antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis disease activity and prognosis Yang Shuqiao, Cao Zhixin, Zhu Jian, Zhang Liming. Department of Respiratory Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100043, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum ferritin(SF) and antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) associated vasculitis(AAV) disease activity and prognosis. **Methods** A total of 137 patients with AAV admitted to our hospital were included and divided into elevated SF group(95 cases) and normal SF group(42 cases) according to SF levels. General clinical data and laboratory indicators of all patients were collected and grouped for comparison. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate the risk factors for elevated SF levels. Survival was analyzed by using *Kaplan-Meier* curves. Univariate and multivariate *Cox* regression analyses were used to investigate the risk factors of all-cause death in patients with AAV. **Results** Birmingham vasculitis activity score(BVAS), serum creatinine(SCr), SF levels and proportion of patients with kidney as the common affected site were higher in the elevated SF group than those in the normal SF group, while hemoglobin(Hb), albumin(Alb) and C3 levels were lower than those in the normal SF group($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that $BVAS \geq 15$ points, kidney involvement and C reactive protein(CRP) level were independent risk factors for SF level increase($P < 0.05$). *Kaplan-Meier* survival curve showed that the overall survival of patients with elevated SF was significantly lower than that of patients with normal SF($P = 0.008$). Univariate *Cox* regression analysis showed that age ≥ 65 years, increased SCr level, decreased C3 level, and increased SF level were risk factors for all-cause death in patients with AAV; Multivariate *Cox* regression analysis showed that age ≥ 65 years old, decreased C3 level and increased SF level were independent risk factors for all-cause death in AAV patients($P < 0.05$). **Conclusion** SF level is associated with disease activity of AAV, which is an independent risk factor for all-cause death in patients with AAV.

【Key words】 Serum ferritin; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; Disease activity; Prognosis

基金项目:北京市科技计划课题(Z201100005520032)

作者单位:100043 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:张黎明, E-mail: zlmeyy@sina.com

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 是一种主要累及小血管的全身性自身免疫性疾病^[1-2]。即使在发达国家, AAV 患者的死亡率仍是普通人群的 2~3 倍^[3]。对患者疾病活动性和死亡风险的评估将有助于制定合适的治疗方案。铁蛋白主要分布于网状内皮系统, 以受控方式释放到循环中, 维持铁供应及血红蛋白合成的相对稳定。临床上, 血清铁蛋白 (SF) 水平通常被用于诊断体内铁缺乏和超负荷情况, 但研究发现, 在系统性红斑狼疮^[4]、多发性肌炎/皮炎^[5]、成人 Still 病^[6]等自身免疫性疾病中, 同样存在铁蛋白的表达异常, 且其表达水平可能与疾病的活动性及预后相关^[7]。本研究旨在探讨 SF 和 AAV 疾病活动性及预后的关系。

对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2012 年 1 月~2017 年 12 月在我院首次诊断为 AAV 的住院患者 137 例。纳入标准: (1) 符合 2012 年 Chapel Hill 会议共识^[1]和欧洲药品管理局^[8]中关于 AAV 的诊断和分类标准; (2) 接受免疫抑制治疗前进行过 SF 检测。排除标准: (1) 合并其他类型自身免疫性疾病; (2) 存在可能引起 SF 异常的其他疾病; (3) 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)。根据 SF 水平将 137 例患者分为 SF 升高组 (95 例) 和 SF 正常组 (42 例)。本研已通过我院伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1) 一般临床资料和实验室检查指标收集: 一般临床资料包括年龄、性别、BMI、吸烟状况、疾病类型、伯明翰血管炎活动评分 (BVAS)、常见受累部位及诱导缓解期治疗方案。实验室检查指标包括 SF、血红蛋白 (Hb)、白蛋白 (Alb)、血肌酐 (SCr)、补体 C3 和 C 反应蛋白 (CRP)。使用 2003 年 BVAS^[9]对基线时疾病活动和器官受累情况进行评估。BVAS ≥ 15 分诊断为血管炎活动。Hb < 90 g/L 定义为中度贫血, Alb < 35 g/L 定义为低白蛋白血症。SF 的正常参考值范围为 21.8~274.7 ng/ml。SCr > 106 μ mol/L 和 CRP > 0.8 mg/dl 定义为升高, C3 < 79 mg/dl 定义为降低。

(2) 随访: 随访数据来自于门诊病历或与患者或其家属的电话访谈。随访结束于 2020 年 5 月。研究终点是随访期内的全因死亡。总体生存期定义为从 AAV 诊断到研究终点或随访结束。记录所有患者的随访时间、死亡人数、死亡原因、总体生存期。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 23.0 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, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以例和百

分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 SF 水平升高的危险因素。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析 (\log -rank 检验)。采用单因素和多因素 Cox 回归分析探讨 AAV 患者全因死亡的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床资料: 137 例 AAV 患者平均年龄 (66.9 ± 12.1) 岁, 其中男 72 例 (52.6%), 女 65 例 (47.4%), 有吸烟史 69 例 (50.4%); 102 例 (74.5%) 为显微镜下多血管炎 (MPA), 35 例 (25.5%) 为肉芽肿性多血管炎 (GPA); 中位 BVAS 为 14 (10, 20) 分; 呼吸系统 (120 例, 87.6%) 和肾脏 (102 例, 74.5%) 是最常见受累部位。中位 SF 水平为 440.9 (233.2, 692.4) ng/ml, 共 95 例 (69.3%) 患者存在 SF 水平异常升高, 未发现 SF 水平降低患者。在诱导缓解期, 127 例 (92.7%) 患者单纯使用糖皮质激素, 91 例 (66.4%) 患者使用糖皮质激素联合免疫抑制剂。

2. 两组患者一般临床资料和实验室检查结果比较: SF 升高组 BVAS、SCr、SF 水平及常见受累部位为肾脏患者比例均高于 SF 正常组, Hb、Alb、C3 水平均低于 SF 正常组 ($P < 0.05$)。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

3. SF 水平升高的危险因素分析: 将 SF 水平升高作为因变量, BVAS ≥ 15 分、肾脏受累、中度贫血、低白蛋白血症和 CRP 水平升高作为自变量, 行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, BVAS ≥ 15 分 ($OR = 4.048$)、肾脏受累 ($OR = 3.894$) 和 CRP 水平升高 ($OR = 15.269$) 均是 SF 水平升高的独立危险因素 ($P < 0.05$)。中度贫血 ($OR = 1.852$)、低白蛋白血症 ($OR = 0.678$) 与 SF 水平升高均无相关性 ($P > 0.05$)。

4. 预后情况: AAV 患者中位随访时间为 35.4 (4.9, 58.8) 个月, SF 升高组患者为 30.3 (2.4, 53.9) 个月, SF 正常组患者为 46.1 (31.4, 63.7) 个月。随访期间共 78 例患者死亡, 其中 35 例死于感染, 14 例死于间质性肺炎, 9 例死于心脑血管事件, 8 例死于弥漫性肺泡出血, 6 例死于终末期肾病, 3 例死于肺恶性肿瘤, 2 例死于其他系统的恶性肿瘤, 1 例死于消化道出血。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示 SF 升高组患者总体生存期显著低于 SF 正常组 ($P = 0.008$)。见图 1。

5. AAV 患者全因死亡影响因素的相关分析: 单因素 Cox 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、SCr 水平升高、C3 水平降低和 SF 水平升高均为 AAV 患者全因死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、C3 水平降低和 SF 水平升高均为 AAV

表 1 两组患者一般临床资料和实验室检查结果比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	诱导缓解期治疗方案		BVAS [分, $M(P_{25}, P_{75})$]
						糖皮质激素	糖皮质激素联合免疫抑制剂	
SF 升高组	95	49/46	68.2 \pm 11.1	48(50.5)	22.5 \pm 3.8	89(93.7)	66(69.5)	16(12,20)
SF 正常组	42	23/19	64.0 \pm 13.7	21(50.0)	23.7 \pm 3.3	38(90.5)	25(59.5)	11(6,14)
P 值		0.731	0.459	0.955	0.490	0.495	0.256	<0.001

组别	例数	常见受累部位							
		系统表现	皮肤	黏膜/眼	耳鼻喉	呼吸系统	心脏	消化系统	肾脏
SF 升高组	95	55(57.9)	10(10.5)	12(12.6)	46(48.4)	81(85.3)	13(13.7)	7(7.4)	77(81.1)
SF 正常组	42	22(52.4)	3(7.1)	6(14.3)	25(59.5)	39(92.9)	4(9.5)	2(4.8)	25(59.5)
P 值		0.549	0.754	0.792	0.230	0.214	0.496	0.721	0.008

组别	例数	Hb (g/L , $\bar{x} \pm s$)	Alb (g/L , $\bar{x} \pm s$)	SCr [$\mu\text{mol}/\text{L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	C3 [mg/dl , $M(P_{25}, P_{75})$]	CRP [mg/dl , $M(P_{25}, P_{75})$]	SF [ng/ml , $M(P_{25}, P_{75})$]
		(g/L , $\bar{x} \pm s$)	(g/L , $\bar{x} \pm s$)	[$\mu\text{mol}/\text{L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	[mg/dl , $M(P_{25}, P_{75})$]	[mg/dl , $M(P_{25}, P_{75})$]	[ng/ml , $M(P_{25}, P_{75})$]
SF 升高组	95	95.8 \pm 20.1	27.4 \pm 5.6	126.8(71.4,338.7)	96.7(79.1,114.0)	9.8(3.1,13.7)	543.5(426.4,866.6)
SF 正常组	42	113.8 \pm 23.6	30.9 \pm 5.5	68.4(57.6,93.1)	98.9(86.0,116.0)	3.1(0.8,9.1)	134.1(88.2,233.1)
P 值		<0.001	0.001	<0.001	0.003	0.210	<0.001

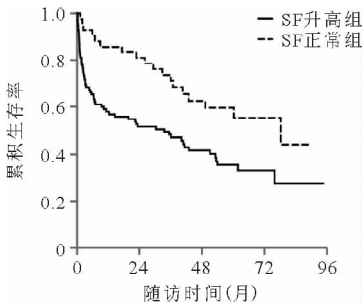


图 1 SF 升高组和 SF 正常组患者 kaplan-Meier 生存曲线

患者全因死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2

表 2 AAV 患者全因死亡影响因素的单因素和多因素 Cox 分析

变量	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 ≥ 65 岁	2.841(1.653 ~ 4.881)	<0.001	2.179(1.152 ~ 4.123)	0.017
男性	0.811(0.517 ~ 1.272)	0.361	1.047(0.533 ~ 2.057)	0.894
吸烟史	1.445(0.921 ~ 2.265)	0.109	1.181(0.575 ~ 2.426)	0.651
BVAS ≥ 15 分	0.832(0.531 ~ 1.304)	0.423	0.862(0.491 ~ 1.601)	0.694
低白蛋白血症	1.452(0.697 ~ 3.025)	0.319	1.398(0.648 ~ 3.016)	0.393
SCr 水平升高	1.896(1.211 ~ 2.967)	0.005	1.645(0.975 ~ 2.776)	0.062
C3 水平降低	2.320(1.412 ~ 3.813)	0.001	2.161(1.276 ~ 3.660)	0.004
SF 水平升高	2.021(1.192 ~ 3.426)	0.009	1.911(1.039 ~ 3.517)	0.037

讨 论

本研究发现,SF 水平在 AAV 患者中异常升高,且与疾病活动性及预后有关。AAV 本质上是一种自身免疫异常导致的炎症性疾病,疾病活动状态下炎症反应也更加显著。在炎症反应过程中,各种因素会干扰铁蛋白的合成和清除,从而增加 SF 水平。相关研究显示,炎症因子反应可上调巨噬细胞合成与释放铁蛋白的能力^[10],与此同时,炎症导致的细胞损伤和凋亡使得细胞内的铁蛋白被释放至胞外,进入循环导致 SF 水

平升高^[11]。因在统计过程中发现 C3、SCr 这两个指标和肾脏受累存在共线性,影响 logistic 回归分析结果,因此在进行危险因素分析时仅纳入了 BVAS、CRP 及肾脏受累这 3 项因素。本研究结果发现,超过一半的 AAV 患者在首次就诊时存在 SF 异常升高,血管炎活动(BVAS ≥ 15 分)、CRP 水平升高均为其升高的独立危险因素,进一步证实铁蛋白与急性免疫炎症反应有关。此外,本研究结果还显示,肾脏受累是 SF 水平升高的独立危险因素。国外一项针对系统性红斑狼疮的研究显示,肾脏受累患者 SF 水平显著高于无肾脏受累患者^[12],我国学者也有同样发现,并证实 SF 在一定程度上能够反映肾脏病理损害程度^[13],但其具体机制尚未明确,有待进一步研究探讨。

既往研究报道年龄 ≥ 65 岁^[14]、血 C3 水平降低^[12]均为 AAV 全因死亡的独立危险因素,本研究结果与此前报道一致。此外,本研究首次报道了基线 SF 水平与 AAV 患者的预后相关。这一关联并不能完全由炎症反应程度和肾脏受累解释,因为在对 BVAS、SCr 等因素进行调整后,SF 和 AAV 患者全因死亡的关联依然存在,提示 SF 水平升高是 AAV 患者全因死亡的独立危险因素。既往研究表明,SF 从受损细胞泄漏过程中会失去大部分铁,这种释放的铁处于非配体形式,会进一步刺激细胞损伤^[13]。此外,越来越多的证据表明铁蛋白参与炎症循环。动物实验发现细胞外铁蛋白可作为促炎介质,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)诱导的核因子 κB (NF- κB) 信号通路,导致包括诱导型一氧化氮合酶、IL-1 β 和调节活化正常 T 细胞表达与分泌的趋化因子(RANTES)等多种促炎介质的 mRNA 和蛋白质表达增加^[15]。因此我们猜测,在 AAV 患者中,SF 不只是疾病的产物,同时也参与了疾病的发展过程。

综上,本研究发现 SF 水平与 AAV 患者疾病活动有关,并首次提出基线 SF 水平是 AAV 患者全因死亡的



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.010

· 论著 ·

达格列净对新诊断肥胖 2 型糖尿病患者 内脏脂肪面积的影响

向林 董靖 向光大 乐岭 张军霞

【摘要】 目的 探讨达格列净对新诊断肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者内脏脂肪面积(VFA)的影响。**方法** 选取 2021 年 5 月~12 月于我科门诊及病房治疗的新诊断肥胖 T2DM 患者 60 例,随机分为达格列净组(30 例)和二甲双胍组(30 例),均治疗 24 周。达格列净组因泌尿系统感染退出 1 例,最终纳入 29 例患者;二甲双胍组因胃肠道反应退出 2 例,最终纳入 28 例患者。观察两组患者治疗前后糖代谢、胰岛功能、脂代谢、肥胖及肝肾功能相关指标并分组进行比较。采用 Spearman 相关分析评价 VFA 与各因素的相关性。**结果** 治疗前两组患者各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组患者空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、BMI、腰围(WC)、体脂率(PBF)及 VFA 均低于同组治疗前,胰岛素敏感指数(HOMA- β)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均高于同组治疗前($P<0.05$);达格列净组患者 HbA1c、PBF、VFA 均低于二甲双胍组,HOMA- β 高于二甲双胍组($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,新诊断肥胖 T2DM 患者 VFA 与 BMI、WC、HbA1c、FPG、HOMA-IR、TC 及 PBF 均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 达格列净可减少新诊断肥胖 T2DM 患者的 VFA。

【关键词】 达格列净; 肥胖; 2 型糖尿病; 内脏脂肪面积**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82170857);中部战区总医院育英计划资助项目(ZZYCY202115)

作者单位:430070 武汉,中部战区总医院内分泌科

通讯作者:向光大,E-mail:Guangda64@hotmail.com

独立危险因素。本研究不足之处在于首先是回顾性单中心研究,可能存在选择性偏倚;其次,未对治疗前后 SF 水平进行动态观察。未来还需要多中心、前瞻性、大样本研究来进一步验证 SF 在 AAV 中的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1):1-11.
- [2] 张梦珂,叶力夏提·阿德力别克,李静. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者肾损伤预测模型的构建与验证[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(9):610-613.
- [3] Wallace ZS, Fu X, Harkness T, et al. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(9):2308-2315.
- [4] Lim MK, Lee CK, Ju YS, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2001, 20(3):89-93.
- [5] Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(1):115-120.
- [6] 雷小妹,李守新. 血清铁蛋白检测在成人 Still 病诊断和治疗中的临床价值[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(10):667-669.
- [7] 张宝桐,郭冬慈,富丽,等. 在线血液透析滤过患者血清铁蛋白表达与心血管事件的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(2):178-181,187.

- [8] Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(2):222-227.
- [9] Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(12):1827-1832.
- [10] Pham CG, Bubici C, Zazzeroni F, et al. Ferritin heavy chain upregulation by NF-kappaB inhibits TNFalpha-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species[J]. Cell, 2004, 119(4):529-542.
- [11] Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells[J]. Metallomics, 2014, 6(4):748-773.
- [12] Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with and without renal involvement: C3 contributes to prognosis, but renal involvement does not[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(5):789-796.
- [13] Bresgen N, Jaksch H, Lacher H, et al. Iron-mediated oxidative stress plays an essential role in ferritin-induced cell death[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(10):1347-1357.
- [14] 宗秋,余慕清,彭莉,等. 肺脏受累的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者 90 例临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6):414-418.
- [15] Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2009, 49(3):887-900.

(收稿日期:2022-04-17)

(本文编辑:余晓曼)