

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 05. 008

凝血及炎性因子检测在类风湿关节炎并发冠心病患者中的临床意义

杨宇溪^{1,2}, 潘宝龙², 冯 磊², 潘 丽², 吴英松^{1△}

(1. 南方医科大学检验与生物技术学院抗体工程研究所, 广州 510515;
2. 昆明医科大学第六附属医院检验科, 云南玉溪 653100)

摘 要:目的 探讨实验室凝血指标及相关炎性指标检测在类风湿关节炎(RA)并发冠心病(CHD)患者中的临床意义。方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月昆明医科大学第六附属医院住院患者为研究对象,按照疾病种类将研究对象分为 RA 并发 CHD 组、单纯 RA 组,单纯 CHD 组,同时选取健康体检者作为对照组,每组研究对象 120 例。分析各组抗环瓜氨酸抗体(ACCP)、类风湿因子(RF)、白细胞介素-6(IL-6)及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)水平和凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)和纤维蛋白(原)降解产物(FDP)的水平。结果 RA 并发 CHD 组中,RF、ACCP、IL-6 水平均明显高于其他 3 组($P<0.0125$);单纯 RA 组的 RF、ACCP 和 IL-6 水平与其他 3 组比较,差异均有统计学意义($P<0.0125$);单纯 CHD 组 RF、ACCP 水平与单纯 RA 组和 RA 并发 CHD 组比较,差异有统计学意义($P<0.0125$)。单纯 RA 组和 RA 并发 CHD 组的 D-D、FIB、FDP 水平与其他 3 组比较差异均有统计学意义($P<0.0125$);单纯 CHD 组的 D-D、FDP 水平与单纯 RA 组和 RA 并发 CHD 组比较,差异有统计学意义($P<0.0125$)。结论 ACCP、IL-6 及凝血指标 D-D、FIB、FDP 的检测能及时反映 RA 并发 CHD 患者的病情发展及体内凝血和纤溶系统失衡情况,可在临床推广使用。

关键词: 类风湿关节炎; 冠心病; D-二聚体; 炎性指标; 凝血功能
中图法分类号: R593.22 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2018)05-0602-03

Clinical significance of coagulation and inflammatory indexes in patients with rheumatoid arthritis complicated with coronary heart disease

YANG Yuxi^{1,2}, PAN Baolong², FENG Lei², PAN Li², WU Yingsong^{1△}

(1. Institute of Antibody Engineering, School of Laboratory and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan 653100, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significances of coagulation indexes and inflammatory indexes in patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated with coronary heart disease (CHD). **Methods** In this study, patients were collected from the sixth affiliated hospital of Kunming Medical University from January 2015 to December 2016. According to different types of diseases, patients were divided into RA complicated with CHD group, simple RA group, simple CHD group and healthy control group, each group had 120 cases. The changes of RF, ACCP, IL-6, PT, APTT, FIB, TT, D-D, FDP, AT Ⅲ in the four groups were analyzed. **Results** RF, ACCP and IL-6 in patients with RA complicated with CHD were significantly higher than that in other three groups($P<0.0125$). Differences of RF, ACCP and IL-6 in the simple RA group and the other three groups were statistically significant($P<0.0125$). Differences of RF and ACCP between the simple CHD group and the other three groups were statistically significant($P<0.0125$). D-D, FIB and FDP in simple RA group and RA complicated with CHD group had statistical difference with the other three groups($P<0.0125$). D-D and FDP in simple CHD group had statistical significances with simple RA group and RA complicated with CHD group($P<0.0125$). **Conclusion** D-D, FIB, FDP, ACCP and IL-6 in patients with RA complicated with CHD could reflect the course development and the imbalance of coagulation- fibrinolytic system, which could be used in clinic.

Key words: rheumatoid arthritis; coronary heart disease; D-dimer; inflammatory indexes; coagulation function

类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病,易导致患者关节受损、功能障碍甚至残疾,使患者

作者简介:杨宇溪,女,主管技师,主要从事免疫检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yingsongwu@hotmail. com。

逐渐丧失活动能力和劳动能力。RA 引发的各种并发症,严重影响了患者的身心健康和生存质量^[1]。近几年的研究发现^[2-3],相比健康人群,心血管疾病,尤其是冠心病(CHD)在 RA 患者中的发生率明显升高,提示 CHD 可能是 RA 的严重并发症之一。有研究显示,凝血系统及抗凝系统失衡在 RA 的发病过程中所起到的作用已经受到越来越多的重视。本文对 RA 并发 CHD 患者、单独 RA 患者及单独 CHD 患者中凝血指标及其他 RA 相关炎性指标进行比较分析,着重探讨 RA 并发 CHD 患者可能存在的凝血-纤溶系统异常和炎性反应状态,为疾病的早期诊断、预防和治疗提供可靠的实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月昆明医科大学第六附属医院住院患者为研究对象,按照疾病种类,将其分为 3 个组,(1)RA 并发 CHD 组 120 例,其中男 55 例,女 65 例;年龄 52~79 岁,平均(68.3±9.8)岁。(2)单纯 RA 组 120 例,其中男 55 例,女 65 例;年龄 40~75 岁,平均(50.0±12.6)岁。(3)单纯 CHD 组 120 例,其中男 55 例,女 65 例;年龄 40~79 岁,平均(63.9±10.21)岁。选取同期在本院进行体检的健康人群作为对照组,共 120 例,其中男 55 例,女 65 例;年龄 48~77 岁,平均(57.8±6.8)岁。RA 的诊断采用 2010 年美国风湿协会 RA 的诊断标准^[4],CHD 的诊断采用 1979 年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专业组的报告标准^[5]。4 组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者和对照组均于清晨空腹采血,采用 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝全血,血样与抗凝剂的比例为 9:1。轻轻颠倒混匀,3 000 r/min 离心 5 min;分离血浆 2 h 内检测。另抽取静脉血检测

抗环瓜氨酸抗体(ACCP)、类风湿因子(RF)、白细胞介素-6(IL-6)。所有检测均严格按照项目标准操作程序进行,设置内外部质控,保证结果准确在控。

1.2.2 RA 特异性指标检测 ACCP、IL-6 采用罗氏 e501 电化学发光分析仪及相应配套试剂检测,RF 采用罗氏 Cobas 8000 全自动生化免疫分析仪检测。

1.2.3 凝血指标检测 使用 STA-R Evolution 全自动凝血仪及配套试剂盒完成实验。采用凝固法检测血浆凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活酶时间(APTT),血浆纤维蛋白原(FIB)水平和凝血酶时间(TT);免疫比浊法测定血浆 D-二聚体(D-D)和纤维蛋白(原)降解产物(FDP);发色底物法测定血浆抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析,分析变量之间的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组间 RF、ACCP 和 IL-6 水平的比较 RA 并发 CHD 组的所有指标与其他 3 组比较,差异均有统计学意义($P<0.012\ 5$,4 组研究对象两两比较,检验水准 $\alpha=0.05/4=0.012\ 5$);单纯 RA 组的 RF、ACCP 和 IL-6 与其他 3 组比较,差异均有统计学意义($P<0.012\ 5$);单纯 CHD 组 RF、ACCP 与单纯 RA 组和 RA 并发 CHD 组比较,差异有统计学意义($P<0.012\ 5$),而与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.012\ 5$)。见表 1。

2.2 4 组间各凝血指标分析 单纯 RA 组和 RA 并发 CHD 组的 D-D、FIB、FDP 与其他 3 组比较差异均有统计学意义($P<0.012\ 5$);单纯 CHD 组的 D-D、FDP 与单纯 RA 组和 RA 并发 CHD 组比较,差异有统计学意义($P<0.012\ 5$),而与对照组比较差异无统计学意义($P>0.012\ 5$)。见表 2。

表 1 4 组研究对象 RF、ACCP 和 IL-6 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	RF(IU/mL)	ACCP(U/mL)	IL-6(pg/mL)
RA 并发 CHD 组	120	440.96±74.50*☆	223.29±30.58*☆	176.83±19.59*☆
单纯 RA 组	120	231.73±63.71*☆	352.3±39.04*☆	37.19±9.89*☆
单纯 CHD 组	120	12.51±2.17**	9.63±1.32**	27.51±8.77**
对照组	120	9.33±1.23**	8.07±1.59**	5.64±2.03**

注:与 RA 并发 CHD 组比较,* $P<0.012\ 5$;与单纯 RA 组比较,* $P<0.012\ 5$;与单纯 CHD 组比较,☆ $P<0.012\ 5$

表 2 4 组研究对象凝血指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	D-D(g/mL)	FDP(mg/mL)	AT-Ⅲ(%)
RA 并发 CHD 组	120	13.63±0.93	36.60±3.56	4.76±1.43*	16.72±2.16	1.89±1.44*☆	5.14±3.58*☆	94.58±15.93
单纯 RA 组	120	13.52±0.94	38.44±5.29	5.16±1.53#	16.37±0.98	2.58±1.46*☆	7.11±5.77*☆	103.55±14.32
单纯 CHD 组	120	13.96±0.95	36.16±2.36	3.81±1.08*#	17.29±1.81	0.51±0.53*#	2.38±1.24*#	98.94±14.11
对照组	120	13.59±0.73	35.72±4.67	3.50±1.07*#	16.93±1.53	0.79±0.90*#	2.91±2.36*#	108.33±12.02

注:与 RA 并发 CHD 组比较,* $P<0.012\ 5$;与单纯 RA 组比较,* $P<0.012\ 5$;与单纯 CHD 组比较,☆ $P<0.012\ 5$

3 讨 论

我国 RA 患者人数逐年上升,近几年,有关 RA 患者凝血系统及抗凝系统的失衡已经引起越来越多的关注。有研究表明,RA 与动脉粥样硬化有关,RA 疾病活动可能会增加冠状动脉疾病的风险,RA 患者疾病本身及全身炎症反应与高心血管疾病风险具有相关性^[6-7]。RA 患者心血管风险中起关键作用的是全身性炎症反应,其与冠状动脉斑块的形成、易损性以及严重程度有关^[8]。为了探讨 RA 患者体内的炎症指标及凝血与纤溶系统的异常,本研究设置 RA 并发 CHD 组、单纯 RA 组、单纯 CHD 组和健康对照组,检测了各组的 RA 特异性指标与凝血指标,进一步认识这些指标在 RA 患者病情发展中的临床意义。

RF 是 1987 年美国风湿病协会(ACR)修订的 RA 诊断标准中规定的常用实验室指标,RF 常随病情发展而逐渐升高,但与病情及预后不完全一致;近年来,ACCP 和 IL-6 被应用于 RA 的临床诊断。有研究显示,ACCP 诊断 RA 灵敏度和特异度较好,灵敏度达 70.28%,特异度达 91.34%^[9]。本研究表明,ACCP 水平在 RA 并发 CHD 组中,明显高于单纯 CHD 组和对照组,而低于单纯 RA 组($P < 0.0125$)。IL-6 具有多种生物活性,在炎症、免疫调节、造血和骨代谢中都扮演重要的角色,是产生 C 反应蛋白和 FIB 必不可少的介质,疾病的活动性与其水平紧密相关^[10]。有文献报道,动脉粥样斑块中可检出 IL-6,抑制 IL-6 信号能逆转已存在的斑块并阻止斑块的形成^[11-12]。本研究 RA 并发 CHD 组中,RF 和 IL-6 水平均明显高于其他 3 组研究对象,与报道^[12]相符,说明 3 项指标均可用于 RA 并发 CHD 的实验室诊断,并且以 IL-6 的效能最高。

RA 的基本病理改变是滑膜炎,急性期关节滑膜造成的局部炎症反应,促进凝血酶原、FIB 等血浆成分渗入到关节腔内,而这些关节局部的炎症反应导致机体凝血及纤溶系统的亢进,也促进了滑膜下小血管纤维蛋白原的聚集,继而导致凝血纤溶系统的激活,这一过程的持续进行必然伴随纤维蛋白(原)降解产物 D-D 和 FDP 水平的升高。同时,炎症发生时的肝脏应激合成大量 FIB 进入血液中,使血中的 FIB 增加。D-D 是交联纤维蛋白经纤溶酶降解后产生的特征性物质,是凝血因子活化和纤溶启动的敏感首选分子标志物。纤溶亢进时会产生纤溶酶,FDP 是其作用下纤维蛋白(原)降解的产物,是纤溶亢进的标志性分子。有研究显示,活动性 RA 患者 D-D 水平升高表明患者体内有微血栓形成,同时,D-D 与 FDP 水平均升高表明患者继发性纤溶亢进,并提示免疫复合物沉积、纤溶系统亢进,微循环障碍的多重作用,可能是 RA 患者血管炎形成的原因^[13]。本研究检测了 4 组研究对象血中凝血指标的水平,结果显示 RA 患者血浆中 D-D 水平、FDP 和 FIB 水平明显高于对照组,提示凝血-纤溶系统异常可能是 RA 的特异性表现之一。

综上所述,通过对 RA 患者的特异性指标 RF、ACCP、IL-6 的检测,可以为 RA 并发 CHD 患者病情进行诊断,可动态监测患者纤溶水平,及时、早期干预,改善微循环障碍,为疾病的早期诊断、预防和治疗提供可靠的实验室依据。

参考文献

- [1] 何雪琴,车虎森,温微,等.抗-CCP 在类风湿性关节炎诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(2):247-248.
- [2] SOUBRIER M,BARBER CHAMOUX N,TATAR Z,et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine,2014,81(4):298-302.
- [3] NAKAJIMA A. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis[J]. Nihon Rinsho,2016,74(6):1012-1016.
- [4] ALETAHA D,NEOGI T,SILMAN A T,et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria;an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum,2010,62(9):2569-2581.
- [5] 国际心脏病学会和协会 WHO 命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病命名及诊断标准[J]. 中华心血管杂志,1981,9(11):75-76.
- [6] BARBER C E,SMITH A,ESDIALE J M,et al. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis;a systematic review of guideline recommendations and quality indicators [J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2015,67(2):169-179.
- [7] EIRIK I,SILVIA R,INGE O,et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis;an audit of the success of implementation in rheumatology out-patient clinic[J]. Biomed Res Int,2015,18(9):1-6.
- [8] 蔡辉,常文静,商玮. 血管新生在类风湿关节炎中的作用[J]. 安徽医药,2015,19(3):417-421.
- [9] 伍尚剑,雷国大,谭宗宪,等. 抗 CCP、RF 和 CRP 联合检测诊断类风湿性关节炎的临床价值[J]. 中国当代医药,2015,22(9):134-136.
- [10] 陶敏,郑康超,肖淼淼,等. IL-6 与冠心病相关性的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版),2016,45(5):585-587.
- [11] SCHUETT H,OESTREICH R,WAETZIG G H,et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2012,32(2):281-290.
- [12] RHO Y H,CHUNG C P,OESER A,et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2009,61(11):1580-1585.
- [13] 夏婷,赵东宝,罗鹏飞,等. 类风湿关节炎患者血浆纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物和 D-二聚体水平与病情活动性的相关性研究[J]. 中华风湿病杂志,2012,16(4):247-250.