

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.015

AFR 与 CAR 在类风湿关节炎活动评估中的价值

秦添娣, 邹 红, 曹颖平[△]

福建医科大学附属协和医院检验科, 福建福州 350001

摘 要:**目的** 探讨清蛋白与纤维蛋白原比值(AFR)和 C 反应蛋白与清蛋白比值(CAR)在类风湿关节炎(RA)活动中的作用。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在该院诊断为 RA 的 162 例患者(RA 组)以及 150 例健康对照者(健康对照组)的实验室检测指标,根据 C 反应蛋白(CRP)计算的 28 个关节疾病活动指数(DAS28-CRP)评分标准将 RA 组分为活动组(98 例)和缓解组(64 例)。比较 RA 组和健康对照组、活动组和缓解组 AFR、CAR 的差异;分析 AFR、CAR 与清蛋白(Alb)、纤维蛋白原(Fib)、CRP、红细胞沉降率(ESR)等实验室指标以及 RA 疾病活动的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析指标单独及联合检测对 RA 疾病活动的诊断价值。**结果** RA 组的 AFR 低于健康对照组, CAR 高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$);活动组的 AFR 低于缓解组, CAR 高于缓解组, 差异有统计学意义($P<0.05$);AFR 与 DAS28-CRP 评分呈负相关($r=-0.409, P<0.05$), CAR 和 DAS28-CRP 评分呈正相关($r=0.457, P<0.05$);AFR、CAR 单独及联合检测诊断 RA 疾病活动的 ROC 曲线下面积分别为 0.775、0.782、0.806。**结论** AFR 和 CAR 可作为炎症指标用于监测 RA 疾病活动。

关键词: 类风湿关节炎; 疾病活动; 清蛋白与纤维蛋白原比值; C 反应蛋白与清蛋白比值
中图法分类号: R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2020)20-2964-04

Value of AFR and CAR in assessing activity of rheumatoid arthritis

QIN Tiandi, ZOU Hong, CAO Yingping[△]

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

Abstract:**Objective** To investigate the role of albumin to fibrinogen ratio (AFR) and C-reactive protein to albumin ratio (CAR) in the activity of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The laboratory test indicators were collected from 162 patients with RA (RA group) and 150 healthy controls (healthy control group) from January 2017 to December 2019. The RA group was divided into the activity group (98 cases) and remission group (64 cases) according to the DAS28-CRP scoring standard calculated by CRP. The differences of AFR and CAR were compared between the RA group with healthy control group, and between activity group with remission group. Furthermore, the correlation between AFR and CAR with the laboratory indicators of Alb, Fib, CRP and ESR as well as disease activity of RA was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the diagnostic value of single indicator and combined indicators detection for the activity of RA. **Results** AFR in the RA group was lower than that in the healthy control group, CAR was higher than that in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); AFR in the active group was lower than that in the remission group, CAR in the active group was higher than that in the remission group and the differences were statistically significant ($P<0.05$). AFR was negatively correlated with the DAS28-CRP score ($r=-0.409, P<0.05$), while CAR was positively correlated with the DAS28-CRP score ($r=0.457, P<0.05$). The areas under the ROC curve of single detection and combined detection of AFR and CAR for diagnosing the activity of RA were 0.775, 0.782 and 0.806 respectively. **Conclusion** AFR and CAR can serve as the inflammatory indicators for monitoring the disease activity of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; albumin to fibrinogen ratio; C-reactive protein to albumin ratio

类风湿关节炎(RA)是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主的自身免疫性疾病。感染和自身免疫反应是 RA 发病的中心环节。RA 的诊断是依据临床表现、实验室检查及影像学检查。RA 的治疗目标是疾病缓解或降低疾病活动度,因此,活动度的评估对治疗方案选择及预后判断极为重要。目前临床建

议使用疾病活动评分(DAS28)、简化的疾病活动指数(SDAI)和临床疾病活动性指数(CDAI)这 3 个评分系统来监测疾病的活动。这些评分系统虽然广泛应用于临床,但其中的某些参数存在较大的主观因素,容易造成误差^[1]。有研究表明,基于红细胞沉降率(ESR)或 C 反应蛋白(CRP)计算的 28 个关节疾病活动指数(DAS28-ESR、DAS28-CRP)评估处于缓解状态的 RA,其中仍有超过 50% 的患者存在影像学支持的持续性滑膜炎表现^[2]。因此,临床评估每个患者的疾病活动度仍具有挑战性。ESR 和 CRP 虽然可以反映近期炎症活动,但由于缺乏特异性,特别在合并其他炎症时并不能很好地鉴别,所以应用比较受限。研究者们还需进一步寻找更准确、可靠的生物学标志物,以便 RA 疾病活动的判断。

近年来,C 反应蛋白/清蛋白比值(CAR)和清蛋白/纤维蛋白原比值(AFR)作为新的实验室指标广泛应用于肿瘤的预后评估^[3]。有研究报道,CAR 可作为肾细胞癌^[4]、卵巢癌^[5]的独立预后因素,较高水平的 AFR 可提高非小细胞肺癌患者的总生存率和无病生存率^[6],低水平的 AFR 可预测前列腺癌患者的不良预后^[7]。有研究报道,RA 患者血清中高水平的纤维蛋白原(Fib)^[8]及低水平的清蛋白(Alb)^[9],与疾病活动相关。由此可见,AFR 可作为一个预测疾病活动的生物指标。但目前有关 CAR 和 AFR 作为 RA 疾病活动指标的研究较少。本研究回顾性分析 162 例 RA 患者的临床特征和实验室检测指标,旨在探讨 CAR 和 AFR 在 RA 疾病活动中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月就诊于本院的 RA 患者 162 例(RA 组),其中男 43 例、女 119 例,平均年龄(54.00±12.44)岁。根据 DAS28-CRP 评分标准:评分>2.6 分为活动组,其中男 28 例、女 70 例,平均年龄(54.73±12.32)岁;评

分≤2.6 分为缓解组,其中男 15 例、女 49 例,平均年龄(53.70±12.71)岁。另设健康对照组 150 例,其中男 50 例、女 100 例,平均年龄(53.70±11.30)岁。所有入选的 RA 患者均符合 2010 欧洲抗风湿学联盟(EULAR)和美国风湿学会(ACR)分类标准^[10]。排除合并其他自身免疫性疾病及肿瘤患者。

1.2 方法 收集 RA 患者和健康对照者年龄、性别以及实验室检测指标[包括 Alb、Fib、CRP、ESR、抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-CCP)、类风湿因子(RF)、中性粒细胞数(N)、淋巴细胞数(L)、血小板计数(PLT),健康对照者未检测 RF、Anti-CCP],根据 Alb、Fib、CRP、N、L 分别计算 AFR、CAR、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比例(PLR)。Alb 采用罗氏 Cobas8000 生化分析仪进行检测;Fib 采用法国 STAGO 全自动血凝仪进行检测;CRP 和 RF 采用美国 Beckman IMMAGE800 分析仪进行检测;ESR 采用魏氏法进行检测;血常规采用日本 Sysmex 公司的 XE2100 型血细胞分析仪进行检测;Anti-CCP 采用上海科新 ELISA 试剂进行检测。

1.3 统计学处理 运用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析指标单独及联合检测对 RA 疾病活动的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组与健康对照组、活动组与缓解组实验室指标的比较 RA 组的 Alb 和 AFR 低于健康对照组($P < 0.05$);Fib、CRP、ESR、CAR、NLR 和 PLR 均高于健康对照组($P < 0.05$)。活动组的 Alb、AFR 低于缓解组($P < 0.05$),Fib、CRP、ESR、CAR、NLR、PLR 均高于缓解组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 RA 组与健康对照组、活动组与缓解组实验室指标的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	DAS28-CRP 评分(分)	Alb(g/L)	Fib(g/L)	CRP(mg/L)	AFR
RA 组	162	2.85±1.04	35.07±4.43	4.80±1.27	16.85(5.34~43.60)	7.40(5.79~9.39)
活动组	98	3.52±0.72	33.62±4.02	5.20±1.25	27.05(11.25~55.65)	6.49(5.22~7.95)
缓解组	64	1.82±0.41	37.28±4.13	3.00±0.50	5.45(3.03~17.50)	9.09(7.36~11.24)
健康对照组	150	—	50.25±8.68	3.02±0.61	1.91(0.83~2.71)	16.29(14.16~19.89)
<i>P</i> 1		—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> 2		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.02

组别	<i>n</i>	CAR	ESR(mm/h)	RF(IU/mL)	Anti-CCP(RU/mL)	NLR	PLR
RA 组	162	0.47(0.14~1.32)	50(29~80)	268(54~616)	636(87~1 253)	2.64(1.78~4.42)	172.88(128.24~260.81)
活动组	98	0.85(0.35~1.74)	65(36~86)	342(109~652)	538(95~1 106)	2.74(2.11~4.55)	196.63(146.21~294.43)
缓解组	64	0.14(0.08~0.47)	33(19~50)	171(36~526)	833(73~1 538)	2.34(1.51~3.68)	153.54(114.44~211.60)
健康对照组	150	0.04(0.10~0.05)	6(3~9)	—	—	1.89(1.25~2.25)	131.23(111.67~165.77)
<i>P</i> 1		<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001
<i>P</i> 2		<0.01	<0.001	0.087	0.562	<0.001	<0.001

注:*P*1 为 RA 组和健康对照组比较;*P*2 为活动组和缓解组比较;—表示无数据。

2.2 RA 组 AFR、CAR 与 CRP、ESR 等实验室指标及 DAS28-CRP 评分的相关性分析 AFR 与 Alb 呈正相关($P<0.05$),与 Fib、CRP、ESR、NLR、PLR 和 DAS28-CRP 评分呈负相关($P<0.05$),与 RF、Anti-CCP 无相关性($P>0.05$)。CAR 与 Alb 呈负相关($P<0.05$),与 Fib、CRP、ESR、NLR、PLR 和 DAS28-CRP 评分呈正相关($P<0.05$),与 RF、Anti-CCP 无相关性($P>0.05$)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 应用 ROC 曲线分析活动组和缓解组间差异有统计学意义的部分指标(ESR、CRP、NLR、PLR、AFR 和 CAR)对 RA 疾病活动的诊断价值。其中 AFR 和 CAR 曲线下面积(AUC)为 0.775 和 0.782,灵敏度为 84.4%和 90.7%,特异度为 60.0%和 52.2%。AFR、CAR 两项指标联合检测提高了诊断效能,AUC 为 0.806,灵敏度和特异度分别

为 87.8%和 78.9%。见表 3。

表 2 AFR、CAR 与 CRP、ESR 等实验室指标及 DAS28-CRP 评分的相关性分析

项目	AFR		CAR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Alb	0.716	<0.001	-0.608	<0.001
Fib	-0.921	<0.001	0.783	<0.001
CRP	-0.807	<0.001	0.996	<0.001
ESR	-0.628	<0.001	0.633	<0.001
RF	-0.184	0.250	0.093	0.262
Anti-CCP	-0.048	0.615	0.054	0.571
NLR	-0.522	<0.001	0.483	<0.001
PLR	-0.471	<0.001	0.513	<0.001
DAS28-CRP 评分	-0.409	<0.001	0.457	<0.001

表 3 AFR、CAR 等指标单独及 AFR、CAR 联合检测在 RA 疾病活动诊断中的价值

指标	AUC	95%CI	S.E	<i>P</i>	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
AFR	0.775	0.703~0.847	0.038	<0.001	6.930	84.4	60.0
CAR	0.782	0.707~0.856	0.037	<0.001	0.159	90.7	52.2
CRP	0.776	0.700~0.852	0.039	<0.001	5.990 mg/L	90.8	56.2
ESR	0.712	0.672~0.797	0.044	<0.001	46.500 mm/h	71.0	71.0
NLR	0.638	0.531~0.712	0.046	0.009	1.878	82.7	42.2
PLR	0.664	0.572~0.741	0.043	0.001	175.040	59.2	65.6
AFR+CAR	0.806	0.751~0.882	0.033	<0.001	—	87.8	78.9

注:—表示无数据。

3 讨 论

炎症可引起 N、L 和 PLT 的变化,血常规参数 NLR 和 PLR 已被证明与包括 RA 在内的多种炎症疾病相关。有研究报道,NLR 和 PLR 在自身免疫性疾病活动期升高,且与炎症指标(CRP、ESR)呈正相关^[11]。本研究发现,活动组的 NLR、PLR 均高于缓解组($P<0.05$),与文献[12]报道结果一致,表明 NLR 和 PLR 可能是反映 RA 疾病活动的两个潜在预测因子。

AFR 是基于 Alb、Fib 两个指标计算的。AFR 作为新的实验室指标被广泛应用于多种肿瘤的预后评估^[3]。Fib 是一种由肝脏合成的、具有凝血功能的蛋白质,是凝血过程、血栓形成过程中的重要物质,同时也是一种慢性炎症的生物标志物。而 Alb 是人体血浆中最主要的蛋白质,维持机体营养与渗透压,在炎症过程中 Alb 被迅速分解。有研究报道,Alb、Fib 水平与 RA 患者的关节炎密切相关^[9]。在本研究中,结合这两个反向变化的指标,分析其在 RA 疾病活动中的作用,发现 RA 组的 AFR 明显低于健康对照组,同时根据 DAS28-CRP 评分标准将 RA 组分为活动组和缓解组,发现活动组的 AFR 低于缓解组,并且和炎症

标志物(CRP、ESR、NLR、PLR)及 DAS28-CRP 评分呈负相关,表明 AFR 可作为评估疾病活动的潜在炎症指标。

与 AFR 类似,CAR 是基于 CRP 和 Alb 两个指标计算的,也被应用于多种肿瘤的预后评估^[3]。在炎症过程中 Alb 被迅速分解,急性时相蛋白合成增加,因此低 Alb 和高 CRP 水平与炎症密切相关。基于全身炎性反应的格拉斯哥预后评分(GPS)仅包括 CRP 和血清 Alb 两个指标,二者异常往往提示肿瘤预后不良^[13]。在本研究中,RA 组的 CAR 明显高于健康对照组,活动组的 CAR 也高于缓解组,并且和炎症标志物(CRP、ESR、NLR、PLR)及 DAS28-CRP 评分呈正相关。但 AFR、CAR 与 DAS28-CRP 评分的相关性较低,可能是 DAS28-CRP 评分含有较多的主观因素,在评估疾病活动时存在误差而造成的。此外,本研究还对 AFR、CAR 和 CRP 等炎症指标在 RA 活动中的诊断价值进行 ROC 曲线分析,结果显示 AFR 和 CAR 联合检测有较高的诊断效能,提示 AFR 和 CAR 对评估 RA 疾病活动有一定的潜在价值。

本研究存在一定的局限性:首先,这是一项回顾性研究,可能存在选择偏倚,样本量相对较小。其次,

未考虑患者接受的治疗药物对实验室检测指标的潜在影响。此外,近年来有关 RA 活动的炎症标志物越来越多,比如血管内皮细胞黏附分子-1、基质金属蛋白酶以及炎症细胞因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,这些指标和 AFR、CAR 的相关性还需进一步研究。综上所述,AFR 和 CAR 有助于 RA 疾病活动的评估。

参考文献

- [1] GAVRILĂB I,CIOFU C,STOICA V. Biomarkers in rheumatoid arthritis, what is new[J]. J Med Life, 2016, 9(2): 144-148.
- [2] ORR C K, NAJM A, YOUNG F, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 185.
- [3] SUN D W, AN L, LV G Y. Albumin-fibrinogen ratio and fibrinogen-prealbumin ratio as promising prognostic markers for cancers; an updated meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 9.
- [4] TSUJINO T, KOMURA K, HASHIMOTO T, et al. C-reactive protein-albumin ratio as a prognostic factor in renal cell carcinoma; a data from multi-institutional study in Japan[J]. Urol Oncol, 2019, 37(11): 812. e1-812. e8.
- [5] YU W, YE Z, FANG X, et al. Preoperative albumin-to-fibrinogen ratio predicts chemotherapy resistance and prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 88.
- [6] CHEN S, YAN H, DU J, et al. Prognostic significance of pre-resection albumin/fibrinogen ratio in patients with

- non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 482: 203-208.
- [7] WANG Y, CHEN W, HU C, et al. Albumin and fibrinogen combined prognostic grade predicts prognosis of patients with prostate cancer[J]. J Cancer, 2017, 8(19): 3992-4001.
- [8] 章平衡, 刘健, 谈冰, 等. 类风湿性关节炎患者高凝血状态与核因子 κ B 活化及致炎因子增加有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 364-368.
- [9] SAHEBARI M, AYATI R, MIRZAEI H, et al. Serum trace element concentrations in rheumatoid arthritis[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 171(2): 237-245.
- [10] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001.
- [11] WU Y, CHEN Y, YANG X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 94-99.
- [12] BOULOS D, PROUDMAN S M, METCALF R G, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(3): 373-376.
- [13] INAMOTO S, KAWADA K, OKAMURA R, et al. Prognostic impact of the combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score in colorectal cancer; a retrospective cohort study[J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(7): 1303-1315.

(收稿日期: 2020-03-09 修回日期: 2020-05-22)

(上接第 2963 页)

- [9] CASADEI L, MADRIGALE A, PUCA F, et al. The role of serum anti-müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(6): 545-550.
- [10] GARG D, TAL R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(1): 15-28.
- [11] 张倩岚, 岳朝艳, 应春妹. 血清 AMH 与抑制素 B 检测对多囊卵巢综合征的辅助诊断应用[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 652-656.
- [12] LE M T, LE V N S, LE D D L, et al. Exploration of the role of anti-müllerian hormone and LH/FSH ratio in di-

- agnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(4): 579-585.
- [13] YETIM A, YETIM Ç, BAS F, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin-A, but not inhibin-B or insulin-like peptide-3, may be used as surrogates in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents; preliminary results [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(3): 288-297.
- [14] PIGNY P, GORISSE E, GHULAM A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2016, 105(4): 1063-1069.

(收稿日期: 2019-12-06 修回日期: 2020-05-11)