

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.008

D-二聚体与 sMMP-3 联合检测对类风湿关节炎患者病情活动的评估价值*

招湛静¹, 丘创华^{2△}, 陈锐锋²

1. 广东省深圳市大鹏新区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518000;

2. 广东省深圳市第二人民医院检验科, 广东深圳 518000

摘要:目的 探讨 D-二聚体与血清基质金属蛋白酶 3(sMMP-3)联合检测对类风湿关节炎患者病情活动的评估价值。方法 回顾性分析 2017 年 4 月至 2019 年 3 月深圳市第二人民医院收治的类风湿关节炎患者 140 例的临床资料。根据类风湿关节炎的 28 个关节疾病活动评分(DAS28 评分)将患者分为病情缓解期组(32 例)和病情活动期组(108 例)。采用免疫比浊法检测血清 D-二聚体水平,采用酶联免疫吸附试验法检测 sMMP-3 水平,比较 2 组患者的血清 D-二聚体、sMMP-3 水平差异。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 D-二聚体、sMMP-3 水平对类风湿关节炎患者病情活动的临床诊断价值。结果 病情缓解期组患者血清 D-二聚体、C 反应蛋白、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)、sMMP-3 水平显著低于病情活动期组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 是类风湿关节炎患者病情活动的独立影响因素($P < 0.05$)。血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 水平、D-二聚体联合 sMMP-3 检测的曲线下面积分别为 0.936、0.832、0.804、0.897、0.940,最佳临界值分别为 1.740 $\mu\text{g/mL}$ 、58.904 mm/h、350.872 RU/mL、167.965 $\mu\text{g/L}$ 、8.511,灵敏度分别为 92.4%、55.1%、57.4%、90.3%、94.7%,特异度分别为 82.8%、100.0%、93.4%、87.2%、81.8%。结论 相较于血清抗 CCP 抗体、ESR 检测,血清 D-二聚体、sMMP-3 检测能更好地评估类风湿关节炎患者的病情活动情况,血清 D-二聚体联合 sMMP-3 检测能进一步提高对患者病情活动的评估价值。

关键词: D-二聚体; 血清基质金属蛋白酶 3; 类风湿关节炎; 病情活动

中图分类号: R446.11; R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)21-3102-04

Evaluation value of combined detection of D-dimer and sMMP-3 on the disease activity of patients with rheumatoid arthritis*

ZHAO Zhanjing¹, QIU Chuanghua^{2△}, CHEN Ruifeng²

1. Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Dapeng New District, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Second People's Hospital of Guangdong Province, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Objective To explore the evaluation value of combined detection of D-dimer and serum matrix metalloproteinase 3 (sMMP-3) on the disease activity of patients with rheumatoid arthritis. **Methods**

The clinical data of 140 patients with rheumatoid arthritis admitted to Shenzhen Second People's Hospital from April 2017 to March 2019 were retrospectively analyzed. The patients were divided into remission group (32 cases) and active stage group (108 cases) according to the 28 joint disease activity score (DAS28) of rheumatoid arthritis. The serum D-dimer level was detected by immunoturbidimetric method, and the level of sMMP-3 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, the serum levels of D-dimer and sMMP-3 were compared between the two groups. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the clinical diagnostic value of serum D-dimer and sMMP-3 levels in patients with rheumatoid arthritis. **Results** The levels of serum D-dimer, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR), anti cyclic citrullinated peptide antibody (anti CCP antibody) and sMMP-3 in remission group were significantly lower than those in active stage group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum D-dimer, ESR, anti CCP antibody and sMMP-3 were the independent influencing factors of disease activity in patients with rheumatoid arthritis ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum D-dimer, ESR, anti CCP antibody,

* 基金项目: 广东省深圳市龙岗区科技局基金项目(20170403142337440)。

作者简介: 招湛静, 女, 主管技师, 主要从事临检、生化、免疫、微生物和血库检验研究。△ 通信作者, E-mail: 8758259@qq.com。

sMMP-3 level and D-dimer combined with sMMP-3 detection were 0.936, 0.832, 0.804, 0.897 and 0.940, respectively, the optimal critical values were 1.740 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 58.904 mm/h, 350.872 RU/mL, 167.965 $\mu\text{g}/\text{L}$ and 8.511, the sensitivity was 92.4%, 55.1%, 57.4%, 90.3%, 94.7%, and the specificity was 82.8%, 100.0%, 93.4%, 87.2% and 81.8%, respectively. **Conclusion** Compared with anti CCP antibody and ESR detection, serum D-dimer and sMMP-3 detection can better evaluate the disease activity of patients with rheumatoid arthritis, and serum D-dimer combined with sMMP-3 detection can further improve the evaluation value of disease activity of patients.

Key words: D-dimer; serum matrix metalloproteinase 3; rheumatoid arthritis; disease activity

类风湿关节炎是临床上一种常见的以关节发生不可逆损伤为主的慢性全身免疫性疾病^[1]。患者临床症状一般表现为关节肿痛、肌肉酸楚、关节周围发生萎缩等。患者早期软骨发生破坏、关节间隙变狭窄;晚期随着骨质遭受严重破坏,导致出现关节畸形和功能性障碍,病情严重者可能致残^[2],在一定程度上严重影响患者的生活质量。因此,对类风湿关节炎患者关节损伤情况进行早期评估和治疗至关重要。28 个关节疾病活动评分(DAS28 评分)虽然作为临床上评价类风湿关节炎患者病情活动情况的常用方法之一^[3],但由于其参考指标较多,计算公式较复杂,且不能够有效反映类风湿关节炎对患者软骨的破坏情况,因此,在一定程度上限制了其在患者病情活动评估方面的应用。D-二聚体作为最简单的纤维蛋白降解产物,其不仅有利于血栓性疾病的诊断、疗效及预后的评估,而且与类风湿关节炎患者的病情活动存在密切关系^[4]。血清基质金属蛋白酶 3(sMMP-3)主要在降解细胞外基质和胶原中发挥作用,且在类风湿关节炎患者中存在较高的表达水平^[5]。本研究主要探讨 D-二聚体与 sMMP-3 联合检测对类风湿关节炎患者病情活动的评估价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 4 月至 2019 年 3 月深圳市第二人民医院收治的类风湿关节炎患者 140 例的临床资料。纳入标准:(1)符合类风湿关节炎的诊断标准^[6];(2)经过 X 线检查,随着患者骨关节损伤程度的加重,血清 C 反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸胺抗体(抗 CCP 抗体)、红细胞沉降率(ESR)等水平增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。排除标准:(1)合并糖尿病、高血压等疾病;(2)合并代谢异常类疾病;(3)合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(4)合并肝肾功能衰竭、严重肺炎及骨关节恶性肿瘤等疾病。根据类风湿关节炎 DAS28 评分,将患者分成病情缓解期组(DAS28 评分 ≤ 2.6 分, 32 例)和病情活动期组(DAS28 评分 > 2.6 分, 108 例)。2 组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 DAS28 评分 检查类风湿关节炎患者的双

侧近端指间关节、腕关节及肩关节等 28 个关节,计算出关节压痛数量(T28)和肿胀的数量(Sw28),根据相应的公式 $\text{DAS28} = 0.56 \times \text{sqrt}(\text{T28}) + 0.28 \times \text{sqrt}(\text{Sw28}) + 0.7 \times \text{In}(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{VAS}$,其中 sqrt 表示开平方根,ln 表示取 e 为底的对数,VAS 表示视觉模拟评分。DAS28 评分总分为 10 分,分值越高表示患者的病情活动越严重,其中 DAS28 评分 ≤ 2.6 分,表示患者处于病情活动缓解期; $> 2.6 \sim 3.2$ 分,表示患者处于病情低度活动期; $> 3.2 \sim 5.1$ 分,表示患者处于病情中度活动期; > 5.1 分,表示患者处于病情高度活动期。

表 1 2 组患者的一般资料比较

组别	n	性别 (男/女, n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)
病情缓解期组	32	18/14	54.63 \pm 9.41	3.68 \pm 1.26
病情活动期组	108	60/48	55.21 \pm 9.58	3.74 \pm 1.28
t/ χ^2		0.005	0.302	0.234
P		0.945	0.763	0.816

1.2.2 血清学指标检测 所有患者均用无菌真空采血管于清晨空腹采集外周静脉血 1.6 mL 于 ESR 专用管(1 份),充分混匀;抽取 1.8 mL 于凝血专用管(1 份),充分混匀;再抽取 3.0 mL 于无抗凝干燥管(2 份),及时送检。采用自动分析仪法,通过红外线发射和接收装置自动检测管内初始液面高度,仪器在单位时间内扫描红细胞高度,直至 30 min 推算出每小时红细胞沉降数值,即 ESR;采用胶乳免疫比浊法检测血清抗 CCP 抗体;采用免疫比浊法检测血清 D-二聚体水平;采用散射比浊法检测血清 CRP 水平;采用酶联免疫吸附试验法检测血清 sMMP-3 水平。检测试剂购自美国 R&B 公司,具体操作步骤如下:(1)取出反应板,依次加入 100 mL 的 0.000、15.625、31.250、62.500、125.000、250.000、500.000、1 000.000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 标准样品,并且在每个相应的反应孔中加入 100 μL 血清标本,缓慢摇匀,封住板孔,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 90 min。(2)将反应板中液体甩尽,之后使用洗涤液进行清洗,用吸水纸进行除水,重复洗涤 5 次。(3)在每一个孔中加入 100 μL 1 \times Biotin,缓慢摇匀 30 s,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min。(4)重复步骤(2)的操作。(5)在每孔中加

入 100 μL 1 \times HRP, 缓慢摇匀 30 s, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min。(6)重复步骤(2)的操作。(7)于每孔中分别加入 50 μL 显色液 A、B, 缓慢摇匀 10 s, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 25 min。(8)于每孔中加入 100 μL 的终止液, 缓慢摇匀 30 s, 在 30 min 内使用酶标仪在 450 nm 处测出吸光度(A)值。(9)将标准品的浓度作为横坐标, A 值作为纵坐标, 借助 CurveExpert 软件拟合出标准曲线和相应的方程式, 根据公式和标本的 A 值计算血清 sMMP-3 水平。

1.3 观察指标 比较 2 组患者的 ESR、血清抗 CCP 抗体、sMMP-3、D-二聚体、CRP 水平。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 处理数

据, 其中计数资料以例数和率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验; 采用多因素 Logistic 回归进行因素分析; 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 sMMP-3、D-二聚体指标对类风湿关节炎患者病情活动的评估价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者血清学指标检测结果比较 病情缓解期组患者血清 D-二聚体、CRP、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 水平显著低于病情活动期组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者血清学指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-二聚体 ($\mu\text{g/mL}$)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	抗 CCP 抗体 (RU/mL)	sMMP-3($\mu\text{g/L}$)
病情缓解期组	32	1.22 \pm 0.35	10.12 \pm 3.24	41.56 \pm 10.36	315.68 \pm 30.56	156.25 \pm 15.36
病情活动期组	108	3.63 \pm 1.21	32.68 \pm 8.22	84.65 \pm 18.57	381.45 \pm 45.71	218.89 \pm 32.67
t		11.105	15.149	12.54	7.639	10.488
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 类风湿关节炎患者病情活动多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 是类风湿关节炎患者病情活动的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 水平对患者病情活动的评估价值 ROC 曲线分析结果显示, 血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 水平、D-二聚体联合 sMMP-3 检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.936、0.832、0.804、0.897、0.940, 最佳临界值分别为 1.740 $\mu\text{g/mL}$ 、58.904 mm/h、350.872 RU/mL、167.965 $\mu\text{g/L}$ 、8.511, 灵敏度分别为 92.4%、55.1%、57.4%、90.3%、94.7%, 特异度分

别为 82.8%、100.0%、93.4%、87.2%、81.8%。见表 4。

表 3 类风湿关节炎患者病情活动多因素 Logistic 回归分析结果

变量	B	SE	Wald	自由度	P	Exp(B)
D-二聚体	3.042	0.621	24.030	1	<0.001	20.946
CRP	5.362	334.881	0.000	1	0.987	213.129
ESR	0.347	0.106	10.655	1	0.001	1.415
抗 CCP 抗体	0.050	0.010	27.072	1	<0.001	1.052
sMMP-3	0.084	0.015	31.587	1	<0.001	1.088
常量	-38.377	12 119.965	0.000	1	<0.001	0.000

表 4 血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 水平、D-二聚体联合 sMMP-3 检测对患者病情活动的评估价值

指标	AUC	标准错误 ^a	渐近显著性水平 ^b	渐近 95%CI	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
D-二聚体	0.936	0.027	<0.001	0.886~1.000	1.740 $\mu\text{g/mL}$	92.4	82.8	0.922
ESR	0.832	0.051	<0.001	0.728~0.938	58.904 mm/h	55.1	100.0	0.556
抗 CCP 抗体	0.804	0.055	<0.001	0.691~0.912	350.872 RU/mL	57.4	93.4	0.511
sMMP-3	0.897	0.039	<0.001	0.824~0.973	167.965 $\mu\text{g/L}$	90.3	87.2	0.786
D-二聚体+sMMP-3	0.940	0.033	<0.001	0.880~0.997	8.511	94.7	81.8	0.872

3 讨 论

类风湿关节炎发病机制较为复杂, 其发病原因可能与遗传、感染及性激素有关^[7]。患者病理表现为滑膜细胞增生, 间质中存在大量的炎性细胞浸润, 另外, 可见新生血管形成及软骨和骨组织被破坏等。针对

此病, 临床上主要治疗目的是降低病情活动度, 且正确评估患者的病情活动情况有利于制订科学有效的治疗方案^[8]。类风湿关节炎实验室检查指标有 ESR、CRP、抗 CCP 抗体等。临床上部分类风湿关节炎缓解患者 ESR、CRP 水平正常, 但是影像学检查依然显示

局部存在滑膜炎,并且可能出现关节破坏性进展^[9],因此,需要寻找新的血清学指标来准确评估患者的病情活动情况。

D-二聚体作为最简单的纤维蛋白降解产物,临床上通常用来监测患者高凝状态及继发性纤维蛋白溶解亢进情况^[10]。有研究发现,在急慢性炎症患者中 D-二聚体水平明显上升^[11-12]。类风湿关节炎患者存在明显的慢性炎症反应,并且在活动期血小板由于被活化,滑膜中的炎症细胞浸润炎症组织,大量炎症因子被释放,凝血系统被激活,纤维蛋白水平升高,进而形成血栓^[13];再加上各种免疫细胞的综合作用,血管内皮细胞受到损伤,容易形成微血栓。在本研究中,病情缓解期组患者血清 D-二聚体水平低于病情活动期组患者,并且血清 D-二聚体是类风湿关节炎患者病情活动的独立影响因素,提示血清 D-二聚体可在一定程度上反映类风湿关节炎患者的病情活动。

sMMP-3 主要是由关节滑膜的成纤维细胞及软骨细胞合成,通过激活其他基质金属蛋白酶,将关节中胶原纤维基质成分进行降解,进一步加重类风湿关节炎患者的病情及炎症反应程度^[14]。当炎症因子水平升高时, sMMP-3 的水平也随之升高。有研究表明, sMMP-3 水平与关节滑膜中的 MMP-3 水平呈明显正相关,并且随着病理滑膜炎程度的加重, sMMP-3 水平显著升高^[15],因此, sMMP-3 可以作为病理性滑膜炎的血清学诊断指标。在本研究中病情缓解期组患者 sMMP-3 水平显著低于病情活动期组,这与周凌等^[16]研究结果一致。sMMP-3 是类风湿关节炎患者病情活动的独立影响因素,提示 sMMP-3 可以有效反映患者病情活动程度。另外,本研究中也存在部分病情活动患者血清 CRP、ESR 水平正常,但 sMMP-3 水平升高,提示相较于传统的血清学指标, sMMP-3 能更好地反映患者的病情活动情况。

在本研究中,血清 D-二聚体、ESR、抗 CCP 抗体、sMMP-3 水平及 D-二聚体联合 sMMP-3 检测的 AUC 分别为 0.936、0.832、0.804、0.897、0.940,灵敏度分别为 92.4%、55.1%、57.4%、90.3%、94.7%,特异度分别为 82.8%、100.0%、93.4%、87.2%、81.8%,提示相较于 ESR、抗 CCP 抗体检测,血清 D-二聚体及 sMMP-3 水平检测对患者病情活动评估具有更高的价值,并且 D-二聚体联合 sMMP-3 检测能进一步提高患者病情活动的评估价值。但是本研究也存在一定的不足:(1)样本量小;(2)没有研究性别之间各项指标的差异。

参考文献

[1] BRUS H, VAN DE LAAR M, TAAL E, et al. Compliance

in rheumatoid arthritis and the role of formal patient education[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1997, 26(4):702-710.

- [2] MCINNES I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(186):2328-2337.
- [3] 崔潞萍,周芸,房丽华,等. 类风湿关节炎患者血清学相关指标与 28 个关节疾病活动评分相关性分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(10):83-84.
- [4] 杨宇溪,潘宝龙,冯磊,等. 凝血及炎症因子检测在类风湿关节炎并发冠心病患者中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(5):602-604.
- [5] 耿学丽,武英伟,孙常铭,等. 类风湿关节炎患者基质金属蛋白酶-3 的检测[J]. *广东医学*, 2016, 37(4):555-557.
- [6] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9):1580-1588.
- [7] 胡鲲,苏军,陈新春,等. 贵州黔南地区 20~79 岁农村居民类风湿关节炎患病现状及危险因素[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(7):813-817.
- [8] 王健. 活跃性类风湿关节炎患者新蝶呤血浆浓度与疾病活动度相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(8):1060-1061.
- [9] 蔡晓茜,杨舒萍,沈浩霖,等. 超声造影在类风湿关节炎的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(3):280-282.
- [10] 袁武锋,蒋雷,郑素洁. 尿激酶溶栓治疗对下肢深静脉血栓合并急性肺栓塞患者凝血功能、D-二聚体、N-末端脑钠肽前体的影响[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(12):2068-2070.
- [11] 安铁峰,王文科,赵宁. 血钙、D-二聚体、血糖对高甘油三酯血症性急性胰腺炎预后的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(3):213-215.
- [12] 黄朋,方恋,陈波,等. 重症肺炎患者血清降钙素原、C-反应蛋白、D-二聚体及炎症因子水平变化及其临床意义[J]. *安徽医药*, 2018, 22(3):478-482.
- [13] 杜文婷,娄小平,郑晓,等. 类风湿关节炎患者静脉血栓栓塞发生率的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(9):1244-1248.
- [14] 赵莹,靳赢,任宇舒,等. 基质金属蛋白酶 3 在慢性牙周炎及类风湿关节炎患者中的表达及其与疾病的相关性[J]. *中华口腔医学杂志*, 2019, 54(3):164-169.
- [15] KENZAKA T, GODA K. Serum matrix metalloproteinase 3 in detecting remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(5):84-87.
- [16] 周凌,宋婧,陈凌,等. 血清基质金属蛋白酶-3 和 7 个关节超声评分在类风湿关节炎病情活动性评估中的应用[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(7):531-534.