

sSRA ELISA 试剂盒购自上海常达恩生物科技有限公司,货号 ZX101147。人 NLRC4 ELISA 试剂盒购自上海仪盛和生物科技有限公司,货号 YSH604092。反应结束后根据标准曲线分析样品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件分析数据。呈正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析血清 sSRA、NLRC4 水平与急性脑出血患者病情程度的相关性。采用 Logistic 回归分析急性脑出血预后的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sSRA、NLRC4 在急性脑出血预后评估中的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组与对照组血清 sSRA、NLRC4 水平比较 病例组血清 sSRA、NLRC4 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 轻度组、中度组和重度组血清 sSRA、NLRC4 水平比较 轻度组 50 例,中度组 78 例,重度组 70 例。3 组血清 sSRA、NLRC4 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组、中度组和重度组血清 sSRA、NLRC4 水平依次升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 sSRA、NLRC4 水平与急性脑出血患者病

情严重程度相关性的 Spearman 相关分析结果显示,急性脑出血患者血清 sSRA、NLRC4 水平与病情严重程度呈正相关($r_s = 0.667, 0.712, P < 0.001$)。

表 1 病例组与对照组血清 sSRA、NLRC4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sSRA (μg/L)	NLRC4 (ng/L)
对照组	80	1.13±0.24	55.59±12.36
病例组	198	6.04±1.22	215.48±32.23
<i>t</i>		35.682	43.072
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同神经功能缺损程度患者血清 sSRA、NLRC4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sSRA (μg/L)	NLRC4 (ng/L)
轻度组	50	4.18±1.09	189.42±30.15
中度组	78	5.94±1.20 [*]	213.56±32.18 [*]
重度组	70	7.48±1.25 ^{*#}	236.23±34.45 ^{*#}
<i>F</i>		112.291	30.453
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^{*} $P < 0.05$;与中度组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 不同预后急性脑出血患者临床指标比较 预后良好组 132 例,预后不良组 66 例。预后不良组入院 GCS 评分低于预后良好组,入院 NIHSS 评分、颅内血肿量、血清 sSRA 及 NLRC4 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后急性脑出血患者临床指标比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n/n/n$]

组别	<i>n</i>	男	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	吸烟史	高血压史	糖尿病史	高脂血症史	血肌酐(μmol/L)
预后不良组	66	38(57.58)	66.19±7.26	22.97±2.13	22(33.33)	24(36.36)	12(18.18)	25(37.88)	79.47±9.30
预后良好组	132	72(54.55)	65.98±7.02	23.46±2.25	38(28.79)	39(29.55)	20(15.15)	40(30.30)	77.06±10.42
χ^2/t		0.433	0.196	1.470	0.947	2.191	0.433	2.705	1.589
<i>P</i>		0.511	0.895	0.143	0.324	0.139	0.511	0.100	0.114

组别	<i>n</i>	血尿素氮(mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	入院 GCS 评分(分)	入院 NIHSS 评分(分)	出血部位(基底核/脑室内/脑叶内)	颅内血肿量(mL)	总胆固醇(mmol/L)
预后不良组	66	5.56±1.13	4.40±0.81	10.45±1.72	13.03±2.08	30/22/14	54.98±10.02	5.11±0.47
预后良好组	132	5.29±1.27	4.28±0.76	12.55±2.07	11.36±2.04	59/39/34	49.07±9.55	5.06±0.60
χ^2/t		1.462	1.025	7.104	1.470	0.947	4.038	0.592
<i>P</i>		0.145	0.307	<0.001	<0.001	0.324	<0.001	0.555

组别	<i>n</i>	甘油三酯(mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)	sSRA(μg/L)	NLRC4(ng/L)
预后不良组	66	1.70±0.33	2.04±0.39	10.21±2.38	245.80±38.36	137.05±19.26	7.04±1.27	241.18±35.24
预后良好组	132	1.64±0.31	1.91±0.34	9.69±1.74	239.70±36.90	135.25±18.31	5.54±1.21	202.63±30.71
χ^2/t		1.256	1.856	1.746	1.082	0.641	8.058	7.921
<i>P</i>		0.210	0.069	0.082	0.281	0.522	<0.001	<0.001

2.5 急性脑出血预后的影响因素 以随访 3 个月时患者的预后情况为因变量(预后不良=1,预后良好=

0),以入院 GCS 评分、入院 NIHSS 评分、颅内血肿量、血清 sSRA 及 NLRC4 为自变量(原值录入),多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院 GCS 评分、入院 NIHSS 评分、颅内血肿量、血清 sSRA、NLRC4 是急性脑出血患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 sSRA、NLRC4 对急性脑出血患者预后的评估价值 以预后情况为状态变量(预后不良=1,预

后良好=0),以 sSRA、NLRC4 为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 sSRA、NLRC4 联合评估急性脑出血预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.923 (0.882~0.965),大于单一指标 sSRA [0.857 (0.811~0.896)],NLRC4[0.863(0.834~0.890)]的 AUC,差异均有统计学意义($Z=4.258,4.119,P=0.001,0.006$)。见表 5、图 1。

表 4 急性脑出血预后的影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
入院 GCS 评分	-0.283	0.076	13.920	<0.001	0.754	0.649~0.875
入院 NIHSS 评分	0.347	0.086	16.197	<0.001	1.415	1.195~1.675
颅内血肿量	0.202	0.089	5.151	0.025	1.224	1.028~1.457
sSRA	0.090	0.031	8.218	0.004	1.094	1.029~1.164
NLRC4	0.173	0.070	6.131	0.013	1.189	1.037~1.363

表 5 血清 sSRA、NLRC4 对急性脑出血患者预后的评估价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
sSRA	0.857(0.811~0.896)	0.526	6.87 $\mu\text{g/L}$	0.701	0.825
NLRC4	0.863(0.834~0.890)	0.602	240.25 ng/L	0.752	0.850
2 项联合	0.923(0.882~0.965)	0.694	—	0.883	0.811

注:—表示无数据。

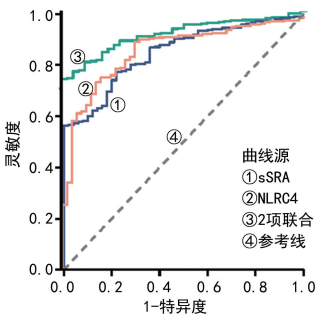


图 1 血清 sSRA、NLRC4 评估急性脑出血患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

急性脑出血是脑血管疾病中发病率较高的一类, 占有脑卒中类型的 20%~30%, 具有发病急、病情重、致死和致残率高等特点, 发病 1 个月内致死率约为 40%^[8]。急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 评分是临床应用较为广泛的评估危重患者病情程度的重要工具, 但该评分使用较为复杂, 花费时间较长, 在评估急性脑出血患者预后方面存在一定的局限^[9]。因此, 有必要研究评估急性脑出血患者预后的血清标志物。

sSRA 又称为 sCD204, 是天然免疫中重要的模式识别受体, 表达于肝脏及肠道中的巨噬细胞及脑组织小胶质细胞, 其作为模式识别分子参与先天免疫及炎症过程^[10-11]。研究表明, 在脂多糖或红藻氨酸诱导脑出血损伤动物模型中, 脑组织小胶质细胞中 sSRA 水

平升高, 有助于反映神经元损伤程度, sSRA 是潜在的 血清生物标志物^[11]。本研究中, 急性脑出血患者血清 sSRA 水平升高, 并与神经功能缺损程度有关, 提示 sSRA 参与促进急性脑出血的进展。分析原因: 急性脑出血神经元损伤后, 离子转运蛋白功能障碍, 神经元内凝血因子 IV 水平显著增加, 上调并激活 sSRA 的表达, 而 sSRA 能激活细胞外信号调节激酶, 促进内质网释放凝血因子 IV, 导致大量活性氧的产生及中性粒细胞的激活, 磷脂酶的释放增加, 促进神经元细胞膜结构的降解^[12]。另外, 血清 sSRA 水平升高提示脑组织中小胶质细胞表面 SRA 降解增多, 小胶质细胞对血红蛋白降解能力减弱, 对红细胞的吞噬功能降低, 而血红蛋白和血红素作为神经毒素, 可引起脑组织炎症反应和继发性脑损伤, 加重急性脑出血患者神经功能损伤^[4]。本研究中, 血清 sSRA 是急性脑出血患者预后不良的影响因素, 表明 sSRA 是新的评估急性脑出血患者预后的血清标志物。分析原因: sSRA 可促进脑组织小胶质细胞的活化, 加重急性脑出血损伤后的神经炎症反应, 促进脑神经元凋亡, 加重神经功能缺损, 导致患者预后不良^[13]。研究发现, 在胶原酶诱导的脑出血动物模型中, 侧脑室注射重组人脑多巴胺神经营养因子可通过激活小胶质细胞中核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶 1 通路, 降低血清 sSRA 的水平, 促进小胶质细胞对红细胞的吞噬功能, 抑制促炎性细胞因子的产生, 减轻脑出血周围区域的氧化

应激反应,减轻动物的神经损伤程度^[14]。因此,急性脑出血患者血清 sSRA 参与促进疾病的进展,sSRA 是新的评估患者预后的血清标志物。

NLRC4 属于 NLRs 家族成员,能识别病原相关分子模式和损伤相关分子模式,激活天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-1,促进细胞因子白细胞介素-1 β 前体的成熟和分泌,参与炎症和细胞焦亡过程^[15-16]。研究表明,急性脑损伤、感染性休克及动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血循环中 NLRC4 表达上调,导致神经炎症损伤,NLRC4 是新的早期诊断疾病和评估预后标志物^[15-16]。本研究中,急性脑出血患者血清 NLRC4 水平升高,与神经功能缺损程度有关,提示 NLRC4 促进急性脑出血进展。研究表明,急性脑出血后神经元中 NLRC4 的表达显著上调,血清 NLRC4 水平以时间依赖的方式逐渐升高,在脑出血后 24 h 达到峰值,此时血清促炎性细胞因子白细胞介素-1 β 的水平也达到峰值,NLRC4 的表达升高能够诱导小胶质细胞和星形胶质细胞中炎症小体激活,白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 的释放增加,促进神经元的死亡,血脑屏障通透性增加,加重脑水肿^[17]。有学者发现,NLRC4 炎症小体可能通过增加中性粒细胞浸润,激活天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-1 及白细胞介素-1 β 的表达,促进脑出血诱导的炎症、水肿及神经元细胞的凋亡和坏死,加重脑组织损伤程度^[18]。有学者通过抑制 NLRC4 上游 G 蛋白调节因子 2 的表达或 siRNA 敲低 NLRC4 的表达后,能够显著抑制 NLRC4 炎症小体的激活,减轻脑出血后炎症反应,减轻患侧脑组织水肿,恢复脑出血后脑组织形态以及改善神经功能^[19]。本研究中,血清 NLRC4 是急性脑出血患者预后不良的影响因素。分析原因,NLRC4 可破坏急性脑出血患者血脑屏障的完整性,加重神经功能损伤,导致患者预后不良。研究表明,NLRC4 能够促进急性脑出血患者小胶质细胞的焦亡,释放大量的促炎递质和促炎因子,增加氧自由基产生,加重神经元和血脑屏障的氧化应激损伤,增加血脑屏障通透性,加重脑水肿程度,而在脑出血后 24 h 应用敲除 NLRC4 基因和应用天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-1 的抑制剂,能够减轻小胶质细胞的焦亡,减轻脑组织水肿^[20]。

血清 sSRA、NLRC4 联合评估急性脑出血预后不良的 AUC 大于单一指标,灵敏度和特异度分别为 0.883、0.811,提示二者联合对评估急性脑出血预后不良具有较高的预测价值。本研究中,GCS 评分、NIHSS 评分、颅内血肿量也是急性脑出血患者预后不良的影响因素。颅内血肿量体积越大,血肿扩大的风险越高,患者神经功能损害的风险也随之升高。另外,急性脑出血患者发病时颅内血肿量越大,对周围神经组织压迫也越大,加重缺血半影区脑组织水肿和低氧,造成神经功能损害,加重神经功能缺损的严重程度。

综上所述,急性脑出血患者血清 sSRA、NLRC4 水平升高,并与神经功能缺损程度有关。血清 sSRA、NLRC4 对急性脑出血预后不良具有较高的预测价值,本研究结果可辅助临床医师评估急性脑出血患者的神经缺损程度及预后,指导临床尽早干预,改善预后。本研究局限在于为单中心、回顾性、小样本量研究,采集的血清 sSRA、NLRC4 为单次所得,缺乏动态观察,尚需前瞻性、大样本、多中心、连续性随机对照研究,以获得更加具有代表性的研究结果。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.
- [2] MOROTTI A,BOULOUIS G,DOWLATSHAHI D,et al. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention[J]. Lancet Neurol,2023,22(2):159-171.
- [3] HALBGEBAUER S,STEINACKER P,RIEDEL D,et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Alzheimers Res Ther,2022,14(1):175.
- [4] ALGIN A,ERDOGAN M O,AYDIN I,et al. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and visinin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke [J]. Am J Emerg Med,2019,37(11):2051-2054.
- [5] LIU D J,DONG X L,YANG R,et al. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke;a prospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore),2020,99(9):e19252.
- [6] FAN L,LIU Y,WANG Z Y,et al. Prognostic utility of sTREM-1 in predicting early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke treated without reperfusion therapy [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32 (11):107381.
- [7] 邓里娜,吴波.《中国脑出血诊治指南(2019)》更新要点及解读[J]. 心脑血管病防治,2021,21(1):13-17.
- [8] DE OLIVEIRA MANOEL A L. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Crit Care,2020,24(1):45.
- [9] WEI F,CUI Y,GUO X H,et al. Correlations of inflammatory factors,CCCK-18,MMP-9 and D-Dimer with A-PACHE II Score and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage[J]. Minerva Med,2023,114(2):162-168.
- [10] DULEWICZ M,KULCZYŃSKA-PRZYBIK A,MROCKO B. Neurogranin and VILIP-1 as molecular indicators of neurodegeneration in alzheimer's disease;a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Mol Sci,2020,21(21): 8335.
- [11] ZANG Y G,ZHOU X R,PAN M Y,et al. Certification of visinin-like protein-1 (VILIP-1) certified reference material by amino acid-based and sulfur-based liquid chromatography isotope dilution mass spectrometry [J]. Anal Bioanal Chem,2023,415(1):211-220. (下转第 3146 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.008

血清 ESM-1、sST2 对类风湿关节炎合并肺间质纤维化的诊断价值^{*}

张云云,刘建伟,焦晨雪,曹 洁,徐 娜[△]
河北省邯郸市中医院呼吸科,河北邯郸 056000

摘要:**目的** 探讨血清内皮细胞特异分子 1(ESM-1)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)对类风湿关节炎(RA)合并肺间质纤维化(PF)的诊断价值。**方法** 收集 2022 年 7 月至 2023 年 7 月在该院接受治疗的 RA 患者 107 例作为研究组,并根据是否合并 PF 分为单纯 RA 组(42 例)和 RA 合并 PF 组(65 例)。另选取同期在该院进行体检的 90 例健康者作为对照组。收集所有研究对象的一般资料;采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 ESM-1、sST2 水平;采用 Pearson 相关分析血清 ESM-1、sST2 水平与 RA 相关指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 RA 合并 PF 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 ESM-1、sST2 对 RA 合并 PF 的诊断价值。**结果** 与对照组相比,研究组患者血清 ESM-1、sST2、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平均明显升高($P<0.05$)。血清 ESM-1、sST2 水平与 RF、抗 CCP 抗体呈正相关($P<0.05$)。与单纯 RA 组相比,RA 合并 PF 组红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、二氧化碳分压、氧分压水平升高($P<0.05$)。与单纯 RA 组比较,RA 合并 PF 组血清 ESM-1、sST2、RF、抗 CCP 抗体水平均明显升高($P<0.05$)。血清 ESM-1、sST2、RF 水平升高是 RA 患者合并 PF 的独立危险因素($P<0.05$)。血清 ESM-1、sST2 单独及联合诊断 RA 合并 PF 的曲线下面积(AUC)分别为 0.865、0.849、0.946,二者联合诊断的 AUC 大于单独诊断($P<0.05$)。**结论** RA 合并 PF 患者血清 ESM-1、sST2 水平升高,二者联合对 RA 合并 PF 具有较好的诊断价值。

关键词: 类风湿关节炎; 肺间质纤维化; 内皮细胞特异分子 1; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 诊断

中图法分类号:R446.6;R684.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)21-3142-05

Diagnostic value of serum ESM-1 and sST2 for rheumatoid arthritis with pulmonary fibrosis^{*}

ZHANG Yunyun, LIU Jianwei, JIAO Chenxue, CAO Jie, XU Na[△]

Department of Respiratory Medicine, Handan Traditional Chinese Medicine Hospital,
Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) and soluble growth stimulating gene 2 protein (sST2) in rheumatoid arthritis (RA) with pulmonary fibrosis (PF). **Methods** A total of 107 patients with RA who were treated at the hospital from July 2022 to July 2023 were selected as the study group. The study group was further divided into the RA group (42 cases) and the RA with PF group (65 cases) based on whether the patients was combined with PF. Additionally, 90 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. General data of all study participants were collected. Serum levels of ESM-1 and sST2 were detected in all subjects by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation analysis was conducted to assess the correlation between serum ESM-1 and sST2 levels with RA-related indicators. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of RA with PF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was utilized to evaluate the diagnostic value of serum ESM-1 and sST2 for RA with PF. **Results** Compared with the control group, serum ESM-1, sST2, rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody levels were significantly higher in the study group ($P<0.05$). Serum ESM-1 and sST2 levels were positively correlated with RF and anti-CCP antibody ($P<0.05$). Compared with the RA group, the levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), carbon dioxide partial pressure and oxygen partial pressure were elevated in the RA with PF group ($P<0.05$). Compared with the RA group, serum ESM-1, sST2, RF and anti-CCP antibody levels were significantly higher in the RA

^{*} 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2024521)。

作者简介:张云云,女,主治医师,主要从事呼吸内科中医诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: w99ruf@163.com。

with PF group ($P < 0.05$). Elevated serum ESM-1, sST2 and RF levels were independent risk factors for combined PF in RA patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum ESM-1 and sST2 alone and in combination for the diagnosis of RA combined with PF were 0.865, 0.849 and 0.946 respectively, and the AUC of the two indicators in combination was greater than that of the diagnosis alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum ESM-1 and sST2 levels are elevated in RA patients with PF, and the combination of the two indicators has good diagnostic value for RA combined with PF.

Key words: rheumatoid arthritis; pulmonary fibrosis; endothelial cell-specific molecule-1; soluble growth stimulating gene 2 protein; diagnosis

类风湿关节炎(RA)是一种受多种因素影响且病因不明的自身免疫性疾病,多为系统性疾病,以关节病变为主,亦可出现关节外表现。肺间质病变是 RA 最常见的关节外病变,且 RA 合并肺间质病变的常见病理改变是肺间质纤维化(PF),表现为组织细胞反复增生,呼吸功能受限,肺顺应性降低,并出现干咳、呼吸急促、呼吸衰竭等症状,严重影响患者生活质量和身心健康^[1-2]。由于该病致病机制的复杂性,且缺乏比较成熟的 RA 合并 PF 相关诊断指标,寻找相关的生物标志物诊断 RA 合并 PF 具有重要的临床意义。内皮细胞特异分子 1(ESM-1)为一种可溶性循环蛋白多糖,由内皮细胞分泌,在肺动脉、肺毛细血管及呼吸道上皮细胞中大量表达^[3]。ESM-1 在生理条件下可促进细胞黏附、血管内皮细胞增殖,并参与内皮功能障碍、炎症、低氧应激、癌症等病理过程^[4]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)属于 ST2 蛋白亚型,在 2 号染色体上,缺乏跨膜和细胞质结构域。sST2 也是白细胞介素-33(IL-33)的受体,参与炎症反应、心血管疾病、自身免疫性疾病的发生、发展^[5-6]。基于此,本研究旨在分析血清 ESM-1、sST2 在 RA 合并 PF 患者中的表达以及其对 RA 合并 PF 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 7 月至 2023 年 7 月在本院接受治疗的 RA 患者 107 例作为研究组,其中男 54 例、女 53 例,年龄 40~78 岁、平均(65.12 ± 8.01)岁。根据患者是否合并 PF^[7]分为单纯 RA 组(42 例)和 RA 合并 PF 组(65 例)。通过计算机断层扫描(CT)结果将 RA 合并 PF 分为(1)早期 RA 合并 PF(23 例):临床无症状、仅有轻度肺功能改变而无 CT 影像异常改变;临床有或无症状,肺功正常或异常,CT 提示小叶间隔增厚,胸膜下弧线影、磨玻璃影。(2)中晚期 RA 合并 PF(42 例):临床表现为气促、干咳、胸痛、肺部啰音,肺功能为中度以上限制性通气功能和弥散障碍,CT 显示为网格状影或蜂窝肺^[8]。纳入标准:(1)符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[8]相关诊断标准;(2)患者年龄 ≥ 40 岁;(3)确诊 RA 前未发现肺间质病变。排除标准:(1)合并肺结核;(2)合并其他风湿性疾病;(3)合并慢性肺部疾病;(4)合并其他慢性基础疾病(包括高血压、冠心病等)、血液系统恶性疾病、神经元病变;(5)合并肿瘤。另选取同

期在本院进行体检的 90 例健康者作为对照组,男 46 例、女 44 例,年龄 40~76 岁、平均(63.11 ± 10.12)岁。研究组与对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2022051601)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集及血清 ESM-1、sST2 水平检测 收集所有研究对象的一般资料,如体质指数(BMI)、白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、二氧化碳分压、氧分压等,并采集清晨空腹静脉血 3~5 mL,置于干燥试管内。以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ESM-1(试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,货号:ZN2163)、sST2(试剂盒购自上海酶联生物技术有限公司,货号:ml060123)水平。严格按照试剂盒说明书执行操作。

1.2.2 RA 相关指标检测 所有研究对象空腹时间超过 8 h,收集空腹静脉血 3~5 mL 后置于负压管中,4 000 r/min 离心 4 min,收集血清。采用化学发光法检测抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体(亚辉龙化学发光仪 iFlash300 及配套试剂盒),采用免疫比浊法检测类风湿因子(RF,德国罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪及配套试剂盒)。严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;血清 ESM-1、sST2 水平与 RA 相关指标的相关性采用 Pearson 相关进行分析;采用多因素 Logistic 回归分析 RA 合并 PF 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 ESM-1、sST2 对 RA 合并 PF 的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和研究组血清 ESM-1、sST2、RF、抗 CCP 抗体水平比较 与对照组相比,研究组血清 ESM-1、sST2、RF、抗 CCP 抗体水平均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 ESM-1、sST2 与 RA 相关指标的相关性

RA 患者血清 ESM-1 水平与 RA 相关指标 RF、抗 CCP 抗体呈正相关($r=0.551,0.669,P<0.05$);血清 sST2 水平与 RF、抗 CCP 抗体呈正相关($r=0.535,0.791,P<0.05$)。进一步矫正年龄、性别、BMI 后,通过偏相关分析发现,血清 ESM-1 水平仍与 RF、抗 CCP 抗体呈正相关($r=0.506,0.567,P<0.05$);血清 sST2 水平仍与 RF、抗 CCP 抗体呈正相关($r=0.499,0.628,P<0.05$)。

2.3 单纯 RA 组和 RA 合并 PF 组临床资料比较 单纯 RA 组、RA 合并 PF 组患者 ESR、CRP、二氧化碳分压、氧分压比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的年龄、性别、BMI、WBC 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 3 组血清 ESM-1、sST2 水平比较 与对照组比较,单纯 RA 组血清 ESM-1、sST2、RF、抗 CCP 抗体水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与单纯 RA 组比较,RA 合并 PF 组血清 ESM-1、sST2、RF、抗 CCP 抗体水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 Logistic 回归分析 RA 患者合并 PF 的影响因

素 以 RA 是否合并 PF 为因变量(否=0,是=1),以表 2 和表 3 中差异有统计学意义的指标 ESR、CRP、二氧化碳分压、氧分压、ESM-1、sST2、抗 CCP 抗体、RF(均为实测值)为自变量进行单因素 Logistic 回归分析。结果显示,ESR、ESM-1、sST2、抗 CCP 抗体、RF 是 RA 患者合并 PF 的影响因素($P<0.05$)。矫正年龄、性别、BMI 后进一步进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 ESM-1、sST2、RF 水平升高是 RA 患者合并 PF 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4、5。

2.6 ROC 曲线分析血清 ESM-1、sST2 对 RA 合并 PF 的诊断价值 以患者是否合并 PF 为状态变量(未合并=0,合并=1),以 ESM-1 和 sST2 为检验变量,并采用二元 Logistic 回归模型将 2 项指标进行拟合。结果显示,血清 ESM-1、sST2 单独及联合诊断 RA 患者合并 PF 的 AUC 分别为 0.865、0.849、0.946,灵敏度分别为 90.77%、89.23%、87.69%,特异度分别为 76.19%、78.57%、85.24%,二者联合诊断的 AUC 大于单独诊断($Z_{\text{二者联合-ESM-1}}=1.987,P=0.046$; $Z_{\text{二者联合-sST2}}=2.102,P=0.035$)。见表 6。

表 1 研究组与对照组研究对象血清 ESM-1、sST2、RF、抗 CCP 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ESM-1(ng/mL)	sST2(pg/mL)	RF(U/mL)	抗 CCP 抗体(U/mL)
研究组	107	3.04±0.66	35.50±11.49	268.35±85.13	6 241.47±791.27
对照组	90	1.13±0.31	11.31±3.51	103.71±33.19	651.29±101.24
<i>t</i>		25.208	19.226	17.271	66.540
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 单纯 RA 组和 RA 合并 PF 组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	WBC (×10 ⁹)	二氧化碳分压 (mmHg)	氧分压 (mmHg)
		男	女							
RA 合并 PF 组	65	31(47.69)	34(52.31)	66.17±8.37	23.11±6.17	60.29±19.21	56.13±17.16	9.11±2.98	60.21±15.21	60.29±18.87
单纯 RA 组	42	23(54.76)	19(45.23)	63.49±7.46	22.03±6.32	15.16±4.95	35.01±11.21	8.51±2.63	40.01±6.13	99.95±7.12
χ^2/t		0.510		1.686	0.876	14.886	6.054	1.064	8.178	13.017
<i>P</i>		0.475		0.095	0.383	<0.001	<0.001	0.290	<0.001	<0.001

表 3 3 组血清 SFRP5、CTRP3、RF、抗 CCP 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ESM-1(ng/mL)	sST2(pg/mL)	RF(U/mL)	抗 CCP 抗体(U/mL)
RA 合并 PF 组	65	3.33±0.66	40.89±13.49	310.29±102.39	6 679.21±791.27
单纯 RA 组	42	2.61±0.31	27.16±7.58	203.46±66.31	5 564.03±603.11
对照组	90	1.13±0.31	11.31±3.51	103.71±33.19	651.29±101.24
<i>F</i>		463.572	214.672	165.162	2706.000
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 单因素 Logistic 回归分析 RA 患者合并 PF 的影响因素

影响因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
ESR	0.585	0.281	4.334	0.037	1.795	1.035~3.114
CRP	0.209	0.265	0.620	0.431	1.232	0.733~2.071