

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.019

类风湿关节炎患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺ 水平及相关性分析

牛文雅,王跃轲,王宁宁

河南省平顶山市第一人民医院检验科,河南平顶山 467000

摘要:**目的** 探讨类风湿关节炎(RA)患者血清类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)、CD4⁺/CD8⁺水平及其相关性。**方法** 选取2020年10月至2022年6月该院收治的96例RA患者作为RA组,另选取同期96例健康体检者作为对照组。比较两组入组时、不同活动度RA患者及治疗前、治疗1个月后、治疗3个月后RA患者血清RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平,分析血清ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平与28处关节疾病活动度(DAS28)评分及RF水平的相关性。**结果** 与对照组比较,RA组入组时血清RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);轻度活动度组RA患者RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均低于中度活动度组,中度活动度组RA患者RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均低于重度活动度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前RA患者RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗1个月后,治疗后1个月后RA患者RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗3个月后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清ACCP水平、CD4⁺/CD8⁺水平与DAS28评分及RF水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血清RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平在RA患者中呈异常表达,动态监测其水平可评估RA的病情变化,可为临床治疗方案的制订提供参考依据。

关键词: 类风湿关节炎; 相关性; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体; CD4⁺/CD8⁺

中图法分类号:R593.22;R446.61

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)08-1104-04

Serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression and correlation analysis in patients with rheumatoid arthritis

NIU Wenya, WANG Yueke, WANG Ningning

Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Pingdingshan,
Pingdingshan, Henan 467000, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels and correlations of serum rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACCP) and CD4⁺/CD8⁺ in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 96 RA patients admitted to the First People's Hospital of Pingdingshan City from October 2020 to June 2022 were selected as the RA group, and 96 healthy subjects during the same period were selected as the control group. The expression levels of serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ in RA patients at the time of admission, different activity levels, before treatment, 1 month and 3 months after treatment were compared between the two groups, and the correlation between serum ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels and activity of 28 joint diseases (DAS28) score and RF levels were analyzed. **Results** Compared with the control group, the serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels of the RA group were higher at admission ($P<0.05$). The serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels of RA patients with mildly activity were significantly lower than that of RA patients with moderately activity ($P<0.05$). And the serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels of RA patients with moderately activity were significantly lower than that of RA patients with severely activity ($P<0.05$). Serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels of RA patients before treatment were significantly higher than that of 1 month of treatment. In addition, serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels of RA patients 1 month of treatment were significantly higher than that of 3 months of treatment ($P<0.05$). Serum ACCP level, serum CD4⁺/CD8⁺ level were positively correlated with DAS28 score and RF level ($P<0.05$). **Conclusion** Serum RF, ACCP, CD4⁺/CD8⁺ expression levels are abnormally expressed in RA patients, and dynamic monitoring of their expression levels can evaluate the changes of the disease and provide a reference for the formulation of clinical treatment plans.

Key words: rheumatoid arthritis; correlation; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; CD4⁺/CD8⁺

类风湿关节炎(RA)是以慢性进行性关节性损伤为特点的免疫类疾病^[1]。RA 发病的关键因素为炎症反应,其主要病理特征是以淋巴细胞浸润、渗出为主的血管炎症反应性滑膜炎,临床表现为关节肿痛、变形、晨僵等,多伴有体质量减轻、食欲下降、乏力等,对患者生活质量产生负面影响^[2-3]。RA 患者如果没有得到及时治疗极易引起关节功能障碍,甚至损伤脏腑功能,丧失劳动能力,由此可知,早诊断、早治疗对于 RA 患者的病情控制、减轻骨关节损伤有积极意义。鉴于此,本研究选取本院收治的 96 例 RA 患者作为研究对象,旨在分析血清类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)、CD4⁺/CD8⁺表达水平的临床意义,以期为临床早期诊断提供可参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2022 年 6 月本院收治的 96 例 RA 患者作为 RA 组,另选取同期 96 例健康体检者作为对照组。RA 组男 50 例,女 46 例;年龄 34~53 岁,平均(43.69±4.40)岁;病程 2~7 年,平均(4.62±1.17)年;活动度:轻度活动度 34 例,中度活动度 39 例,重度活动度 23 例。对照组男 52 例,女 44 例;年龄 34~54 岁,平均(44.12±4.82)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《2019 SIR 临床实践指南:类风湿性关节炎》中相关 RA 的诊断标准;(2)通过临床表现、X 线片、实验室检查、免疫学检查、组织学检查等确诊;(3)通过 28 处关节疾病活动度(DSA28)^[4]评估活动度,DAS28 评分<2.4 分为轻度,2.4~3.7 分为中度,>3.7 分为重度。排除标准:(1)合并先天免疫功能障碍的患者;(2)合并认知障碍或精神障碍的患者;(3)中途自愿退出的患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会与学术委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 均采用氨甲蝶呤(通化茂祥制药有限公司,国药准字 H22022674)治疗,第 1 周 5 mg,第 2 周 10 mg,第 3 周 15 mg,以后每周均 15 mg,每周 1 次,静脉滴注,持续治疗 3 个月。

1.2.2 实验室指标检测方法 抽取所有研究对象空腹静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 8 cm,取血清。采用美国 Beston Dickinson 公司提供的 FACSCato II 型流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺水平,计算 CD4⁺/CD8⁺水平;采用乳胶增强免疫比浊法检测血清 RF、ACCP 水平。

1.3 观察指标 (1)比较两组入组时血清 RF、AC-

CP、CD4⁺/CD8⁺水平。(2)比较不同活动度 RA 患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平。(3)分析血清 ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平与 DAS28 评分及 RF 水平的相关性。(4)比较治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后 RA 患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 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,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组入组时血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平比较 与对照组比较,RA 组入组时血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组入组时血清 RF、ACCP、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	RF(IU/mL)	ACCP(U/L)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
RA 组	96	75.16±12.46	92.85±16.36	2.26±0.52
对照组	96	8.47±2.25	9.76±2.84	1.07±0.33
<i>t</i>		51.607	49.029	18.932
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同活动度组 RA 患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平比较 轻度活动度组 RA 患者 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均低于中度活动度组,中度活动度组 RA 患者 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均低于重度活动度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同活动度组 RA 患者血清 RF、ACCP、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	RF(IU/mL)	ACCP(U/L)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
轻度活动度组	34	61.25±9.74	78.63±12.08	1.79±0.43
中度活动度组	39	77.03±10.46	94.11±11.42	2.26±0.38
重度活动度组	23	92.55±12.38	111.73±13.62	2.95±0.44
<i>F</i>		59.631	50.807	54.166
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后 RA 患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平比较 治疗前 RA 患者 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗 1 个月后,治疗 1 个月后 RA 患者 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平均高于治疗 3 个月后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 ACCP、CD4⁺/CD8⁺水平与 DAS28 评分及

RF 水平的相关性 血清 ACCP 水平、CD4⁺/CD8⁺ 水平与 DAS28 评分及 RF 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后 RA 患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较($n=96, \bar{x} \pm s$)

时间	RF(IU/mL)	ACCP(U/L)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗前	75.16±12.46	92.85±16.36	2.26±0.52
治疗 1 个月后	49.85±8.33	67.36±10.08	1.85±0.43
治疗 3 个月后	21.09±6.42	28.49±7.11	1.32±0.35
<i>F</i>	792.841	720.652	110.704
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 ACCP、CD4⁺/CD8⁺ 水平与 DAS28 评分及 RF 水平的相关性

指标	DAS28 评分		RF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ACCP	0.682	<0.001	0.625	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.711	<0.001	0.539	<0.001

3 讨 论

RA 是以关节滑膜炎反应、增生为主要病理改变的一种慢性关节炎性病变,中国发病率约为 4%^[5]。目前,多结合临床表现、X 线片变化等诊断 RA,一般多在病情较为严重或者产生关节破坏甚至出现畸形后予以诊断,导致患者丧失最佳治疗时机,由此可知,X 线片、临床表现等综合性诊断在临床应用时存在不足之处^[6-7]。故寻找更为有效的指标指导早期诊断与早期治疗显得尤为重要。

本研究结果显示,RA 组入组时血清 RF 水平高于对照组,随着活动度加重其血清 RF 水平逐渐升高,且治疗后水平可下降。由此可知,RF 参与了 RA 的发生和进展。以往有学者指出,RF 为诊断 RA 的经典血清学指标,80% 的 RA 患者可被检测到,但由于 RF 于其他免疫类疾病,如系统性红斑狼疮等也可被检测到,甚至于健康体检者中 1%~5% 也被检测到,故 RF 对于 RA 的诊断缺少特异性,故需联合其他指标予以综合性检测^[8-9]。本研究结果显示,RA 组入组时血清 ACCP 水平偏高,且重度活动度组 RA 患者血清 ACCP 水平高于中度活动度组,中度活动度组 RA 患者高于轻度活动度组,此外,经过相应治疗后,血清 ACCP 水平可明显下降。由此提示 ACCP 水平在 RA 患者中呈高表达,并且与病情活动度呈正比,动态监测其水平变化有助于早期评估病情。ACCP 于 2000 年被报道,抗核周因子抗体、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体、抗角蛋白抗体的共同抗原决定簇环瓜氨酸肽能够经

过人工合成,其主要原理为结合聚角蛋白微丝蛋白的 cDNA 序列合成 1 条含有瓜氨酸肽,并采用酶联免疫吸附试验检测,结果显示,其对于 RA 具有较高的灵敏度和特异度,可被视为新的 RA 血清标志物^[10]。

RA 发病原因较多,主要是由免疫机制所致,有多个免疫细胞和细胞因子参与^[11]。有研究表明,T 淋巴细胞亚群失衡于 RA 疾病进展中起重要作用,尤其是 CD4⁺/CD8⁺ 平衡受损^[12]。T 淋巴细胞按照表面抗原表达可分为 CD3⁺CD4⁺ 亚群、CD3⁺CD8⁺ 亚群,其中 CD4⁺T 淋巴细胞为辅助性 T 淋巴细胞,其可分泌大量的细胞因子,引诱体液免疫细胞激活,经过信号传导,激活 CD8⁺T 淋巴细胞;CD8⁺T 淋巴细胞利用多个机制起到细胞毒性功能,从而杀伤靶细胞^[13]。本研究结果显示,RA 组入组时血清 CD4⁺/CD8⁺ 水平偏高,随活动度加重,血清 CD4⁺/CD8⁺ 水平升高,经过治疗后,CD4⁺/CD8⁺ 水平得到改善,可进一步证实 CD4⁺/CD8⁺ 在 RA 患者的发生和进展中起重要作用。CD4 分子在 T 淋巴细胞的发生及成熟过程中起重要作用,其可促进 T 淋巴细胞活化与信号传导,是适应性免疫应答发生的一项重要效应分子,但其水平异常表达时可导致疾病的发生^[14]。CD8⁺T 淋巴细胞水平降低或者缺失可致使机体免疫能力减弱,引起自身免疫类疾病,已得到临床证实^[15]。

综上所述,RA 患者血清 RF、ACCP、CD4⁺/CD8⁺ 水平均呈异常表达,动态监测其水平变化可为临床早期诊断、病情评估提供参考依据,为临床医生制订治疗方案起指导作用。

参考文献

[1] FORSYTH C,KOUVARI M,D'CUNHA N M,et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment:a systematic review of human prospective studies[J]. Rheumatol Int,2018,38(5):737-747.

[2] 栾仲秋,李秋红,王继坤,等. 类风湿性关节炎患者 IL-1β、IL-6、IL-17、IL-23 和 IL-33 炎性相关因子变化的临床意义[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(3):64-65.

[3] 任梅,雷菊,尹立雪. 斑点追踪成像技术评估类风湿关节炎左心室功能不全的现状及进展[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(2):207-211.

[4] 张伟,郭慧娟,刘运洪,等. 类风湿关节炎患者血清中 sST2 水平与疾病活动度的相关性[J]. 西部医学,2021,33(7):1069-1072.

[5] WU C Y,YANG H Y,LAI J H. Anti-citrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis:biological effects and mechanisms of immunopathogenesis[J]. Int J Mol Sci,2020,21(11):4015.

(下转第 1111 页)

- 偿期乙肝硬化患者 HBV 复制的抑制效果、血清球蛋白及补体 C3、C4 的影响研究[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(3): 432-435.
- [4] 宋波, 杜娜, 周天彤, 等. 血府逐瘀汤加减对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者肝纤维化、炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(24): 2707-2709.
- [5] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-52.
- [6] 中国中西医结合消化病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案[J]. 现代消化及介入诊疗杂志, 2005, 10(2): 119-121.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 72.
- [8] 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 513-533.
- [9] LI T Y, YANG Y, ZHOU G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(27): 3527-3537.
- [10] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12): 2650-2666.
- [11] 沈丽贤, 王晓玲, 李惠文. 通络软坚胶囊联合恩替卡韦分散片治疗乙肝后肝纤维化的临床疗效及对相关指标的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1220-1225.
- [12] 刘巍, 韩涛. 血府逐瘀汤加减对乙肝肝硬化失代偿期肝纤维化及炎症因子的影响[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(9): 821-825.
- [13] 张秋香, 柳迎春. 血府逐瘀汤治疗伴抑郁慢性乙肝患者临床研究[J]. 吉林中医药, 2020, 40(11): 1477-1479.
- [14] WANG K, LU X, ZHOU H, et al. Deep learning radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study[J]. Gut, 2019, 68(4): 729-741.
- [15] GAO X, YANG H I, TRINH H, et al. Antiviral therapy and hepatocellular carcinoma risk in hepatitis B patients with cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9): 1207-1211.
- [16] 余雪, 丁春阳, 苏芳静. 乙肝抗纤汤联合恩替卡韦用于乙型肝炎硬化的治疗及对抗氧化指标的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 44-47.
- [17] 史娜, 宋娟丽, 王静, 等. 红外肝病治疗仪联合恩替卡韦及乙肝抗纤汤治疗老年慢性乙型肝炎的疗效[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(5): 322-325.
- [18] 徐异彩, 伍彦辉, 张冉, 等. 彩色多普勒超声联合 Fibroscan 评分系统在慢性乙肝纤维化诊断中的应用研究[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(1): 67-74.
- [19] 杨君霞, 程豪为, 杨荟玉, 等. 恩替卡韦联合免疫抑制剂治疗乙肝病毒相关性肾小球肾炎的效果[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(4): 521-524.
- [20] 狄书杰, 夏茜. 和络舒肝片联合恩替卡韦对活动性代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1486-1489.

(收稿日期: 2022-08-06 修回日期: 2022-12-25)

(上接第 1106 页)

- [6] 雷萍, 吴静, 吴茂林, 等. 超声心动图联合血清心肌酶水平检测对类风湿关节炎患者右心功能受损情况的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8): 1803-1805.
- [7] LU H, YAO Y, YANG J, et al. Microbiome-miRNA interactions in the progress from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: evidence, hypotheses, and opportunities[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(9): 1567-1575.
- [8] 蔡军. 联合检测类风湿因子 IgM-RF、IgG-RF、IgA-RF 及抗环瓜氨酸肽抗体对早期诊断类风湿性关节炎的价值研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(4): 522-524.
- [9] SHIROISHI M, ITO Y, SHIMOKAWA K, et al. Structure-function analyses of a stereotypic rheumatoid factor unravel the structural basis for germline-encoded antibody autoreactivity[J]. J Biol Chem, 2018, 293(18): 7008-7016.
- [10] 李文雪, 刘芳, 朱家安, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体与超声检出的类风湿性关节炎骨侵蚀的相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(6): 829-832.
- [11] 黄艳艳, 詹锋, 肖璐, 等. SPD-1、CYTL1 在类风湿关节炎患者中的水平及其与免疫指标的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(11): 1286-1289.
- [12] PAULE R, DENIS L, CHAPUIS N, et al. Lymphocyte immunophenotyping and CD4/CD8 ratio in cerebrospinal fluid for the diagnosis of sarcoidosis-related uveitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 29(2): 290-298.
- [13] 王超, 赵岩, 贺鑫, 等. HBV 感染对类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮疾病活动度、免疫功能及炎症反应的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2599-2603.
- [14] 姚传辉, 陶庆文, 陈嘉琪, 等. 类风湿关节炎寒热证候淋巴细胞亚群及细胞因子的差异分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1456-1460.
- [15] 李兰亚, 伍广, 屠涛. 类风湿关节炎并发 OP 患者免疫球蛋白、淋巴细胞亚群、IL-27 及 IL-6 水平的研究[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(2): 158-163.

(收稿日期: 2022-09-09 修回日期: 2022-12-25)