

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.029

血清基质金属蛋白酶-3 诊断类风湿关节炎活动度的病例对照研究*

马继登, 李子安[△], 李德琴, 曹春花, 郭文路, 更藏达杰, 耿丽萍

青海省人民医院检验科/青海省检验医学重点实验室/青海省医学检验临床医学研究中心, 青海西宁 810007

摘要:目的 探讨血清基质金属蛋白酶-3 与类风湿关节炎(RA)活动度的相关性和诊断价值。方法 选取 2022 年 1—6 月在青海省人民医院确诊的处于活动期 RA 患者 123 例(RAA 组)和缓解期 RA 患者 86 例(RAR 组),另选取同期本院收治的其他自身免疫性疾病患者 98 例(OA 组)和健康体检者 90 例(HC 组)。检测所有受试者的空腹外周血的血清基质金属酶-3(MMP-3)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平,记录类风湿关节炎疾病活动评分(DAS-28 评分)。采用 Spearman 相关分析 RAA 组 MMP-3 水平与 DAS-28 评分、CCP、ESR 之间的相关性;绘制受试者工作特征曲线评价 MMP-3 对 RA 活动度的诊断效能。结果 RAA 组血清 MMP-3 水平[143.24(98.27,188.61)ng/mL]高于 RAR 组[82.18(56.44,129.51)ng/mL]、OA 组[98.31(58.04,119.51)ng/mL]和 HC 组[77.72(49.26,106.98)ng/mL],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。RAA 组血清 MMP-3 水平与 DAS28、CCP、ESR 呈正相关($P < 0.05$)。MMP-3 诊断 RA 活动度的曲线下面积为 0.776,最佳截断值为 117.12 ng/mL,灵敏度为 67.00%,特异度为 82.00%。结论 血清 MMP-3 与 RA 患者疾病活动度显著相关,对 RA 活动度具有较好的诊断价值。

关键词: 类风湿关节炎; 基质金属蛋白酶-3; 疾病活动度; 相关性分析

中图分类号: R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2268-04

类风湿关节炎(RA)是一种多器官受累、具有潜在致残性的慢性全身性自身免疫性疾病,RA 的病理改变主要包括滑膜炎、关节软骨改变等。RA 患病率为 0.36%,在我国约有 500 万患者,高发群体为中青年,且女性发病率高于男性^[1]。2010 年的 RA 诊疗指南中指出 RA 的治疗目标是达到临床缓解,对于长病程的 RA 患者可以选择低疾病活动度作为替代目标,并建议对 RA 疾病活动度进行定量评估^[2]。临床上用于 RA 患者疾病活动性评估的实验室指标主要是红细胞沉降率(ESR)和 C 反应蛋白(CRP),但是 ESR 和 CRP 都是炎症的非特异性标志物,会受到年龄、贫血、免疫球蛋白、类风湿因子等因素的影响^[2]。5~10 年 RA 病程的致残率为 60.00%^[3],大多患者因为对病变活动度的判断不一致,延误了治疗时机。控制 RA 病变活动度对患者的预后至关重要。故筛选较好的评价 RA 活动度的实验室指标意义重大。在 RA 早期,血管翳含有大量成纤维细胞,可释放基质金属蛋白酶-3(MMP-3)。有研究表明,MMP-3 通过对细胞外基质的降解作用参与关节软骨、骨组织的侵蚀及血管翳形成过程中微血管基底膜和间质的破坏,从而引起关节软骨及骨组织不可逆性损伤,故其可作为结构损伤的指标并监测疾病活动度^[4]。本研究旨在探讨 MMP-3 在活动性 RA 患者中的表达及其

诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—6 月在青海省人民医院确诊的 RA 患者 209 例作为研究对象,其中类风湿性关节炎疾病活动评分(DAS-28 评分)≥2.6 分的 123 例患者纳入 RA 活动组(RAA 组),男 36 例、女 87 例,平均年龄(50.7±13.9)岁,平均 DAS-28 评分(4.2±1.2)分、>5.1 分 26 例、3.2~5.1 分 55 例、2.6~<3.2 分 42 例;86 例 DAS-28 评分<2.6 分的 RA 患者纳入 RA 缓解组(RAR 组),男 24 例、女 62 例,平均年龄(46.5±12.7)岁,平均 DAS-28 评分(1.9±0.6)分。另选取本院同期收治的 98 例其他自身免疫性疾病患者(包括系统性红斑狼疮患者 51 例、干燥综合征患者 27 例、自身免疫性肝病 20 例)为自身免疫病组(OA 组)和 90 例健康体检人群为健康对照组(HC 组)。OA 组男 28 例,女 70 例;平均年龄(48.3±11.6)岁;HC 组男 25 例,女 65 例;平均年龄(51.2±16.3)岁。各组研究对象年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。RA 患者纳入标准:(1)符合 RA 诊断标准^[2];(2)既往均未补充维生素 D;(3)年龄>18 岁;(4)无营养不良等严重并发症。排除标准:(1)3 个月内使用影响骨代谢药物(如糖皮质激素、二磷酸盐和钙剂)者;(2)伴有内分

* 基金项目:青海省卫生健康委员会指导性课题项目(2021-wjzdx-25)。

[△] 通信作者, E-mail: majideng0890@163.com。

泌系统疾病(如甲状腺、甲状旁腺疾病)、严重肝肾功能损害及恶性肿瘤者;(3)长期服用雌激素或雄激素者;(4)长期酗酒、伴吸收不良综合征者;(5)哺乳期或妊娠期妇女;(6)临床资料不完整者。本研究通过中国人类遗传资源采集审批(申报编号:2021SQCJ3989)和青海省人民医院伦理委员会审批(批件号:2021-22)。所有研究对象知情同意。

1.2 方法 以搜索医院电子信息系统和电话补充询问相结合的方式收集患者的一般资料,包括年龄、性别、病史、DAS-28 评分等信息。患者空腹 8 h 以上,采集 3 mL 肘静脉血,离心分离取血清,采用 1.5 mL EP 管分装,于-20 °C 保存。使用乳胶免疫比浊法测定 MMP-3 水平,试剂盒购自河北艾驰生物科技有限公司。其参考区间:男性为 35.2~123.8 ng/mL;女性为 16.1~56.8 ng/mL。线性范围:10~1 200 ng/mL。采用雅培全自动化学发光仪检测抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平;采用免疫比浊法测定类风湿因子(RF)、CRP 水平,试剂盒购自贝克曼。采用希思美康全自动 ESR 仪测定 ESR 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示,多组比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 法;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,方差齐者进一步两两比较采用 Bonferroni 检验,方差不齐者进一步两两比较采用 Dunnett-t3 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 RAA 组 MMP-3 水平与 DAS-28 评分、抗 CCP 抗体、ESR 之间的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 MMP-3 对 RA 活动度的诊断效能,约登指数(灵敏度+特异度-1)最大时为最佳诊断界限值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 MMP-3 和其他 RA 相关指标的比较 各组间 MMP-3、抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。RAA 组 MMP-3 水平高于 RAR 组、OA 组和 HC 组($P < 0.05$);RAR 组 MMP-3 水平与 OA 组和 HC 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);OA 组和 HC 组的 MMP-3 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 MMP-3 和其他 RA 相关指标的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	MMP-3(ng/mL)	抗 CCP 抗体(U/mL)	RF(IU/mL)	CRP(ng/L)	ESR(mm/h)
RAA 组	123	143.69(98.27,188.61)* [#] △	247.45±41.90* [#] △	85.32(48.36,133.26)* [#] △	33.14±10.08* [#] △	48.9±17.6* [#] △
RAR 组	86	82.18(56.44,129.51)	156.73±27.81 [#] △	68.41(39.68,100.63) [#] △	10.65±3.25 [#] △	29.6±8.4 [△]
OA 组	98	98.31(58.04,119.51)	55.53±10.11*	56.91(42.71,90.12) [△]	5.96±1.24* [△]	35.9±10.1 [△]
HC 组	90	77.72(49.26,106.98)	49.99±9.51	19.63(9.85,26.36)	2.36±1.06	6.2±2.0
<i>F/H</i>		30.58	1 295.00	175.36	666.40	99.91
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 RAR 组比较,* $P < 0.05$;与 OA 组比较,[#] $P < 0.05$;与 HC 组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 RAA 组 MMP-3 水平与 DAS-28 评分、抗 CCP 抗体、ESR 的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,MMP-3 水平与 DAS28、抗 CCP 抗体、ESR 呈正相关($P < 0.05$),与 CRP、RF 无明显相关($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 RAA 组 MMP-3 水平与 DAS-28 评分、抗 CCP 抗体、ESR 的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
DAS-28	0.578	<0.001
抗 CCP 抗体	0.623	<0.001
RF	0.110	0.479
CRP	0.256	0.093
ESR	0.439	<0.001

2.3 MMP-3 对 RA 活动度的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,MMP-3 诊断 RA 活动度的曲线下面积(AUC)为 0.776(95%CI:0.685~0.868),最佳截断值为 117.12 ng/mL,灵敏度为 67.00%,特异度为 82.00%。见图 1。

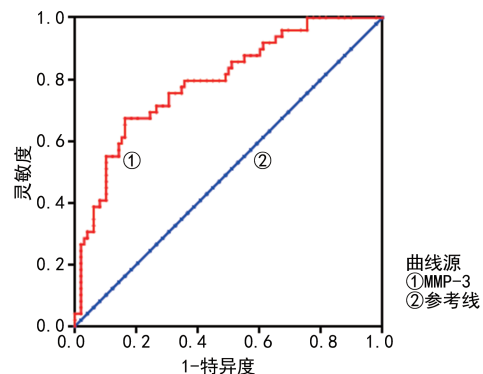


图 1 MMP-3 诊断 RA 活动度的 ROC 曲线

3 讨 论

MMP-3 是一类超过 20 种亚型的锌离子依赖内源性蛋白水解酶^[5],主要由成纤维细胞、单核细胞和肿瘤细胞等合成和释放,可以降解细胞外基质中几乎所有主要成分,在生长发育、伤口愈合,关节组织重塑及一部分疾病的病理发展过程发挥着重要的作用^[6]。RA 患者 MMP-3 水平升高的原因可能为:(1)RA 患者的成纤维样滑膜细胞和软骨细胞表达 MMP-3 蛋白酶。成纤维样滑膜细胞在受到中性粒细胞分泌的白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和上表皮生长因子的作用下,上调 MMP-3 基因的表达^[7]。(2)IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子通过促进活性氧(ROS)的产生,从而增加了滑膜细胞中 MMPs 的产生,包括 MMP-3,从而导致关节破坏^[8]。(3)细菌配体整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 通过 PAMP/PRR 信号通路促进 MMP-3 在成纤维样滑膜细胞中的表达^[9]。

本研究发现 RA 患者外周血中 MMP-3 的水平较 HC 组、OA 组、RAR 组明显升高,其中 RAA 组 MMP-3 水平高于 RAR 组,而在临床常见的其他自身免疫性疾病中水平较低。提示 MMP-3 可作为诊断 RA 活动度的生物学标志物。尽管有多个关于 MMP-3 对 RA 影响的病例对照研究^[1,10],但将其他自身免疫病作为对照组的文献报道较少,本研究在探讨 MMP-3 在其他自身免疫性疾病中水平变化也有一定的意义。本研究中 MMP-3 与其他实验室指标相关性研究与其他研究的结果有差异^[1,10-12],主要体现在 MMP3 与抗 CCP 抗体、CRP、ESR 的差异。但不同研究中 DAS-28 评分和 MMP3 都呈正相关性,表明 MMP3 作为 RA 活动度的监测指标,可对 DAS-28 评分进行补充。马剑达等^[10]的一项研究显示,MMP-3 诊断 RA 的 AUC 为 0.822(女性)和 0.824(男性),最佳截断值为 84.00 $\mu\text{g/L}$ (女性)和 168.00 $\mu\text{g/L}$ (男性)。SKACELOVA 等^[11]的一研究提示,血清 MMP-3 诊断 RA 的 AUC 为 0.731,最佳截断值为 71.65 ng/mL。孙艳艳等^[1]在 2020 年的一项研究中发现,血清 MMP-3 诊断 RA 的 AUC 为 0.765,最佳截断值为 32.50 ng/mL。本研究与上述几个研究相比,AUC 结果较相似,但最佳截断值相差较大,可能与样本的选择、试剂差异、方法差异均有关。本研究的局限性:(1)本研究的 RA 活动度 DAS-28 评分源于本院电子病历系统,在病史采集与记载中可能出现信息偏差;(2)本次研究为单中心研究,患者例数较少,可能存在选择偏倚。

血清 MMP-3 除了是一个较可靠的 RA 病情活动度的监控指标外,还可以通过长期动态监控 MMP-3 水平掌握 RA 患者骨关节的病变情况并反映 RA 患者非关节器官受损的情况^[13]。高水平的 MMP-3 预

示着脚部的结构性损害进展^[14]。此外,KODAMA 等^[15]的研究表明 MMP-3 与骨质疏松症或严重的手部骨关节炎没有明显关系,可用于 RA 与骨关节炎的鉴别诊断。目前约有 1/3 的 RA 患者抗瓜氨酸抗体(ACPA)为阴性,这对 RA 的早期诊断是一个挑战^[16]。目前认为 ACPA 阳性与 ACPA 阴性的 RA 患者之间疾病的发病机制可能不同,一项 ACPA 阴性 RA 患者的单细胞测序研究显示,骨髓细胞亚群中 MMP-3 水平上调^[17]。除此之外,MMP-3 还可反映 RA 患者药物的疗效^[18-19]。

国内对 MMP-3 进行临床检测应用的研究较少,主要与大样本量的临床研究较少及科研试剂间的差异较大有关。目前 MMP-3 的检测方法有化学发光法、免疫比浊法、酶联免疫吸附试验等。除活动期 RA 患者外,各种肿瘤患者血液中也发现 MMP-3^[20],其特异性有限。故在今后的研究中可通过检测 RA 患者的关节腔积液样本中的 MMP3 水平,并联合其他 RA 相关的检测指标,建立活动期 RA 的诊断模型,实现对 RA 活动度的精确诊断。

综上所述,活动期 RA 患者中 MMP-3 水平明显升高,血清中若出现高水平 MMP-3,应警惕已有关节软骨破坏,及时予以积极治疗。

参考文献

- [1] 孙艳艳,刘丽,李晔,等.血清基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎中的临床研究[J].中华检验医学杂志,2020,43(6):666-669.
- [2] MJAAVATTEN M D, BYKERK V P. Early rheumatoid arthritis: the performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013, 27(4): 451-466.
- [3] LEE R, CHOI S J, MOON K C, et al. Fluorogenic probe for detecting active matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in plasma and peripheral blood neutrophils to indicate the severity of rheumatoid arthritis [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(6): 3039-3048.
- [4] KONDO N, FUJISAWA J, ENDO N. Subcutaneous tocilizumab is effective for treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis[J]. Tohoku J Exp Med, 2020, 251(1): 9-18.
- [5] KANEKO A, KIDA D, SAITO K, et al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(11): 3631-3637.
- [6] 申重阳,曹琳琳.类风湿关节炎患者 MMP-3 的表达及其临床意义[J].淮海医药, 2020, 38(1): 110-112.
- [7] AINOLA M M, MANDELIN J A, LILJESTROM M P, et al. Pannus invasion and cartilage degradation in rheumatoid arthritis: involvement of MMP-3 and interleukin-1beta[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5): 644-650.

- [8] KANAI T, KONDO N, OKADA M, et al. The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1):87.
- [9] MATSUMOTO H, FUJITA Y, ASANO T, et al. T cell immunoglobulin and mucin domain-3 is associated with disease activity and progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(44):e22892.
- [10] 马剑达, 王晓莹, 莫颖倩, 等. 血清基质金属蛋白酶 3 评价类风湿关节炎患者病情活动的价值[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(47):3823-3828.
- [11] SKACELOVA M, HERMANOVA Z, HORAK P, et al. Higher levels of matrix metalloproteinase-3 in patients with RA reflect disease activity and structural damage[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2017, 161(3):296-302.
- [12] GUERRERO S, SÁNCHEZ-TIRADO E, AGÜÍ L, et al. Simultaneous determination of CXCL7 chemokine and MMP3 metalloproteinase as biomarkers for rheumatoid arthritis[J]. Talanta, 2021, 234:122705.
- [13] MA J D, WEI X N, ZHENG D H, et al. Continuously elevated serum matrix metalloproteinase-3 for 3-6 months predict one-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17:289.
- [14] PRODANOVIC S Z, RADUNOVIC G, BABIC D, et al. Matrix metalloproteinases-3 baseline serum levels in early rheumatoid arthritis patients without initial radiographic changes: a two-year ultrasonographic study[J]. Med Princ Pract, 2018, 27(4):378-386.
- [15] KODAMA R, MURAKI S, IIDAKA T, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(2):246-253.
- [16] LIANG Z, WANG N, SHANG L, et al. Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3[J]. Front Immunol, 2022, 13:939265.
- [17] WU X, LIU Y, JIN S, et al. Single-cell sequencing of immune cells from anticitrullinated peptide antibody positive and negative rheumatoid arthritis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):4977.
- [18] MIRTAHERI E, KHABBAZI A, NAZEMIYEH H, et al. Stachys schtschegleevii tea, matrix metalloproteinase, and disease severity in female rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled clinical trial [J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(4):1033-1044.
- [19] DI SPIGNA G, ROSSI F W, MORMILE I, et al. Serum metalloprotease 3 (MMP-3) biomarker of therapeutic efficacy during treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35(3):1041-1045.
- [20] 胡涂, 曾乐平, 黄菊芳. MMP3 在肿瘤发生发展中作用的新进展[J]. 肿瘤药学, 2013, 3(3):166-171.

(收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-04-08)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.030

妊娠期心电图 ST-T 变化的临床辨析*

张燕, 谢良琴, 阳亮, 温盛龙, 刘萍

江西省赣州市妇幼保健院功能科, 江西赣州 341000

摘要:目的 分析妊娠期心电图 ST-T 变化。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月赣州市妇幼保健院收治的产前行产前检查的 100 例孕妇(观察组)和 100 例在该院行健康体检的非妊娠女性(对照组)作为研究对象, 通过做心电图检查观察两组研究对象 ST-T 的变化。结果 观察组异常心电图改变检出率, 以及 ST-T 改变在 ST 段水平、ST 段压低 ≥ 0.05 mV 发生率高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ST-T 正常孕妇的早产、低体质量儿、胎儿宫内窘迫发生率低于 ST-T 异常者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 怀孕期间心电图 ST-T 段改变和妊娠时间长短以及孕妇年龄具有相关性, 女性怀孕期间心电图 ST-T 段改变和妊娠时间长短有关, 妊娠晚期 ST-T 段改变发生率较高。

关键词:妊娠期; 心电图; ST-T 变化; 窦性心动过速; 窦性心动过缓

中图分类号: R444

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2271-04

孕妇是一类特殊群体, 整个妊娠期间其生理状态发生的变化较大, 胎儿在子宫中生长发育迅速, 母体耗氧量会增加, 从而减少了氧储备量, 增加了肺通气

量和心输出量, 心肌负荷较重。同时孕期神经、体液因素变化同样会导致孕妇心电图出现异常改变的几率较高^[1]。妊娠期心功能会发生明显的变化, 所以孕

* 基金项目:江西省赣州市科技计划项目(GZ2021ZSF308)。