

类风湿因子分型及抗环瓜氨酸肽抗体联合检测与 类风湿性关节炎中医辨证分型的相关性研究

李云春 许 荣 方忠俊 江云峰 王 悦 阳 帆 稽晓赞

摘要 **目的** 探索类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)中医辨证分型的客观基础,研究 RA 各证型类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽(citrullinated protein antibody, CCP)抗体分型差异。**方法** 选择 230 例早期 RA 患者,按证型分为湿热痹阻(50 例)、寒湿痹阻(50 例)、肾气虚寒(50 例)、肝肾阴虚(40 例)、瘀血痹阻组(40 例),另选择体检健康者 100 名作为健康对照组。比较各组血清类风湿因子——RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG、抗 CCP 抗体。**结果** 湿热痹阻、寒湿痹阻、肾气虚寒、肝肾阴虚、瘀血痹阻组抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 浓度均高于健康对照组($P < 0.01$);各组活动期抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 高于非活动期($P < 0.05$);活动期湿热痹阻型抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 浓度高于肾气虚寒、肝肾阴虚、瘀血痹阻型($P < 0.01$)。**结论** 类风湿因子 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG、抗 CCP 抗体浓度可作为 RA 中医辨证分型的客观实验室指标和活动期的判定指标。

关键词 类风湿性关节炎;辨证分型;类风湿因子;抗环瓜氨酸肽抗体

Research on the Relationship between Combined Detection of RF and CCP and Chinese Medical Syndrome Patterns of RA LI Yun-chun, XU Rong, FANG Zhong-jun, WANG Yun-feng, WANG Yue, YANG Fan, and JI Xiao-yun *Department of Clinical Laboratory, Shanghai Guanghua Hospital of Integrative Medicine, Shanghai (200052), China*

ABSTRACT **Objective** To study the objective diagnostic mechanisms on Chinese medical (CM) syndrome patterns of rheumatoid arthritis (RA), and to research different titers of rheumatoid factor (RF)/citrullinated protein antibody (CCP) in CM syndrome patterns of RA. **Methods** Totally 230 early RA patients were assigned to five CM syndrome pattern groups, i.e., the dampness-heat blockage group (50 cases), the cold-dampness blockage group (50 cases), the Shen-qi deficiency-cold group (50 cases), the Gan-Shen yin deficiency group (40 cases), and the blood stasis blockage group (40 cases). Another 100 healthy subjects were recruited as the healthy control group. RF-IGM, RF-IGA, RF-IGG, and anti-CCP antibody were detected and compared. **Results** The titers of RF-IGM, RF-IGA, RF-IGG, and anti-CCP antibody were higher in all groups than in the healthy control groups ($P < 0.01$). As for the 5 groups, RF-IGM, RF-IGA, RF-IGG, and anti-CCP antibody were higher in the RA active stage than in the nonactive stage. They were higher in the dampness-heat blockage group in the RA active stage than in the Shen-qi deficiency-cold group, the Gan-shen yin deficiency group, and the blood stasis blockage group. **Conclusion** Titers of RF-IGM, RF-IGA, RF-IGG, and anti-CCP antibody could be taken as judging indicators for differentiating objective lab indices of CM syndromes and assessing the active stage of RA.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; syndrome pattern; rheumatoid factor; citrullinated protein antibody

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以抗原驱动、T 淋巴细胞介导,与遗传相关的慢性

破坏性、多关节炎为主要表现的全身性自身免疫病。这种疾病是多因子参与、多阶段发展,以局部表现为主的极其复杂的全身性病理过程。目前认为,感染和自身免疫反应是 RA 发病的中心环节。将 RA 中医辨证分型与实验室客观检测指标相结合,可为中医诊断的客观化提供参考,对于全面认识疾病的本质、提高防治效果具有重要意义。本研究统计分析了 230 例 RA 患者中医分型与临床指标的关系,现报道如下。

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(No. 11ZR1427000);上海市长宁区卫生局科研课题(No. 2012012)

作者单位:上海市长宁区光华中西医结合医院检验科(上海 200052)

通讯作者:李云春, Tel: 021 - 62805833- 3202, E-mail: liyun-chun06@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 12. 1608

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 诊断标准、病情进展分类标准参照 ACR/RULAR 2009 年 RA 诊断标准和病情进展分类标准^[1-3]。RA 早期标准:X 线检查无破坏性改变;可见骨质疏松的 X 线证据。RA 活动期标准:肿胀关节 ≥3 个;压痛关节 ≥6 个;晨僵时间 ≥30 min;红细胞沉降率 (ESR) ≥28 mm/h 或 C 反应蛋白 (CRP) 较正常值升高 20%。中医辨证分型参照《风湿类疾病诊疗规范》^[1,2],分为湿热痹阻 (50 例)、寒湿痹阻 (50 例)、肾气虚寒 (50 例)、肝肾阴虚 (40 例)、瘀血痹阻组 (40 例)。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;年龄 18 ~ 75 岁;签署治疗知情同意书。排除标准:妊娠、哺乳期;合并有严重心、脑、肝、肾、造血系统和内分泌系统等原发性疾病;精神病;肿瘤或艾滋病;正在参加其他相关临床研究。

3 一般资料 230 例均为 2011 年 1 月—2012 年 7 月上海市光华中西医结合医院关节内科门诊和住院 RA 患者,其中女 157 例,男 73 例,年龄 41 ~ 65 岁,平均 (53 ± 12) 岁;病程 2 ~ 30 年。按中医证型分为湿热痹阻、寒湿痹阻、肾气虚寒、肝肾阴虚、瘀血痹阻组。另选择本院健康体检者 100 名作为健康对照组。各组一般资料比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。

4 观察指标及方法 取患者晨起 6:00 空腹肘静脉血 5 mL,采用 ELISA 法检测类风湿因子 (rheumtoid

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	分期(例)	
				活动期	非活动期
湿热痹阻	50	56 ± 13	18 ± 13	35	15
寒湿痹阻	50	42 ± 12	20 ± 16	32	18
肾气虚寒	50	53 ± 16	19 ± 11	29	21
肝肾阴虚	40	21 ± 8	21 ± 8	14	26
瘀血痹阻	40	46 ± 18	10 ± 9	18	22
健康对照	100	35 ± 10	—	—	—

factor, RF-IGM, RF-IGA、RF-IGG)、抗 CCP 抗体 (anti-citrullinated protein antibody, anti-CCP), 严格按说明书操作。

5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件,对于正态分布及接近正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数的比较采用 t 检验,两指标关系采用 Spearman 等级相关性分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

各组抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 比较(表 2) RA 湿热痹阻、寒湿痹阻、肾气虚寒、肝肾阴虚、瘀血痹阻组抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 浓度均高于健康对照组 (P < 0.01); 各组活动期抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 均高于非活动期 (P < 0.05); 活动期湿热痹阻型抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 浓度高于肾气虚寒、肝肾阴虚、瘀血痹阻组 (P < 0.01)。

表 2 各组抗 CCP 抗体及 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	分期	例数	抗 CCP 抗体 (RU/mL)	RF (U/mL)		
				RF-IGM	RF-IGA	RF-IGG
健康对照	—	100	16.2 ± 9.9	16.2 ± 4.1	17.6 ± 5.3	15.7 ± 3.2
湿热痹阻	活动期	35	505.1 ± 536.3	800.2 ± 530.9	130.3 ± 85.3	174.5 ± 101.2
	非活动期	15	216.7 ± 190.2 [△]	560.0 ± 420.3 [△]	100.0 ± 79.6 [△]	120.5 ± 93.2 [△]
	均值		360.9 ± 363.3*	680.1 ± 475.6*	115.1 ± 82.5*	147.5 ± 97.2*
寒湿痹阻	活动期	32	496.8 ± 479.2	810.3 ± 680.8	133.9 ± 79.2	169.3 ± 120.3
	非活动期	18	199.1 ± 173.7 [△]	750.2 ± 480.3 [△]	96.5 ± 69.6 [△]	111.7 ± 96.6 [△]
	均值		347.9 ± 326.5*	780.2 ± 580.1**	115.2 ± 74.0*	140.5 ± 108.5*
肾气虚寒	活动期	29	267.3 ± 232.6 [▲]	363.1 ± 112.8 [▲]	121.3 ± 68.3 [▲]	166.3 ± 119.2 [▲]
	非活动期	21	200.6 ± 176.1 [△]	262.9 ± 108.9 [△]	89.2 ± 70.1 [△]	98.7 ± 79.1 [△]
	均值		233.9 ± 204.3*	313.5 ± 110.9*	105.2 ± 69.2*	132.5 ± 99.1*
肝肾阴虚	活动期	14	256.9 ± 230.3 [▲]	296.6 ± 123.6 [▲]	131.9 ± 69.4 [▲]	159.9 ± 123.8 [▲]
	非活动期	26	196.3 ± 169.2 [△]	229.9 ± 116.2 [△]	90.1 ± 71.2 [△]	89.9 ± 76.1 [△]
	均值		226.5 ± 199.1*	262.7 ± 119.9**	111.0 ± 70.3*	125.0 ± 99.5*
瘀血痹阻	活动期	18	253.2 ± 221.1 [▲]	289.2 ± 132.2 [▲]	128.1 ± 70.5 [▲]	165.2 ± 120.9 [▲]
	非活动期	22	189.9 ± 169.7 [△]	236.9 ± 107.5 [△]	88.3 ± 69.9 [△]	97.9 ± 78.8 [△]
	均值		221.3 ± 195.4*	262.7 ± 119.6*	108.2 ± 70.1*	132.1 ± 99.6*

注:与健康对照组比较,*P < 0.01;与本组活动期比较,[△]P < 0.05;与湿热痹阻活动期组比较,[▲]P < 0.01

讨 论

RA 是一种病因尚未明了的慢性全身性自身免疫性疾病,可能与内分泌、代谢、营养、地理、职业、心理和社会环境的差异、细菌和病毒感染及遗传因素等方面有关系。RA 属中医学“痹证”、“历节病”等范畴。中医学认为寒冷、潮湿、疲劳、创伤及精神刺激、营养不良等均为本病的诱因。风、寒、湿、热、痰、瘀等邪气滞留肢体筋脉、关节,经脉闭阻,不通则痛,是本病的基本病机。了解其证型分布对于全面认识疾病的本质,提高防治效果具有重要意义。

RF 是一种自身抗体,主要存在于 RA 患者的血清和关节液中,是一种抗变性 IgG 的抗体,可与 IgGFC 段结合。常见有 IgG、IgA、IgM 和 IgE 型。于秀明等^[4]将 RA 患者分为湿热痹阻、寒湿痹阻、肾气虚寒、肝肾阴虚、瘀血痹阻 5 型,结果瘀血痹阻型和肝肾阴虚型 RF 阳性率显著高于寒湿痹阻型,而且瘀血痹阻型 RF 阳性率高于肾气虚寒型;湿热痹阻型抗瓜氨酸合成蛋白抗体(CPA)阳性率显著高于寒湿痹阻型和肝肾阴虚型;湿热痹阻型抗核周因子抗体(APF)阳性率高于瘀血痹阻型,认为 CPA 和 APF 可以作为 RA 辨证分型的客观指标。乐惠荣等^[5]将 143 例活动期 RA 患者分为寒湿阻络证、湿热阻络证、肝肾不足证和痰瘀阻络证 4 组,发现湿热阻络型 RF 及抗 CCP 抗体阳性率最高,抗 CCP 抗体、RF 同时检测可作为中医辨证分型的参考标准。胡晓蕙等^[6]把 122 例活动期 RA 患者在初诊时分型为湿热阻络型、寒热错杂型、寒湿阻络型、痰瘀阻络型和肝肾阴虚(兼夹外感)型,发现热象、湿热征象愈明显的患者,RF 阳性率愈高,可见 RF 阳性可以作为证候分型的客观依据。本研究通过对不同证型患者类风湿因子分型的比较分析后发现,各型活动期 RF-IGM、RF-IGA、RF-IGG 浓度高于非活动期,可能与 RA 发病过程中多种免疫功能异常有关。

1998 年 Schellekens 和 Girbal Neuhauser 等根据丝相关蛋白(filaggrin)的 cDNA 序列合成的多肽证实瓜氨酸残基是类风湿关节炎特异的抗中间 filag-

grin 抗体识别表位的必需组成。抗 CCP 抗体是环状聚丝蛋白的多肽片段,是以 IGG 型为主的抗体^[7]。本研究通过对不同证型患者抗 CCP 抗体的比较分析后发现活动期 CCP 浓度显著高于非活动期。其可能的原因与细胞因子介导炎症反应同时活化 B 细胞从而分泌大量的抗体有关。本研究结果显示 RF 和 CCP 抗体可作为 RA 不同证型活动度的客观评价指标,与以往研究结果基本一致。

因本研究样本量较小,对于 RF、抗 CCP 抗体及其他相关实验指标与 RA 中医病机及证型的关联性分析有待大样本的实验数据,部分实验结果未在本研究中提及。RA 相关抗体检测的差异性可为 RA 中医辨证分型、病变活动及药物治疗疗效的评价提供客观的实验室参考依据。

参 考 文 献

- [1] 王兆铭主编. 中国中西医结合治疗风湿类疾病[M]. 天津:天津科学技术出版社,1997:160-168.
- [2] 蒋连泓,胡晓蕙,赵亚莉,等. 316 例活动期类风湿性关节炎患者辨证规律分析[J]. 中医药通报, 2002, 1(4): 22-26.
- [3] 李静,柏干苹,王勇,等. 401 例类风湿关节炎患者中医证候要素分析[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(21): 2103-2105.
- [4] 于秀明,刘学明,侯云峰,等. 类风湿性关节炎中医辨证分型与实验室指标的研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1462-1464.
- [5] 乐惠荣,梁响,袁惠,等. 类风湿性关节炎中医证型与抗瓜氨酸抗体相关研究[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(10): 18-19.
- [6] 胡晓蕙,蒋连泓. 活动期类风湿性关节炎患者天然免疫与中医辨证的关系[J]. 天津中医学院学报, 2002, 21(3): 20-22.
- [7] Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases [J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(4): 415-419.

(收稿:2012-11-12 修回:2013-08-09)