

• 临床论著 •

血清抗环瓜氨酸肽抗体等对湿热痹阻及寒湿痹阻型类风湿关节炎的诊断意义

王志中¹ 王 勇¹ 张疆瑾² 张荣华¹ 李景怡¹ 柏干革¹ 陈珏蓉¹ 马文杰¹ 方勇飞^{1*}

(1. 中国人民解放军第三军医大学西南医院中西医结合科, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街 30 号, 400038;

2. 中国人民武装警察部队新疆生产建设兵团指挥部第七支队)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973827); 重庆市卫生局中医药科研项目(2008-1-15)

* 通讯作者: fangyongfei@qq.com, (023)68754135

[摘要] **目的** 探讨血清抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)、类风湿因子(RF)、葡萄糖 6 磷酸异构酶(GPI)及抗角蛋白抗体(AKA)在湿热痹阻型与寒湿痹阻型类风湿关节炎(RA)中的诊断意义。 **方法** 收集 305 例 RA 患者临床数据, 寒湿痹阻型 146 例, 湿热痹阻型 159 例, 纳入抗-CCP、RF、GPI 分析样本 276 例, AKA 分析样本 253 例。进行 28 个关节疾病活动度评分[DAS28(4)], 检测 AKA、RF、抗-CCP、GPI 水平, 分析抗-CCP、RF、GPI 及 AKA 在湿热痹阻与寒湿痹阻型之间的差异以及与 DAS28(4)的相关性。 **结果** 抗-CCP、RF、GPI 及 AKA 水平在湿热痹阻与寒湿痹阻型 RA 间差异无统计学意义($P>0.05$); 两证型患者之间疾病活动度差异有统计学意义($P<0.01$); 抗-CCP、RF、GPI 分别与关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、DAS28(4)、C 反应蛋白(CRP)等疾病活动性指标呈显著正相关($P<0.01$)。 **结论** 抗-CCP、RF、GPI 及 AKA 不能作为湿热痹阻及寒湿痹阻型 RA 的客观化分型依据, 抗-CCP、RF、GPI 与疾病活动有一定的相关性。

[关键词] 类风湿关节炎; 湿热痹阻型; 寒湿痹阻型; 血清抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; 葡萄糖 6 磷酸异构酶; 抗角蛋白抗体; 疾病活动度

Diagnostic Significance of Anti-CCP, RF, GPI and AKA in Damp-heat and Cold-damp Bi-syndromes of TCM in Rheumatoid Arthritis

WANG Zhizhong¹, WANG Yong¹, ZHANG Jiangjin², ZHANG Ronghua¹, LI Jingyi¹, BO Ganping¹, CHEN Juerong¹, MA Wenjie¹, FANG Yongfei¹

(1. Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400038; 2. The Seventh Detachment, Xinjiang Armed Police Command)

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical significance of serum anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody, rheumatoid factor (RF), glucose-6-phosphate isomerase (GPI), and anti-keratin antibody (AKA) in diagnosing the damp-heat and cold-damp Bi-syndromes of TCM in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The clinical data and serum of 305 patients with RA were collected. The anti-CCP, RF, and GPI samples of 276 patients and the AKA samples of 253 patients were enrolled. There were 146 patients with cold-damp Bi-syndrome and 159 patients with damp-heat Bi-syndrome. The patients were assessed with disease activity scores [DAS28(4)]. Level of AKA, RF, anti-CCP and GPI was determined, and difference of anti-CCP, RF, GPI and AKA between damp-heat syndrome and cold-damp syndrome as well as the correlation with DAS28(4) was analyzed. **Results** The levels of anti-CCP, RF, GPI, and AKA were not statistically different in the damp-heat and cold-damp Bi-syndromes of RA ($P>0.05$). There was statistical difference in the disease activity between the two groups ($P<0.01$). The anti-CCP, RF, and GPI were positively correlated with the number of tender joints, number of swelling joints, time of morning stiffness, DAS28(4), and CRP respectively ($P<0.01$). **Conclusion** The anti-CCP, RF, GPI, and AKA cannot be taken as the objective indications of classifying the damp-heat and cold-damp Bi-syndromes of RA. The anti-CCP, RF, and GPI are correlated with the disease activity to a certain degree.

Key Words rheumatoid arthritis; damp-heat Bi-syndrome, cold-damp Bi-syndrome, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody; rheumatoid factor (RF); glucose-6-phosphate isomerase (GPI); anti-keratin antibody (AKA); disease activity score (DAS28)

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种 RA 属于中医学“痹证”范畴,与古籍中“历节病”、种以滑膜炎为病理基础的系统性自身免疫性疾病。“风湿”、“鹤膝风”等病的描述相似^[1]。临床研究证

实 RA 证型中以湿热与寒湿痹阻型最常见^[2-3]。重庆地区气候炎热潮湿,据初步统计湿热痹阻型及寒湿痹阻型 RA 约占我科住院 RA 患者的 81.5%。抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)、类风湿因子(RF)、葡萄糖 6 磷酸异构酶(GPI)及抗角蛋白抗体(AKA)是评估 RA 预后和转归的常用指标,本研究将 RA 中的常见证型湿热痹阻证与寒湿痹阻证进行归类分析,通过对抗-CCP、RF、GPI 及 AKA 的检测,比较其在 RA 湿热痹阻型及寒湿痹阻型间的差异,探索与 RA 中医证型及疾病活动度的相关性。

1 资料

1.1 一般资料

收集 2008 年 11 月至 2009 年 11 月在中国人民解放军第三军医大学西南医院住院和门诊 RA 患者 305 例,由于部分患者血清标本缺失,抗-CCP、RF、GPI 分析样本纳入 276 例,AKA 分析样本纳入 253 例。总样本中男 59 例,女 246 例,年龄 16~80 岁,平均年龄(51±13)岁,平均病程(87±89)个月,28 个关节疾病活动度评分[DAS28(4)]评分 2.6~9.02 分,平均(5.42±1.49)分。其中寒湿痹阻型 146 例,男 22 例,女 124 例,平均年龄(53±12)岁;平均病程(101±93)个月,DAS28(4)评分 2.62~8.63 分,平均(5.05±1.47)分;湿热痹阻型 159 例,男 38 例,女 121 例,平均年龄(50±13)岁,平均病程(73±84)个月,DAS28(4)评分 2.74~9.02 分,平均(5.75±1.42)分。两种中医证型患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),但寒湿痹阻型病程显著高于湿热痹阻型($P<0.05$)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照 1987 年美国风湿病学会(ACR)修订的 RA 分类标准^[4]。

中医辨证分型按照《中药新药临床研究指导原则》^[5],由两名中级以上职称中医师指导,分为湿热痹阻证、寒湿痹阻证两型。①湿热痹阻证:主症:关节或肌肉局部红肿,灼热,疼痛,有重着感。次症:发热,口渴不欲饮,步履艰难,尿黄,烦闷不安。舌脉:舌质红,苔黄腻,脉濡数或滑数。②寒湿痹阻证:主

症:肢体关节冷痛,重着。次症:痛有定处,昼轻夜重;常于天寒雨湿季节发作,得热痛减,遇寒则增。舌脉:舌质胖淡,舌苔白腻,脉弦紧,弦缓或沉紧。

1.3 纳入标准

符合 RA 诊断和中医辨证分型;采血留样前 24h 内未使用过糖皮质激素等免疫抑制剂和细胞毒药物;患者知情同意。

1.4 排除标准

合并其他风湿类疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝骨关节炎等,或合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病者,或妊娠、哺乳期妇女、精神病患者。

1.5 试剂与仪器

试剂:AKA 检测试剂盒(德国 Euroimmun 公司,批号:F090323YC);GPI ELISA 测定试剂盒(上海北加生化试剂有限公司,批号:20090304);抗-CCP 抗体 ELISA 测定试剂盒(德国 Euroimmun 公司,批号:EC090401)。

仪器:Unicel DX600 特种蛋白检测仪(美国 Beckman 公司);EL-800 酶标仪(美国 BIO-TEK 公司);DLMB 荧光显微镜(德国 Leica 公司);80-2 台式低速离心机(上海医疗器械有限公司);SPX-150-2 振荡培养箱(上海跃进医疗器械厂)。

2 方法

2.1 研究方法

清晨空腹采集患者外周静脉血 2~3ml,采血 1h 内离心(2000r/min,5min),分离血清 400μl,分装后置于一70℃冰箱保存。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 DAS28(4)评分 计算公式^[9]为 $DAS28(4) = 0.56 \times \text{SQRT}(T28) + 0.28 \times \text{SQRT}(SW28) + 0.7 \times \text{Ln} + 0.014 \times \text{GH}(T28, 28 \text{ 个关节触痛个数}; SW28, 28 \text{ 个关节肿胀个数}; \text{GH: 患者对疾病总体状况的自我评分})$ 。DAS28(4)>5.1 时属高活动度, DAS28(4)在 2.6~5.1 时属中低活动度。

2.2.2 实验室指标 RF 采用免疫比浊法检测。抗-CCP 抗体及 GPI 检测采用 ELISA 法。AKA 检

表 1 不同证型 RA 患者抗-CCP、RF、GPI 含量比较

证型	例数	抗-CCP		RF		GPI	
		平均秩次	中位数(IU/ml)	平均秩次	中位数(IU/ml)	平均秩次	中位数(mg/L)
湿热痹阻型	146	146.39	333(30,592)	141.04	228(46.7,534.0)	140.67	0.997(0.234,1.047)
寒湿痹阻型	130	130.64	294(25,422)	136.69	244.5(29.4,487.8)	137.11	0.997(0.241,0.997)
Z 值			-1.645		-0.452		-0.376
P 值			0.100		0.652		0.707

测采用间接免疫荧光法。

2.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理,计量资料采用中位数和上下四分位数表示,两样本资料偏态分布采用两独立样本非参数秩和检验;计数资料采用频数和百分比描述,采用 χ^2 检验;相关性分析偏态分布采用Spearman分析。

3 结果

3.1 不同证型RA患者抗-CCP、RF、GPI含量比较

表1示,不同证型RA患者抗-CCP、RF、GPI含量中位数和平均秩次比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 不同证型RA患者AKA检测结果比较

表2示,不同证型RA患者组间AKA阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 不同证型RA患者AKA检测结果比较[例(%)]			
证型	例数	阳性	阴性
湿热痹阻型	136	35(25.7)	101(74.3)
寒湿痹阻型	117	21(17.9)	96(82.1)

3.3 不同证型RA患者疾病活动度比较

表3示,不同证型RA患者疾病活动度差异有统计学意义($P<0.01$),湿热痹阻型多见于RA高疾病活动,寒湿痹阻型多见于RA中低活动。

表3 不同证型RA患者疾病活动度比较[例(%)]			
证型	例数	中低活动度	高活动度
湿热痹阻型	159	57(35.8)	102(64.2)
寒湿痹阻型	146	85(58.2)	61(41.8)

3.4 RA患者抗-CCP、RF、GPI的检测水平与病情活动指标的相关性

表4示,RA活动期外周血中抗-CCP、RF、GPI水平与疾病活动性指标如关节压痛数、关节肿胀数、晨僵、DAS28(4)、C反应蛋白(CRP)呈显著正相关($P<0.01$),与视觉模拟评分(VAS)评分无相关性

表4 RA患者抗-CCP、RF、GPI的检测水平与病情活动指标的相关性						
项目	抗-CCP		RF		GPI	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
关节压痛数	0.380	0.000	0.288	0.000	0.345	0.000
关节肿胀数	0.329	0.000	0.296	0.000	0.388	0.000
晨僵时间	0.359	0.000	0.280	0.000	0.400	0.000
VAS	0.002	0.968	0.074	0.050	0.011	0.896
DAS28(4)	0.307	0.000	0.300	0.000	0.424	0.000
CRP	0.188	0.000	0.172	0.000	0.172	0.001

($P>0.05$),表明抗-CCP、RF、GPI与RA疾病活动显著相关,但相关关系并不密切(相关系数均小于0.5)。

4 讨论

RA是现代医学的病名,其诊断依据国际公认的标准,但RA的中医分型标准尚不能全面反映该病的本质,单纯用痹证的诊断标准无法满足临床诊疗的需要。因此,我们运用症状量化分类评分等方法,将RA常见证型湿热痹阻证及寒湿痹阻证进行中医辨证分型,并对患者外周血抗-CCP、RF、GPI、AKA水平进行检测,试图寻找湿热痹阻证及寒湿痹阻证的中医证候规律,为临床治疗提供客观依据。

抗-CCP、RF、GPI、AKA检测有助于RA的诊断,亦是评估预后和转归的常用指标。由于研究样本量的不同,检测试剂及统计方法不同,将上述指标作为RA证候分类依据的结果不尽相同。于秀明等^[7]对100例RA患者,其中湿热痹阻和寒湿痹阻型各20例进行观察显示,湿热痹阻型阳性率明显高于寒湿痹阻型和肝肾阴虚型($P<0.01$)。李静等^[8]将401例RA患者中医症状归纳为寒、热、虚3个公因子,分为寒证、热证、虚证、寒热错杂证、虚寒证、虚热证6类证候,其中寒证58例、寒热错杂证163例、热证18例。寒证AKA阳性率高于热证($P<0.05$),热证RF均值水平显著高于虚证与虚寒证($P<0.05$)。谢丽萍等^[9]对广西地区106例RA患者的临床数据资料作中医证候的回顾统计研究,其中湿热阻络型38例,寒湿阻络型12例,血清RF水平在两证型间以单因素方差分析统计比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。姜泉等^[2]回顾研究475例RA患者,其中湿热痹阻型198例,寒湿痹阻型20例,亦证实血清RF水平在两种证型间差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究显示抗-CCP、RF、GPI及AKA水平在湿热痹阻与寒湿痹阻型RA间无统计学差异($P>0.05$)。这与上述研究报道抗-CCP、AKA水平在湿热痹阻型(或热证)与寒湿痹阻型(或寒证)RA间存在显著差异的结果不同,分析其原因可能为国内某些研究湿热痹阻型(或热证)患者样本量远远大于寒湿痹阻型(或寒证),有可能导致统计结果的偏差;另外,可能与不同地域来源患者或检测方法有关。上述4项指标是RA的临床辅助诊断指标,本研究显示,外周血中抗-CCP、RF、GPI水平与RA病情活动指标如关节压痛数、关节肿胀数、晨僵、DAS28(4)、ESR、CRP存在相关性,表明3项指标对RA疾病活动、炎症轻重程度的反应有一定

敏感性,但相关系数均小于0.5,说明与RA疾病活动相关关系并不密切,且统计显示RA湿热痹阻型以高活动度为主,寒湿痹阻型以中低活动度为主。因此,有理由认为,4项指标诊断意义有助于对RA病情活动的评估。

本研究结果受样本数量及病例来源地区所限,有待与其他地区合作收集更多的RA中医证候资料,在RA常见两证型客观化研究的基础上,进一步探讨RA其他证型的客观化规律,为RA中医证候的客观化、科学化提供依据。

参考文献

[1] 金明兰, 郑国峰, 金良怡. 类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展[J]. 中华现代临床医学杂志, 2007, 5(2): 119—121.
[2] 姜泉, 蒋红, 曹炜, 等. 475例类风湿关节炎患者中医临床证候分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(3): 253—255.
[3] 孙丽霞, 汪悦, 金桂兰. 对268例类风湿关节炎患者中医证型分布的调查[J]. 江苏中医药, 2008, 40(12): 25—26.
[4] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The Ameri-

can Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315—324.
[5] 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: 115—117.
[6] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(1): 44—48.
[7] 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.
[8] 李静, 柏干革, 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, 2010, 31(21): 2103—2105.
[9] 谢丽萍, 肖敬, 史伟, 等. 广西地区类风湿关节炎中医证候分布的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 380—381.
(收稿日期: 2011—01—13; 修回日期: 2011—05—12)
[编辑: 侯建春]

(上接第1732页)

正祛邪为主。方用三子养亲汤加味, 其中, 紫苏子降气除痰; 莱菔子行气消食、祛痰降气; 白芥子利气豁痰, 温中散寒, 三味合用降气止咳, 化痰消食, 配黄芩、桔梗、鱼腥草等清热解毒, 半夏、陈皮、浙贝母等行气化痰, 使其从调理脾胃, 扶正治本中化痰止咳, 往往可收到良好的疗效。

例2: 李某, 男, 75岁, 2009年1月5日初诊。患者1个月前受凉后发热, 体温38℃, 下午明显, 恶寒, 关节酸困, 咳嗽, 咯痰色白, 大便不成形, 小便量少。静脉滴注“哌拉西林舒巴坦钠”2周后, 仍间断性发热、恶寒, 关节酸痛, 咳嗽, 咯痰色白, 精神差, 食纳差, 大便不成形, 小便量少, 舌淡、苔白, 脉细。血常规示: 白细胞(WBC) $2.60 \times 10^9/L$, 中性(N) 0.211, 淋巴(L) 0.458。既往有慢性支气管炎、肺气肿病史。治以健脾益气, 祛痰止咳, 处方: 紫苏子15g, 白芥子12g, 莱菔子15g, 黄芪30g, 防风12g, 党参15g, (炒)白术15g, 前胡15g, 白前12g, 柴胡15g, 甘草10g, 7剂。二诊: 患者发热, 恶寒, 关节酸困等症明显减轻, 仍咳嗽, 咯痰量减少, 食纳好转, 舌淡红、苔白, 脉细, 原方续服7剂。1月19日三诊: 无发热, 恶寒, 关节酸困等症, 轻咳, 无痰, 精神、食纳、大小便情况良好, 复查血常规WBC已恢复正常。

3 慢性萎缩性胃炎从肝论治

吉老师认为, 此病可归于中医“痞满证”范畴, 该

病的发生往往与情绪因素密不可分, 多为精神紧张或不良情绪刺激后发病或病情加重, 盖因肝气郁结, 失其疏泄, 横逆犯脾, 致使脾胃之升降降浊功能紊乱, 从而出现胃脘不舒, 烧心嘈杂, 胀满隐痛, 胸膈满闷, 暖气频作等症, 当治以和胃降逆、疏肝理气之法, 方用《兰室秘藏》之消痞汤加减, 方中半夏辛开苦降、散结止呕; 柴胡疏肝理气; 陈皮理气健脾; 黄连、黄芩苦寒泄热; 佐以党参、大枣补益中气; 使以甘草调和诸药, 共奏寒热并用、辛苦并进、补泻同施之功, 因此, 临床能收到较理想的疗效。

例3: 王某, 女, 61岁, 2009年8月9日初诊。患者近半年来, 间断性胃脘胀满疼痛不舒, 两胁胀痛, 口干, 无反酸, 无恶心、呕吐, 食纳差, 睡眠差, 大小便正常。舌淡、苔薄白, 脉细弦。胃镜示: 慢性萎缩性胃炎, Hp(+), 既往有高血压病史。治以和胃降逆, 疏肝理气, 处方: 柴胡15g, 枳壳12g, 黄芩12g, 莱菔子12g, 法半夏12g, 香附12g, 木香9g, 蒲公英20g, 砂仁10g(后下), 黄连9g, 鸡内金12g, 焦三仙各15g, 当归12g, 甘草6g, 7剂。二诊: 诉胃脘不适, 两胁胀痛, 睡眠明显好转, 仍口干, 舌燥咽干, 大便不畅, 原方加沙参12g, 麦冬12g, 继服7剂。之后以此方为基础随症调整, 至10月28日复诊, 诸症好转, 遂停药。