

D-二聚体与类风湿性关节炎疾病活动的相关性及其在发病机制中的作用

董亮, 李学勇, 刘炬

九江市第一人民医院风湿免疫科, 江西 九江 332000

摘要: **目的** 了解血 D-二聚体(DD)在类风湿性关节炎(RA)患者中的水平及其与病情活动的相关性,并探讨其在 RA 发病机制中的作用。**方法** 应用免疫比浊法检测 2013 年 1 月至 12 月住院诊治的 60 例 RA 患者及同期体检的 60 例健康对照者血浆 DD 水平,分析 RA 患者血浆 DD 水平与血沉(ESR)、血清 C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)水平及疾病活动性(DAS)28 评分的相关性,并分析其在 RA 的发病机制中的作用。**结果** RA 患者组 DD 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。DD 升高 RA 组的 ESR、CRP 水平明显高于 DD 非升高 RA 组和健康对照组(P 均 < 0.01)。DD 非升高 RA 组的 ESR、CRP 水平明显高于健康对照组(P 均 < 0.01)。DD 升高 RA 组的 DAS28 评分值高于 DD 非升高 RA 组($P < 0.01$)。RA 患者血浆 DD 水平分别与 ESR、CRP、RF、CCP、DAS28 评分呈正相关(r 值分别为 0.775、0.541、0.656、0.598、0.794, P 均 < 0.01)。

结论 RA 患者血浆 DD 水平与其疾病活动程度相关,可作为疾病活动程度的判断指标,凝血纤溶系统亢进可能是 RA 关节滑膜炎的病理反应之一。

关键词: 类风湿性关节炎; 疾病活动性; D-二聚体; 凝血纤溶系统; 血沉; C 反应蛋白; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体

中图分类号: R 593.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1457-03

类风湿性关节炎(RA)是一种以手足小关节的滑膜炎及血管翳形成为病理改变的全身性自身免疫性疾病,其在自身免疫性疾病中发病率相对较高,据统计我国大陆地区该病患病率约 0.4%^[1],本病多表现为双手小关节受累的对称性、持续性多关节炎,晚期出现关节的软骨和骨破坏,最终可导致关节畸形和功能丧失。据报道未经正规治疗的 RA 患者 50% 在诊断后两年内发展为中度功能丧失,3 年内关节破坏将达 70%^[2],而即使已经治疗的 RA 也易反复发作,慢性迁延^[3],因此对该病的早期诊断、病情活动评估、疾病预后判断和病理机制研究就显得十分必要。临床常以类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)作为 RA 的诊断指标,以血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、DAS28 评分作为 RA 疾病活动的判断指标。D-二聚体(DD)是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物,主要反映纤维蛋白溶解功能,对于诊断与治疗纤溶系统相关疾病以及溶栓治疗监测有重要意义,传统上主要用来作为静脉血栓性疾病、弥漫性血管内凝血的诊断与排除指标

和溶栓治疗的监测指标,然而有国外研究发现 RA 患者的血浆 DD 水平与疾病活动程度相关,高 DD 水平可能是 RA 预后不良因素^[4],凝血纤溶系统亢进是 RA 关节滑膜炎的重要病理过程^[5]。本研究对比 RA 患者与健康对照者血浆 DD 水平,并对血浆 DD 与 RA 病情活动指标的相关性进行研究,进一步为该理论提供参考并探讨其原理。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月至 12 月在九江市第一人民医院风湿免疫科住院的 RA 患者 60 例,其中男 14 例,女 46 例;年龄 20~72 岁,平均 51 岁;病程 1 周~30 年,平均 7.9 年。所有患者诊断符合 2009 年 ACR/EULAR 分类和评分标准。对照组选取 60 例同期在我院体检中心体检的健康对照者,其中男 16 例,女 44 例;年龄 23~69 岁,平均 55 岁。两组性别、年龄分布一致。以上入组对象均排除其他风湿免疫性疾病、血栓栓塞性疾病、肿瘤和近 1 年内的感染、手术和外伤及抗凝溶栓药物使用病史。

1.2 研究方法 采集所有对象的空腹静脉血,采用免疫比浊法检测血浆 DD 水平,正常值为 0~1.0 mg/L。所有对象常规检测 ESR、血清 CRP 水平,RA 患者另检测血清 RF、CCP 水平并计算疾病活动性(disease

activity score, DAS)28 评分。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,数据比较采用成组 t 检验。相关性分析采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 DD 水平比较 RA 组血浆 DD 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。将 RA 组按 DD 是否异常分为 DD 升高 RA 组($DD > 1.0 \text{ mg/L}$)和 DD 非升高 RA 组($DD \leq 1.0 \text{ mg/L}$)进行比较,两组间 DD 水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各组 ESR、CRP 水平和 DAS28 评分比较 DD 升高 RA 组的 ESR、CRP 水平高于 DD 非升高 RA 组和健康对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。DD 升高 RA 组的 DAS28 评分值高于 DD 非升高 RA 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。DD 非升高 RA 组的 ESR、CRP 水平高于健康对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.3 RA 组患者血浆 DD 与炎症指标相关性分析 RA 患者血浆 DD 分别与 ESR($r = 0.775, P < 0.01$)、CRP($r = 0.541, P < 0.01$)、RF($r = 0.656, P < 0.01$)、CCP($r = 0.598, P < 0.01$)、DAS28($r = 0.794, P < 0.01$)指标呈正相关。见表 2。

表 1 RA 及其亚组与对照组血浆 DD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	DD(mg/L)	ESR(mm/1 h)	CRP(mg/L)	DAS28
RA 组	60	3.92 ± 2.21 ^a	35 ± 4 ^a	3.5 ± 2.3 ^a	4.7 ± 1.9
DD 升高	43	4.57 ± 3.23 ^{ab}	58 ± 7 ^{ab}	5.4 ± 1.2 ^{ab}	6.5 ± 2.1 ^{ab}
DD 非升高	17	2.53 ± 2.17 ^a	25 ± 3 ^a	2.1 ± 0.7 ^a	2.6 ± 1.3
对照组	60	0.99 ± 0.76	9 ± 6	0.5 ± 0.1	-

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 DD 非升高 RA 组比较,^b $P < 0.01$ 。

表 2 血浆 DD 水平与实验室指标相关性分析

变量	DD	
	r 值	P 值
ESR	0.775	< 0.01
CRP	0.541	< 0.01
RF	0.656	< 0.01
CCP	0.598	< 0.01
DAS28	0.794	< 0.01

3 讨论

RA 是一种常见的自身免疫学疾病,以关节的滑膜炎及滑膜下小血管的血管翳形成为主要病理改变,形成的血管翳向邻近的软骨及骨浸润使其受到破坏,最终表现为关节的畸形和功能障碍^[6],其组织学上主要表现为滑膜细胞增生肥大,甚至形成绒毛状突

起;滑膜下结缔组织多量淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润,常形成淋巴滤泡;血管新生明显,其内皮细胞可表达高水平黏附因子;处于高度血管化、炎细胞浸润、增生状态的滑膜覆盖于关节软骨表面从而形成血管翳。随着血管翳逐渐向心性伸展和覆盖整个关节软骨表面,关节软骨严重破坏,最终血管翳充满关节腔,发生纤维化和钙化,引起永久性关节强直。其发病机制非常复杂,目前普遍认为可能是遗传背景和环境因素、免疫系统共同作用引起。研究表明,细胞免疫在 RA 发病中起主要作用,滑膜病变中浸润的淋巴细胞大部分是活化的 CD4⁺T 淋巴细胞,而 CD4⁺T 淋巴细胞可分泌多种细胞因子和生长因子,从而激活其他免疫细胞(B 细胞、T 细胞)和巨噬细胞,后者可分泌许多炎症介质和组织降解因子^[7],其中 IL-1 和 TGF- β 可引起滑膜细胞的增殖,刺激其分泌蛋白水解酶和基质降解酶进而导致关节滑膜和软骨的破坏^[8-9]。

凝血系统作为一种重要的炎症介质参与炎症反应过程,其主要表现为纤维蛋白凝集反应。而 DD 是已交联的纤维蛋白的降解产物片段之一,可作为纤维蛋白凝集和纤溶的敏感指标直接反映凝血和纤溶系统的活动情况。RA 患者血浆 DD 的升高及与疾病活动指标的正相关,其可能的机制是 RA 患者关节局部的炎症反应导致机体凝血纤溶系统的亢进,从而促进滑膜下小血管纤维蛋白原的聚集^[10],继而导致凝血纤溶系统的激活,凝血反应进一步导致纤维凝块在滑膜的形成和堆积^[11-12],这也与光学显微镜下 RA 滑膜局部微血管损伤、血栓和新生血管形成的表现相映衬^[13]。这种异常的纤维凝块堆积导致全身的纤溶系统激活,该过程的持续进行必然伴随纤维蛋白原降解产物 DD 的升高,该理论提醒我们凝血纤溶系统的异常激活或许并非仅仅是 RA 的伴随状况,这种异常的凝血纤溶系统反应可能在 RA 关节滑膜炎病理过程发生了某种级联反应,是其病理反应的重要一环,这种病理反应可能参与了 RA 关节滑膜炎整个病理过程,其在 RA 持续关节滑膜炎过程中单独或者与其他病理反应共同发挥作用。所以有理由认为 DD 不仅可以作为 RA 病情活动及疾病预后的评价指标,同时也是一个反映 RA 疾病病理过程的重要参考物,对这种异常的凝血纤溶系统的研究或许是一种 RA 的新的治疗思路。

本研究发现 RA 组患者的血浆 DD 水平较健康对照组明显升高,两者比较差异有统计学意义,与国外报道一致^[14];DD 升高 RA 组的 ESR、CRP 指标高于 DD 非升高 RA 组和健康对照组;DD 非升高 RA 组

的 ESR、CRP 水平高于健康对照组;DD 升高 RA 组的 DAS28 评分值明显高于 DD 非升高 RA 组,以上研究结果均表明 RA 患者机体存在凝血纤溶系统亢进。本研究还发现 RA 患者血浆 DD 水平分别与 ESR、CRP、RF、CCP、DAS28 等炎症指标呈正相关,说明 DD 水平与 RA 疾病病情活动密切相关,可以作为病情活动监测指标。

综上所述,DD 升高并不必然预示血栓栓塞事件,RA 患者 DD 升高的原因主要为炎症反应所致凝血纤溶系统亢进,DD 可以作为 RA 病情活动的判断指标。RA 患者体内存在凝血纤溶系统亢进,研究 RA 患者体内这种异常的凝血纤溶系统对探讨 RA 的发病机制有重要意义。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中国风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.
 - [2] 陆雯俊. 温阳散寒益气通络法治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 中医学报,2014,29(10):1526-1527.
 - [3] 金伯泉. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:189.
 - [4] Jin T, Bokarewa M, Amu S, et al. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol,2009,27(3):491-494.
 - [5] Busso N, Hamilton JA. Extravascular coagulation and the plasminogen activator/plasmin system in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2002,46(9):2268-2279.
 - [6] Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiotensin-1, and angiotensin-2 in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol,2010,37(6):1121-1126.
 - [7] 尹纪伟,赵福涛. 间充质干细胞在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(5):644-646.
 - [8] 李玉林. 病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:222.
 - [9] 史永博,郑世成. 李彦民. 仙龙颗粒对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用及对血清白细胞介素 6 含量的影响[J]. 中医学报,2012,27(1):64-66.
 - [10] Zacharski LR, Brown FE, Memoli VA, et al. Pathway of coagulation activation in situ in rheumatoid synovial tissue[J]. Clin Immunol Immunopathol,1992,63(2):155-162.
 - [11] Ronday HK, Smits HH, Van Muijen GN, et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Br J Rheumatol,2006,35(5):416-423.
 - [12] Weinberg JB, Phippen AM, Greenberg CS. Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1991,34(8):996-1005.
 - [13] Fauci AS, Langford CA. Harrison's Rheumatology[M]. New York: McGraw-Hill Education Co,2009:75-76.
 - [14] So AK, Varisco PA, Kemkes-Matthes B, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways[J]. J Thromb Haemost,2003,1(12):2510-2515.
- 收稿日期:2015-05-29 修回日期:2015-06-06 编辑:周永彬
-
- (上接第 1456 页)
- [4] Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(8):3717-3723.
 - [5] Habener JF. The incretin notion and its relevance to diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,1993,22(4):775-794.
 - [6] Calanna S, Gulud II, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus-systematic review and meta-analysis of clinical studies[J]. Diabetologia,2013,56(5):965-972.
 - [7] 熊静,莫朝晖,谢艳红,等. 初诊 2 型糖尿病患者肠促胰岛素和胰高血糖素水平的变化[J]. 中国全科医学,2010,12(35):3951-3953.
 - [8] Laasko M, Zilinskaite J, Hansen T, et al. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study[J]. Diabetologia,2008,51(3):502-511.
 - [9] Shih DQ, Heimesaat M, Kuwajima S, et al. Profound defects in pancreatic β -cell function in mice with combined heterozygous mutations in Pdx-1, Hnf-1 α , and Hnf-3 β [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2002,99(6):3818-3823.
 - [10] Gray P, Domhorst A. Gestational diabetes. A window in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. S Afr Med J,1997,87(2):201-205.
 - [11] Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivation in the treatment of diabetes[J]. Regul Pept,2005,128(2):135-148.
 - [12] Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, et al. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab,2013,15(8):713-720.
 - [13] Lencioni C, Resi V, Romero F, et al. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy[J]. J Endocrinol Invest,2011,34(9):e287-e290.
 - [14] Forbes S, Moonan M, Robinson S, et al. Impaired circulating glucagon-like peptide-1 response to oral glucose in women with previous gestational diabetes[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2005,62(1):51-55.
 - [15] 杨玲竹,李秀芬,张梦真. 妊娠期糖尿病患者血清中胰高血糖素样肽-1 及二肽基肽酶-IV 的浓度检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2011,26(8):1219-1221.
- 收稿日期:2015-05-30 修回日期:2015-06-15 编辑:周永彬