

类风湿性关节炎合并糖尿病患者血糖水平变化及其对病情活动度的影响

尹延旭^{1,2}, 刘花香¹

1. 山东大学齐鲁医院风湿科, 山东 济南 250012; 2. 山东省警官总医院风湿科, 山东 济南 250002

摘要: **目的** 探讨类风湿性关节炎(RA)合并糖尿病(DM)患者血糖水平变化及其对病情活动度的影响。**方法** 选择 2015 年 6 月至 2019 年 5 月收治 RA 合并 DM 患者 90 例为研究对象,根据其血糖水平分为观察组和对照组,每组 45 例。检测两组患者的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平及红细胞沉降率(ESR),并评估类风湿关节炎病情活动评分(DAS28)。用 Pearson 相关性分析 FBG、HbA1c 与 CRP、ESR、DAS28 等的相关性。**结果** 观察组患者的 FBG 水平为 (8.08 ± 3.30) mmol/L,高于对照组患者的 (6.72 ± 2.10) mmol/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 HbA1c 水平为 $(8.30 \pm 2.50)\%$,高于对照组的 $(6.91 \pm 1.21)\%$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组患者的 CRP、RF、ESR 水平及 DAS28 评分分别为 (39.89 ± 15.35) mg/L、 (36.78 ± 8.56) IU/ml、 (42.84 ± 14.06) mm/h、 (5.90 ± 1.82) 分,均高于对照组患者的 (30.38 ± 14.42) mg/L、 (31.01 ± 8.35) IU/ml、 (28.23 ± 10.08) mm/h、 (4.16 ± 1.11) 分,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。Pearson 相关分析结果显示,FBG、HbA1c 水平与病情活动度指标 CRP、RF、ESR、DAS28 等均呈显著正相关($P < 0.01$)。**结论** RA 合并 DM 患者血糖水平明显升高,且与病情活动度呈显著正相关,提示血糖水平变化会对 RA 合并 DM 患者的病情活动度产生影响,故在临床治疗中需控制患者血糖来缓解病情进展。

关键词: 类风湿性关节炎; 糖尿病; 血糖水平; 病情活动度

中图分类号: R 593.22 R 587.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)09-1214-04

Blood glucose level in patients with rheumatoid arthritis complicated with diabetes mellitus and its influence on disease activity

YIN Yan-xu*, LIU Hua-xiang

* Department of Rheumatology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250002, China

Corresponding author: LIU Hua-xiang, E-mail: liuhuaxiang1963@163.com

Abstract: Objective To investigate the change of blood glucose level in patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated with diabetes mellitus (DM) and its influence on disease activity. **Methods** Ninety RA patients with DM treated from June 2015 to May 2019 were selected and divided into observation group and control group according to the blood glucose levels ($n = 45$, each). The levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were detected, and the disease activity score-28 (DAS28) in RA was evaluated in two groups. Pearson correlation was used to analyze the associations of FBG and HbA1c with CRP, ESR and DAS28. **Results** The levels of FBG [(8.08 ± 3.30) mmol/L vs (6.72 ± 2.10) mmol/L] and HbA1c [$(8.30 \pm 2.50)\%$ vs $(6.91 \pm 1.21)\%$] in observation group were statistically higher than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The levels of CRP, RF, ESR and DAS28 score were (39.89 ± 15.35) mg/L, (36.78 ± 8.56) IU/ml, (42.84 ± 14.06) mm/h and 5.90 ± 1.82 , respectively, in observation group, and they were (30.38 ± 14.42) mg/L, (31.01 ± 8.35) IU/ml, (28.23 ± 10.08) mm/h and 4.16 ± 1.11 , respectively, in control group, and there were statistical differences between two groups (all $P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that FBG and HbA1c levels were positively correlated with disease activity indicators such as CRP, RF, ESR and DAS28 obviously (all $P < 0.01$). **Conclusion** In RA patients complicated with DM, the level of blood glucose significantly increases and is positively correlated with the disease activity, suggesting that the change of blood glucose level can affect the disease activity

in RA. Therefore, it is necessary to control the blood glucose of RA patients to alleviate the disease progression in clinical treatment.

Key words: Rheumatoid arthritis; Diabetes mellitus; Blood glucose levels; Disease activity

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2017FH150)

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为一类以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性、慢性自身免疫病,致残率高^[1-2]。RA 患者患心血管疾病的风险升高,可能和其炎症反应引起的血糖代谢异常有关。研究表明,RA 患者合并糖尿病(DM)的几率远高于正常人,约为 15%~19%^[3-4]。RA 和 DM 病因存在相似性,DM 可引起代谢紊乱,可能是 RA 发生、进展的重要诱因^[5]。目前,针对 RA 合并 DM 患者的血糖水平变化的研究较少,且关于其血糖水平变化与其病情活动度之间的关系报道较为匮乏。基于此,本研究对比 RA 合并 DM 高血糖水平患者与 RA 合并 DM 低血糖水平的空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)与糖化血红蛋白(hemoglobin, HbA1c)水平,并研究其与病情活动度指标 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factors, RF)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿关节炎病情活动评分(disease activity score in 28 joint, DAS28)之间的相关性,旨在为临床中治疗 RA 合并 DM 提供参考。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2019 年 5 月收治 RA 合并 DM 患者 90 例为研究对象,根据其血糖水平分为观察组(FBG ≥ 7.5 mmol/L)和对照组(FBG < 7.5 mmol/L),每组 45 例。纳入标准:(1)RA 及 DM 分别符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[6]、《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7] 诊断标准;(2)年龄为 40~65 岁;(3)近 3 个月未接受糖皮质激素治疗。排除标准:(1)心、肝、肺、肾等器官严重损伤者;(2)其他风湿性自身免疫病者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)合并其他代谢疾病者;(5)合并感染性疾病者;(6)合并精神疾病者。其中观察组男 17 例,女 28 例,年龄为 40~65(54.29 \pm 8.96)岁,病程为(3.33 \pm 0.59)年,体质指数(BMI)为(23.50 \pm 4.65) kg/m²,16 例关节未变形,21 例关节轻度变形,8 例关节严重变形。对照组中男 20 例,女 25 例,年龄为 40~64(54.33 \pm 9.05)岁,病程为(3.35 \pm 0.66)年,BMI 为(23.53 \pm 4.74) kg/m²,17 例关节未变形,18 例关节轻度变形,10 例关节严重变形。此研究经医院伦理委员会批准,患者家属知情,

并签署知情同意书。

1.2 检测方法 采集标本:抽取 5 ml 所有患者空腹 12 h 以上的外周静脉血,EDTA 抗凝后,4 $^{\circ}$ C,1 500 r/min,离心 10 min,得血清,2~5 $^{\circ}$ C 冷藏待检。(2)检测标本:(1)FBG 检测:采用流式细胞法测定血清 FBG,检测仪器为迈瑞 6800,采用比色分析法检测 HbA1c,检测仪器为埃克莱 8160。FBG 正常范围:3.9~6.1 mmol/L, HbA1c 正常范围:4%~6%。(2)CRP 检测:采用流式细胞法测定血清 CRP 水平,仪器为迈瑞 5390crp 检测仪。CRP 正常范围: < 10 mg/L。(3)RF 检测:采用胶乳增强免疫透射比浊法测定血清 RF 水平,试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,粤食药监械(准)字 2014 第 2400649 号。RF 正常范围: < 15 IU/ml。(4)ESR 检测:采用魏氏法测定血清 ESR 水平,检测仪器为 ALIFAX TEST-1THL,红外扫描,手工。ESR 正常范围:成年男性 0~15 mm/1h,成年女性 0~20 mm/1h。

1.3 观察指标 检测两组受检者的 FBG、HbA1c、CRP、RF、ESR 水平,并评估类风湿关节炎病情活动评分(DAS28)。DAS28 = (0.70 \times ESR + 0.28 \times 肿胀关节数 + 0.56 \times 压痛关节数) \times 1.08 + 0.16。DAS28 < 2.6 表示疾病缓解,DAS28 > 3.2 表示疾病活动,DAS28 > 5.1 表示疾病高度活动。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用独立样本 t 检验,相关性用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖水平变化情况比较 检测结果显示,观察组患者的 FBG 水平为(8.08 \pm 3.30) mmol/L,高于对照组的(6.72 \pm 2.10) mmol/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 HbA1c 水平为(8.30 \pm 2.50)%,高于对照组的(6.91 \pm 1.21)%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者病情活动度指标比较 检测结果表明,观察组患者的 CRP、RF、ESR 水平及 DAS28 评分均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 血糖水平变化与病情活动度的关系 Pearson

相关分析结果显示,FBG 水平与病情活动度指标 CRP、RF、ESR、DAS28 等均呈显著正相关($r = 0.601$ 、 0.539 、 0.487 、 0.426 , $P < 0.01$);HbA1c 水平与 CRP、RF、ESR、DAS28 等均呈显著正相关($r = 0.547$ 、 0.433 、 0.486 、 0.511 , $P < 0.01$)。见表 3。

表 1 两组患者血糖水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | FBG(mmol/L) | HbA1c(%) |
|------------|----|-------------|-------------|
| 观察组 | 45 | 8.08 ± 3.30 | 8.30 ± 2.50 |
| 对照组 | 45 | 6.72 ± 2.10 | 6.91 ± 1.21 |
| <i>t</i> 值 | | 2.332 | 3.357 |
| <i>P</i> 值 | | 0.022 | 0.001 |

表 2 两组患者病情活动度指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CRP (mg/L) | RF (IU/ml) | ESR (mm/h) | DAS28 评分 (分) |
|------------|----|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| 观察组 | 45 | 39.89 ± 15.35 | 36.78 ± 8.56 | 42.84 ± 14.06 | 5.90 ± 1.82 |
| 对照组 | 45 | 30.38 ± 14.42 | 31.01 ± 8.35 | 28.23 ± 10.08 | 4.16 ± 1.11 |
| <i>t</i> 值 | | 3.029 | 3.237 | 5.665 | 5.475 |
| <i>P</i> 值 | | 0.003 | 0.002 | 0.000 | 0.000 |

表 3 血糖水平变化与病情活动度的关系 ($n = 90$)

| 检测项目 | FBG | HbA1c | CRP | RF | ESR | DAS28 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| FBG | | | | | | |
| Pearson 相关性 | 1 | 0.498 | 0.601 | 0.539 | 0.487 | 0.426 |
| 显著性(双尾) | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| HbA1c | | | | | | |
| Pearson 相关性 | 0.498 | 1 | 0.547 | 0.433 | 0.486 | 0.511 |
| 显著性(双尾) | 0.000 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| CRP | | | | | | |
| Pearson 相关性 | 0.601 | 0.547 | 1 | 0.603 | 0.622 | 0.487 |
| 显著性(双尾) | 0.000 | 0.000 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| RF | | | | | | |
| Pearson 相关性 | 0.539 | 0.433 | 0.603 | 1 | 0.447 | 0.477 |
| 显著性(双尾) | 0.000 | 0.000 | 0.000 | | 0.000 | 0.000 |
| ESR | | | | | | |
| Pearson 相关性 | 0.487 | 0.486 | 0.622 | 0.447 | 1 | 0.594 |
| 显著性(双尾) | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | | 0.000 |
| DAS28 | | | | | | |
| Pearson 相关性 | 0.426 | 0.511 | 0.487 | 0.477 | 0.594 | 1 |
| 显著性(双尾) | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | |

3 讨论

有研究表明,RA 患者发生不良心血管事件的概率显著高于正常人群,可能与 RA 导致的炎性反应促进了心血管疾病的发病过程有关^[8]。而糖代谢异常被认为是心血管疾病的独立危险因素之一^[9]。因此 RA 患者易合并糖尿病等糖代谢疾病,可能与 RA 产生的炎性反应使机体出现胰岛素抵抗(IR)作用有关^[10]。IR 可能与胰岛素降解增快、胰岛素抗体分泌、胰岛素分子结构异常等导致的胰岛素细胞失常,降低机体对胰岛素药物的敏感度有关,此外,有研究认为 IR 还与炎性因子有关,故 IR 可能参与了 RA 的发病过程^[11-12]。而 IR 发生,提示机体糖代谢紊乱,表现出糖尿病等代谢综合征,故血糖水平变化可能与

RA 的发生、进展有关^[13]。

本研究发现,RA 合并 DM 患者血糖水平变化可能与病情活动度有关。本研究结果表明,RA 合并 DM 患者的 FBG、HbA1c 与 DAS28 评分呈正相关,即血糖水平升高时,其 DAS28 评分也显著升高。本研究还发现,FBG、HbA1c 与 CRP、RF、ESR 评分等呈正相关,且观察组患者的 FBG、HbA1c、CRP、RF、ESR 等均高于对照组患者水平,表明血糖水平变化可能与病情活动度密切相关。血糖水平升高会引起机体内血脂代谢异常,而血脂异常会使得机体分泌大量炎性因子,故而使得 CRP 水平显著升高,加之 RA 本身所存在的炎性反应加剧了这一过程,RF 水平升高,ESR 加快,疼痛感增强。DM 自身及其并发症会影响患者的日常活动能力、社交,增加心理疾病发生风险,导致活动减少,从而影响心血管、内分泌等各项系统功能,身体长期处于微炎症状态,下肢并发症、动脉硬化引起关节代谢紊乱,局部灌注不足、组织液回流障碍,进一步加重类风湿性关节炎关节损害。此外,血糖水平升高激活核因子 κ B,使其作用于核受体,分泌过量炎性因子,加剧 RA 活动^[14-15]。

综上所述,RA 合并 DM 患者血糖水平明显升高,且与病情活动度呈显著正相关,提示血糖水平变化会对 RA 合并 DM 患者的病情活动度产生影响,因此对于 RA 患者,需要加强 DM 的预防,对于已经合并 DM 的患者,需要加强疾病的管理,控制血糖,预防 DM 相关的并发症,从而避免持续血糖代谢紊乱推动类风湿性关节炎进展。此外,由于 RA 及 DM 均为与自身免疫系统有关的疾病,因此自身免疫的基因靶点可能为 RA 合并 DM 的治疗新选择。

参考文献

- [1] Tekttonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: comparable risk with diabetes mellitus and rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(3): 308-312.
- [2] Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, et al. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(5): 848-854.
- [3] Karri SK, Sheela A. Potential route of Th17/Treg cell dynamics in targeting type 1 diabetes and rheumatoid arthritis: an autoimmune disorder perspective [J]. *Br J Biomed Sci*, 2017, 74(1): 8-15.
- [4] Eliseeva LN, Selimov AY, Blednova AY, et al. Efficiency of neuro-multivit in complex therapy of patients with rheumatoid arthritis associated with diabetes mellitus [J]. *Z Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 2018, 118(3): 46.

- 的评估价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3415-3419.
- [7] 王国威, 贡佳慧, 卓琳, 等. 收缩压异常与肾功能下降不同分期的关系[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 385-390.
- [8] 毛东东, 熊飞, 张燕敏, 等. 不同治疗频率的高位结肠透析对慢性肾脏病 3~5 期患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 697-699.
- [9] 马爽, 王松岩, 张世英, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过治疗重症慢性肾脏病临床疗效[J]. 中国社区医师, 2018, 34(26): 64-65, 67.
- [10] 公敏, 李红. 益肾宁汤剂对慢性肾小球肾炎患者血清 TGF- β 1、MMP-9 的影响[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(5): 51-52.
- [11] 孙健, 张磊, 房丹, 等. RECK 及 MMP-2、MMP-9 在神经母细胞瘤组织中的表达与肿瘤侵袭转移研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(2): 167-171.
- [12] 张薇, 刘丹, 张广炜, 等. 血清抗 apoA-1IgG、MMP-9 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2): 141-144.
- [13] 李丹波, 徐细明. 利肾化浊汤联合重组人干扰素 α 2b 对肾癌根治术后患者 MMP-2、MMP-9 含量及免疫功能和远期复发率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3679-3682.
- [14] 廖雯君, 黄爱凤, 陈祥胜. 全段成纤维细胞生长因子-23、klotho 蛋白、单核细胞趋化蛋白 1 和白细胞介素-18 在糖尿病肾病中的变化及其意义[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(3): 291-295.
- [15] 叶彬华, 林莉, 阮诗玮, 等. 益肾降糖饮对早期糖尿病肾病气阴两虚证患者尿单核细胞趋化蛋白-1、血 C 反应蛋白的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 985-991.
- [16] Siddiqui K, Joy SS, Al-Rubeaan K. Association of urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) with risk factors of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(8): 1379-1386.
- [17] 邝建玉, 瞿志军, 赵蔚, 等. RANTES、MCP-1 和 SDF-1 β 在正常人体和 AIDS 患者体内含量的对比研究[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(9): 841-844.
- [18] 王晓蕾, 孟莉莉, 吴炜, 等. 丹红注射液对糖尿病肾病患者血小板 CD62p、PAC-1 表达及肾功能的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 44-46.
- [19] 李明霞, 赵轶峰, 王俊芳, 等. 丹红注射液治疗糖尿病肾病的临床效果及对血小板 CD62p、PAC-1 表达的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(19): 92-95.
- [20] 武丽芳, 杜剑峰. 醒脑静联用生脉注射液对脑出血患者 CD62P 和炎症因子表达的影响及其临床作用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(3): 215-218.

收稿日期: 2020-02-12 修回日期: 2020-03-04 编辑: 王宇

(上接第 1216 页)

- [5] 张旭飞, 李振彬, 刁玉晓, 等. 类风湿关节炎共病的临床特点及危险因素分析[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(3): 13-17.
- [6] 《临床医学研究与实践》编辑部. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 中华医学会风湿病学分会[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12): 201.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [8] 鲍晓, 何成松. 沉默 TLR4 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和侵袭的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(2): 187-190.
- [9] 冉卡娜, 张云庆, 徐刚, 等. 短期胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病患者血糖长期控制的效果[J]. 河北医学, 2017, 23(10): 1699-1702.
- [10] 张敏峰. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者动态血糖变化及其与预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(13): 122-125.
- [11] 姜雪莲, 白国欣, 胡晨萍. 延续护理对 2 型糖尿病患者自我认知能力与遵医行为的影响[J]. 医学研究与教育, 2018, 35(1): 76-80.
- [12] 金凯. 糖尿病合并类风湿关节炎 12 例回顾性分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(25): 112-113.
- [13] 陈岩. 类风湿性关节炎(RA)合并糖代谢异常、胰岛素抵抗(IR)状况及其与 RA 活动度的关系分析[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(5): 486-487.
- [14] 张珍. 硫酸羟氯喹对类风湿关节炎合并糖尿病患者血糖及胰岛功能影响的临床研究[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(13): 21-22.
- [15] 刘兴振, 范洁, 赵东宝. 类风湿关节炎合并 2 型糖尿病患者代谢特点分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(2): 88-92.

收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-02-10 编辑: 王宇