

· 论 著 ·

单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值 与白塞病疾病活动性的相关性

严丽芳, 柴克霞

青海大学附属医院风湿免疫科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 研究单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)与白塞病疾病活动性的相关性,进一步探讨其作为评估白塞病活动性的潜在标志物的可能性。**方法** 选取2019年1月至2020年12月青海大学附属医院风湿免疫科白塞病初治住院患者43例为病例组,体检中心43例健康者为对照组,根据电子病历疾病活动性指数(EMRAI)将病例组分为高活动性组和低活动性组,比较病例组和对照组的C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和MHR水平,分析MHR与CRP、ESR的相关性,采用ROC曲线分析MHR对白塞病疾病活动性度的判断效能。**结果** 病例组的CRP、ESR及MHR水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。高疾病活动性组的MHR水平高于低疾病活动性组[(0.64 ± 0.28) $\times 10^9$ /mmol vs (0.36 ± 0.20) $\times 10^9$ /mmol, $P<0.01$]。Spearman相关分析表明,MHR与EMRAI、ESR、CRP分别呈正相关关系($r=0.504, 0.311, 0.555, P<0.01$)。ROC曲线分析显示,MHR区分低疾病活动性与高疾病活动性白塞病患者的最佳临界值为 0.317×10^9 /mmol,ROC曲线下面积为0.798[95%CI(0.660~0.941), $P<0.01$]。**结论** MHR与EMRAI呈正相关性,MHR对白塞病患者疾病活动度有较高判断效能,提示其或可作为白塞病活动性评估的生物学标志物。

关键词: 白塞病; 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇; 电子病历疾病活动性指数; C反应蛋白; 红细胞沉降率
中图分类号: R593.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)02-0186-04

Relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and disease activity in Behcet's disease

YAN Li-fang, CHAI Ke-xia

Department of Rheumatism and Immunology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Corresponding author: CHAI Ke-xia, E-mail: qhchaikx@163.com

Abstract: Objective To analyze the relationship between monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) and Behcet's disease (BD) activity, to further explore its possibility as a potential marker for evaluating disease activity in BD. **Methods** Forty-three BD inpatients in the Qinghai University Affiliated Hospital from January 2019 to December 2020 were selected as case group, and 43 healthy persons were served as control group. The patients in case group was divided into high-activity group and low-activity group according to electronic medical record-based disease activity index (EMRAI). The C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and MHR level were compared between two groups, the associations of MHR with CRP and ESR was analyzed. The judgment efficiency of MHR on BD activity was analyzed by drawing receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results** The levels of CRP, ESR and MHR in case group were significantly higher than those in control group ($P<0.01$), and MHR in high-activity group was higher than that in low-activity group [(0.64 ± 0.28) $\times 10^9$ /mmol vs (0.36 ± 0.20) $\times 10^9$ /mmol, $P<0.01$]. Spearman correlation analysis showed that MHR was positively correlated with EMRAI, ESR and CRP respectively ($r=0.504, 0.311, 0.555, P<0.01$). ROC analysis showed that the optimal critical value of MHR in distinguishing between low disease activity and high disease activity in BD patients was 0.317×10^9 /mmol, and the area under ROC was 0.798 [95%CI(0.660-0.941), $P<0.01$]. **Conclusion** MHR is positively correlated with EMRAI and has a higher judgment

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.02.008

基金项目: 青海省科技厅应用基础研究科技计划项目(2019-ZJ-7094)

通信作者: 柴克霞, E-mail: qhchaikx@163.com

efficiency on disease activity in BD patients, suggesting that it may be used as a biomarker for the evaluation of Behcet's disease activity.

Keywords: Behcet's disease; Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio; Electronic medical record-based disease activity index; C-reactive protein; Erythrocyte sedimentation rate

Fund program: Basic and Applied Science and Technology Plan Project of Qinghai Provincial Department of Science and Technology (2019-ZJ-7094)

白塞病是1937年由土耳其 Behcet 教授首先描述的一种以口腔和外阴溃疡、眼炎为临床特征,并累及多个系统的慢性疾病^[1]。男性发病率略高于女性。目前病因及发病机制尚不清楚,可能与遗传因素及感染有关。白塞病主要病理改变为血管炎,可累及大、中、小、微血管,且动、静脉均可受累^[2]。目前临床上尚缺乏特异的实验室检查诊断指标,也缺乏评估白塞病疾病活动性的实验室检查标记物,现多采用电子病历疾病活动性指数(electronic medical record-based activity index, EMRAI)评分系统^[3-4]来评估白塞病患者的疾病活动性。目前有研究证实单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇(monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)在心血管、肾脏病方面能反映机体炎症反应及氧化应激程度^[5-6];也有研究表明,与健康者相比,白塞病患者的 MHR 水平可能更高^[7]。因此,本研究通过回顾性分析,观察白塞病患者的一些临床参数水平,如 MHR、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR),并对 MHR 与白塞病疾病活动性的相关性进行探讨,以期为临床白塞病的病情评估提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,将2019年1月至2020年12月在青海大学附属医院风湿免疫科初次诊断白塞病的住院患者43例作为病例组,从该医院体检中心选择43例年龄和性别匹配的健康者作为对照组。纳入标准:诊断符合2013年国际白塞病研究组制定的白塞病国际标准(International Criteria for Behcet's Disease, ICB^[8])的患者;初诊的患者。排除标准:(1)心功能、肝功能、肾功能不全患者;(2)其他自身免疫疾病患者;(3)肿瘤患者;(4)近2个月内有手术、活动性感染或创伤或近2个月接受过皮质类固醇治疗者;(5)有高血压、糖尿病、冠状动脉疾病者;(6)处于妊娠期或哺乳期。所有研究对象均对本研究知情并同意入组,本研究已通过青海大学附属医院伦理审查。

1.2 临床资料收集 收集所有研究对象的年龄、性

别基础资料及病历记录的临床表现、实验室指标[单核细胞计数、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ESR、CRP]。

1.3 EMRAI 评价 依据 EMRAI 评分标准,对白塞病患者进行疾病活动性评分,分别对临床表现(口腔溃疡、生殖器溃疡、眼部症状、皮肤损害、附睾炎、关节症状、消化道症状、血管病变、中枢神经系统损害)和 ESR、CRP 共 11 项进行评估,每一种临床表现存在及 ESR、CRP 异常记为 1 分,总分为 0~11 分。

1.4 实验室检测 所有研究对象均取清晨空腹静脉血 2 h 内在本院检验科实验室按标准方法进行检测。(血常规 2 ml, ESR 1 ml, CRP 3 ml, 生化指标 3.5 ml),以 4 000 r/min 离心 5 min,离心半径 22.5 cm,留取血清。采用西门子血细胞分析仪(ADVIA2120)检测单核细胞计数(monocyte),采用红细胞沉降率测定仪(PUC-2068A)测定 ESR,采用 C 反应蛋白分析仪(YZB/FIN2413-2011)测定 CRP,采用西门子全自动生化分析仪(2400)检测 HDL-C,并计算 MHR, MHR = 单核细胞计数/HDL-C。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析,采用 GraphPad Prism 7.0 软件进行绘图。采用 Shapiro-Wilk 对连续变量进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计资料的 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用两独立样本秩和检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态计量资料相关性分析采用 Spearman 秩相关分析;采用 ROC 曲线评估 MHR 对白塞病患者疾病活动度的判断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及相关实验指标比较 两组年龄及性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例组的 CRP 和 ESR、MHR 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

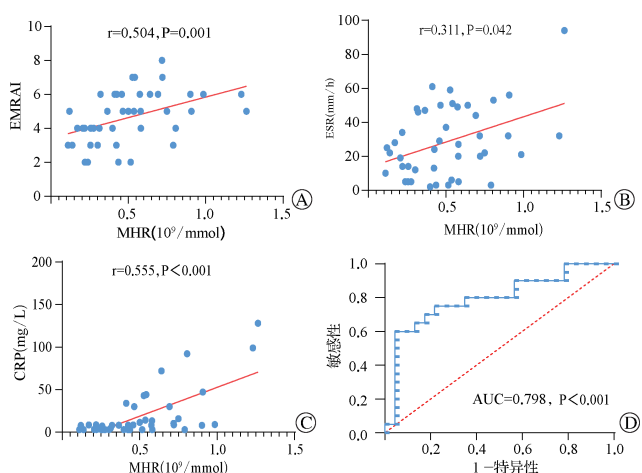
2.2 MHR 与 EMRAI、ESR、CRP 的关系 依据 EMRAI 评分标准,对白塞病患者进行疾病活动性评分,评分 ≤ 4 分为低疾病活动性,评分 ≥ 5 分为高疾病活动性,其中低疾病活动性患者 20 例,MHR 水平为 $(0.36\pm 0.20)\times 10^9/\text{mmol}$,高疾病活动性患者 23 例,MHR 水平为 $(0.64\pm 0.28)\times 10^9/\text{mmol}$,高疾病活动性患者的 MHR 水平显著高于低疾病活动性患者,差异有统计学意义($t=3.720, P<0.01$)。Spearman 相关分析显示,MHR 与 EMRAI 呈正相关($r=0.504, P<$

0.01),与 ESR 呈正相关($r=0.311, P<0.05$),与 CRP 呈正相关($r=0.555, P<0.01$)。见图 1A、图 1B、图 1C。

2.3 MHR 对白塞病患者疾病活动度的判断效能 MHR 判断白塞病疾病活动性的受试者特征曲线(ROC)分析示,区分低 EMRAI 与高 EMRAI 患者的 AUC 为 0.798 [95% CI (0.660~0.941), $P<0.01$] (图 1D),MHR 的最佳界值为 $0.317\times 10^9/\text{mmol}$,敏感度为 94%,特异度为 60%。

表 1 两组的相关参数比较 (n=43)
Tab. 1 Comparison of the parameters between two groups (n=43)

组别	男/女(例)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	CRP [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	ESR [mm/1 h, $M(P_{25}, P_{75})$]	MHR [$\times 10^9/\text{mmol}$, $M(P_{25}, P_{75})$]
病例组	12/31	39.60 \pm 12.50	8.24 (3.14, 15.90)	25.00 (12.00, 47.00)	0.46 (0.28, 0.69)
对照组	10/33	39.10 \pm 12.80	4.50 (3.40, 5.70)	9.00 (6.00, 11.00)	0.37 (0.22, 0.45)
$\chi^2/t/U$ 值	0.244	0.213	3.184	4.541	2.751
P 值	0.621	0.832	0.001	<0.001	0.006



注:A为MHR与EMRAI的相关性;B为MHR与ESR的相关性;C为MHR与CRP的相关性;D为MHR判断白塞病疾病活动性的ROC曲线。

图 1 MHR 与 EMRAI、ESR、CRP 的相关分析及 MHR 判断白塞病疾病活动性的 ROC 曲线

Fig. 1 Correlation analysis of MHR and EMRAI, ESR, CRP and ROC Curve of MHR for judging disease activity of Behcet's disease

3 讨论

白塞病是一种慢性全身性血管炎性疾病,有研究发现其血管内皮损伤、功能障碍与血管炎的发生密切相关,易发生静脉血栓、动脉瘤等血管事件^[7,9]。单核细胞作为重要的固有免疫细胞,在炎症发生、发展中发挥重要作用,单核细胞既是促炎和促氧化因子的最重要来源^[10],又可以激活血管内皮细胞和淋巴细胞,促进局部炎症反应,同时在促炎因子作用下,活化的单核细胞与受损的内皮细胞相互作用,导致单核细

胞趋化蛋白配体 1、血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1 等促炎介质的更进一步表达,单核细胞进一步分化为巨噬细胞,摄取 LDL-C,最终形成泡沫细胞,进一步促进血管内皮损伤促进动脉粥样硬化的发展^[11]。HDL-C 抑制 LDL-C 的氧化,防止其对内皮细胞的损伤,因此, HDL-C 具有抗炎和抗氧化作用^[12-14]。有研究发现, HDL-C 分子能抑制巨噬细胞的迁移,并从这些细胞中清除胆固醇碎片^[15]。HDL-C 在调节单核细胞的激活、粘附及在调控能分化为单核细胞的祖细胞的增殖中均发挥重要作用。HDL-C 分子除了具有抗炎、抗氧化作用外,还能增加血管舒张和内皮型一氧化氮合酶的表达,是血管保护因素之一。因此,笔者推测,在白塞病发病过程中, MHR 水平越高,可能为机体显著的炎症反应促进了单核细胞比例增高或是机体血管保护能力被削弱以致 HDL-C 水平降低所致,导致结合了二者的比值 MHR 水平越高,疾病活动性就越高。目前的研究认为, MHR 与全身炎症和内皮功能障碍有关,其作为一个损伤机制与保护机制并存的指标,是一种能够反映炎症反应和氧化应激反应程度的新型标志物^[5]。甚至有研究认为 MHR 可以取代 hsCRP 来揭示全身炎症反应的高敏感性。本研究发现白塞病患者 MHR 值明显高于健康对照组,同时发现 MHR 值与 ESR、CRP 及 EMRAI 呈正相关,而 ESR、CRP 为全身炎症反应指标,提示 MHR 亦可作为反映白塞病患者炎症反应程度的实验室指标,结果与 Acikgoz 等^[16]的研究结果类似。本研究还显示, MHR 在区分白塞病疾病活动性方面有显著的预测价值,其 AUC 为 0.798 (95% CI: 0.66 ~

0.94)。

综上所述,白塞病患者的 MHR 水平和其他炎症指标呈正相关性, MHR 对白塞病患者疾病活动度有较高判断效能,提示其或可作为白塞病活动性评估的生物学标志物。本研究具有一定新颖性,但仅为单中心的回顾性分析,且样本量较少也略显不足,因此未来需扩大样本量及进行前瞻性研究来探讨 MHR 在白塞病中的临床意义。

参考文献

- [1] 林玮,张文.贝赫切特综合征病因和发病机制[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2015,9(1):67-72.
Lin W, Zhang W. Etiology and pathogenesis of Behçet's syndrome [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2015, 9(1): 61-72.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:843-844.
Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal medicine [M]. 9th edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2018: 843-844.
- [3] Kim DY, Choi MJ, Kim HY, et al. Development and validation of an electronic medical record-based disease activity index for Behçet's disease [J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32(4 suppl 84): S40-S44.
- [4] 张方泽,苏美华,张斌,等.白塞病的临床特点及疾病活动性评估[J].中华医学杂志,2015,95(31):2547-2550.
Zhang FZ, Su MH, Zhang B, et al. Clinical features of leukoariaiosis and assessment of disease activity [J]. Chin Med J, 2015, 95(31): 2547-2550.
- [5] Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(8): 1619-1625.
- [6] 刘新萍,佘剑非.单核细胞/高密度脂蛋白比值对动脉粥样硬化影响的研究进展[J].卒中与神经疾病,2018,25(6):743-745.
Liu XP, Quan JF. Advances in the study of monocyte/high-density lipoprotein ratio on atherosclerosis [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2018, 25(6): 743-745.
- [7] 王之冕,李璐,郑文洁.血管型白塞病的发病机制[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2020,14(6):587-591.
Wang ZG, Li L, Zheng WJ. Pathogenesis of vascular leukodystrophy [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2020, 14(6): 587-591.
- [8] International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(3): 338-347.
- [9] Butta NV, Fernandez-Bello I, Lopez-Longo FJ, et al. Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in behcet disease [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(6): 621-628.
- [10] Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells [J]. J Leukoc Biol, 2006, 80(5): 1156-1164.
- [11] Nishizawa T, Bornfeldt KE. Diabetic vascular disease and the potential role of macrophage glucose metabolism [J]. Ann Med, 2012, 44(6): 555-563.
- [12] Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture [J]. Atherosclerosis, 1979, 32(3): 213-229.
- [13] Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein [J]. Biochim Biophys Acta, 1990, 1044(2): 275-283.
- [14] Park JS, Cha KS, Lee HW, et al. Predictive and protective role of high-density lipoprotein cholesterol in acute myocardial infarction [J]. Cardiol J, 2019, 26(2): 176-185.
- [15] Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk [J]. BBA Clin, 2015, 3: 175-188.
- [16] Acikgoz N, Kurtoglu E, Yagmur J, et al. Elevated monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and endothelial dysfunction in behet disease [J]. Angiology, 2017, 69(1): 65-70.

收稿日期:2021-06-26 修回日期:2021-10-08 编辑:石嘉莹