

血清ASM与GPx水平检测与类风湿性关节炎膝关节病变的相关性研究

王娟¹, 马飞艳², 樊萍³

(1. 陕西省森工医院检验科, 西安 710300; 2. 咸阳市妇幼保健院检验科, 陕西咸阳 712000;
3. 咸阳市第一人民医院检验科, 陕西咸阳 712000)

摘要:目的 探讨血清酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase,ASM)和谷胱甘肽过氧化酶(glutathione peroxidase,GPx)水平与类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)膝关节病变的相关性。方法 选择2016年3月~2019年3月于咸阳市第一人民医院、陕西省森工医院和咸阳市妇幼保健院就诊的58例RA膝关节病变患者作为研究对象。依据疾病活动评分28(disease activity score,DAS28)将RA患者分为缓解期组(25例)和活动期组(33例),选择30例同期体检健康者作为对照组。血清ASM和GPx水平检测采用酶联免疫吸附法,血清抗环瓜氨酸抗体(anti-cyclic peptidecontaining citrulline,Anti-CCP)和类风湿因子(rheumatoid factor,RF)水平检测采用乳胶增强免疫比浊法。所有研究对象均接受膝关节超声检查,比较分析以上指标的变化与RA的相关性。结果 对照组、缓解期组和活动期组的血清ASM和GPx水平分别为 21.35 ± 6.61 , 72.30 ± 13.49 , 123.67 ± 19.26 nmol/L和 93.26 ± 13.07 , 65.13 ± 11.29 , 41.07 ± 8.65 U/ml。缓解期组和活动期组的GPx水平与对照组比较显著降低,活动期组的GPx水平与缓解期组比较显著降低($F=68.23, P=0.000$)。缓解期组和活动期组的ASM水平与对照组比较显著增高,活动期组的ASM水平与缓解期组比较显著增高($F=79.15, P=0.000$)。Pearson线性相关分析显示,缓解期组和活动期组的GPx水平分别与RF, Anti-CCP水平、髌上囊滑膜厚度及髌上囊积液深度呈负相关性($r_{\text{缓解期组}}=-0.832, -0.829, -0.813$ 和 $-0.809, P<0.01$; $r_{\text{活动期组}}=-0.851, -0.836, -0.827$ 和 $-0.815, P<0.01$)。缓解期组和活动期组的ASM水平分别与RF, Anti-CCP水平、髌上囊滑膜厚度和髌上囊积液深度呈正相关性($r_{\text{缓解期组}}=0.820, 0.811, 0.789$ 和 $0.793, P<0.01$; $r_{\text{活动期组}}=0.837, 0.825, 0.807$ 和 $0.817, P<0.01$)。结论 ASM和GPx与RA的发生发展密切相关。检测血清ASM和GPx水平可用于评价RA的病情进展并为RA的诊治提供依据。

关键词: 类风湿性关节炎; 缓解期; 活动期; 酸性鞘磷脂酶; 谷胱甘肽过氧化酶

中图分类号: R593.22; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 04-061-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.015

Study on the Relationship between Serum Levels of ASM and GPx, and Rheumatoid Arthritis

WANG Juan¹, MA Fei-yan², FAN Ping³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Forest Industry Hospital of Shaanxi, Xi'an 710300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Maternal and Child Health Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China;
3. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum levels of acid sphingomyelinase (ASM) and glutathione peroxidase (GPx) and the knee joint lesions in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** 58 patients with RA knee joint disease, who were treated in the First People's Hospital of Xianyang, the Forest Industry Hospital and the Maternal and Child Health Hospital of Xianyang from March 2016 to March 2019 were selected as the study objects. According to the disease activity score (DAS) of RA patients, the patients were divided into remission group (25 cases) and activity group (33 cases). 30 healthy persons in the same period were selected as the control group. The serum levels of ASM and GPx were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The serum levels of anti cyclocitrulline (Anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) were measured by latex enhanced immunoturbidimetry. All subjects received ultrasound examination of knee joint. The correlation between the changes of the above indexes and RA was analyzed. **Results** The levels of serum ASM and GPx were $21.35 \pm 6.61, 72.30 \pm 13.49, 123.67 \pm 19.26$ nmol/L and $93.26 \pm 13.07, 65.13 \pm 11.29, 41.07 \pm 8.65$ U/mL in the control group, the remission group and the active group, respectively. The level of GPx in the remission group and the active group was significantly lower than that in the control

作者简介: 王娟(1987-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 风湿免疫疾病的实验室诊断, E-mail: 407530263@qq.com。

通讯作者: 马飞艳(1984-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 风湿免疫疾病的实验室诊断, E-mail: 1781292176@qq.com。

group, and the level of GPx in the active group was significantly lower than that in the remission group ($F=68.23, P=0.000$). The level of ASM in the remission group and the active group was significantly higher than that in the control group ($F=79.15, P=0.000$). Pearson linear correlation analysis showed that GPx level was negatively correlated with RF, anti-CCP, thickness of suprapatellar bursa synovium and depth of suprapatellar bursa effusion ($r_{\text{remission group}} = -0.832, -0.829, -0.813, -0.809, P < 0.01$, and $r_{\text{active group}} = -0.851, -0.836, -0.827, -0.815, P < 0.01$). ASM level in remission group and active group was positively correlated with RF and anti CCP level, suprapatellar bursa synovium thickness and suprapatellar bursa effusion depth, respectively ($r_{\text{remission group}} = 0.820, 0.811, 0.789, 0.793, P < 0.01$, and $r_{\text{active group}} = 0.837, 0.825, 0.807, 0.817, P < 0.01$). **Conclusion** ASM and GPx were closely related to the occurrence and development of RA. Detection can be used to evaluate serum levels of ASM and GPx disease progress and provide the basis for the diagnosis and treatment of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; remission period; activity period; acid sphingomyelinase; glutathione peroxidase

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑囊组织增生及炎性细胞浸润为特征的慢性自身免疫性疾病。研究发现, RA 病因比较复杂, 如果早期诊断治疗能缓解病情, 降低致残率^[1]。近年来的研究表明, 酸性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase, ASM) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 可能与 RA 的发生发展有关^[2-3]。本研究通过分析 58 例 RA 膝关节病变患者血清 ASM 和 GPx 水平的变化, 旨在评价两指标在 RA 中的应用价值, 并为 RA 的诊断和治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 3 月~2019 年 3 月于咸阳市第一人民医院、陕西省森工医院和咸阳市妇幼保健院就诊的 58 例 RA 膝关节病变患者作为研究对象。RA 确诊均符合 2010 年中国风湿病学学会修定的 RA 诊断标准^[4]。依据疾病活动评分 28 (disease activity score 28, DAS28) 将 RA 患者分为缓解期组 and 活动期组。缓解期组纳入 25 例患者, 男性 8 例, 女性 17 例, 平均年龄 53.50 ± 12.47 岁。活动期组纳入 33 例患者, 男性 11 例, 女性 22 例, 平均年龄 54.12 ± 11.67 岁。排除标准: 并发关节退行性病变、糖尿病、血友病、白血病及银屑病等其他可引起关节病变的自身免疫性疾病患者。选择 30 例同期体检健康者作为对照组, 男性 10 例, 女性 20 例, 平均年龄 52.33 ± 11.39 岁。各组研究对象的年龄及性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经咸阳市第一人民医院、陕西省森工医院和咸阳市妇幼保健院医学伦理委员会批准, 并得到所有研究对象的知情同意。

1.2 试剂与仪器 ASM 试剂盒购于上海北沪生物科技有限公司, GPx 试剂由北京方程生物科技有限公司提供, 抗环瓜氨酸抗体 (anti-cyclic peptide containing citrulline, Anti-CCP) 试剂由上海美康生物股份有限公司提供。类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 试剂由广州科方生物技术股份有限公司提供。RF 与 Anti-CCP 水平采用日立 7600 全自动生化分析仪检测, 膝关节超声检查采用飞利浦

IU22 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为 12~18 MHz。

1.3 方法 采用酶联免疫吸附法检测血清 ASM 和 GPx 水平, Anti-CCP 与 RF 水平检测采用乳胶增强免疫比浊法。应用超声检查评价 RA 患者膝关节的病理变化, 阳性判断标准: Anti-CCP > 45 U/ml, RF > 15 IU/ml。

1.3.1 标本采集: 所有研究对象于清晨空腹状态被抽取静脉血 5ml, 室温静置 30min 后 3 000r/min 离心 10min, 分离血清, 于 -80°C 保存备用。

1.3.2 超声检查: 检查者取仰卧位, 屈膝, 充分暴露膝关节。应用超声诊断仪在肌肉骨骼模式下测量髌上囊滑膜厚度和髌上囊积液深度。

1.3.3 DAS28 评分^[5]: 以 28 个关节的疾病活动状况进行计分, 包括双手掌指关节 (10 个), 双手近端指间关节 (10 个), 双腕关节 (2 个), 双肘关节 (2 个), 双肩关节 (2 个), 双膝关节 (2 个)。依据压痛关节数、肿胀关节数及红细胞沉降率计算 DAS28 评分。DAS28 ≤ 2.6 分的患者被纳入缓解期组, DAS28 > 2.6 分的患者被纳入活动期组。

1.4 统计学分析 研究资料采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。所有资料均呈正态分布。ASM, GPx, Anti-CCP 和 RF 水平以及年龄、髌上囊滑膜厚度和髌上囊积液深度的组间比较采用单因素方差分析。以上资料多组间的两两比较采用 SNK- q 检验分析, 性别的组间比较采用卡方检验, 相关性分析采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者血清 RF 和 Anti-CCP 水平分析 见表 1。缓解期组 and 活动期组的 RF 和 Anti-CCP 水平与对照组比较明显增高, 活动期组的 RF 和 Anti-CCP 水平与缓解期组比较明显增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 RA 患者超声检查分析 见表 2。缓解期组 and 活动期组的髌上囊滑膜厚度和髌上囊积液深度与对照组比较明显增高, 活动期组的髌上囊滑膜厚度和

髌上囊积液深度与缓解期组比较明显增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

检测指标	对照组 (n=30)	缓解期组 (n=25)	活动期组 (n=33)	F	P
RF(IU/ml)	6.39 ± 2.16	48.23 ± 5.37	113.89 ± 13.56	64.33	0.000
Anti-CCP(U/ml)	12.23 ± 2.73	83.58 ± 16.72	154.63 ± 27.91	53.21	0.000

检测指标	对照组 (n=30)	缓解期组 (n=25)	活动期组 (n=33)	F	P
髌上囊滑膜厚度	0.11 ± 0.02	0.30 ± 0.07	0.53 ± 0.13	99.15	0.000
髌上囊积液深度	0.21 ± 0.03	0.42 ± 0.08	0.65 ± 0.11	85.23	0.000

2.3 RA 患者血清 ASM 和 GPx 水平分析 见表 3。缓解期组和活动期组的 GPx 水平与对照组比较显著降低, 活动期组的 GPx 水平与缓解期组比较显著降

低, 缓解期组和活动期组的 ASM 水平与对照组比较显著增高, 活动期组 ASM 水平与缓解期组比较显著增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

检测指标	对照组 (n=30)	缓解期组 (n=25)	活动期组 (n=33)	F	P
ASM(nmol/L)	21.35 ± 6.61	72.30 ± 13.49	123.67 ± 19.26	79.15	0.000
GPx(U/mL)	93.26 ± 13.07	65.13 ± 11.29	41.07 ± 8.65	68.23	0.000

2.4 Pearson 线性相关分析 缓解期组和活动期组的 GPx 水平分别与 RF, Anti-CCP 水平、髌上囊滑膜厚度及髌上囊积液深度呈负相关性 ($r_{\text{缓解期组}} = -0.832, -0.829, -0.813, -0.809$, 均 $P < 0.01$; $r_{\text{活动期组}} = -0.851, -0.836, -0.827, -0.815$, 均 $P < 0.01$)。缓解期组和活动期组的 ASM 水平分别与 RF 和 Anti-CCP 水平、髌上囊滑膜厚度及髌上囊积液深度有正相关性 ($r_{\text{缓解期组}} = 0.820, 0.811, 0.789, 0.793$, 均 $P < 0.01$), ($r_{\text{活动期组}} = 0.837, 0.825, 0.807, 0.817$, 均 $P < 0.01$)。

RA 的病情进展有关。进一步研究显示, RA 患者血清 GPx 水平明显降低, 其中活动期组降低更显著。提示 GPx 可能与 RA 的病理过程有关, 且 GPx 水平越低, RA 患者的疾病活动性越严重。

相关研究显示, 在小鼠单核巨噬细胞诱导的炎性反应中, ASM 的蛋白表达明显增高。然而, 在给予 ASM 的抑制剂丙咪嗪治疗后, ASM 的蛋白表达被显著抑制^[9]。BECKMANN 等^[10]对小鼠关节炎实验模型的研究显示, 抑制 ASM 活性可减轻关节肿胀, 降低关节腔内促炎细胞因子的水平。CHUNG 等^[2]研究发现, RA 患者血清 ASM 的活性显著增高, 接受特异性肿瘤坏死因子- α 阻断治疗后, 患者血清 ASM 活性显著降低。提示 ASM 可能通过促进机体的炎性反应参与 RA 的病理过程。本研究结果显示 RA 患者血清 ASM 水平分别与 RF, Anti-CCP 水平、髌上囊滑膜厚度和髌上囊积液深度呈正相关性。进一步研究显示 RA 患者血清 ASM 水平明显增高, 其中活动期组增高更显著。表明 ASM 可能与 RA 的病变进展有关, ASM 水平增高对 RA 的病变进展有促进作用。

3 讨论

研究发现, RA 的发病机制可能与机体的氧化应激反应有关。抗氧化能力减弱, 会造成机体产生过量的氧自由基, 进而破坏软骨细胞, 导致滑膜与骨质受损^[3]。相关研究表明高频超声检查能够反映 RA 患者关节的病理变化^[6]。本研究结果显示 RA 患者膝关节髌上囊滑膜厚度及髌上囊积液深度明显高于对照组, 其中活动期组增高更显著。进一步的分析显示 RA 患者血清 RF 和 Anti-CCP 水平的变化趋势与超声检查的结果相符。提示超声检查两参数及 RF, Anti-CCP 可作为 RA 患者病情监测的常用指标。研究表明, GPx 可清除人体内过多的氧自由基。GPx 水平增高, 会导致机体氧化应激反应增强^[7]。ZHAO 等^[3]建立小鼠 RA 模型研究 GPx 与 RA 的相关性, 研究显示, 小鼠血清 GPx 水平显著降低。应用鹅绒碱加氨基葡萄糖治疗后血清 GPx 水平明显增高。DATALAY 等^[8]的研究显示 RA 患者血液中中性粒细胞中 GPx 的活性明显降低。应用甲氨蝶呤治疗后 GPx 水平明显增高。本研究的分析结果显示, GPx 水平与 RF, Anti-CCP 水平、髌上囊滑膜厚度和髌上囊积液深度呈负相关性。提示 GPx 可能与

综上所述, ASM 和 GPx 与 RA 的发生发展密切相关。检测血清 ASM 和 GPx 水平可评价 RA 的病情进展并为 RA 的诊治提供依据。

参考文献

- [1] 罗改莹, 王瑞, 周辉, 等. 类风湿性关节炎患者血清 RF-IgM 和 RF-IgG 检测的临床诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (6): 43-45, 49.
- [2] LUO Gaiying, WANG Rui, ZHOU Hui, et al. Clinical diagnostic value of serum RF-IgM and RF-IgG in patients with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (6): 43-45, 49.
- [3] CHUNG H Y, WICKEL J, STUHLMÜLLER B, et al. Acid sphingomyelinase activity is elevated in the

- serum of rheumatoid arthritis patients, suppressed by anti-TNF- α treatment [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019, 37(6): 18-19.
- [3] ZHAO JIANG Minghao, CHEN Xiang, CHENG Ke, et al. Anserine and glucosamine supplementation attenuates the levels of inflammatory markers in rats with rheumatoid arthritis [J]. *AMB Express*, 2020, 10 (7): 426-433.
- [4] 王杨, 王倩, 孙丽莎, 等. 类风湿性关节炎患者血清胆红素与血脂水平的相关性研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23 (11): 1906-1910.
WANG Yang, WANG Qian, SUN Lisha, et al. Correlation between serum bilirubin and serum lipids in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2019, 23 (11): 1906-1910.
- [5] 华丽, 王利民, 樊佳, 等. 类风湿性关节炎患者脂肪因子水平及其与 DAS28 的相关性 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17 (2): 230-233.
HUA Li, WANG Limin, FAN Jia, et al. The levels and association of adipokines with DAS28 in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Applied Journal of General Practice*, 2019, 17 (2): 230-233
- [6] 邹燕, 吴宪鸣, 徐兰, 等. 类风湿性关节炎膝关节病变患者高频超声表现与实验室检查结果的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (8): 1903-1905.
ZOU Yan, WU Xianming, XU Lan, et al. Correlation between high frequency ultrasound findings and laboratory test results in patients with rheumatoid arthritis and knee joint disease [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2018, 38 (8): 1903-1905.
- [7] 聂宗泉. 天麻钩藤饮联合丁苯酞治疗急性脑梗死患者的临床效果 [J]. *世界中医药*, 2019, 14 (9): 2363-2366.
NIE Zongquan. Clinical prospective randomized controlled study of Tianma Gouteng decoction combined with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction [J]. *World Chinese Medicine*, 2019, 14 (9): 2363-2366.
- [8] ATALAY D, MUSTAFA N, BILAL C. Modulator role of infliximab and methotrexate through the transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channel in neutrophils of patients with rheumatoid arthritis: a pilot study [J]. *Archives of Medical Science*, 2019, 15(6): 1415-1424.
- [9] 蒋建军, 杨进, 金永梅, 等. 丙咪嗪经酸性鞘磷脂酶 / 神经酰胺通路抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NLRP3 炎症小体的激活 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54 (7): 1042-1046.
JIANG Jianjun, YANG Jin, JIN Yongmei, et al. Imipramine inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation through Cer/ASM pathway in RAW264.7 macrophages [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2019, 54 (7): 1042-1046.
- [10] BECKMANN N, BECKER K A, WALTER S, et al. Regulation of arthritis severity by the acid sphingomyelinase [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 43(4): 1460-1471.
收稿日期: 2020-03-29 修回日期: 2020-04-13

(上接 56 页)

- [9] 李恩琪, 帅训军, 闫战秋, 等. Toll 样受体 4/NF- κ B 信号通路在依达拉奉影响单肺通气患者炎性细胞因子中的作用 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13 (32): 4-7.
LI Enqi, SHUAI Xunjun, YAN Zhanqiu, et al. Role of TLR4/NF- κ B signal pathway in edaravone affect cytokines in patients undergoing one lung ventilation [J]. *China Medical Herald*, 2016, 13 (32): 4-7
- [10] 寇文科, 漆敬, 刘洪波, 等. 无创正压通气治疗创伤性湿肺患者的临床疗效 [J]. *医疗装备*, 2015, 28 (7): 116-117.
KOU Wenke, QI Jing, LIU Hongbo, et al. The clinical effect of noninvasive positive pressure ventilation on patients with traumatic wet lung [J]. *Chinese Journal of Medical Device*, 2015, 28 (7): 116-117.
- [11] 张建中. 机械通气治疗胸部外伤并发创伤性湿肺 18 例 [J]. *中国医学工程*, 2013, 21 (1): 82.
ZHANG Jianzhong. Mechanical ventilation in the treatment of 18 cases of thoracic trauma complicated with traumatic wet lung [J]. *China Medical Engineering*, 2013, 21 (1): 82.
- [12] 王晓刚, 李建辉, 王宪文, 等. 多发性肋骨骨折伴创伤性湿肺 65 例诊治体会 [J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2 (16): 76-77.
WANG Xiaogang, LI Jianhui, WANG Xianwen, et al. Diagnosis and treatment of 65 cases of multiple ribs fracture combined with traumatic wet lung [J]. *Clinical Research and Practice*, 2017, 2 (16): 76-77.
- [13] 徐峰. 无创正压通气治疗创伤性湿肺患者的临床疗效 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11 (21): 96-97.
XU Feng. Clinical efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of traumatic wet lung [J]. *China Practical Medical*, 2016, 11 (21): 96-97.
- [14] 司小敏, 樊恭春, 付曦, 等. 呼吸训练联合超短波对创伤性湿肺患者的康复疗效分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22 (12): 2212-2214.
SI Xiaomin, FAN Gongchun, FU Xi, et al. Efficacy analysis of combined therapy with respiratory training and ultrashort wave for rehabilitation of patients with traumatic wet lung [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2017, 22 (12): 2212-2214.
- [15] 孙益, 许淑怡, 李象钧, 等. 基于肺与大肠相表里论治肋骨骨折伴创伤性湿肺临床研究 [J]. *新中医*, 2017, 49 (11): 66-68.
SUN Yi, XU Shuyi, LI Xiangjun, et al. Clinical observation of clinic effect of treatment based on the liver sharing an interior-exterior relationship with gallbladder on rib fracture accompanied by traumatic wet lung [J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2017, 49 (11): 66-68.
- [16] 梁守敬. 大型多功能呼吸机无创通气治疗急性肺水肿转换为有创通气的时机观察及影响因素 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8 (23): 254-256.
LIANG Shoujing. Observation on the opportunity and influencing factors of noninvasive ventilation by large-scale multi-functional ventilator converted to invasive ventilation in treatment of acute pulmonary edema [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2018, 8 (23): 254-256.
收稿日期: 2020-02-17 修回日期: 2020-04-20