

皮炎炎患者外周血急性时相反应物水平与 IL-6、疾病活动度的相关性分析*

杨 闵, 梁 燕, 蔡娅菲, 林 辉, 谢其冰, 尹 耕[△]

四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041)

【摘要】 目的 分析皮炎炎患者外周血急性时相反应物(APR)水平与白介素(IL)-6、疾病活动度的相关性。**方法** 采用化学发光法检测 31 例皮炎炎患者外周血 APR(C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A 及血清铁蛋白)水平,与 23 例系统性红斑狼疮、22 例类风湿关节炎、18 例原发性干燥综合征患者相关 APR 水平对比,并分析皮炎炎患者 APR 与外周血 IL-6 的相关性;采用肌炎活动性评价工具评价皮炎炎患者的临床病情指标,分析其与外周血 APR 的相关性。**结果** 皮炎炎患者外周血 C 反应蛋白 $[(17.08 \pm 17.18) \text{ mg/L}]$ 低于类风湿关节炎患者 $[(85.95 \pm 60.62) \text{ mg/L}, P < 0.0001]$ 、系统性红斑狼疮患者 $[(51.34 \pm 52.98) \text{ mg/L}, P = 0.006]$ 及原发性干燥综合征患者 $[(47.00 \pm 47.24) \text{ mg/L}, P = 0.018]$ 。皮炎炎患者血清淀粉样蛋白 A $[(92.04 \pm 98.93) \text{ mg/L}]$ 低于类风湿关节炎 $[(311.30 \pm 292.45) \text{ mg/L}, P = 0.002]$ 及原发性干燥综合征患者 $[(284.31 \pm 325.30) \text{ mg/L}, P = 0.025]$,血清铁蛋白 $[(510.10 \pm 610.73) \text{ ng/mL}]$ 高于原发性干燥综合征患者 $[(220.33 \pm 164.07) \text{ ng/mL}, P = 0.02]$,略高于类风湿关节炎及系统性红斑狼疮患者,但差异无统计学意义。上述 APR 水平均与外周血 IL-6 水平呈正相关,C 反应蛋白及血清铁蛋白分别仅与疾病活动性评估指标中的一般情况及肺部表现相关,与其他各系统及整体病情活动无关。**结论** 皮炎炎患者 APR 增高水平低于其他常见结缔组织病,与 IL-6 相关,与疾病整体活动性无相关性。

【关键词】 皮炎炎 C 反应蛋白 血清淀粉样蛋白 A 血清铁蛋白 白介素-6 疾病活动度

Levels of Acute-phase-reactants in Patient with Dermatomyositis and Its Correlations with IL-6 and Dermatomyositis Disease Activity YANG Min, LIANG Yan, CAI Ya-fei, LIN Hui, XIE Qi-bing, YIN Geng[△]. *Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: yingeng1975@163.com

【Abstract】 Objective To determine the association between acute-phase-reactants (APR) and interleukin-6 (IL-6) in patient with dermatomyositis (DM). **Methods** The levels of C-reactive protein (CRP), serum amyloid A protein (SAA) and serum ferritin (SF) in peripheral blood of 31 adult DM patients were determined by chemiluminescence immunoassay, and compared with those of 23 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 22 patients with rheumatoid arthritis (RA), and 18 patients with Sjögren syndrome (SS). The correlations between the levels of those APR and IL-6 were examined. We also measured dermatomyositis disease activity using myositis disease activity assessment tool (MDAAT), and examined its association with APR levels. **Results** DM patients had significantly lower level of CRP $[(17.08 \pm 17.18) \text{ mg/L}]$ than those patients with RA $[(85.95 \pm 60.62) \text{ mg/L}, P < 0.0001]$, SLE $[(51.34 \pm 52.98) \text{ mg/L}, P = 0.006]$ and SS $[(47.00 \pm 47.24) \text{ mg/L}, P = 0.018]$. DM patients had significantly lower level of SAA $[(92.04 \pm 98.93) \text{ mg/L}]$ than those patients with RA $[(311.30 \pm 292.45) \text{ mg/L}, P = 0.002]$ and SS $[(284.31 \pm 325.30) \text{ mg/L}, P = 0.025]$. DM patients had significantly higher level of SF $[(510.10 \pm 610.73) \text{ ng/mL}]$ than those patients with SS $[(220.33 \pm 164.07) \text{ ng/mL}, P = 0.02]$, as well as those with RA and SLE albeit without statistical significance. All of the three APRs were positive correlated with IL-6 level. No significant associations between APR and systemic or global disease activities were found, although CRP was associated with constitutional disease activity and SF was associated with pulmonary disease activity. **Conclusion** DM patients have lower levels of elevated APR than the other three common connective tissue diseases, which is associated with IL-6 but not with global disease activity.

【Key words】 Dermatomyositis C-reactive protein Serum amyloid A protein Serum ferritin Interleukin-6 Disease activity

* 国家自然科学基金(No. 81172869 及 No. 30901339)、四川省应用基础项目(No. 2010JY0011)和四川省科技攻关项目(No. 2009SZ0173)资助

[△] 通讯作者, E-mail: yingeng1975@163.com

皮炎炎(dermatomyositis, DM)是特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)临床常见的亚型之一,主要侵犯骨骼肌、皮肤及其他内脏器官,尤其是肺部^[1,2],其发病机制通常认为是源于异

常免疫反应的非化脓性炎性过程。急性时相反应物(acute-phase-reactants,APR)指组织损伤后,单核细胞、巨噬细胞等活化,释放细胞因子,诱导肝脏合成蛋白,以 C 反应蛋白(C-reactive protein ,CRP)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA)及血清铁蛋白(serum ferritin,SF)为主要代表。本实验检测了皮炎炎患者外周血 APR 水平,并与其他 3 种常见风湿性疾病:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)及原发性干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)患者相比较,并分析其与外周血白介素-6(IL-6)水平、病情活动度的相关性,探讨其发生机制及在皮炎炎病情评估中的意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

皮炎炎组:选取 2012 年 1~6 月四川大学华西医院风湿免疫科收治的初诊 DM 患者 31 例,其中男性 11 例,女性 20 例,年龄 31~71 岁,平均(50±11)岁。病程1~24 月,平均(6.6±6.9)月。全部患者均符合 Bohan/Peter 诊断标准^[3,4]。所有患者均排除合并其他结缔组织病。

对照组:选取同期住院诊治的初诊其他结缔组织病患者 63 例。其中 SLE 患者(SLE 组)23 例,其中男性 2 例,女性 21 例,年龄 22~72 岁,平均(41±16)岁。诊断符合 1997 年 ACR 分类标准^[5]。RA 患者(RA 组)22 例,其中男性 8 例,女性 14 例,年龄 25~73 岁,平均(52±14)岁。诊断符合 1987 年 ACR 分类标准或 2009 年 ACR/EULAR 分类标准^[6]。SS 患者(SS 组)18 例,其中男性 1 例,女性 17 例,年龄 26~71 岁,平均(44±14)岁。诊断符合 2002 年干燥综合征国际分类(诊断)标准^[7]。上述患者均排除合并其他结缔组织病。

本研究程序符合伦理委员会所制定的伦理学标准,已获得四川大学华西医院伦理委员会批准,本研究所有参与者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

研究对象隔夜空腹 8 h 以上,于次日晨采空腹静脉血 3 mL 入肝素抗凝管。使用 ROCHE Modular Analytics E170 型自动电化学发光分析仪,采用化学发光法检测研究对象外周血 CRP、SAA、SF 及 IL-6 水平。将 DM 患者外周血 CRP、SAA 及 SF 和其它 3 种常见结缔组织病患者进行比较,并分析其与外周血 IL-6 相关性。应用肌炎活动性评价工具(myositis disease activity assessment tool, MDAAT)分别对所有 DM 患者 8 个项目采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行评估,包括一般情况、皮肤黏膜、骨骼关节、胃肠道、肺、心脏、肌肉及疾病总活动度评估^[8]。分析 DM 患者外周血 CRP、SAA 及 SF 与病情活动度的相关性。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于计量资料,两组样本比较使用单样本 K-S 拟合优度检验判断数据是否为正态分布,如为正态分布使用 *t* 检验;如为非正态分布使用 Mann-Wittney *U* 检验。多组样本使用 Kruskal-Wallis 检验进行多重比较。相关性用 Spearman 等级相关统计分析,均为双侧检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APR 在 DM 及其他结缔组织病患者外周血中的浓度

见表 1。DM 组 CRP 为(17.08±17.18) mg/L,均低于其他 3 种结缔组织病患者(*P*<0.018)。DM 组 SAA 为(92.04±98.93) mg/L,低于 RA 及 SS 患者(*P*<0.025),但与 SLE 组差异无统计学意义。

DM 组 SF 为(510.10±610.73) ng/mL,高于 SS 组(*P*=0.02),但与 RA 组及 SLE 组比较,差异无统计学意义。

2.2 DM 患者外周血 APR 与 IL-6 水平相关性

DM 患者 CRP(*r*=0.603, *P*<0.000 1)、SAA(*r*=0.478, *P*=0.033)及 SF(*r*=0.482, *P*=0.006)

表 1 各组患者急性时相反应物(APR)表达
Table 1 Acute-phase-reactants (APR) in patients with DM, RA, SLE and SS

Variables	DM group (n=31)	RA group (n=22)	SLE group (n=23)	SS group (n=18)
CRP (mg/L)	17.08±17.18	85.95±60.62*	51.34±52.98*	47.00±47.24*
SAA (mg/L)	92.04±98.93	311.30±292.45*	149.90±172.22	284.31±325.30*
SF (ng/mL)	510.10±610.73	395.74±406.29	341.56±336.46	220.33±164.07*

* *P*<0.05, vs. DM group. DM: Dermatomyositis; SLE: Systemic lupus erythematosus; RA: Rheumatoid arthritis; SS: Sjögren syndrome; CRP: C-reactive protein; SAA: Serum amyloid A protein; SF: Serum ferritin

均与外周血 IL-6 水平呈正相关。

2.3 DM 患者 ARP 与 DM 疾病活动度相关性

见表 2。仅 CRP 与一般情况相关($r=0.381$,

$P=0.038$),SF 与肺脏疾病活动相关($r=0.340$,
 $P=0.048$)相关,除此以外,各 APR 与各项疾病活
动度评价指标无相关性。

表 2 皮肤炎患者 APR 与疾病活动度的相关性
Table 2 The relationship between APR and disease activity in DM patients

Disease activity	CRP		SAA		SF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Constititutional	0.381	0.038	0.198	0.286	−0.199	0.496
Cutaneous	0.140	0.462	0.268	0.144	−0.156	0.594
Skeletal	0.123	0.517	0.153	0.410	0.136	0.643
Gastrointestinal	0.096	0.615	0.046	0.808	0.321	0.263
Pulmonary	0.042	0.827	0.156	0.403	0.340	0.048
Cardiovascular	−0.002	0.991	−0.122	0.514	−0.263	0.364
Muscle	−0.206	0.275	−0.085	0.648	0.231	0.426
Global	−0.064	0.735	0.143	0.442	−0.229	0.431

3 讨论

APR 是在组织的损伤过程中,由活化的单核细胞、巨噬细胞等释放细胞因子,诱导肝脏合成的蛋白,主要以 CRP、SAA 及 SF 为代表^[9]。部分结缔组织病 APR 水平与病情活动密切相关,如 CRP 在 RA 活动期增高^[10],SF 在成人 Still’s 病显著增高^[11],而关于 DM 患者 APR 表达水平及与疾病活动度相关性的研究报道极少。

CRP 是最早被发现的经典 APR,在炎症反应早期出现;与 CRP 相仿,SAA 亦出现在炎症早期阶段,且更早于 CRP;而 SF 是一种中等程度的 APR。本研究发现 DM 患者 CRP 及 SAA 增高水平低于 RA、SLE 及 SS。DM 主要是补体介导的血管炎^[12],具体免疫机制如何参与其中尚不明确。但炎症反应程度轻重并非总与临床表现的轻重呈正相关却是常见现象。本研究结果也提示 APR 与 DM 多数疾病活动性评估指标无关。临床实践中我们发现部分 DM 患者炎症减退后仍可出现临床表现加重^[13],部分患者糖皮质激素抗炎治疗效果欠佳,故可以推测 DM 患者部分组织损伤或系统受累可能与炎症反应无关^[14],这可能是 APR 与 DM 疾病活动度相关性差的原因。本研究发现 SF 在 DM 患者的表达高于 RA、SLE 及 SS,其水平也与 IL-6 相关,原因可能与 CRP、SSA 相似,即增高的 IL-6 促进了 SF 合成。既往研究证实增高的 SF 可作为炎性肌病急性/亚急性间质性肺炎的预测因子^[15,16],本研究结果也显示 DM 肺部疾病活动度与 SF 相关。

IL-6 是一种调节免疫反应的低分子量的糖蛋白,由 T 细胞、B 细胞、单核细胞、纤维母细胞、血管

内皮细胞等正常或转化细胞产生,对人体内的免疫反应具有重要的调控功能。本研究通过分析 IL-6 与 CRP、SAA 及 SF 的相关性,探讨 IL-6 在 APR 产生中的作用。结果显示 APR 与 IL-6 相关,与既往研究一致^[17],即 APR 主要是在以 IL-6 为主的细胞因子刺激下合成。除导致 APR 合成增加外,IL-6 还会导致单核细胞及巨噬细胞直接进入病灶处引起炎症反应,在 RA 患者外周血和滑液中均可检测到高水平 IL-6^[18]。Tocilizumab 作为 IL-6 的靶向阻断制剂已用于治疗 RA^[19]。本研究显示虽然 DM 患者 APR 增高与 IL-6 相关,但 CRP 及 SAA 水平均低于 RA 患者,且与疾病活动性相关性小,故通过抑制 IL-6 是否有效治疗 DM 有待进一步研究。

2005 年国际肌炎预后评估协作组提出的 MDAAT 作为评估 DM 临床疾病活动工具,通过 VAS 对 DM 患者 8 个项目进行评估^[8]。实践证实 MDAAT 具有较好的信度及区分度,可用于评价疾病活动性及药物疗效^[20]。本研究分析了 APR 与 8 项指标相关性,结果显示 CRP 与一般情况相关,一般情况具体包括 3 方面内容:发热>38℃,体质量下降>5%及疲乏不适。分析原因可能由于 IL-6 一方面促进 CRP 合成,另一方面作为内源性致热原导致体温中枢上调致患者发热。另外,SF 与肺部疾病活动性相关。肺部疾病活动性评估也包括 3 方面内容:不存在间质性肺疾病情况下的呼吸肌无力、活动性可逆性的肺间质疾病以及构音困难。除此以外,CRP、SAA 及 SF 与其他评估疾病活动性的各项目均无相关性,包括特征性皮疹、关节炎及肌肉等。MDAAT 应用较繁琐,不利于日常临床工作中开展。本研究结果显示 APR 虽然测定简单,但不能

准确反映 DM 疾病活动性。

综上所述,在 DM 患者中,以 CRP、SAA 及 SF 为代表的 APR 水平与外周血 IL-6 水平相关,但表达水平低于(CRP、SAA)或高于(SF)RA、SLE 及 SS 患者。虽然 DM 患者 CRP 及 SF 分别与 DM 患者一般情况及肺部疾病活动性相关,但任何一种 APR 都不能准确反映 DM 整体疾病活动性。由于本研究中样本量较少,可能存在偏倚,因此 APR 在 DM 病情评估的应用价值有待更大样本研究进一步证实。

参 考 文 献

1 Schnabel A. Interstitial lung disease in polymyositis/dermatomyositis. *Z Rheumatol*,2013;72(3):220-226.

2 Faith M, Dastmalchi M, Rasmussen E, *et al.* Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*,2002;63(3):297-301.

3 Bohan A, Peter IB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Eng J Med*,1975;292(7):344-347.

4 Bohan A, Peter IB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Eng J Med*,1975;292(7):403-407.

5 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rhuem*,1997;40(9):1725.

6 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria-an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative initiative. *Arthritis Rheum*,2010;69(9):2569-2581.

7 Vatajli C, Bombardiere S, Jonsson R, *et al.* Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rhuem Dis*,2002;61(6):554-558.

8 Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology*,2007;69(21):2008-2019.

9 Kawai T. Inflammatory markers, especially the mechanism of

increased CRP. *Rinsho Byori*,2000;48(8):719-721.

10 Madsen OR. Agreement between the DAS28-CRP assessed with 3 and 4 variables in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents in the daily clinic. *J Rheumatol*,2013;40(4):379-385.

11 Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*,2007;6(7):457-463.

12 Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol*,2011;7(11):664-675.

13 Nyberg P, Wikman AL, Nennesmo I, *et al.* Increased expression of interleukin 1 alpha and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*,2000;27(4):940-948.

14 Firestein GS, Budd RC, Harris ED. 凯利风湿病学. 第 8 版. 栗占国, 唐福林译. 北京:北京大学医学出版社,2011:1441.

15 Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, *et al.* Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology*,2010;49(7):1354-1360.

16 Gono T, Miyake K, Kawaguchi Y, *et al.* Hyperferritinaemia and macrophage activation in a patient with interstitial lung disease with clinically amyopathic DM. *Rheumatology*,2012;51(7):1336-1338.

17 Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, *et al.* Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum*,2009;60(11):3436-3446.

18 Murakami M, Hirano T. The pathological and physiological roles of IL-6 amplifier activation. *Int J Biol Sci*,2012;8(9):1267-1280.

19 Ash A, Emery P. The role of Tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*,2012;12(9):1277-1289.

20 舒晓明, 马 丽, 卢 昕等. 肌炎活动性评价工具在中国多发性肌炎/皮肌炎患者中的应用. *中华医学杂志*,2011;91(19):1328-1330.

(2013-06-26 收稿,2013-07-08 修回)

编辑 汤 洁