

· 论著 · 骨骼肌肉 ·

血清fetuin-A在类风湿性关节炎患者中的变化及其与疾病活动度和亚临床动脉粥样硬化的关系*

刘美子 陈 明 涂 茜*

九江市第一人民医院检验科(江西 九江 332000)

【摘要】目的 探究血清胎盘素-A(FA)在类风湿性关节炎(RA)患者中的变化及其与亚临床动脉粥样硬化(SA)的关系。**方法** 选取38例RA患者和35例健康人群作为研究对象。颈动脉超声测定颈动脉内膜中层厚度(IMT); 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清FA的浓度。**结果** 与健康对照组相比, RA组患者具有更高的高血压占比以及更高水平的C反应蛋白(CRP)浓度, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。且RA患者IMT显著高于对照组($P<0.05$)。RA患者血清FA浓度显著低于健康人群($P<0.0001$), 合并SA的RA患者血清FA浓度显著低于未合并SA的患者($P<0.0001$)。血清FA与DAS28和IMT均呈显著负相关性; FA是SA发生的保护因素。**结论** 血清FA在RA患者中显著下降, 并与疾病活动性及亚临床动脉粥样硬化密切相关, 可能成为RA患者的新的生物标志物。

【关键词】 类风湿性关节炎; 胎盘素-A; 亚临床动脉粥样硬化; 生物标志物

【中图分类号】 R446

【文献标识码】 A

【基金项目】 江西省卫健委科技计划项目(SKJP220201742)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.12.036

Serum Fetuin-A Level in Rheumatoid Arthritis: Relationship with Disease Activity and Subclinical Atherosclerosis*

LIU Mei-zi, CHEN Ming, TU Xi*.

Department of Laboratory, Jiujiang NO.1 People's Hospital, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum fetuin-A (FA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its relationship with subclinical atherosclerosis (SA). **Methods** 38 patients with RA and 35 healthy subjects were selected as study subjects. Carotid ultrasound was used to determine carotid intima-media thickness (IMT). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine serum FA concentration. Serum C-reactive protein (CRP), glucose, total cholesterol, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured by automatic biochemical analyzer. Spearman method was used to analyze the correlations between clinical indicators and FA. **Results** Compared with healthy controls, patients with RA had a higher percentage of hypertension and higher level of CRP, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum FA was significantly lower in RA patients than in healthy subjects ($P<0.0001$) and in RA patients with SA than in those without SA ($P<0.0001$). Serum FA was significantly negatively correlated with both DAS28 and IMT. FA was a protective factor for the development of SA. **Conclusion** Serum FA was significantly decreased in RA patients and closely correlated with disease activity and subclinical atherosclerosis, and may become a new biomarker for RA patients.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Fetuin-A; Subclinical Atherosclerosis; Biomarker

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,在激活关节炎症免疫反应的同时,也诱发了一些全身性的炎症级联反应^[1]。RA患者常伴随着心血管状况的恶化。有研究发现,与普通人群相比,RA使患者因心血管死亡的风险增加约50%,心力衰竭(缺血性或非缺血性)的发生率高达72%。RA心脏受累的典型模式通常是临床心力衰竭发生之前的舒张功能障碍,而心肌灌注受损甚至在无症状的患者中也有报道^[2]。因此,这些患者不太可能表现出心脏疾病的典型症状和体征,更有可能不被诊断。总之,在RA患者中发掘新的心血管风险标志物至关重要。胎盘素-A(fetuin-A, FA)是一种糖蛋白,由两个氨基端胱氨酸结构域和一个较小的羧基端结构域组成。它主要在肝细胞中合成,并分泌到血清中发挥生物学作用。在人类血清中其浓度可高达300~1000μg/mL。血清中FA浓度的降低可能会通过促进心脏纤维化和钙化而限制心

肌功能,进而导致心血管疾病的发生发展^[3]。尽管有大量来自高心血管风险患者和普通人群的数据^[4],但关于FA在RA患者中变化的研究甚少。且其是否可作为RA患者亚临床心血管疾病的生物标志物,目前并不清楚。因此,本研究的目的是探究血清FA是否可以作为RA患者血管纤维化、亚临床动脉硬化和心脏功能的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为2023年2月至2024年2月间于本院就诊的RA患者38例,诊断依据1987年美国风湿病学会制订的RA诊断标准^[5]。另选取35例年龄和性别相匹配的健康人群作为研究的对照组。RA患者的疾病活动由经治的风湿病医生评估,使用28个关节的疾病活动评分(DAS28)评估疾病活动度。RA患者均为非初诊患者,均具有使用缓解疾病的抗风湿药物史,使

【第一作者】刘美子,女,主管技师,主要研究方向:临床检验诊断。E-mail: 1154583938@qq.com

【通讯作者】涂 茜,女,主管技师,主要研究方向:临床检验工作及自身免疫性疾病临床。E-mail: 1432548103@qq.com

用的药物包括甲氨蝶呤、氯喹、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤和皮质类固醇等。

1.2 颈动脉内膜中层厚度(IMT) 颈动脉超声由一名超声医师使用彩色超声机进行,探头频率为5.0至12.0兆赫;IMT使用Vascular research tools 6 DEMO软件测量。纵向颈动脉超声图像显示为两条平行的亮线,被相对较低的回声分开,即“双线型”图像。两条线之间的距离就是IMT,内线是管腔分界线,外线是中外膜分界线。每侧测量3个1cm长的血管段,即:近端颈总动脉、远端颈总动脉和颈动脉窦。每段测量的最大值被用作测量值,注意避免斑块。取上述6个血管段测量值的平均值作为该患者的个体IMT值^[6]。IMT由3名经统一培训的人员测定,组内相关系数为0.85。6个点的IMT中任何一个 $\geq 0.9\text{mm}$ 定义为IMT增厚,动脉斑块形成的定义为局部血管壁增厚并达到以下中的任一条:(1)局部IMT $\geq 1.5\text{mm}$;(2)局限性隆起凸入腔管 $\geq 0.5\text{mm}$;(3)局部IMT增厚超过周边IMT $\geq 50\%$ 。亚临床动脉粥样硬化(subclinical atherosclerosis, SA)定义为存在颈动脉cIMT增厚和(或)存在动脉斑块。

1.3 实验室指标测定 禁食12小时后,收集研究对象的外周静脉血样本,以5000转/分的速度离心10~15分钟,并储存在 -80°C 的冰箱中备用。所有样本在分析前只解冻一次。测定C反应蛋白(CRP)、葡萄糖、总胆固醇、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白(HDL)。血清CRP、葡萄糖、血脂参数采用日立7600全自动生化分析仪进行测定。FA的血清水平通过酶联免疫吸附试验(ELISA)进行定量测定,使用Boster Immunoleader公司购买的ELISA试剂盒(Boster Immunoleader, Fremont, CA, USA)测量FA的浓度。

1.4 统计学方法 采用SPSS软件(IBM SPSS 23.0版)进行统计分析。计量资料(临床、实验室参数)以 $\bar{x} \pm s$ 表示。在单变量分析中,独立样本t检验被用来比较连续变量间的差异,而卡方检验则被用来比较分类变量间的差异。Spearman法用于分析

指标间的相关性。 $P < 0.05$ 被认为是具有统计学意义的。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料比较 与健康对照组相比,RA组患者具有更高的高血压占比以及更高水平的CRP浓度,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。且RA患者IMT显著高于对照组($P < 0.05$)。此外,RA组具有更高的糖尿病发生率和心血管事件发生率,但差异并不具有统计学意义($P > 0.05$)。两组间年龄、男性占比、BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C及GLU间差异并无统计学意义($P > 0.05$)。见表1所示。

2.2 RA患者FA浓度的差异比较 颈动脉彩超结果显示RA患者组有11个患者合并有SA,另27例患者未存在SA。ELISA结果显示RA患者血清FA浓度显著低于健康人群(283.66 ± 67.82 vs 392.18 ± 87.77 , $P < 0.0001$),见图1A。此外,合并SA的RA患者血清FA浓度显著低于未合并SA的患者(318.40 ± 49.55 vs 208.83 ± 42.97 , $P < 0.0001$),见图1B。

2.3 FA与RA疾病及SA相关指标间的相关性 相关性结果显示血清FA与DAS28($r = -0.407$, $P = 0.004$)和IMT($r = -0.562$, $P < 0.001$)均呈显著负相关性,而与年龄、BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C、CRP及GLU间的相关性并不显著($P > 0.05$)。见表2所示。

2.4 多因素Logistic回归分析SA发生的危险因素 将所有变量纳入行多因素Logistic回归分析,结果如表3所示年龄、高血压发生是SA发生的独立危险因素,而FA则是保护因素。

2.5 治疗12周后FA的浓度变化 共计收集到可用的12例患者治疗前与治疗12周后的血清样本,测定FA水平,结果显示治疗12周后的血清样本中FA水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但分析亚组发现,合并SA的患者治疗12周后FA水平变化不显著($P > 0.05$),而未合并SA的患者治疗12周后FA水平有所升高($P < 0.05$)。

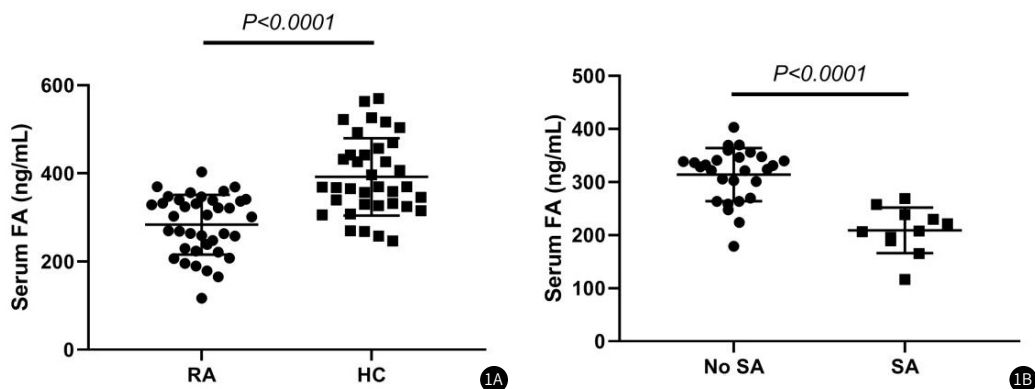


图1 图1A: RA患者FA的浓度变化; 图1B: 合并SA与未合并SA的RA患者FA的浓度比较。

表1 两组研究对象的一般资料比较

参数	RA组(38)	对照组(35)	P值
年龄(岁)	58.6±11.5	57.3±9.2	0.798
男性占比(%)	23.1	16.5	0.285
病程(月)	48.25±29.13	/	/
BMI(kg/m ²)	25.9±4.8	25.5±4.3	0.893
吸烟(%)	23.5	19.8	0.685
高血压(%)	46.5	0.0	<0.001
糖尿病(%)	9.3	0.0	0.072
心血管事件(%)	9.6	0.0	0.058
DAS28	2.82±1.33	/	/
TG(mg/dL)	206.8±45.3	214.3±38.9	0.209
TC(mg/dL)	114.3±23.6	99.7±31.1	0.155
HDL-C(mg/dL)	55.6±13.1	53.2±11.7	0.692
LDL-C(mg/dL)	127.6±38.8	123.3±27.6	0.095
IMT(mm)	0.80±0.20	0.69±0.12	0.005
CRP(mg/L)	11.5±9.2	2.2±1.3	<0.001
GLU(mg/dL)	101.8±19.5	99.52±18.6	0.239

表2 血清FA与RA疾病及SA相关指标间的相关性

指标	r	P
年龄	-0.208	0.165
BMI	-0.202	0.177
DAS28	-0.407	0.004
TG	-0.126	0.412
TC	-0.135	0.392
HDL-C	0.130	0.396
LDL-C	-0.235	0.092
IMT	-0.562	<0.001
CRP	-0.128	0.403
GLU	-0.047	0.756

表3 SA发生的独立危险因素分析

变量	OR	95%CI	P值
年龄	1.092	1.015~1.169	0.014
高血压	1.008	1.003~1.013	0.022
FA	0.863	0.511~0.939	<0.0001

3 讨论

RA复杂的发病机制和不同的临床症状，给该病的诊断和监测带来了巨大的挑战。RA与全身慢性并发症的风险增加有关，如糖尿病、肥胖、高血压和代谢综合征等^[7]。RA患者的心血管疾病发病率亦处于较高水平。研究表明，全身性炎症可对RA患者心血管疾病负担产生重要贡献^[8]。由于心血管疾病，RA患者的死亡率显著增加。流行病学数据显示RA患者的心肌

梗死风险增加2至3倍，心力衰竭和猝死的风险增加2倍，中风的风险增加1.7倍^[9]。在健康人群中，已经证实全身性炎症因子可独立预测心血管事件和死亡率。高分辨率B超声检查对IMT的评估已被批准用于评估亚临床动脉硬化。它被认为是高危患者亚临床阶段普遍动脉粥样硬化和冠心病的良好指标^[10]。IMT相当于血管内膜和中层(内皮层、结缔组织和平滑肌)的宽度，这也是脂质沉积和斑块形成的部位。IMT的增加反映了由于动脉硬化或平滑肌肥大导致的慢性血管增厚。最近的一些研究报道，与对照组相比，RA患者的IMT显著增加，包括长期患病和新诊断的患者^[11]。本研究中也发现了RA患者IMT相较健康人群显著升高。这些结果都表明超声评估颈总动脉粥样硬化对于动脉粥样硬化进展的人群研究和临床试验都是一种可行、可靠、有效和经济的方法。但在实际临床工作中，由于患者的认知等问题，很难实现全面的IMT监测，造成亚临床动脉粥样硬化的进展^[12]，因此发掘新的血液学生物标志物非常重要。

FA是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的一个成员，是胰岛素受体酪氨酸激酶的内源性抑制剂，在动脉粥样硬化中的作用尚未确定^[13]。最近，一项横断面研究表明，较低的FA水平与2型糖尿病患者的大血管并发症有关，与周围血管疾病和正常肾功能患者的动脉粥样硬化严重程度有关^[14]。一些研究报告较低的FA血清水平与终末期肾病患者的死亡率和心血管事件有关^[15]，存在颈动脉斑块的糖尿病患者的FA水平较低，但其在高亚临床动脉粥样硬化并发症的RA患者中的变化如何，并不清楚。本研究表明RA患者血清FA显著下降，并与疾病活动度评分DAS28和IMT均呈显著相关性，但其中的机理有待于进一步研究。抗炎治疗12周后RA患者的FA有所升高。但分析亚组发现，合并SA的患者治疗12周后FA水平变化不显著，而未合并SA的患者治疗12周后FA水平有所升高。这也提示FA水平与炎症水平和亚临床动脉粥样硬化均存在关联，但抗炎治疗方案对合并亚临床动脉粥样硬化患者的FA影响不大，提示合并亚临床动脉粥样硬化患者的FA下降主要是因为血管硬化因素导致，与炎症水平关系较弱。的确，外周血中FA的浓度已被证明可以预测血管钙化斑块、炎症、全因和心血管疾病死亡的风险。因此，大量的证据表明，FA对贫血患者的心血管死亡有保护作用，可能是通过调节血管钙化来实现的，而血管钙化通常反映了动脉粥样硬化的存在^[16]。而有些报道结果则相矛盾，如在糖尿病肾病患者中，FA水平与冠状动脉钙化呈正相关。在颈动脉或股动脉粥样硬化患者中，血清中FA水平明显高于健康对照，并且与疾病的严重程度相关^[17]。在本研究中，我们发现在RA未合并已知心血管疾病的受试者中，血清FA与IMT(亚临床动脉粥样硬化的早期标志物)有关。且这种相关性在统计学上独立于经典的心血管风险因素。因此，我们推测FA可能在动脉粥样硬化的发病机制中发挥不同的和多功能的作用。它甚至在动脉粥样硬化疾病的开始阶段也可能扮演重要角色，并且在RA的早期阶段可能对动脉粥样硬化的进展有保护作用。这些结果表明，在不同的情况下，FA和动脉粥样硬化过程之间存在复杂的关系。

(下转第 169 页)

果。两者相辅相成，共同促进了患者睡眠质量的提升^[15-16]。此外，本研究还强调了症状管理在康复过程中的重要性。通过定期评估患者的症状和需求，制定个性化的治疗方案，确保了治疗的针对性和有效性。这不仅提高了患者的治疗效果，还增强了其对治疗的信心和依从性。

综上所述，症状管理引导下火龙罐联合耳穴压豆疗法对急性脑梗死后恢复期患者的肢体功能和睡眠具有显著改善效果。该联合疗法不仅丰富了中医康复护理的内涵，还为临床提供了更为有效的治疗手段。未来，我们将继续探索和优化该疗法的应用，以期为患者带来更大的康复益处。同时，也期待更多同道关注并参与到中医康复护理的研究与实践中来，共同推动中医康复事业的发展。

参考文献

- [1] 杜善淑. 火龙罐综合灸疗法在卒中患者康复期中的护理效果[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(23): 30-31.
- [2] 王玲. 耳部刮痧配合耳穴压豆改善失眠的效果观察[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 61-63.
- [3] 周丽蓉, 赵德福, 赵鹏艳. 火龙罐综合灸在颈肩腰腿痛的临床研究[C]//2022护理写作与投稿科研论文研修 班暨现代医学与护理研究进展学术交流会. 重庆, 2022.
- [4] 杨闽华, 黄冬红, 毛强. 火龙罐综合灸对寒湿痹阻型腰腿痛患者的疗效分析[J]. 中国现代医生, 2022, 60(17): 175-177.

- [5] 熊春红, 彭静, 李艳丽, 等. 火龙罐联合穴位贴敷治疗阳虚型失眠的临床效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(16): 170-173.
- [6] 高黎, 蒋文慧, 唐红霞, 等. 耳穴压豆联合艾灸疗法防治恶性肿瘤化疗患者消化道副反应的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(21): 143-146.
- [7] 王淑秀, 于天凤, 刘杰. 辨证取穴耳穴压豆在变应性鼻炎中的应用[J]. 石河子科技, 2023(5): 76-78.
- [8] 冷霞, 魏淑琴, 李倩倩, 等. 耳穴压豆联合心理干预对直肠癌化疗相关性恶心呕吐的干预效果[J]. 光明中医, 2023, 38(18): 3599-3602.
- [9] 陈静, 黄彩云, 黄丽雯, 等. 耳穴压豆在腰椎融合内固定术后患者中的应用效果[J]. 广西中医药大学学报, 2023, 26(5): 47-48.
- [10] 李香玉, 金日峰, 张晓磊. 延续护理在55例脑卒中患者康复期中的应用效果观察[J]. 延边大学医学学报, 2016, 39(3): 226-227.
- [11] 丁文华. 舒适护理干预在老年脑卒中患者康复期中的应用价值分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(5): 177-179.
- [12] 魏佳佳. 针对性特殊护理干预在老年脑卒中患者康复期中的应用观察[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(19): 170.
- [13] 林晓乐, 刘爱国. 多学科协作模式联合全程优质护理 在脑梗死恢复期偏瘫患者中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(34): 173-177.
- [14] 吴晓霞. 针灸联合中药封包护理对脑梗死恢复期患者康复效果的影响[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(24): 104-106.
- [15] 任锐锐. 强化康复护理对脑梗死偏瘫患者运动功能及生活质量的影响[J]. 名臣, 2023(14): 108-110.
- [16] 钟铃. 火龙罐综合灸治疗痰瘀痹阻型脑梗死恢复期的临床研究[D]. 广西中医药大学, 2023.

(收稿日期: 2025-02-05)

(校对编辑：赵望淇)

(上接第 114 页)

本研究尚存在一些局限性。比如,由于患者人数较少,纳入患者为单中心,且纳入标准严格,所得到的结论并不能代表所有RA患者。总之,本研究初步证明,RA患者的血清中的FA与亚临床动脉粥样硬化密切相关。需要进行更大规模的前瞻性研究,以探索FA参与RA患者的亚临床动脉粥样硬化的具体机制。

参考文献

- [1] 卢昊宇, 张晓琴, 车宏伟, 等. MRI联合血清CTHRC1、sPD-1在类风湿关节炎早期中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(11): 159-161.
- [2] Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 361-379.
- [3] Jirak P, Stechemesser L, Moré E, et al. Clinical implications of fetuin-A[J]. Adv Clin Chem, 2019, 89: 79-130.
- [4] Singh M, Sharma PK, Garg VK, et al. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(12): 1703-1708.
- [5] 田新平, 李梦涛, 曾小峰. 我国类风湿关节炎诊治现状与挑战: 来自中国类风湿关节炎2019年年度报告[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 593-598.
- [6] 陈南耀, 余丹. H型高血压伴急性脑梗死患者血清指标与颈动脉内膜中层厚度变化的关系研究[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(2): 119-121.
- [7] 肖鉴峰. 类风湿关节炎患者免疫球蛋白和CCP抗体水平与其疾病活动度的关系[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(10): 76-77, 80.
- [8] Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?[J]. Nat Rev Rheumatol. 2015. 11(7): 390-400.

- [9] Meyer PW, Anderson R, Ker JA, et al. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2018, 29(5): 317-321.
- [10] 卢燕. 检查颈动脉IMT及斑块应用彩色多普勒超声及与缺血性脑卒中的相关性分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(5): 23-24, 44.
- [11] Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of Literature Studies[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5): 916-930.
- [12] 刘金霞, 项洁, 卜瑞芳, 等. 2型糖尿病患者血清25-羟维生素D浓度与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2): 115-119.
- [13] Pan X, Wen SW, Bestman PL, et al. Fetuin-A in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229776.
- [14] Emoto M, Mori K, Lee E, et al. Fetuin-A and atherosclerotic calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2010, 59(6): 873-878.
- [15] Mann A, Makkar V, Mann S, et al. Fetuin-A and vascular calcification in Indian end-stage renal disease population[J]. *Indian J Nephrol*, 2016, 26(1): 33-38.
- [16] Makulska I, Szczepańska M, Drod D, et al. The importance of fetuin-A in vascular calcification in children with chronic kidney disease[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(4): 499-505.
- [17] Xie WM, Ran LS, Jiang J, et al. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*. 2019. 49(5): e13091.

(收稿日期: 2024-05-09)

(校对编辑：韩敏求)