

## · 论 著 ·

# 抗氧化能力在类风湿性关节炎患者中的临床意义及与疾病活动的关系

刘延青<sup>1</sup>, 李志豪<sup>1</sup>, 宋佳<sup>2</sup>, 孙淑艳<sup>1△</sup>

(1. 河北燕达陆道培医院, 河北廊坊 065201; 2. 吉林大学第一医院, 长春 130021)

**摘要:**目的 探讨抗氧化能力在类风湿性关节炎(RA)发病机制及疾病进展中的作用。方法 选取 RA 患者 91 例作为病例组, 根据 RA 疾病活动性评分(DAS 28)将病例组分为低活动组和中高活动组, 健康体检者 70 例作为健康对照组, 并记录相关临床及实验室指标。检测血清总抗氧化状态(TAS)和超氧化物歧化酶(SOD)水平, 并分析其与 RA 各项临床及实验室指标的相关性。应用 SPSS 17.0 进行统计学分析。结果 RA 组中高活动组 TAS、SOD 水平显著低于低活动组及健康对照组, 低活动组 TAS、SOD 水平显著低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。RA 患者血清 TAS、SOD 水平与类风湿因子(RF)、压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC)、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、DAS 28 呈负相关( $P < 0.05$ )。结论 氧化应激参与 RA 的致病过程, 血清抗氧化标志物 SOD 和 TAS 水平与疾病活动性相关可用于 RA 辅助诊断和疗效观察。

**关键词:**类风湿关节炎; 抗氧化能力; 氧化应激; 超氧化物歧化酶; 总抗氧化能力

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.025

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2016)24-3451-03

## Clinical significance of antioxidant capacity in rheumatoid arthritis and its relation with disease activity

LIU Yanqing<sup>1</sup>, LI Zhihao<sup>1</sup>, SONG Jia<sup>2</sup>, SUN Shuyan<sup>1△</sup>

(1. Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Langfang, Hebei 065201 China; 2. First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021 China)

**Abstract: Objective** To explore the role of antioxidant capacity in the pathogenesis of rheumatoid arthritis(RA) and disease progression. **Methods** Ninety-one patients with RA were chosen as the patients group and divided into the high activity group and low activity group according to the RA disease acitivity score(DAS 28). And 70 individuals undergoing the healthy physical examination served as the healthy control group. The related clinical and laboratory indicators were recorded. The serum total antioxidant status(TAS) and superoxide dismutase(SOD) levels were detected. Their correlation with various clinical and laboratory indicators was analyzed. The statistical analysis was performed by applying the SPSS 17.0 software. **Results** The levels of serum TAS and SOD in the high activity group of RA group were significantly lower than those in the low activity group and healthy control group; which in the low activity group were remarkably lower than those in the healthy control group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The levels of serum TAS and SOD in RA patients were negatively correlated with RF, TJC, SJC, CRP, ESR, DAS 28 score ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Oxidative stress is involved in the pathogenic process of RA. The levels of serum antioxidant markers TAS and SOD are correlated with RA disease activity and can be used for the auxiliary diagnosis and clinical curative effect observation of RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis; antioxidant capacity; oxidative stress; superoxide dismutase activity; total antioxidant capacity

类风湿性关节炎(RA)是以对称性、周围性、多关节炎为主要表现, 具有慢性、进行性、侵袭性的特点, 并可伴有全身多系统损害的一种自身免疫性疾病。其病因和发病机制尚不明确, 近年来国内外大量基础和临床研究表明氧化应激参与了 RA 的发生、发展过程, 氧化应激和疾病之间有一个显著的关系, 其在 RA 发病机制中的关键地位已获得共识<sup>[1]</sup>。

氧化应激是由于氧自由基的清除能力降低导致活性氧(ROS)在体内或细胞内堆积而引起的氧化损伤过程。正常生理状态下, 体内 ROS 不断产生的同时被抗氧化防御系统清除, 机体氧化-抗氧化作用在一定范围内达到动态平衡, 使 ROS 浓度保持极低水平, 维持机体的自稳态。某些病理情况下, 体内抗氧化能力下降, 氧化能力大大超过抗氧化能力而发生氧化应激。过多的 ROS 可以造成组织损伤和疾病发生<sup>[2]</sup>。机体的抗氧化防御机制包括两大系统: 第 1 种为清除各种活性氧和自由基的酶性抗氧化系统, 其中包括超氧化物歧化酶(SOD); 第 2 种为提供还原能量的各种脂溶性和水溶性化合物, 即非酶性抗

氧化剂。血清中的总抗氧化状态(TAS)指抗氧化系统内抗氧化剂清除自由基产生抗氧化作用的能力, 体内的抗氧化剂水平可应用 TAS 评估。抗氧化能力体系可以清除体内产生的各种活性氧, 以阻止 ROS 诱导的氧化应激产生<sup>[3]</sup>。TAS 下降可用于早期预警诊断炎症<sup>[4]</sup>。SOD 为自由基清除剂, 广泛存在于生物体的各种组织中, 常用于继发性自由基过氧化损伤及其自由基清除药物治疗效果的监测, 以指导临床制订相应的治疗方案。TAS 和 SOD 能较全面反映机体整体抗氧化能力状况, 文献[5-7]曾报道 RA 患者的疾病活动和氧化应激存在相关性。本研究对 RA 患者的抗氧化能力状况进行较全面评估, 分析 TAS 和 SOD 浓度与 RA 疾病活动性指标的相关性, 探讨血清抗氧化能力在 RA 中的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2013 年 3 月至 2014 年 12 月在吉林大学第一医院风湿免疫科收治并且临床资料完整的 RA 患者 91 例作为病例组, 并根据风湿性关节炎活动度评分(DAS 28)分

组:DAS 28≤3.2 分为低疾病活动组,简称低活动组,38例;DAS 28>3.2 分为中高疾病活动组,简称中高活动组,53例。RA 患者的诊断均符合 1987 年和 2010 年美国风湿病学会 RA 诊断标准和评分系统<sup>[8-9]</sup>。RA 患者的疾病活动评分 DAS 28 计算采用 PREVOO 的方法<sup>[10]</sup>,根据 28 个关节的压痛关节数(TJC)和肿胀关节数(SJC)及血清 C-反应蛋白(CRP)浓度,利用 DAS 28 计算软件获得。收集同期来自于吉林大学第一医院体检中心健康体检者 70 例作为健康对照组。

## 1.2 方法

**1.2.1** 采集病例组及健康对照组的临床及实验室核心指标如疾病持续时间、晨僵时间、TJC、SJC、DAS 28 及白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)、红细胞沉降率(ESR)、CRP、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-CCP)、体质量指数(BMI)。

**1.2.2** TAS、SOD 等生化指标测定 研究对象于清晨空腹,用真空采血管采集静脉血 4 mL,室温放置 15 min 后,离心分离血清,-80 ℃保存备用。采用日立 7600-210 全自动生化分析仪进行测定 TAS、SOD 等代谢指标。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行数据资料分析。计量资料进行正态分布检验,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,采用独立样本 t 检验。非

正态分布变量,以中位数和四分位数表示  $P_{50}$ ( $P_{25}, P_{75}$ ),并采用 Mann-Whitney 非参数检验进行统计学分析。分类变量以绝对数和百分比表示,采用非配对  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率检验进行统计学分析。对各资料相关分析采用 Pearson 相关分析检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义,所有的检验均为双侧。

## 2 结 果

**2.1 研究对象的临床资料** RA 组与健康对照组在性别、年龄、吸烟史、BMI 等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。RA 组疾病持续时间范围为 3 个月至 25 年,其中血清 RF 阳性率为 81.3%,Anti-CCP 阳性率为 83.5%;健康对照组中 RF、Anti-CCP 的阳性率分别为 4.3% 和 1.4%。

**2.2 RA 低活动组、中高活动组及健康对照组 TAS、SOD 测定结果及与相关指标比较** RA 中高活动组 TAS、SOD 水平显著低于低活动组及健康对照组,WBC、PLT、ESR、CRP、RF、Anti-CCP 水平显著高于低活动组及健康对照组,晨僵时间、TJC、SJC、DAS 28 显著高于低活动组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。低活动组 TAS、SOD 水平显著低于健康对照组,WBC、PLT、ESR、CRP、RF、Anti-CCP 水平显著高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 RA 低活动组、中高活动组及健康对照组各项指标比较

变量	健康对照组( $n=70$ )	低活动组( $n=38$ )	中高活动组( $n=53$ )
性别(男:女)	16:54	9:29	12:41
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	50.40±12.26	49.05±12.07	51.37±12.41
WBC( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	4.31±1.91	6.57±2.13*	7.91±3.35**
RBC( $\times 10^{12}/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	4.35±0.39	4.32±0.37	4.12±0.48**
PLT( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	201.12±69.45	240.15±71.77*	285.79±101**
持续时间(年, $\bar{x} \pm s$ )	—	4.11±5.16	4.77±6.19
晨僵时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	—	71.42±31.19	117.30±42.14**
TJC 个数( $n$ , $\bar{x} \pm s$ )	—	0.16±0.37	2.68±2.65**
SJC 个数( $n$ , $\bar{x} \pm s$ )	—	2.66±1.14	8.75±3.49**
DAS 28(分, $\bar{x} \pm s$ )	—	2.68±0.38	4.46±0.81**
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )	4.11±2.37	26.10±21.45*	61.33±33.37**
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.09±1.21	3.94±5.84*	25.97±24.54**
RF(IU/mL, $\bar{x} \pm s$ )	7.52±12.41	93.54±179.75*	366.77±738**
anti-CCP[U/mL, $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ ]	25(25,25)	361(25,1 167)*	1 242(370,2 277)**
TAS(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.53±0.26	1.35±1.36*	0.87±0.26**
SOD(U/mL, $\bar{x} \pm s$ )	156.77±23.06	115.1±19.98*	80.90±24.55**

注:与健康对照组比较, $P<0.05$ ;与健康对照组及与低活动组比较,\*\*  $P<0.05$ ;—表示无数据。

表 2 RA 患者 TAS、SOD 与 RA 各项指标的相关性

变量	TSA 相关系数( $r$ )	P	SOD 相关系数( $r$ )	P
WBC	-0.197	0.062	-0.067	0.525
RBC	0.081	0.444	0.372	0.000
PLT	-0.228	0.029	-0.132	0.212
anti-CCP	-0.108	0.307	-0.179	0.090
RF	-0.217	0.038	-0.332	0.000
TJC	-0.572	0.000	-0.607	0.000
SJC	-0.419	0.000	-0.376	0.000
ESR	-0.421	0.000	-0.492	0.000
CRP	-0.500	0.000	-0.586	0.000
DAS 28	-0.588	0.000	-0.688	0.000

**2.3 RA 患者血清 TAS、SOD 水平与各疾病活动性指标的相关性分析** 直线回归分析显示(表 2)。RA 患者血清 TAS 水平与 RF、TJC、SJC、CRP、ESR、DAS 28 呈负相关( $P<0.05$ ),其中 TAS 水平与 DAS 28、TJC 相关系数最高,分别为 -0.588、-0.572。RA 患者血清 SOD 水平与 RF、TJC、SJC、CRP、ESR、DAS 28 呈负相关( $P<0.05$ ),与 WBC、anti-CCP 无显著相关性( $P>0.05$ )。其中 SOD 水平与 DAS 28、TJC 相关系数最高,分别为 -0.677、-0.607。

## 3 讨 论

RA 是一种慢性炎症性疾病,在国外的患病率为 0.3%~1.5%,在我国的患病率为 0.2%~0.4%。RA 的特点是不可逆转的关节损伤,并可伴有骨和软骨的破坏。研究表明,氧化应激在 RA 疾病进展中扮演着重要的角色<sup>[11-12]</sup>。RA 患者处于氧化应激的状态,与机体抗氧化能力下降,自由基的产生与

积累密切相关。SOD、TAS 可清除人体内过多的有害氧自由基,对机体具有保护作用。一部分研究显示,RA 患者血清 SOD 活性增加,有研究显示其水平降低,或 RA 患者与健康受试者比较有类似的 SOD 活性水平。可能由于在 RA 急性活动性初期,当机体产生的 ROS 大幅度激增时,机体会很快引起氧化应激,并影响到蛋白质表达等调节应答机制。在机体的代偿应激下,机体会诱导性地增强抗氧化能力,可能会出现一过性地 SOD 水平升高的现象。但随之出现的高浓度 ROS 对 SOD 的大量消耗,以及机体的失代偿,SOD 的生物合成功能很快落回到低水平,并与较高浓度的 ROS 水平保持新的动态平衡。本研究结果显示,RA 组 TAS、SOD 水平显著低于健康对照组 ( $P < 0.05$ )。认为血清 SOD、TAS 水平降低可能与抗氧化过程出现还原性物质或 SOD 消耗过多或因机体损伤而合成减少有关,机体失代偿。提示机体氧化应激参与 RA 的致病过程,血清抗氧化标志物 SOD 和 TAS 可用于辅助性诊断 RA。此外,中高活动组 TAS 和 SOD 水平显著低于低活动组 ( $P < 0.05$ )。这说明,在 RA 发展过程中,机体抗氧化能力下降可能是疾病进展的原因之一。

治疗中 DMARDs、Cox-2 药物的疗效和不良反应个体差异大,所以需要临床医生准确评估 RA 疾病活动性,以进一步调整、完善治疗方案。RA 疾病活动性的评估因影像学评测的敏感性差、非经济性及非易得性,目前临床工作中广泛采用的评价手段主要为实验室提供的相关指标与临床指标相结合来评价 RA 疾病活动性。CRP 和 ESR 是临幊上最常用于评价 RA 疾病活动性的两个经典的炎症活动性指标。有研究显示在 RA 中,CRP 常有明显上升<sup>[13]</sup>。ESR 与 CRP 具有相同的临床意义,CRP、ESR 显著升高提示疾病进入活动期,ESR、CRP 等指标因检测快捷方便,是临幊最常用的评价病情活动的炎症指标,但 CRP、ESR 都不是评价 RA 疾病活动性最具特异性的指标<sup>[14]</sup>。而 TJC、SJC 一定程度上也可反映关节炎活动程度,单独应用 TJC、SJC 评价病情活动往往存在一定误差,而 DAS 28 可更加综合准确地评价关节炎活动程度,故本研究将 RA 组 TAS、SOD 水平与 TJC、SJC、CRP、ESR、DAS 28 进行相关性分析发现,TAS、SOD 水平与 TJC、SJC、CRP、ESR、DAS 28 等指标均存在明显负相关,可见 RA 患者血清 TAS、SOD 水平与炎症指标及 RA 疾病活动性呈负相关,抗氧化标志物 TAS、SOD 将有可能成为评价 RA 疾病活动性更敏感、特异的预测指标之一。

综上所述,本研究显示 RA 患者血清抗氧化标志物 TAS、SOD 水平较健康对照组明显升高,并且与炎症指标及疾病活动度明显相关。因此,可将 SOD 和 TAS 应用于 RA 辅助诊断和疗效观察,以及疾病活动性评估。其通过何种途径参与 RA 的疾病活动,是否与 RA 疾病活动性及关节损坏相关尚需进一步研究以明确。未来的研究应致力于其参与 RA 发病的具体机制。

## 参考文献

- [1] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. [J]. N Eng J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [2] Calabrese V, Lodi R, Tonon C, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia[J]. J Neurol Sci, 2005, 233(1/2): 145-162.
- [3] Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive Oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities[J]. Diabetes Care, 2008, 31(2): 170-180.
- [4] Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research[J]. J Nutr, 2003, 133(3): 933-940.
- [5] Jikimoto T, Nishikubo Y, Koshiba M, et al. Thioredoxin as a biomarker for oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mol Immunol, 2002, 38(10): 765-772.
- [6] Ge Z, Zhao MS, Xia RH, et al. Relationship between oxidative stress and depression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2012, 44(44): 199-203.
- [7] Wruck CJ, Fragoulis A, Gurzynski A, et al. Role of oxidative stress in rheumatoid arthritis: insights from the Nrf2-knockout mice[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(5): 844-850.
- [8] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [9] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [10] Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(1): 44-48.
- [11] Girardelli M, Bianco AM, Marcuzzi A, et al. A comparative analysis of serologic parameters and oxidative stress in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: reply to Mishra and colleagues[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(9): 2445-2446.
- [12] Kwasny-Krochin B, Głuszko P, Undas A. Plasma asymmetric dimethylarginine in active rheumatoid arthritis: links with oxidative stress and inflammation[J]. Pol Arch Med Wewn, 2012, 122(6): 270-276.
- [13] Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, et al. A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation[J]. PLoS Med, 2010, 7(9): e1000341.
- [14] van Riel PL, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007, 21(5): 807-825.