

论著·临床研究

结直肠炎合并关节病患者 HLA-B27 表达情况、VAS 评分和 ESR 的相关性分析

李文清,邓 飞,王福祖,余大莲
(青海省中医院检验科,青海西宁 810000)

摘要:**目的** 探究结直肠炎合并关节病患者 HLA-B27 表达情况及其与视觉模拟评分(VAS)相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月该院诊治的结肠炎和/或直肠炎患者,将合并关节病和纳入条件的 93 例患者纳入观察组,选取同期同年龄段就诊的仅患结肠炎和/或直肠炎患者 50 例作为对照组,另外选取 50 例来于该院体检的健康人 50 例作为健康对照组。分别检测两组 HLA-B27、VAS 评分和红细胞沉降率(ESR)等指标,并按 VAS 评分对观察组进行再分组,分析各指标将差异。**结果** 三组 HLA-B27 阳性率、VAS 评分和 ESR 等指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中观察组患者各指标水平最高,对照组其次,健康对照组最低;观察组 HLA-B27 阳性患者 VAS 评分明显高于 HLA-B27 阴性患者($P<0.05$);对照组患者 HLA-B27 是否呈阳性与 VAS 分级分布无明显关联($P>0.05$),且其 VAS 分级分布与观察组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 HLA-B27 阳性和阴性患者 Kellgren-Lawrence 分级分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 HLA-B27 阳性和阴性患者患者 Kellgren-Lawrence 分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但均与观察组分布情况差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 结直肠炎合并关节病患者中 HLA-B27 阳性表达水平异常,其阳性表达与关节受累有一定关联,即阳性表达患者 VAS 评分更高,受累关节疼痛更为明显。

关键词:结直肠炎; 关节病; HLA-B27; VAS 评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.015

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2019)23-2883-04

文献标识码:A

Correlation analysis of HLA-B27 expression, VAS score and ESR in patients with colitis and arthrosis

LI Wenqing, DENG Fei, WANG Fuzhu, YU Dalian

(Department of Clinical Laboratory, Qinghai Hospital of traditional
Chinese Medicine, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the expression of HLA-B27 and its correlation with visual analogue score (VAS) in patients with colitis and arthrosis. **Methods** from January 2016 to January 2019, 93 cases of colitis and/or proctitis patients with joint diseases and conditions were included in the observation group, 50 cases of colitis and/or proctitis patients at the same age were selected as the control group, and 50 cases of healthy people who came to the hospital for physical examination were selected as the healthy control group. HLA-B27, VAS score and ESR were detected in the two groups respectively, and the observation group was divided into two groups according to VAS score, and the differences of each indicator were analyzed. **Results** There were significant differences in the positive rate of HLA-B27, VAS scores and ESR among the three groups ($P<0.05$), among which the highest level was in the observation group, the second was in the control group, and the lowest was in the health control group; the VAS score in the observation group was significantly higher than that in the HLA-B27 negative group ($P<0.05$); there was no significant correlation between the positive rate of HLA-B27 in the control group and the distribution of VAS grades ($P>0.05$). Compared with the observation group, the difference of VAS grading distribution was statistically significant ($P<0.05$); the difference of Kellgren Lawrence grading distribution of HLA-B27 positive and negative patients in the observation group was statistically significant ($P<0.05$); the difference of Kellgren Lawrence grading between HLA-B27 positive and negative patients in the control group was not statistically significant ($P>0.05$).

作者简介:李文清,女,主管技师,主要从事临床检验的相关研究。

本文引用格式:李文清,邓飞,王福祖,等.结直肠炎合并关节病患者 HLA-B27 表达情况、VAS 评分和 ESR 的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(23):2883-2886.

05), but there was significant difference in distribution between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression of HLA-B27 in patients with colitis and arthropathy is abnormal, which is related to the joint involvement to a certain extent, that is, when the VAS score of patients are with higher positive expression, the joint pain is more obvious.

Key words: colitis; arthropathy; HLA-B27; VAS score

结直肠炎可表述为结肠炎和直肠炎, 它们是结肠、直肠内由各种因素引起的持续性消化系统疾病, 症状包括腹部疼痛、腹泻、便血或其他更严重的症状^[1-3]。其中约 30% 患炎症性肠病(克罗恩病或溃疡性结肠炎)人群患有直肠炎, 因而本文中合并探讨^[4]。上述疾病引发因素很多, 比如自身免疫反应、免疫功能异常、感染、癌症放射治疗、抗菌药物的使用、结直肠手术并发症、不洁的饮食习惯和性行为等^[2-3, 5]。关节病包括各种骨关节疾病, 如肩周炎、骨质增生、风湿性关节炎、类风湿性关节炎(RA)等, 其中类风湿性关节炎也与自身免疫异常相关^[6]。人白细胞抗原亚型 B27(HLA-B27)作为人类主要组织相容性复合物的表达产物, 在免疫系统中发挥作用, 因而笔者猜测 HLA-B27 表达与上述疾病密切相关^[7]。故本研究旨在验证上述猜测并分析其与视觉模拟评分法(VAS)的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月本院诊治的结肠炎和/或直肠炎患者, 将符合标准的 93 例纳入研究, 作为观察组, 其中男女性比例为 49 : 44, 年龄平均(46.71 ± 15.88)岁, 溃疡性结肠炎 38 例, 非特异性结肠炎(UC)17 例, 慢性直肠炎 25 例, 克罗恩病 13 例; 慢性滑膜炎 10 例, RA 42 例, 外周关节炎 34 例, 骶髂关节炎 7 例。选取同期仅患肠炎和/或直肠炎患者 50 例作为对照组, 年龄平均(45.41 ± 15.60)岁, 溃疡性结肠炎 18 例, UC 12 例, 慢性直肠炎 11 例, 克罗恩病 9 例。另外选取同期于本院就诊健康人资料 50 例作为健康对照组, 男女性比例为 32 : 28, 年龄平均(42.45 ± 16.73)岁。两组一般资料差异具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: 有腹痛、腹泻、便血等症状; 符合结肠炎或直肠炎或克罗恩病诊断标准^[8-10], 但克罗恩病需发生于结肠或直肠; 伴有关节炎; 符合相关疾病(如 RA)诊断标准^[11]; 未进行相关治疗或药用停止 1 个月以上。排除标准: 未满 18 周岁; 中断参与研究者; 克罗恩病发于回肠或胃肠道其他部分者; 曾行膝关节置换术者; 病例资料不完全; 患其他脏器功能不全或严重疾病; 曾患结直肠肿瘤者; 患内分泌疾病; 表述不清或精神障碍者。

1.3 方法

1.3.1 HLA-B27 的检测 于检测日清晨(8:30 前)抽取全部患者空腹肝素静脉血 5 mL 置于抗凝管, 其中一部分低温离心后取上清, -20°C 保存待测。另取

500 μL 血样使用 DNA 抽提试剂盒抽提 DNA, 根据已经公布的 HLA-B27 的 DNA 序列设计引物, 外送合成后以 PCR 加琼脂糖凝胶电泳法检测血样中目的 DNA 的表达情况, 引物和反应体系如下。引物 F: 5'-CAG TCT GTG CCT TGG CGT TGC-3', 引物 R: 5'-GGC TAC GTG GAC ACG CT-3'。Taq 酶 1.0 μL , DNA 模板 2.0 μL , 引物各 0.6 μL , dNTPs 1.6 μL , PCR Buffer 2.0 μL , dd H₂O 12.2 μL 。上述所用试剂和试剂盒分别购于博日和利德曼公司。

1.3.2 VAS 评分标准 依据受认可的 VAS 评分评定法, 即将疼痛按 0 至 10 分进行分级, 其中 0 分表示无痛, 10 分表示无法忍受的剧痛, 其他分级依据上述标准表示不同疼痛等级。0~3 分表示轻度疼痛, 4~6 分表示中度疼痛, 大于 7 分表示重度疼痛。全部受试者均按此方法判断疼痛感受。

1.3.3 影像检查 对全部患者患病关节进行影像检查, 暴露患处, 利用 X 线检查病变情况并记录相关结果。利用 Kellgren-Lawrence 标准将患者患处损伤情况进行分级, 其中 1 级关节间隙狭窄不明显, 边缘可能存在骨赘; 2 级关节间隙狭窄不明显, 边缘少量骨赘; 3 级关节间隙狭窄, 中等量骨赘存在, 边缘少量硬化; 4 级关节间隙狭窄明显, 存在大量骨赘, 边缘硬化严重, 关节存在形变。

1.3.4 其他指标检测 以红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)和血小板计数(PLT)表征患者关节病活动, ESR 使用魏氏法检测, PLT 使用全自动血细胞仪(BC6800, Mindray 公司)检测, CRP 使用酶联免疫吸附法检测其于血清中水平, 检测试剂盒购于利德曼公司。

1.4 统计学处理 手工剔除无效信息(信息缺失比例 $> 20\%$)后录入 Epidata 建立数据库, 后导入 SPSS22.0 进行统计分析。病例一般特征采用描述性统计指标进行分析, 采用两独立样本 t 检验或两独立样本秩和检验比较两组计量资料的差异, 等级资料在经过半定量化处理后以及基于率和构成比的比较均采用 χ^2 检验; 依据数据是否服从二元正态分布分别采用 Spearman 或 Pearson 相关分析各监测指标间的相关性。如无特殊说明, 显著性水准 $\alpha = 0.05$, 所有 P 值均表示双侧概率。

2 结果

2.1 三组患者指标对比 三组 HLA-B27 阳性率、VAS 评分和 ESR 等指标均存在明显差异($P < 0.05$), 其中观察组各指标水平最高, 对照组其次, 健

康对照组最低。见表 1。

表 1 两组患者指标对比

组别	<i>n</i>	HLA-B27 阳性率 [<i>n</i> (%)]	VAS (分, $\bar{x} \pm s$)	ESR (mm/h, $\bar{x} \pm s$)	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)
观察组	93	52(55.9)	4.72±2.19	37.18±12.25	36.57±21.73 ^a	336.25±67.50 ^a
对照组	50	9(18.0) ^a	2.45±1.22 ^a	30.21±10.33 ^a	10.55±2.46 ^a	298.75±53.72 ^a
健康对照组	50	3(6.0) ^{ab}	0.87±0.53 ^{ab}	13.83±4.72 ^{ab}	5.46±2.83	242.71±45.22
<i>F</i>		35.998	92.422	83.936	86.035	41.028
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与观察组相比,^a*P*<0.05;与对照组相比,^b*P*<0.05

2.2 不同 VAS 评分患者 HLA-B27 表达情况对比 观察组 HLA-B27 阳性患者大部分疼痛感中度至重度,而 HLA-B27 阴性患者重度疼痛较少,大部分为轻度至中度疼痛,故观察组 HLA-B27 阳性患者 VAS 评分明显高于 HLA-B27 阴性患者(*P*<0.05);对照组患者 HLA-B27 是否呈阳性与 VAS 分级分布无明显关联(*P*>0.05),且其 VAS 分级分布与观察组存在明显差异(*P*<0.05),见表 2。

2.3 HLA-B27 表达与关节病变情况相关性 观察组患者 Kellgren-Lawrence 分级均大量落于 2 至 3 级间,4 级患者均不常见;HLA-B27 阳性组未见 1 级患者,而阴性组 1 级占 13.2%,两组存在明显差异(*P*<0.05),同时两组整体 Kellgren-Lawrence 分级分布在明显差异(*P*<0.05)。对照组患者 Kellgren-Lawrence 分级大量落于 1 级,不论是 HLA-B27 阳性与

否,均与观察组分布情况差异显著(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 不同 VAS 评分患者 HLA-B27 表达情况对比[*n*(%)]

组别		<i>n</i>	VAS 分级		
			轻度	中度	重度
观察组	HLA-B27 阳性	52	3(5.8)	34(65.4)	15(28.8)
	HLA-B27 阴性	41	18(43.9) ^a	21(51.2)	2(4.9) ^a
	χ^2			22.745	
	<i>P</i>			<0.001	
对照组	HLA-B27 阳性	9	5(55.6) ^a	4(44.4)	0(0.0) ^a
	HLA-B27 阴性	41	31(75.6) ^b	10(24.4) ^b	0(0.0)
	χ^2			1.472	
	<i>P</i>			>0.05	

注:与观察组 HLA-B27 阳性相比,^a*P*<0.05;与观察组 HLA-B27 阴性相比,^b*P*<0.05

表 3 HLA-B27 表达与关节病变情况相关性

组别		<i>n</i>	Kellgren-Lawrence 分级			
			1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	HLA-B27 阳性	52	0(0.0)	18(34.6)	31(59.6)	3(5.8)
	HLA-B27 阴性	41	5(12.2) ^a	19(46.3)	17(41.5)	0(0.0)
	χ^2			10.963		
	<i>P</i>			<0.05		
对照组	HLA-B27 阳性	9	8(88.9) ^a	1(11.1) ^a	0(0.0) ^a	0(0.0)
	HLA-B27 阴性	41	34(82.9) ^b	7(17.1) ^b	0(0.0) ^b	0(0.0)
	χ^2		0.195			
	<i>P</i>		>0.05			

注:与观察组 HLA-B27 阳性相比,^a*P*<0.05;与观察组 HLA-B27 阴性相比,^b*P*<0.05

2.4 结直肠炎合并关节病患者 HLA-B27 表达与 VAS 评分的关联 HLA-B27 阳性结直肠炎合并关节病患者全部观察到关节病变情况(Kellgren-Lawrence 2-4 级),94.2%(49/52)患者 VAS 评分大于等于 4 分。

3 讨 论

HLA-B27 有染色体 6 上主要组织相容性复合体(MHC)中 B 基因编码的 I 类表面抗原,呈递抗原肽(来自自身和非自身抗原)到 T 细胞^[12]。研究表明其与强直性脊柱炎、炎性肠炎和关节炎等炎性疾病显著相关^[12]。本研究选取结直肠炎合并关节病患者作为

观察组,结直肠炎患者作为对照组,分析其 HLA-B27 阳性表达发现,观察组患者阳性表达率明显更高。同时两组阳性表达均高于健康对照组 6.0%的阳性表达率,已有的报道结果一致^[13]。HLA-B27 阳性率高表达表示患者 HLA-B27 表达异常,也表征患者体内抗原肽呈递过程发生异常。MHC I 类呈递异常赋予受胁迫细胞逃脱 CD8⁺T 细胞识别的能力,从而影响 CD8⁺T 细胞应答^[14]。本研究中纳入的结直肠炎和关节病病例,其病因中包含异常的机体免疫反应,故上述结果与患者体内免疫反应异常现象一致。有证据显示,在病原体入侵后,外源肽片段通过 MHC I 类蛋

白呈递给 CD8⁺ T 细胞, 响应中的 CD8⁺ T 细胞分泌靶向并杀死呈递特异性 MHC-抗原复合物的细胞的细胞因子^[15-16]。从 MHC 识别抗原开始, 机体产生免疫应答和反应。故由患者 PLT、ESR 和血清 CRP 水平异常, 可得知观察组和对照组患者疾病活动活跃。

本课题组利用 VAS 评分和 X 线检查后 Kellgren-Lawrence 分级表征患者关节病严重程度, 根据分组进行对照后发现, 合并关节病的患者 VAS 评分和 Kellgren-Lawrence 分级分布情况完全异于不合并关节病患者。合并关节病 HLA-B27 阳性表达患者, VAS 评分明显更高, 其中、重度疼痛患者明显更多; 相对而言, 阴性表达患者 VAS 评分更低, 大部分患者疼痛为轻度和中度。在不合并关节病的结直肠炎患者中, HLA-B27 是否阳性表达似乎不对 VAS 评分分布造成影响。因此, 可以推测, HLA-B27 阳性表达患者 VAS 评分更高, 即疼痛更为明显。换言之, 疾病活动程度活跃的患者中 HLA-B27 阳性表达的概率更高。当然不能排除个人疼痛忍受程度差异, 但上述结论可能在本研究分析疾病中具有代表性。

为了佐证笔者的观点, 本研究用影像学方法检查了两组(观察组和对照组)患者受累关节的受损情况, 结果显示, 在合并关节病得到患者中, HLA-B27 是否阳性表达影响其受累关节受损情况。本课题组观察到, 在 HLA-B27 阳性表达患者中, 受累关节 Kellgren-Lawrence 分级明显高于阴性表达患者。受累关节损害越严重, 患者可能感受到的疼痛便越剧烈, 与 VAS 评分表征结果一致。

4 结 论

虽然本文就结直肠炎合并关节炎患者 HLA-B27 表达情况进行了阐述, 但由于病例资料限制, 仅利用 VAS 评分和 Kellgren-Lawrence 分级对关节炎情况进行表征。下一步, 拟收集更多病例资料, 以影像学表征患处病变情况, 在联系 HLA-B27 表达情况进行研究。综上所述, 结直肠炎合并关节病患者中 HLA-B27 阳性表达水平异常, 其阳性表达与关节受累有一定关联, 即阳性表达患者 VAS 评分更高, 受累关节疼痛更为明显。

参考文献

[1] CLEYNEN I,BOUCHER G,JOSTINS L,et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes:a genetic association study[J]. Lancet,2016,387(10014):156-167.

[2] MAGRO F,GIONCHETTI P,ELIAKIM R,et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1:definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders[J]. J

Crohns Colitis,2017,11(6):649-670.

[3] PAQUETTE I M,VOGEL J D,ABBAS M A,et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis[J]. Dis Colon Rectum,2018,61(10):1135-1140.

[4] WALSH E,CHAH Y W,CHIN S M,et al. Clinical predictors and natural history of disease extension in patients with ulcerative proctitis[J]. Inflamm Bowel Dis,2017,23(11):2035-2041.

[5] HARBORD M,ELIAKIM R,BETTENWORTH D,et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2:current management[J]. J Crohns Colitis,2017,11(7):769-784.

[6] COMBE B,LANDEWE R,DAIEN C I,et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. [J]. Ann Rheum Dis,2016,76(6):948-959.

[7] POWIS S J,COLBERT R A. HLA-B27:the story continues to unfold[J]. Arthritis Rheumatol,2016,68(5):1057-1059.

[8] 王笑,所世腾,朱炯,等. 肠道 CT 图像纹理分析和非线性判别分析在结直肠癌及溃疡性结肠炎判别诊断中的应用[J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(6):624-631.

[9] 中国医师协会外科医师分会,中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(12):1321-1336.

[10] 范如英,王晓伟,陆晓娟,等. 溃疡性结肠炎的肠外表现[J]. 胃肠病学,2016,21(12):742-744.

[11] 许相洋,张文州. 类风湿关节炎的诊断及其药物治疗研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(30):56-59.

[12] WPPLTA B,DENIC A,WATZLAWIK J O,et al. Human class I major histocompatibility complex alleles determine central nervous system injury versus repair[J]. J Neuroinflamm,2016,13(1):293-308.

[13] 崔巍,刘冬妍. HLA-B27 与炎症性肠病患者伴骨关节病变的相关性研究[J]. 中国全科医学,2007,10(19):1591-1592.

[14] SASAKI T,KANASEKI T,SHIONOYA Y,et al. Micro-environmental stresses induce HLA-E/Qa-1 surface expression and thereby reduce CD8(+) T-cell recognition of stressed cells. [J]. Euro J Immunol,2016,46(4):929-940.

[15] LOI M,MULLER A,STEINBACH K,et al. Macroautophagy proteins control MHC Class I levels on dendritic cells and shape anti-viral CD8(+) T cell responses[J]. Cell Reports,2016,15(5):1076-1087.

[16] SIDNEY J,VELA J L,FRIEDRICH D,et al. Low HLA binding of diabetes-associated CD8⁺ T-cell epitopes is increased by post translational modifications[J]. BMC Immunol,2018,19(1):12-21.