

• 短篇论著 •

类风湿关节炎合并肺间质病变患者外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miRNA-146a 的表达水平及临床意义^{*}

何 丽, 张小燕, 姚春容, 李 珍, 张 然[△]

广元市第一人民医院风湿免疫科, 四川广元 628000

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)合并肺间质病变(ILD)患者外周血中正五聚蛋白 3(PTX3)、涎液化糖链抗原(KL-6)、白细胞介素-17(IL-17)及微小核糖核酸-146a(miR-146a)表达水平及临床意义。方法 选取该院 2021 年 1 月至 2023 年 3 月收治的 192 例初次临床诊断为 RA 的患者,根据是否并发 ILD 分为 RA-ILD 组 60 例,RA 组 132 例。对比两组患者一般资料;比较两组患者外周血中 PTX3、KL-6、IL-17、miR-146a、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、DAS28 评分、用力肺活量(FVC)、肺活量(VC)以及一氧化碳弥散量(DLCO);采用 Spearman 相关法分析 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平与 DAS28 评分、ESR、RF、CRP 等 RA 活动度指标以及 FVC、VC、DLCO 等肺功能指标之间的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血中 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平对 RA-ILD 患者的预测价值;采用多因素 Logistic 回归模型分析 RA-ILD 患者的影响因素。结果 RA-ILD 组患者 PTX3、KL-6、IL-17 表达水平、miR-146a mRNA 水平、DAS28 评分、ESR、RF、CRP 等 RA 活动度指标均显著高于 RA 组患者($P<0.05$),FVC、VC、DLCO 等肺功能指标表达水平均显著低于 RA 组患者($P<0.05$);Spearman 相关性分析结果显示,外周血 PTX3、KL-6、IL-17、miR-146a 表达水平与 DAS28 评分、ESR、RF、CRP 等 RA 活动度指标呈正相关($P<0.05$),与 FVC、VC、DLCO 等肺功能指标呈负相关($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,外周血 PTX3、KL-6、IL-17、miR-146a 表达水平联合预测 RA-ILD 患者的曲线下面积(AUC)显著高于 PTX3($Z=1.578, P<0.05$)、KL-6($Z=4.414, P<0.001$)、IL-17($Z=1.689, P<0.05$)以及 miR-146a($Z=2.583, P<0.05$)单独使用时的 AUC($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,DAS28 评分、ESR、RF、CRP、PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平均为 RA 患者并发 ILD 的独立危险因素($P<0.05$),FVC、VC、DLCO 等肺功能指标均为 RA 患者并发 ILD 的独立保护因素($P<0.05$)。结论 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 对 RA-ILD 具有较好的诊断效果,并且四者联合预测效能最好,为临床提供了一种有效的诊断手段。

关键词:正五聚蛋白 3; 涎液化糖链抗原; 白细胞介素-17; 微小核糖核酸-146a; 类风湿关节炎合并肺间质病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.019

文章编号:1673-4130(2025)20-2540-08

中图法分类号:R593.22;R563

文献标志码:A

类风湿关节炎(RA)是一种全身性的慢性炎症性疾病,其主要特征包括自身免疫反应、滑膜炎以及关节破坏^[1]。在滑膜腔中,血管翳的形成是 RA 的一个重要病理表现,其会对关节和软骨造成不可逆的损伤,并最终导致患者永久性残疾^[2]。据统计,肺间质病变(ILD)在 RA 患者中的发病率约占 10%。这种病变会引发多种并发症,包括呼吸道感染、肺部感染以及肺动脉高压等,并且会导致较高的病死率,严重地影响了 RA 患者的生活质量和预后^[3]。当前针对 RA 并发 ILD 的常规治疗方法在疗效、安全性和成本方面存在一定的局限性。因此,探索新的生物标志物对诊断 RA 患者并发 ILD(RA-ILD)具有重大意义。

正五聚蛋白 3(PTX3)是首个被确认的长链五聚素成员,其结构特征包括一个保守的 C 端结构域和一

个独特的 N 端结构域^[4]。研究表明,在健康受试者的血清和组织中,PTX3 的表达水平极低,但在发生如感染性、自身免疫性和退行性等炎症性疾病时,其表达水平会迅速上升^[5-6]。涎液化糖链抗原(KL-6)是一种黏蛋白样糖蛋白,主要在 II 型肺细胞上表达^[7]。有研究表明,KL-6 已被确定为 RA-ILD 的血清标志物,并且在其他间质性肺疾病的诊断和治疗中也被广泛应用^[8]。此外,多项研究表明,RA-ILD 患者的血清和炎症关节滑膜上清液中存在大量的促炎因子白细胞介素-17(IL-17),这些发现进一步强调了 IL-17 在 RA-ILD 的发病机制和病理过程中的潜在重要作用^[9-11]。微小 RNA-146a(miR-146a)在先天性和适应性免疫和炎症中发挥作用,并影响 RA-ILD 的发生和进展^[12-13]。由此推断,miR-146a 的表达水平对诊断、

^{*} 基金项目:2021 年四川省医学(青年创新)科研项目(S211290)。

[△] 通信作者,E-mail:3490763520@qq.com。

预测 RA-ILD 预后情况具有重要的生物标志意义。然而,目前关于外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 对 RA-ILD 的联合诊断尚未有文献报道。因此,本研究旨在探讨 RA-ILD 患者外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 对其联合诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2023 年 3 月本院收治的 192 例初次临床诊断为 RA 的患者作为研究对象。其中,男 85 例,女 107 例;平均年龄(41.25±12.47)岁;平均病程(6.14±1.21)年。根据是否并发 ILD 将其分为 RA 组($n=132$)和 RA-ILD 组($n=60$)。纳入标准:(1)RA 患者符合美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 2010 年诊断标准^[14];(2)RA-ILA 患者符合特发性肺纤维化中医证候诊断标准(2019 版)^[15];(3)年龄≥18 岁;(4)患者均签署知情同意书。排除标准:(1)系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬皮病和皮炎、急性传染病、痛风和严重肝肾功能不全患者;(2)肿瘤疾病和心力衰竭的患者;(3)服用降尿酸药物和其他影响尿酸水平药物的患者。本研究中 RA 患者并发 ILD 是根据高分辨率计算机断层扫描(HRCT)进行评估,如果 RA 患者出现肺纹理的增厚、纤维化、蜂窝状改变、磨玻璃影、网格状影等现象时,则视为并发 ILD。本研究已获得相关伦理审查委员会的批准(批件号为:2020070015)。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 从医学临床记录中获得一些人口统计学特征,如年龄、性别、吸烟史、饮酒史、病程等。此外,在未进行任何治疗的情况下,从每例患者肘部采集了空腹 5 mL 静脉血样,分离上清,并将血清储存在-80℃以作进一步研究。

1.2.2 外周血指标检测 采用生化分析仪(型号:AU5800,中国贝克曼库尔特商贸有限公司)测量外周血 KL-6 表达水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测外周血 PTX3(货号:PP772,上海碧云天生物科技有限公司)、IL-17(货号:PI550,上海碧云天生物科技有限公司)表达水平。(1)使用前将所有试剂充分混匀,避免产生大量泡沫。(2)根据样本数量准备酶标板,加入稀释后的标准品和待测样本各 50 μL。(3)每孔加入 50 μL 生物素标记的抗体,混匀后 37℃孵育 1 h。(4)甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡 30 s 后甩去液体,重复 3 次。(5)每孔加入 50 μL 辣根过氧化物酶-链霉亲和素,混匀后 37℃孵育 30 min。(6)重复洗涤步骤。(7)每孔加入底物 A、B 各 50 μL,混匀后 37℃孵育 10 min,避免光照。(8)每孔加入 50 μL 终止液,终止反应后立即测定。(9)在 450 nm 波长处测定各孔的 A 值。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测外周血 miR-146a 表达水平。根据制造商的说明,使用 TaqMan microRNA 反转录试剂盒(货号:MT0006,北京百奥莱博科技有限公司)进行 RNA 提取。根据 M-MLV 反转录酶(货号:M1302,上海西格玛奥德里奇科技有限公司)制造商的说明,使用热循环仪(型号:ABI 2720,上海木森生物科技有限公司)通过反转录合成互补 DNA(cDNA)。使用 RT-qPCR 系统(型号:ABI 7500,广州星燎生物科技有限公司)检测 cDNA 产物。循环参数为 95℃热启动 30 s,然后是 95℃ 10 s 和 60℃ 30 s 的 40 次循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,利用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-146a mRNA 的表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	上游引物	下游引物
miR-146a	UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU	CCCAUGGAAUUCAGUUCUCAUU
GAPDH	GACCCCTTCATTGACCTCAACTACA	GGTCTTACTCCTTGAGGCCATGT

1.2.3 实验室指标的检测 检测以下实验室指标。(1)RA 活动指标:采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)表达水平;采用免疫比浊法检测类风湿因子(RF)以及 C 反应蛋白(CRP)表达水平;计算 DAS28 评分=0.56×√TCG28+0.28×√SJC28+0.70×Ln(ESR)+0.014×GS,其中 TJC 为压痛关节数,SJC 为肿胀关节数,GH 为总体健康评分(0~100 分)^[16]。(2)肺功能相关指标:采用肺功能检测仪(型号:S-980A III,四川思科达科技有限公司)检测用力肺活量(FVC)、肺活量(VC)以及一氧化碳弥散量(DLCO)指标表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行

数据分析。采用 Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验判断数据是否服从正态分布。符合正态分布的连续变量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析确定指标之间的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析指标预测 RA-ILD 发病率的诊断效能,曲线下面积(AUC)为 1.0 表示完美的诊断效果,AUC>0.9 表示诊断效能高,AUC 范围为 0.7~0.9 表示中等诊断疗效,AUC 在 0.5~0.7 之间表明诊断效能低,AUC<0.5 意味着没有诊断效果;将实验室指标显著的变量($P<0.05$)纳入多因素 Logistic 回归分析,用于确定 RA-ILD 的独

立影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 两组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、病程相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 一般资料比较(n 或 $\bar{x}\pm s$)					
项目	n	RA 组 ($n=132$)	RA-ILD 组 ($n=60$)	t/χ^2	P
性别				0.167	0.683
男	95	64	31		
女	97	68	29		
年龄(岁)	192	40.25±3.28	40.59±4.79	0.499	0.618
病程(年)	192	6.29±2.14	6.09±1.28	0.671	0.503
吸烟史				0.388	0.533
否	96	68	28		
是	96	64	32		
饮酒史				0.276	0.599
否	97	65	32		
是	95	67	28		

2.2 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a mRNA 表达水平的检测 与 RA 组相比,RA-ILD 组外周血中 PTX3、KL-6、IL-17 水平及 miR-146a mRNA 表达水平的表达均显著升高($P<0.05$)。见表 3。

2.3 实验室指标的检测 与 RA 组相比,RA-ILD 组

患者 DAS28 评分、ESR、RF、CRP 等 RA 活动度指标表达水平均显著升高($P<0.05$),FVC、VC、DLCO 等肺功能指标均显著下降($P<0.05$)。见表 4。

2.4 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平与 RA 活动度、肺功能指标的相关性 Spearman 相关性分析结果显示,外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平与 DAS28 评分、ESR、RF、CRP 等 RA 活动度呈正相关($P<0.05$),与 FVC、VC、DLCO 等肺功能指标呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

2.5 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平对 RA-ILD 的联合预测价值 ROC 曲线结果显示,PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 预测 RA-ILD 患者的 AUC 分别为 0.843、0.736、0.795、0.710,灵敏度分别为 73.32%、43.31%、76.72%、66.74%,特异度分别为 85.61%、84.15%、73.52%、95.52%。将以上指标纳入多因素 Logistic 回归模型,通过回归系数获得联合(并联)的数值计算公式:联合= $-22.315+(1.249\times\text{PTX3})+(0.855\times\text{KL-6})+(0.940\times\text{IL-17})+(1.465\times\text{miR-146a})$ 。ROC 曲线结果显示,以上指标联合预测 RA-ILD 患者的 AUC 为 0.901,灵敏度为 80.12%,特异度为 84.81%。联合预测的 AUC 明显高于 PTX3($Z=1.578,P<0.05$)、KL-6($Z=4.414,P<0.001$)、IL-17($Z=1.689,P<0.05$)以及 miR-146a($Z=2.583,P<0.05$)单独使用时的 AUC($P<0.05$)。见表 6。

表 3 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a mRNA 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	PTX3(pg/mL)	KL-6(U/mL)	IL-17(pg/mL)	miR-146a mRNA
RA 组	132	14.53±0.14	23.41±0.96	2.25±0.12	2.21±0.05
RA-ILD 组	60	14.81±0.25*	24.03±1.14*	2.51±0.32*	2.54±0.52*
t		9.911	3.024	8.175	7.240
P		<0.001	0.003	<0.001	<0.001

注:与 RA 组比较,* $P<0.05$ 。

表 4 实验室指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	RA 组($n=132$)	RA-ILD 组($n=60$)	t	P
RA 活动度					
DAS28 评分(分)	272	4.75±1.14	6.14±1.78*	215.289	<0.001
ESR(mm/h)	272	42.15±12.36	48.69±10.36*	11.569	<0.001
RF(IU/mL)	272	266.98±40.36	318.36±34.23*	444.084	<0.001
CRP(mg/L)	272	35.78±11.45	57.49±13.69*	136.715	<0.001
肺功能指标					
FVC(mL)	272	35.24±4.15	25.48±4.39*	261.468	<0.001
VC(mL)	272	81.28±10.12	75.46±13.57*	80.108	<0.001
DLCO[mL/(kPa·s)]	272	2.48±0.69	1.59±0.43*	350.745	<0.001

注:与 RA 组比较,* $P<0.05$ 。

表 5 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平与 RA 活动度、肺功能指标的相关性

项目	PTX3		KL-6		IL-17		miR-146a	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
DAS28 评分	0.487	<0.001	0.608	<0.001	0.571	<0.001	0.542	<0.001
ESR	0.462	0.007	0.652	0.027	0.512	<0.001	0.513	0.032
RF	0.532	<0.001	0.559	<0.001	0.426	<0.001	0.575	<0.001
CRP	0.516	<0.001	0.574	0.004	0.598	<0.001	0.417	<0.001
FVC	−0.463	<0.001	−0.576	<0.001	−0.433	<0.001	−0.453	<0.001
VC	−0.506	0.001	−0.546	<0.001	−0.589	<0.001	−0.527	<0.001
DLCO	−0.603	<0.001	−0.440	<0.001	−0.446	<0.001	−0.556	<0.001

表 6 外周血 PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 表达水平对 RA-ILD 的联合预测价值

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PTX3	0.843	14.689	0.783~0.891	73.32	85.61	0.589
KL-6	0.736	24.380	0.564~0.804	43.31	84.15	0.274
IL-17	0.795	2.315	0.731~0.849	76.72	73.52	0.502
miR-146a	0.710	2.278	0.641~0.773	66.74	95.52	0.622
联合	0.901	14.674	0.815~0.915	80.12	84.81	0.648

2.6 RA-ILD 患者的多因素 Logistic 回归分析 以 RA 患者是否并发 ILD 为因变量,将 DAS28 评分、ESR、RF、CRP、FVC、VC、DLCO、PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 水平作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析中,结果显示,DAS28 评分、ESR、RF、CRP、

PTX3、KL-6、IL-17 及 miR-146a 水平均为 RA 患者并发 ILD 的独立危险因素($P<0.05$),FVC、VC、DLCO 等肺功能指标均为 RA 患者并发 ILD 的独立保护因素($P<0.05$)。见表 7。

表 7 RA-ILD 患者的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95%CI	<i>P</i>
DAS28 评分	1.263	0.426	8.789	3.536	4.582~6.257	<0.001
ESR	0.590	0.124	22.639	1.804	1.562~2.149	<0.001
RF	0.359	0.147	5.964	1.432	1.114~1.958	<0.001
CRP	1.499	0.569	6.940	4.477	5.649~7.128	<0.001
FVC	−1.800	0.624	8.321	0.165	0.014~0.579	0.005
VC	−0.390	0.127	9.430	0.677	0.125~0.669	0.008
DLCO	−1.398	0.472	8.773	0.247	0.025~0.847	<0.001
PTX3	1.249	0.369	11.457	3.487	4.698~6.782	0.015
KL-6	0.855	0.987	0.750	2.351	2.596~3.571	<0.001
IL-17	0.940	0.349	7.254	2.560	2.697~3.753	<0.001
miR-146a	1.465	0.567	6.676	4.328	5.697~7.429	<0.001

3 讨 论

RA 是一种系统性自身免疫性疾病,主要特征为慢性炎症性关节炎,常累及手、腕、膝等小关节^[17]。RA 患者中约 6%~67% 并发 ILD,具体患病率因吸烟、遗传等危险因素而异^[18-19]。RA-ILD 的治疗目前主要依赖非甾体抗炎药、糖皮质激素和改善病情的抗风湿药(如甲氨蝶呤)^[20],但这些药物存在成本高、不良反应多等问题^[21]。因此,寻找能够准确诊断 RA-

ILD 的分子标志物,以便早期干预、降低发病率并改善患者预后,是当前研究的重要方向。

PTX3 是一种急性期反应蛋白,属于正五聚蛋白家族,主要由内皮细胞、成纤维细胞、树突状细胞、单核细胞和肺泡上皮细胞等合成并储存。在微生物入侵或炎症反应时,PTX3 迅速释放到细胞外,作为先天免疫的关键组分,通过调节补体激活和促进髓系细胞识别病原体,发挥免疫调节作用^[22]。研究表明,PTX3

在急性肺损伤、败血症及儿童多系统炎症综合征(MIS-C)等炎症性疾病中表达水平显著升高,且与疾病严重程度密切相关^[23-24]。其在炎症性疾病中的表达变化使其成为潜在的生物标志物,可用于疾病的诊断和预后评估^[25]。KL-6 是一种相对分子质量高的糖蛋白,主要由Ⅱ型肺泡上皮细胞(AT-Ⅱ)和呼吸性细支气管上皮细胞分泌^[26]。作为一种关键的血清学标志物,KL-6 在多种肺部疾病中具有显著的临床价值。它不仅可用于ILD的诊断和预后评估,还可作为衡量疾病活动性和严重程度的重要指标^[27-28]。因此,KL-6 有望成为预测 RA-ILD 患者急性加重的有效生物标志物^[29]。IL-17 是一种促炎细胞因子,在多种自身免疫性疾病和炎症性疾病的发病机制中扮演着关键角色。它能够促进中性粒细胞的募集和激活,从而增强机体的抗感染能力。此外,IL-17 还可诱导多种炎症介质和细胞因子的生成,包括 IL-6、TNF- α 和趋化因子等,这些因子的释放会进一步加剧炎症反应,推动疾病进展^[30]。随着对慢性炎症性疾病研究的深入,IL-17 成为研究热点。多项研究表明,RA-ILD 患者的滑膜组织和血清中 IL-17 水平与关节损伤程度密切相关^[31-32]。此外,检测患者外周血 miRNA 水平也逐渐成为 RA-ILD 诊断的重要参考。miRNA 作为基因表达的关键调节因子,在 RA-ILD 患者的血清、血浆、滑液和外周血单核细胞(PBMC)等不同样本中,众多 miRNAs 的表达水平出现显著变化。这些 miRNAs 参与多种生物学过程,包括细胞增殖、分化、凋亡和免疫应答等。它们的表达失调可能直接影响细胞功能和免疫系统平衡,从而参与 RA-ILD 的发病过程^[33-34]。在 RA-ILD 患者中,某些 miRNAs 的表达水平与疾病的常规指标呈正相关或负相关。这意味着这些 miRNAs 可能作为潜在的生物标志物用于监测疾病的进展和严重程度^[35-36]。其中,miR-146a 在 SLE^[37]、干燥综合征(SjS)^[38] 和 RA^[39] 等众多炎症性自身免疫性疾病中表达失调。STANCZYK 等^[40] 研究发现,与健康个体和骨关节炎患者相比,RA-ILD 患者的滑膜组织和滑膜成纤维细胞中,miR-146a 的表达水平显著升高,这一发现揭示了 miR-146a 在 RA-ILD 发病机制中的重要作用。本研究结果显示,RA-ILD 组患者外周血 PTX3、KL-6、IL-17 水平以及 miR-146a mRNA 表达水平显著高于 RA 组,提示 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 这 4 种因子可能共同调控炎症反应的发生,参与 RA-ILD 的发病过程,并且它们可能成为联合诊断 RA-ILD 的可靠生物标志物。

DAS28 评分是一种用于评估 RA 患者疾病活动状态的标准化评分系统,具有广泛的应用价值。通过结合患者自我评价和实验室检查结果,该评分系统可以帮助医生制定治疗方案、评估治疗效果以及监测疾病进展^[41]。PAULEY 等^[42] 研究发现,RA-ILD 患者的外周血单核细胞(PBMC)中促炎因子表达水平显著

上调,与 DAS28 评分等疾病活动指标密切相关。此外,ROsU 等^[43] 研究发现,血清、滑液和 PBMC 中炎症因子水平的升高与炎症反应相关指标如 CPR、ESR 和 RF 等密切相关。SHAKER 等^[44] 研究发现,PBMCs、滑膜成纤维细胞和滑膜组织中促炎生物标志物与 RF、CRP、ESR 和 DAS28 评分等 RA 活动度指标水平呈正相关,提示这些指标可能作为 RA 患者疾病活动监测的替代标志物。研究表明,FVC、DLCO 以及 VC 对于 ILD 具有高度的特异性和感知有效性。它们能够反映肺部结构和功能的改变,为诊断 ILD 提供有力的依据。特别是在早期诊断和疾病进展监测方面,这些指标具有极高的潜力^[45]。有研究指出,炎症因子水平较高的患者,其 FVC、DLCO 以及 VC 在短期内会更快地降低,并且更容易进展到终末期的肺部疾病^[46]。CARON 等^[47] 研究发现,在系统性硬化症-肺间质病变(SSc-ILD)患者中 DLCO、VC 和 FVC 等肺功能指标表达水平均显著降低,提示肺功能指标水平可用来检测 ILD 患者的发生与进展。本研究结果表明,RA-ILD 组患者的 DAS28 评分、CRP、ESR 和 RF 表达水平显著高于 RA 组,而肺功能指标 DLCO、VC 和 FVC 水平则显著低于 RA 组。此外,外周血中 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 表达水平与 DAS28 评分、CRP、ESR 和 RF 呈正相关,与 DLCO、VC 和 FVC 等肺功能指标呈负相关。这表明这些生物标志物的失调可能参与了 RA-ILD 的发生,影响 RA 活动度和肺功能,提示其在 RA-ILD 的诊断和预后评估中具有潜在价值。此外,高冬梅等^[48] 采用 ROC 曲线来评估多种炎症指标联合诊断 RA-ILD 的预测效能,结果发现当将 PTX3 和纤维凝乳蛋白-3(ficolin-3)联合起来进行诊断时,其预测效能明显优于仅使用 PTX3 或 ficolin-3 进行诊断的预测效能。闰慧明等^[49] 研究发现,多种促炎分子标志物联合诊断 RA-ILD 的 AUC 值显著高于促炎因子单独诊断时的 AUC 值,提示联合诊断可通过综合分析多个标志物的状态,更准确地预测疾病的复发风险。本研究通过 ROC 分析发现,外周血 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 联合诊断 RA-ILD 的 AUC 为 0.901,显著高于单独检测的 AUC。多因素 Logistic 回归分析显示,DAS28 评分、CRP、ESR、RF、PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 表达水平是 RA 患者并发 ILD 的独立危险因素,而 DLCO、VC 和 FVC 等肺功能指标为独立保护因素。这表明联合检测这些指标对预测 RA 患者并发 ILD 具有重要意义,可为临床诊断和预后评估提供参考。

本研究验证了外周血 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 表达水平对 RA-ILD 患者诊断中的应用价值。首先,本研究首次通过 Spearman 相关法评估 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 表达水平与 RA 患者并发 ILD 的相关性。其次,基于本组 RA-ILD 患者的

影响因素进行了多因素 Logistic 回归分析并绘制 ROC 曲线评估外周血 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 表达水平对 RA 患者并发 ILD 的联合预测效能。然而,本研究还存一些局限性。首先,样本量较少,尽管本研究在探索 RA-ILD 诊断的生物标志物方面取得了初步成果,但由于样本量较小,结果的普遍性可能受到限制。未来需要更大规模的研究来验证这些发现。其次,发病机制复杂性,RA-ILD 的发病机制复杂,涉及多种因素和途径。因此,单一生物标志物的变化可能不能完全反映疾病的全貌。未来的研究需要更深入地探讨这些生物标志物背后的机制,以及它们如何与 RA-ILD 相互作用。最后,深入研究与临床诊治新思路,为了更准确地诊断 RA-ILD 并提供有效的治疗策略,需要进一步研究这些生物标志物的动态变化、相互作用及与疾病进程的关联。此外,研究可以探索这些生物标志物是否可以作为药物疗效的监测指标,从而为 RA-ILD 的临床诊治提供新思路。

综上所述,外周血 PTX3、KL-6、IL-17 和 miR-146a 水平对 RA-ILD 具有较高的诊断价值,并且其联合诊断有望成为 RA-ILD 的可靠分子指标,为临床提供更加精准的诊断依据。

参考文献

[1] ZHANG Y, YANG M, XIE H, et al. Role of miRNAs in rheumatoid arthritis therapy[J]. *Cells*, 2023, 12(13): 1749.

[2] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[3] HES T, WONG M, TIKLY M, et al. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies in a South African population[J]. *Afr J Thorac Crit Care Med*, 2024, 30(3): e1663.

[4] ZHANG H, WANG R, WANG Z, et al. Molecular insight into pentraxin-3: update advances in innate immunity, inflammation, tissue remodeling, diseases, and drug role[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113783.

[5] KOJIMA Y, UZAWA A, OZAWA Y, et al. Serum pentraxin 3 concentration correlates with disease severity in patients with myasthenia gravis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 220: 107371.

[6] COLTRINI D, CHANDRAN A, BELLERI M, et al. β -Galactosylceramidase deficiency causes upregulation of long Pentraxin-3 in the central nervous system of krabbe patients and twitcher mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9436.

[7] STOCK C, HOYLES R K, DACCORD C, et al. Serum markers of pulmonary epithelial damage in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and disease progression[J]. *Respirology*, 2021, 26(5): 461-468.

[8] CHANG S H, PARK Y B, MCDERMOTT G C, et al. Serum biomarkers of pulmonary damage and risk for pro-

gression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *J Rheumatol*, 2025, 52(4): 323-333.

[9] VENETSANOPOULOU A I, NTINOPOULOU M, PAPA-GIANNI E, et al. Neutrophil extracellular traps as immunofibrotic mediators in RA-ILD; pilot evaluation of the nintedanib therapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1480594.

[10] MISRA S, MONDAL S, CHATTERJEE S, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2022, 153: 155837.

[11] ZHANG Q, LIAO Y, LIU Z, et al. Interleukin-17 and ischaemic stroke[J]. *Immunology*, 2021, 162(2): 179-193.

[12] MORTAZAVI-JAHROMI S S, ASLANI M, MIRSHAFIEY A. A comprehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases[J]. *Immunol Lett*, 2020, 227: 8-27.

[13] ZHANG L, WU H, ZHAO M, et al. Clinical significance of miRNAs in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2020, 109: 102438.

[14] 罗采南, 李正芳, 武丽君, 等. 类风湿关节炎不同分类标准的多中心临床比较[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(5): 897-901.

[15] 中华中医药学会内科分会, 中国民族医药学会肺病分会, 中华中医药学会肺系病分会. 特发性肺纤维化中医证候诊断标准(2019 版)[J]. *中医杂志*, 2020, 61(18): 1653-1656.

[16] PERTSINIDOU E, SAEVARSDOTTIR S, MANIVEL V A, et al. In early rheumatoid arthritis, anticitrullinated peptide antibodies associate with low number of affected joints and rheumatoid factor associates with systemic inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(3): 277-287.

[17] SOLOMON J J, BROWN K K. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Open Access Rheumatol*, 2012, 4: 21-31.

[18] ZHANG M, YIN J, ZHANG X. Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e286191.

[19] MATSON S M, DEMORUELLE M K, CASTRO M. Airway disease in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(3): 343-352.

[20] WANG Y, CHEN S, DU K, et al. Traditional herbal medicine: therapeutic potential in rheumatoid arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114368.

[21] JUNG N, BUEB J L, TOLLE F, et al. Regulation of neutrophil pro-inflammatory functions sheds new light on the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 170-180.

[22] Han S H. Usefulness of plasma Pentraxin 3 levels in acute and chronic inflammatory diseases[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(23): e189.

[23] MORTAZAVI-JAHROMI S S, ASLANI M, MIRSHAFIEY A. A comprehensive review on miR-146a

- molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases [J]. *Immunol Lett*, 2020, 227; 8-27.
- [24] EL-RAMADY N M, IBRAHIM H M, EL-MOHAMDY M A, et al. Assessment of serum Pentraxin 3 level in critically ill pediatric patients with COVID 19 infection and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID 19 [J]. *QJM: An International J Med*, 2024, 117(2); 175-820.
- [25] ZHU D, CHEN L, MENG J, et al. Neutrophil activation biomarker pentraxin 3 for diagnosis and monitoring of macrophage activation syndrome occurrence in adult-onset Still's disease [J]. *J Autoimmun*, 2024, 144; 103182.
- [26] LEE S M, KIM S, JEON C, et al. P-1943. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-Associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in critically ill patients; the predictive value of KL-6 for CAPA and mortality [J]. *Open For Infect Dis*, 2025, 12 (Supplement_1): ofae631-ofae2102.
- [27] SIEIRO S C, ANTOLÍN S C, LORENZO J C, et al. KL6 and IL-18 levels are negatively correlated with respiratory function tests and ILD extent assessed on HRCT in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD) [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2024, 65: 152366.
- [28] FRIX A N, SCHONEVELD L, LADANG A, et al. Could KL-6 levels in COVID-19 help to predict lung disease? [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 309.
- [29] TANAKA N, NISHIMURA K, WAKI D, et al. Annual variation rate of KL-6 for predicting acute exacerbation in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31 (6): 1100-1106.
- [30] AKHTER S, TASNIM F M, ISLAM M N, et al. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29 (26): 2078-2090.
- [31] COSTA C M, SANTOS M, PERNAMBUCO A P. Elevated levels of inflammatory markers in women with rheumatoid arthritis [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2019, 40(5): 540-554.
- [32] SILOŞI I, BOLDEANU M V, COJOCARU M, et al. The relationship of cytokines IL-13 and IL-17 with autoantibodies profile in early rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016; 3109135.
- [33] CUNNINGHAM C C, WADE S, FLOUDAS A, et al. Serum miRNA signature in rheumatoid arthritis and "at-Risk individuals" [J]. *Front Immunol*, 2021, 12; 633201.
- [34] YUE J, LAU T, GRIFFITH J F, et al. Circulating miR-99b-5p as a novel predictor of erosion progression on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in early rheumatoid arthritis: a prospective cohort study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(9): 1724-1733.
- [35] FOERS A D, GARNHAM A L, CHATFIELD S, et al. Extracellular vesicles in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients contain miRNAs with capacity to modulate inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4910.
- [36] REN B, LIU J, WU K, et al. TNF- α -elicited miR-29b potentiates resistance to apoptosis in peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(11/12): 892-904.
- [37] EL-AKHRAS B A, TALAAT R M, EL-MASRY S A, et al. Crosstalk between miR-146a and pro-inflammatory cytokines in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37; 1200375094.
- [38] PAULEY K M, STEWART C M, GAUNA A E, et al. Altered miR-146a expression in Sjögren's syndrome and its functional role in innate immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(7): 2029-2039.
- [39] NAKASA T, MIYAKI S, OKUBO A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5): 1284-1292.
- [40] STANCZYK J, PEDRIOLI D M, BRENTANO F, et al. Altered expression of microRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(4): 1001-1009.
- [41] TSAI P H, LIOU L B. Effective assessment of rheumatoid arthritis disease activity and outcomes using monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and disease activity score 28-MCP-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11374.
- [42] PAULEY K M, SATOH M, CHAN A L, et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4): R101.
- [43] ROŞU A, MĂRGĂRITESCU C, STEPAN A, et al. IL-17 patterns in synovium, serum and synovial fluid from treatment-naïve, early rheumatoid arthritis patients [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, 53(1): 73-80.
- [44] SHAKER O G, EL B N, EL S A. Association of miRNA-146a, miRNA-499, IRAK1 and PADI4 polymorphisms with rheumatoid arthritis in egyptian population [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2239-2249.
- [45] GOH N S, HOYLES R K, DENTON C P, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69 (8): 1670-1678.
- [46] KUWANA M, SHIRAI Y, TAKEUCHI T. Elevated serum krebs von den Lungen-6 in early disease predicts subsequent deterioration of pulmonary function in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(10): 1825-1831.
- [47] CARON M, HOA S, HUDSON M, et al. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27 (148): 170102.
- [48] 高冬梅, 张艳春, 许文静, 等. 类风湿关节炎合并肺间质病变患者血清 ficolin-3、PTX3 表达及临床意义 [J]. *实用医*

学杂志, 2023, 39(9): 1148-1152.

3268-3270.

[49] 闫慧明, 丁利芳, 刘媛, 等. 转化生长因子- β 1 与结缔组织生长因子在类风湿关节炎合并肺间质病患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 中国全科医学, 2012, 15(28):

(收稿日期: 2025-03-02 修回日期: 2025-06-25)

• 短篇论著 •

血清脂蛋白残粒和低密度脂蛋白颗粒与冠状动脉狭窄严重程度的相关性*

顾李霖¹, 赵建越¹, 柳 杨², 薛 毅², 李佳林¹, 孙 宇¹, 王会中^{1△}

解放军第三〇五医院: 1. 检验科; 2. 心血管内科, 北京 100017

摘要:目的 探讨血清脂蛋白残粒(RLP)和低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)与冠状动脉狭窄严重程度的相关性, 并评估脂蛋白亚组分对冠脉狭窄程度的预测价值。方法 纳入 2021 年 6 月至 2022 年 12 月于该院行冠状动脉造影检查的患者, 根据 Gensini 评分分为冠脉狭窄轻度组(<20 分)和重度组(≥ 20 分)。采用垂直密度梯度离心血脂谱法(VAP)检测两组 RLP、LDL-P 等脂蛋白亚组分浓度, 同步检测血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、葡萄糖(Glu)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、载脂蛋白 A1(APOA1)和载脂蛋白 B(APOB)等指标。通过多因素 Logistics 回归分析 RLP、LDL-P 与冠脉狭窄严重程度的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线评估其预测效能。结果 冠脉狭窄重度组血清 TG、TC、LDL-C、RLP 和 LDL-P 水平高于轻度组(均 $P < 0.01$)。RLP($OR = 5.811, 95\%CI: 1.174 \sim 28.750$)和 LDL-P($OR = 1.009, 95\%CI: 1.003 \sim 1.016$)与冠脉狭窄严重组存在显著相关性。ROC 曲线分析显示, RLP 和 LDL-P 对冠脉狭窄程度具有预测价值, 而二项指标联合检测高于单项指标。结论 血清 RLP 与 LDL-P 是冠脉狭窄严重程度的独立危险因素, 联合检测可提升对冠脉病变的预测效能。脂蛋白亚组分可成为冠心病风险评估的新指标, 为精准防控动脉粥样硬化提供新依据。

关键词: 冠状动脉狭窄; 三酰甘油; 脂蛋白残粒; 低密度脂蛋白颗粒**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.020**中图法分类号:** R541.4**文章编号:** 1673-4130(2025)20-2547-04**文献标志码:** A

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是由冠状动脉狭窄导致心肌缺血缺氧引发的心脏疾病^[1], 监测冠状动脉狭窄的严重程度与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关, 其中富含胆固醇或三酰甘油(TG)的脂蛋白亚组分在血管壁的滞留是核心病理机制^[2]。虽然传统血脂指标 TG 和低密度脂蛋白胆固醇浓度(LDL-C)广泛应用于临床评估, 但研究显示其对冠状动脉狭窄严重程度的判断存在显著局限性^[3-4]。近年来, 脂蛋白亚组分在动脉粥样硬化中的作用受到高度关注。脂蛋白残粒(RLP)作为富含 TG 脂蛋白的代谢产物, 不需氧化修饰即可转化为泡沫细胞^[5-6]。而低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)作为所有 LDL 亚型的总颗粒计数, 比 LDL-C 更能精准反映循环中致动脉粥样硬化斑块成分^[7-8]。目前国内外关于脂蛋白亚组分与冠脉狭窄严重程度的关联研究仍存以下空白: (1) RLP 致动脉粥样硬化的剂量效应关系尚未建立; (2) LDL-P 在斑块稳定性评估中的阈值缺乏共识。因此, 本研究探讨 RLP、LDL-P 与冠脉狭窄严重程度的相关性, 为

实现精准风险分层、优化降脂治疗靶点提供新的循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2022 年 12 月在本院就诊的冠心病患者 90 例, 其中男 60 例, 女 30 例, 年龄 32~86 岁, 中位 62.5 岁, 因心悸、胸闷、胸痛等原因住院需要行冠状动脉造影检查。冠状动脉狭窄程度的评分标准根据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)规定的冠状动脉血管图像记分分段评价标准, 病变血管的数量和狭窄程度进行 Gensini 评分。根据 Gensini 评分将全部患者分为两组: <20 分为冠状动脉狭窄轻度组($n=45$)、 ≥ 20 分为重度组($n=45$)。排除标准: (1) 恶性肿瘤; (2) 自身免疫系统疾病; (3) 心脏搭桥手术史; (4) 感染性疾病; (5) 严重肝肾功能不全; (6) 正在或近期服用降脂药物等。入院后采集患者的年龄、性别、身高、体重、家族高脂病史、糖尿病病史、高血压病史等临床特征。计算体重指数(BMI) = 体重(kg)/身高(m)²。

* 基金项目: 解放军第三〇五医院院内青年基金项目(21YNQN03)。

△ 通信作者, E-mail: wanghuizhong305@163.com。