

类风湿关节炎患者合并巨细胞病毒、EB 病毒感染的实验室检测指标研究

彭 武, 巫丽娟, 魏 彬, 陈 捷[△]

四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者合并巨细胞病毒(CMV)和/或 EB 病毒感染与临床实验室相关检测指标变化的相关性。**方法** 对 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在四川大学华西医院确诊且同时检测了 CMV-DNA 和 EB 病毒 DNA 的 RA 患者的临床资料进行回顾性分析,将 RA 患者分为 CMV 和 EB 病毒单独感染及合并感染,分别与两病毒均阴性的 RA 患者的临床指标水平进行统计学分析比较。**结果** CMV-DNA 阳性 RA 患者的降钙素原(PCT)水平比 CMV-DNA 阴性 RA 患者的 PCT 水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EB 病毒 DNA 阳性 RA 患者各临床相关指标与 EB 病毒 DNA 阴性 RA 患者之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性的 RA 患者 IgA 水平比二者均阴性的 RA 患者 IgA 水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** PCT 和 IgA 在 RA 患者诊断 CMV 或 EB 病毒感染中有重要价值,可作为临床上改善 RA 患者疗效、预后的重要检测指标。

关键词: 类风湿关节炎; 巨细胞病毒; EB 病毒; 降钙素原**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.002**中图法分类号:**R593.22**文章编号:**1673-4130(2022)08-0902-06**文献标志码:**A**Study on laboratory detection indexes of rheumatoid arthritis patients with cytomegalovirus and epstein-barr virus infection**PENG Wu, WU Lijuan, WEI Bin, CHEN Jie[△]*Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China*

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of rheumatoid arthritis(RA) patients with cytomegalovirus(CMV) and/or epstein-barr virus infection. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of RA patients who were diagnosed at West China Hospital, Sichuan University from January 2016 to December 2020 and tested for both CMV-DNA and Epstein-Barrvirus DNA, and RA patients were divided into CMV and epstein-barr virus infection alone and co-infection. The clinical indicators of RA patients were statistically analyzed and compared with those of RA patients who were negative for both viruses. **Results** The procalcitonin (PCT) level of CMV-DNA positive RA patients was higher than that of CMV-DNA negative RA patients, the difference was statistically significant($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical indicators between patients with epstein-barr virus DNA positive RA and patients with epstein-barr virus DNA negative RA($P > 0.05$). The IgA level of RA patients with both positive epstein-barr virus DNA and CMV-DNA was higher than that of RA patients with both epstein-barr virus DNA and CMV-DNA negative, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** PCT and IgA have important value in the diagnosis of CMV or epstein-barr virus infection in RA patients, and can be used as important detection indicators for clinical improvement of the efficacy and prognosis of RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; cytomegalovirus; epstein-barr virus; procalcitonin

类风湿关节炎(RA)是以慢性、对称性和侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫疾病。我国 RA 患病率为 0.32%~0.36%,可以在任何年龄发病,女性发病率是男性的 2~3 倍^[1]。如果不及时治疗,会导致软骨退化和侵蚀、全身并发症、身体衰弱甚

至死亡^[2]。尽管 RA 发病机制至今尚无定论,但目前主要认为遗传、内分泌、环境、细胞凋亡及感染等因素可通过某些途径影响 RA 的发生和发展,其中病毒感染被认为是最重要的致病因素^[3-5]。研究表明,巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒等多种病毒感染可能在 RA

作者简介:彭武,男,主管技师,主要从事临床分子检验诊断相关研究。[△] **通信作者,**E-mail:chenjie_wch@163.com。

本文引用格式:彭武,巫丽娟,魏彬,等.类风湿关节炎患者合并巨细胞病毒、EB 病毒感染的实验室检测指标研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(8):902-907.

发生发展中起着重要的作用^[6],特别是 EB 病毒被认为是 RA 最常见的致病因素^[7]。另一方面,RA 患者的治疗通常需要服用生物制剂(如英夫利昔单抗)、糖皮质激素及慢作用抗风湿药[如甲氨蝶呤(MTX)]等中的一种或多种药物,这些药物在抗类风湿关节炎的同时也降低了机体的免疫功能,易引起 CMV、EB 病毒等继发感染^[8]。此外,CMV 和 EB 病毒还会对 RA 患者治疗和预后产生影响。在治疗方面,DAVIS 等^[9]研究发现,CMV 持续介导的 T 细胞免疫变化可能会影响早期 RA 患者对抗风湿药物治疗的临床反应。有研究报道 RA 患者基线外周血 EB 病毒 DNA 载量与利妥昔单抗治疗效果有关,以及 EB 病毒感染在 MTX 治疗 RA 合并相关大 B 细胞淋巴瘤增生性疾病患者肿瘤发生和消退中起作用^[10-11]。DAVIS 等^[12]研究结果表明,CMV 感染的免疫反应可能在 RA 患者炎症和放射学关节损伤的进展中发挥重要作用。PIERER 等^[13]研究发现,潜伏的 CMV 感染会加重 RA 的临床病程。BROADLEY 等^[14]观察到 CMV 感染的 RA 患者死于心血管疾病的风险增高。SATO 等^[15]研究发现,MTX 治疗 RA 患者会使包括 EB 病毒阳性皮肤黏膜溃疡等 MTX 相关淋巴瘤组织增生性疾病的数量增加。研究者还报道了 EB 病毒感染的 RA 患者发生中枢神经系统淋巴瘤、口腔扁平苔藓和 EB 病毒性肝炎等多种并发症的案例^[16-18]。而且,CMV 本身就可导致被感染患者从轻微无症状感染到严重缺陷或死亡的各种结局;EB 病毒则是传染性单核细胞增多症的病原体,与鼻咽癌、儿童淋巴瘤的发生密切相关,EB 病毒是可能致癌的人类肿瘤病毒之一。CMV 和 EB 病毒不仅在 RA 发生发展中起作用,还会影响 RA 患者的治疗和预后,所以,对 RA 患者合并 CMV 和 EB 病毒感染的监测及易感因素的研究具有重要价值。本研究旨在研究 RA 患者合并 CMV 和 EB 病毒感染的临床实验室相关检测指标,为临床预测 RA 患者合并 CMV、EB 病毒感染及改善这类患者的治疗和预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在四川大学华西医院就诊的 RA 患者 126 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合最新的 RA 相关指南或专家共识中的确诊标准^[19];(2)同时检测了 CMV-DNA 和 EB 病毒 DNA;(3)相关实验室检查资料完整。排除标准:(1)存在其他病毒感染;(2)同时感染细菌或真菌;(3)存在严重基础疾病;(4)合并其他风湿免疫性疾病、艾滋病、器官移植等免疫缺陷或紊乱。本研究经华西医院伦理委员会批准,所有研究对象对本研究内容知情并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 CMV-DNA 检测使用湖南圣湘生物科技股份有限公司的人巨细胞病毒核酸定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法),EB 病毒 DNA 检测使用

EB 病毒核酸定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法),均在上海宏石全自动医用 PCR 分析系统、SLAN[®]-96P 荧光定量 PCR 仪上检测。

1.3 方法

1.3.1 临床相关资料收集 通过医院信息系统收集研究对象基本资料如性别、年龄、治疗等情况,以及 RA 相关实验室指标,如红细胞沉降率、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、CD3/CD4/CD8T 淋巴细胞亚群和绝对计数、CD4/CD8 比值、类风湿因子、C-反应蛋白、降钙素原(PCT)、抗链球菌溶血素“O”抗体(抗链“O”抗体)、抗环瓜氨酸(CCP)抗体(抗 CCP 抗体)、免疫球蛋白、补体及抗核抗体。

1.3.2 CMV 和 EB 病毒的实验室检测 (1)检测方法。研究对象抽取外周静脉血至少 2 mL 于含枸橼酸钠抗凝剂的采血管中,立即轻轻颠倒混匀,使用圣湘全血基因组提取试剂处理,得到的 DNA 作为待测样本。取出试剂盒中的各组分,待其温度平衡至室温,混匀后备用。根据待测样本、阴性对照、阳性对照及定量参考品 A~D 的数量,按每人反应液 38 μ L+酶混合液 2 μ L+内标 1.0 μ L 比例制成 PCR-混合液,瞬时离心后备用。阴性对照、阳性对照、定量参考品 A~D 分别取 10 μ L 与 10 μ L 核酸释放剂混匀待用。每个 PCR 反应管中加入上述处理后的待测样本、阴性对照、阳性对照及定量参考品 A~D 各 10 μ L,在每管中加入 PCR-混合液 40 μ L,盖上管盖(去除气泡后),2 000 r/min 离心 30 s。参照 PCR 仪使用说明书进行参数设置后进行 PCR 扩增。(2)结果判读。质量控制:①阴性对照,无循环阈值(Ct)显示,但内标检测为阳性(Ct $\leq$ 40);阳性对照,检测浓度值为 $(1.35 \times 10^{-5} \sim 1.07 \times 10^{-6})$ copy/mL;②4 个定量参考品,均检测为阳性且标准曲线相关系数 $R^2 \geq 0.98$ 。以上要求需在同 1 次实验中同时满足,否则实验无效,需重新进行。参考区间:目标基因的 Ct 阳性判断值为 39,内标的 Ct 阳性判断值为 40(若内标 Ct $>$ 40 或无显示,则该样本的检测结果无效,应查找并排除原因,并对此样本进行重复实验)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。连续正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或单因素方差分析进行比较;连续非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行 Mann-Whitney U 检验;分类变量以数值(百分比)表示,使用卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 本研究共纳入 RA 患者共 126 例,其中女性 95 例(75.40%),男性 31 例(24.60%);CMV-DNA 阳性的 RA 患者 16 例,阳性率 12.70%;EB 病毒 DNA 阳性的 RA 患者 12 例,阳性率 9.52%。CMV-DNA 和 EB 病毒 DNA 同时阳性的 RA 患者 6 例,CMV-DNA 和 EB 病毒 DNA 均阴性的 RA 患者

104 例。

2.2 CMV-DNA 或 EB 病毒 DNA 阳性/阴性 RA 患者的临床相关指标水平比较 CMV-DNA 阳性 RA 患者的 PCT 水平[0.12(0.04, 0.27) ng/mL]比 CMV-DNA 阴性 RA 患者的 PCT 水平[0.05(0.03, 0.08)ng/mL]更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。EB 病毒 DNA 阳性 RA 患者各临床相关指标与 EB 病毒 DNA 阴性 RA 患者之间比较,差异无统计

学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性/阴性的 RA 患者临床相关指标比较 EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性的 RA 患者 IgA 水平[4 870.00(3 040.00,5 190.00)]mg/L 比二者均阴性的 RA 患者 IgA 水平[2 680.00(1 820.00,3 985.00)]mg/L 更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 CMV-DNA 阳性 RA 患者与 CMV-DNA 阴性 RA 患者临床相关指标比较			
项目	阳性($n=16$)	阴性($n=110$)	P
性别(男/女, n/n)	6/10	25/85	0.200
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.13 $\pm$ 13.82	53.16 $\pm$ 15.56	0.230
红细胞沉降率[$M(P_{25},P_{75})$,mm/h]	61.00(45.25,78.50)	45.50(26.25,83.00)	0.801 ^a
红细胞计数($\bar{x}\pm s,\times 10^{12}/L$)	4.23 $\pm$ 0.65	4.08 $\pm$ 0.71	0.440
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	118.00 $\pm$ 20.32	117.28 $\pm$ 22.44	0.906
血小板计数[$M(P_{25},P_{75}),\times 10^9/L$]	267.00(168.25,463.50)	215.00(153.00,296.50)	0.640 ^a
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75}),\times 10^9/L$]	7.21(5.48,11.80)	7.33(5.66,9.97)	0.173 ^a
CD3 细胞亚群($\bar{x}\pm s,\%$)	70.51 $\pm$ 10.49	71.62 $\pm$ 10.04	0.734
CD4 细胞亚群($\bar{x}\pm s,\%$)	40.95 $\pm$ 12.75	42.05 $\pm$ 12.46	0.787
CD8 细胞亚群[$M(P_{25},P_{75}),\%$]	20.90(16.38,30.63)	24.55(17.80,30.43)	0.900 ^a
CD4/CD8[$M(P_{25},P_{75})$]	1.77(1.41,2.85)	1.64(1.20,2.66)	0.968 ^a
CD3 绝对计数[$M(P_{25},P_{75}),\text{个}/\mu L$]	749.00(646.00,1 148.75)	823.00(520.50,1 219.75)	0.669 ^a
CD4 绝对计数[$M(P_{25},P_{75}),\text{个}/\mu L$]	506.50(354.75,692.75)	498.00(292.75,790.25)	0.594 ^a
CD8 绝对计数[$M(P_{25},P_{75}),\text{个}/\mu L$]	217.00(128.25,472.00)	264.00(170.00,397.00)	0.945
类风湿因子[$M(P_{25},P_{75}),IU/mL$]	126.50(45.48,382.00)	133.50(20.00,693.50)	0.123 ^a
C-反应蛋白[$M(P_{25},P_{75}),mg/L$]	48.85(11.15,87.20)	20.75(10.23,56.73)	0.174 ^a
PCT[$M(P_{25},P_{75}),ng/mL$]	0.12(0.04,0.27)	0.05(0.03,0.08)	0.021 ^a
抗链“O”抗体[$M(P_{25},P_{75}),IU/mL$]	25.00(25.00,34.48)	27.65(25.00,42.83)	0.642 ^a
抗 CCP 抗体[$M(P_{25},P_{75}),U/mL$]	316.25(56.75,491.20)	272.45(12.53,500.00)	0.562 ^a
免疫球蛋白 G($\bar{x}\pm s$,g/L)	13.62 $\pm$ 5.46	15.05 $\pm$ 7.89	0.504
免疫球蛋白 A[$M(P_{25},P_{75}),mg/L$]	2 895.00(2 137.50,3 480.00)	2 600.00(1 800.00,4 047.50)	0.308 ^a
免疫球蛋白 M[$M(P_{25},P_{75}),mg/L$]	1 160.00(908.25,1 855.00)	1 290.00(1 062.50,2 225.00)	0.727 ^a
免疫球蛋白 E[$M(P_{25},P_{75}),IU/mL$]	112.00(25.40,161.00)	78.00(34.29,226.00)	0.962 ^a
补体 C3[$M(P_{25},P_{75}),g/L$]	0.84(0.75,0.94)	0.97(0.83,1.14)	0.135 ^a
补体 C4($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.19 $\pm$ 0.08	0.22 $\pm$ 0.07	0.189
抗核抗体(+/-, n/n) ^b	14/1	81/25	0.188 ^c

注:^a表示 P 值通过非参 Mann-Whitney U 检验获得;^b表示 126 例 RA 患者中只有 121 例进行抗核抗体检测;^c表示 P 值通过 Fisher 精确检验获得。

表 2 EB 病毒 DNA 阳性 RA 患者与 EB 病毒 DNA 阴性 RA 患者临床相关指标比较			
项目	阳性($n=12$)	阴性($n=114$)	P
性别(男/女, n/n)	5/7	26/88	0.149
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.92 $\pm$ 11.36	53.36 $\pm$ 15.73	0.331
红细胞沉降率[$M(P_{25},P_{75})$,mm/h]	36.00(25.00,76.50)	50.00(27.00,80.00)	0.897 ^a
红细胞计数($\bar{x}\pm s,\times 10^{12}/L$)	4.04 $\pm$ 0.48	4.11 $\pm$ 0.72	0.782
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	109.50 $\pm$ 15.54	118.06 $\pm$ 22.53	0.242

续表 2EB 病毒 DNA 阳性 RA 患者与 EB 病毒 DNA 阴性 RA 患者临床相关指标比较

项目	阳性(<i>n</i> = 12)	阴性(<i>n</i> = 114)	<i>P</i>
血小板计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), × 10 ⁹ /L]	239.00(149.00, 399.00)	215.00(156.50, 302.00)	0.245 ^a
白细胞计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), × 10 ⁹ /L]	8.78(5.64, 9.81)	7.29(5.52, 10.13)	0.272 ^a
CD3 细胞亚群($\bar{x} \pm s$, %)	70.53 ± 13.93	71.58 ± 9.67	0.780
CD4 细胞亚群($\bar{x} \pm s$, %)	40.31 ± 12.64	42.07 ± 12.47	0.705
CD8 细胞亚群[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	19.30(18.85, 47.80)	24.70(17.40, 30.50)	0.919 ^a
CD4/CD8[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.97(1.04, 2.68)	1.63(1.20, 2.68)	0.860 ^a
CD3 绝对计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 个/μL]	828.00(591.00, 975.00)	788.00(542.00, 1 250.00)	0.521 ^a
CD4 绝对计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 个/μL]	505.00(233.50, 612.00)	500.00(304.00, 793.00)	0.473 ^a
CD8 绝对计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 个/μL]	269.00(194.50, 400.00)	263.00(155.00, 414.00)	0.614 ^a
类风湿因子[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), IU/mL]	164.00(45.00, 2 370.00)	122.00(20.00, 608.50)	0.597 ^a
C-反应蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	46.10(21.90, 118.00)	20.60(8.87, 61.00)	0.050 ^a
PCT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), ng/mL]	0.07(0.03, 0.19)	0.05(0.03, 0.09)	0.235 ^a
抗链“O”抗体[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), IU/mL]	27.80(25.00, 51.15)	25.10(25.00, 41.70)	0.652 ^a
抗 CCP 抗体[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/mL]	301.50(206.00, 500.00)	282.00(7.64, 500.00)	0.430 ^a
免疫球蛋白 G[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	15.90(10.03, 21.30)	12.60(9.50, 15.80)	0.384 ^a
免疫球蛋白 A[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	3 040.00(1 751.00, 5 080.00)	2 680.00(1 890.00, 3 570.00)	0.256 ^a
免疫球蛋白 M[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	1 210.00(963.00, 1 970.00)	1 270.00(1 040.00, 2 240.00)	0.997 ^a
免疫球蛋白 E[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), IU/mL]	161.00(104.00, 267.35)	78.00(31.20, 176.93)	0.266 ^a
补体 C3[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	0.95(0.74, 1.05)	0.90(0.82, 1.09)	0.320 ^a
补体 C4($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.18 ± 0.08	0.22 ± 0.07	0.092
抗核抗体(+/-, <i>n</i> / <i>n</i>) ^b	8/2	87/24	1.000 ^c

注: ^a 表示 *P* 值通过非参 Mann-Whitney *U* 检验获得; ^b 表示 126 例 RA 患者中只有 121 例进行了抗核抗体检测; ^c 表示 *P* 值通过 Fisher 精确检验获得。

表 3EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性/阴性的 RA 患者临床相关指标比较

项目	同时阳性(<i>n</i> = 6)	同时阴性(<i>n</i> = 104)	<i>P</i>
性别(男/女 <i>n</i> / <i>n</i>)	2/4	22/82	0.610 ^a
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.83 ± 15.30	53.00 ± 15.93	0.308
红细胞沉降率[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mm/h]	50.00(32.00, 67.00)	47.00(26.50, 80.00)	0.873 ^b
红细胞计数($\bar{x} \pm s$, × 10 ¹² /L)	3.94 ± 0.66	4.08 ± 0.73	0.680
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	101.40 ± 15.40	117.26 ± 22.87	0.129
血小板计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), × 10 ⁹ /L]	319.00(254.50, 681.50)	215.00(156.50, 296.00)	0.186 ^b
白细胞计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), × 10 ⁹ /L]	7.92(5.81, 8.90)	7.19(5.56, 9.71)	0.450 ^b
CD3 细胞亚群($\bar{x} \pm s$, %)	70.98 ± 14.46	71.71 ± 9.80	0.887
CD4 细胞亚群[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	35.20(17.90, 46.00)	41.00(33.65, 51.45)	0.456 ^b
CD8 细胞亚群[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	19.30(12.60, 29.90)	25.40(17.60, 32.55)	0.724 ^b
CD4/CD8[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.82(0.25, 2.31)	1.55(1.19, 2.60)	0.981 ^b
CD3 绝对计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 个/μL]	693.00(670.00, 828.00)	788.00(525.00, 1 251.00)	0.561 ^b
CD4 绝对计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 个/μL]	505.00(131.00, 582.00)	496.00(288.00, 794.50)	0.436 ^b
CD8 绝对计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 个/μL]	277.00(129.00, 523.00)	276.00(161.50, 411.50)	0.958 ^b
类风湿因子 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), IU/mL]	46.90(45.95, 1 763.45)	113.00(20.00, 643.00)	0.982 ^b
C-反应蛋白 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	75.40(48.65, 109.70)	20.60(9.83, 56.35)	0.254 ^b
PCT [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), ng/mL]	0.03(0.03, 0.09)	0.05(0.03, 0.07)	0.987 ^b
抗链“O”抗体[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), IU/mL]	37.60(25.00, 78.20)	27.50(25.00, 42.45)	0.358 ^b

续表 3 EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性/阴性的 RA 患者临床相关指标比较

项目	同时阳性(<i>n</i> =6)	同时阴性(<i>n</i> =104)	<i>P</i>
抗 CCP 抗体 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/mL]	301.50(253.75, 316.25)	243.65(9.77, 498.00)	0.949 ^b
免疫球蛋白 G($\bar{x}\pm s$, g/L)	18.86±5.87	15.07±7.94	0.297
免疫球蛋白 A [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	4 870.00(3 040.00, 5 190.00)	2 680.00(1 820.00, 3 985.00)	0.016 ^b
免疫球蛋白 M [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	1 050.00(876.00, 1 150.00)	1 270.00(1 050.00, 2 245.00)	0.867 ^b
免疫球蛋白 E [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), IU/mL]	117.00(31.20, 153.25)	72.73(31.45, 172.40)	1.000 ^b
补体 C3 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	0.78(0.76, 0.88)	0.97(0.84, 1.13)	0.116 ^b
补体 C4($\bar{x}\pm s$, g/L)	0.15±0.07	0.22±0.07	0.061
抗核抗体(+/-, <i>n</i> / <i>n</i>)	5/0	78/23	0.583 ^a

注:^a 表示 *P* 值通过 Fisher 精确检验获得;^b 表示 *P* 值通过非参 Mann-Whitney *U* 检验获得。

3 讨 论

CMV、EB 病毒影响 RA 患者的治疗和预后,所以,对 RA 患者合并 CMV 和 EB 病毒感染易感因素的研究具有重要意义。本研究结果显示,CMV-DNA 阳性 RA 患者的 PCT 水平比 CMV-DNA 阴性 RA 患者的 PCT 水平更高,差异有统计学意义(*P*<0.05);EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性的 RA 患者 IgA 水平比二者均阴性的 RA 患者 IgA 水平更高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

健康者体内 PCT 水平极低,血液中几乎检测不到 PCT(PCT<0.1 ng/mL)。当机体发生严重细菌、真菌、寄生虫感染,严重休克、脓毒症、全身性炎症反应综合征和多器官功能紊乱综合征时它在血浆中的水平会升高。细菌内毒素在 PCT 的诱导过程中起到至关重要的作用,所以,PCT 可作为一个急性炎症指标来鉴别细菌和非细菌性感染。自身免疫反应、过敏和病毒感染时 PCT 一般不升高。但一些研究发现,PCT 可在特殊疾病合并病毒感染时升高,如方琪等^[20]研究发现,哮喘合并病毒感染组血清 PCT 及 CRP 表达水平高于单纯哮喘组;张正玲等^[21]研究表明,支气管扩张合并 EB 病毒感染患者中的 PCT、CRP、IL-6 水平显著高于非 EB 病毒感染的支气管扩张患者;汪俊剑等^[22]报道,结缔组织病相关性间质性肺炎患者中 EB 病毒 DNA 与 PCT 呈正相关。虽然目前没有 CMV 感染导致 PCT 水平升高的直接证据,但有研究提到噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生综合征(HLH)患者 CMV 感染率和 PCT 水平同时明显高于非 HLH 的血液肿瘤患者^[23],提示 CMV 感染可能会影响 PCT 水平。本研究结果显示,CMV 感染的 RA 患者比非 CMV 感染的 RA 患者 PCT 水平更高。这可能是因为 CMV 感染会加重 RA 患者炎症反应程度,或病毒感染可促进细菌性感染的发生或增加细菌性感染的风险。本研究结果表明,PCT 可作为 RA 患者感染 CMV 的预测指标,PCT 水平升高可提示临床医生对 CMV 感染患者及早进行检测和治疗。然而 CMV 感染引起 RA 患者体内 PCT 水平升高的具体

机制还有待进一步明确。

IgA 是机体免疫细胞被细菌、真菌或病毒等抗原激活后,B 细胞分化成熟为浆细胞后所合成的一类免疫球蛋白。分两种类型即血清型 IgA 和分泌型 IgA(SIgA)。血清型 IgA 为单体,免疫作用比较弱。SIgA 是机体局部黏膜抗感染免疫的主要抗体,存在于黏膜组织如消化道、呼吸道及泌尿生殖系统。IgA 是抑制微生物在黏膜组织附着、减缓病毒繁殖、防止病原体入侵机体的重要免疫屏障^[24]。CMV 可引起各系统感染,尤其是泌尿生殖系统,从而刺激机体产生 CMV-IgA。EB 病毒感染可刺激机体产生多种 IgA,如 Z 反式激活因子(Zta)-IgA、早期抗原(EA)-IgA、病毒衣壳抗原(VCA)-IgA 和 EB 病毒核抗原 1(EBNA1)-IgA^[25-27]。本研究发现,EB 病毒 DNA 阳性 RA 患者各临床相关指标与 EB 病毒 DNA 阴性 RA 患者之间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);EB 病毒 DNA 和 CMV-DNA 同时阳性的 RA 患者 IgA 水平比二者均阴性的 RA 患者 IgA 水平更高,差异有统计学意义(*P*<0.05);而有研究也阐述了 CMV 合并 EB 病毒感染的传染性单核细胞增多症患者 IgA 水平比 EB 病毒单纯感染的传染性单核细胞增多症患者更高^[28],提示 CMV、EB 病毒合并感染可能比 EB 病毒单独感染刺激机体产生 IgA 的作用更强。然而本研究病例数较少,结果需扩大样本量进一步验证和谨慎对待。尽管如此,本研究结果还是能在一定程度上表明 IgA 可作为 RA 患者合并 CMV、EB 病毒同时感染的潜在依据。

综上所述,本研究通过回顾性分析确诊 RA 患者合并 CMV 和 EB 病毒感染与否的相关临床资料,发现 PCT 水平升高可提示 RA 患者 CMV 感染,IgA 升高可能作为 RA 患者合并 CMV、EB 病毒同时感染的依据。PCT 和 IgA 在 RA 患者诊断 CMV 或 EB 病毒感染中具有重要价值,可作为临床上改善 RA 患者治疗效果、预后的重要检测指标。

参考文献

[1] WEYAND C M, GORONZY J J. The immunology of

- rheumatoid arthritis[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10-18.
- [2] SCHERER H U, HÄUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110(1): 102400.
- [3] GE X Y, FRANK-BERTONCELJ M, KLEIN K, et al. Functional genomics atlas of synovial fibroblasts defining rheumatoid arthritis heritability[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 247.
- [4] HASSELI R, FROMMER K W, SCHWARZ M, et al. Adipokines and inflammation alter the interaction between rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and endothelial cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 925.
- [5] ARLEEVSKAYA M I, GABDOULKHAKOVA A G, FILINA Y V, et al. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(8): e005254.
- [6] SORGATO C C, LINS-E-SILVA M, LEÃO J C, et al. EBV and CMV viral load in rheumatoid arthritis and their role in associated Sjögren's syndrome[J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(7): 693-700.
- [7] FADLALLAH S, HUSSEIN H, JALLAD M A, et al. Effect of epstein-barr virus DNA on the incidence and severity of arthritis in a rheumatoid arthritis mouse model[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 672752.
- [8] 谢岩, 林翊萍. 类风湿关节炎与感染相关研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(15): 1919-1922.
- [9] DAVIS J M, KNUTSON K L, Strausbauch M A, et al. Immune response profiling in early rheumatoid arthritis: discovery of a novel interaction of treatment response with viral immunity[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): R199.
- [10] VALLEALA H, KAUPPI M J, KOURI V P, et al. Epstein-barr virus in peripheral blood is associated with response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(8): 1485-1488.
- [11] YAMADA K, OSHIRO Y, OKAMURA S, et al. Clinicopathological characteristics and rituximab addition to cytotoxic therapies in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate-associated large B lymphoproliferative disorders[J]. *Histopathology*, 2015, 67(1): 70-80.
- [12] DAVIS J M, KNUTSON K L, SKINNER J A, et al. A profile of immune response to herpesvirus is associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R24.
- [13] PIERER M, ROTHE K, QUANDT D, et al. Association of anticytomegalovirus seropositivity with more severe joint destruction and more frequent joint surgery in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1740-1749.
- [14] BROADLEY I, PERA A, MORROW G, et al. Expansions of cytotoxic CD4(+)CD28(-) T cells drive excess cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory conditions and are triggered by CMV infection[J]. *Front Immunol*, 2017, 8(1): 195.
- [15] SATOU A, BANNO S, HANAMURA I, et al. EBV-positive mucocutaneous ulcer arising in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: single center series of nine cases[J]. *Pathol Int*, 2019, 69(1): 21-28.
- [16] MIGITA K, MIYASHITA T, MIJIN T, et al. Epstein-barr virus and methotrexate-related CNS lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(4): 832-836.
- [17] ADTANI P, MALATHI N. Epstein-barr virus and its association with rheumatoid arthritis and oral lichen planus[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2015, 19(3): 282-285.
- [18] SABURI M, OGATA M, YOSHIDA N, et al. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder, hodgkin type, following epstein-barr viral hepatitis in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Intern Med*, 2018, 57(8): 1145-1149.
- [19] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251.
- [20] 方琪, 崔益明, 章幽芳, 等. 降钙素原与 C-反应蛋白对哮喘合并呼吸道感染患者的诊断及治疗意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(7): 1005-1007.
- [21] 张正玲, 张翊玲, 徐琳, 等. EB 病毒感染对支气管扩张感染指标 PCT、CRP、IL-6 影响[J]. *现代免疫学*, 2018, 38(5): 406-411.
- [22] 汪俊剑, 刘静, 曾妮, 等. 结缔组织病相关性间质性肺炎患者合并 EB 病毒感染炎症因子及 DNA 载量分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(3): 365-369.
- [23] STRENGER V, MERTH G, LACKNER H, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents-a single centre experience of 20 years[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(6): 989-998.
- [24] PABST O. New concepts in the generation and functions of IgA[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(1): 821-832.
- [25] LI Y, WANG K, YIN S K, et al. Expression of epstein-barr virus anti-bodies EA-IgG, Rta-IgG, and VCA-IgA in nasopharyngeal carcinoma and their use in a combined diagnostic assay[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1): 15017368.
- [26] XU X F, LU R Q, XIAO R, et al. Rta-IgG as a biomarker for diagnosis and post treatment prognostic of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 467-476.
- [27] YE Q, GUO J Y, CHEN Y S, et al. Performance of plasma HSP90α, serum EBV VCA IgA antibody and plasma EBV DNA for the diagnosis and prognosis prediction of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(1): 5793-5802.
- [28] 高荣理, 陈垂婉, 蔡翠珠, 等. EBV 合并 CMV 感染的传染性单核细胞增多症患者 T 细胞免疫状态及炎症指标变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(19): 2975-2978.