

· 临床研究 ·

老年类风湿关节炎并肺间质病变的血清指标分析

李洪钧*, 杨惠芬

(天津医科大学第二医院风湿免疫科, 天津 300211)

【摘要】 目的 分析老年类风湿关节炎(RA)合并肺间质病变(ILD)患者血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、白细胞介素 22(IL-22)及骨桥蛋白(OPN)水平变化及其临床意义。**方法** 收集天津医科大学第二医院收治的 136 例 RA 老年患者临床资料,根据是否发生 ILD,分为 ILD 组($n=35$ 例)与非 ILD 组($n=101$ 例)。比较两组患者血清抗 CCP 抗体、IL-22 及 OPN 水平。采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清抗 CCP 抗体、IL-22 及 OPN 诊断 RA 合并 ILD 的最佳截断点,并采用 logistic 回归分析评估 RA 合并 ILD 的危险因素。**结果** ILD 组年龄及血清抗 CCP 抗体、IL-22、OPN 水平均显著高于非 ILD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清抗 CCP 抗体、IL-22、OPN 诊断 RA 合并 ILD 差异有统计学意义($P<0.05$);其最佳截断点分别为 53.36 U/ml、75.68 pg/ml、15.30 ng/ml。logistic 回归分析结果显示,年龄 >70 岁($OR=1.766, 95\%CI\ 1.024\sim3.116$)、抗 CCP 抗体 >53.36 U/ml($OR=3.536, 95\%CI\ 1.921\sim6.510$)、IL-22 >75.68 pg/ml($OR=4.721, 95\%CI\ 2.899\sim7.687$)、OPN >15.30 ng/ml($OR=5.658, 95\%CI\ 3.606\sim8.876$)均为 RA 合并 ILD 的危险因素($P<0.05$)。**结论** 抗 CCP 抗体、IL-22 及 OPN 可能参与 RA 合并 ILD 的发生机制,年龄更高的老年 RA 患者合并 ILD 风险更高,可为临床诊疗及防控工作提供一定指导。

【关键词】 类风湿关节炎;老年人;肺间质病变;抗环瓜氨酸肽抗体

【中图分类号】 R593.22

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.007

Analysis on serum indicators in elderly rheumatoid arthritis patients complicated with interstitial lung disease

Li Hongjun*, Yang Hui fen

(Department of Rheumatology and Immunology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

【Abstract】 Objective To analyze the changes and clinical significance of serum anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody, interleukin-22 (IL-22) and osteopontin (OPN) levels in elderly patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated with interstitial lung disease (ILD). **Methods** The clinical data of 136 elderly RA patients treated in our hospital were collected, and based on the presence of ILD or not, the patients were divided into ILD group (35 cases) and non-ILD group (101 cases). Serum levels of anti-CCP antibody, IL-22 and OPN were compared between the two groups of patients. SPSS statistics 24.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using t test or χ^2 test depending on data type. The cut-off values of above three indicators in the diagnosis of RA with ILD were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Logistic regression analysis was adopted to identify the risk factors of RA with ILD. **Results** Significantly advanced age and higher serum levels of anti-CCP antibody, IL-22 and OPN were observed in the ILD group than the non-ILD group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that there were statistical significance in the three indicators in the diagnosis of RA with ILD ($P<0.05$), and their cutoff values were 53.36 U/ml, 75.68 pg/ml and 15.30 ng/ml respectively. Logistic regression analysis indicated that age >70 years ($OR=1.766, 95\%CI\ 1.024\sim3.116$), anti-CCP antibody >53.36 U/ml ($OR=3.536, 95\%CI\ 1.921\sim6.510$), IL-22 >75.68 pg/ml ($OR=4.721, 95\%CI\ 2.899\sim7.687$) and OPN >15.30 ng/ml ($OR=5.658, 95\%CI\ 3.606\sim8.876$) were risk factors for RA with ILD ($P<0.05$). **Conclusion** Anti-CCP antibody, IL-22 and OPN may be involved in the pathogenesis of RA with ILD. The elderly RA patients with older age have higher risk of ILD, which can provide some guidance for clinical diagnosis and treatment, as well as prevention and control.

收稿日期: 2023-08-17; 接受日期: 2023-09-04

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2020KJ175)

通信作者: 李洪钧, E-mail: lihongjun1596@163.com

【Key words】 rheumatoid arthritis; aged; interstitial lung disease; anti-cyclic citrullinated peptide antibody

This work was supported by the Project of Scientific Research Plan of Tianjin Education Commission (2020KJ175).

Corresponding author: Li Hongjun, E-mail: lihongjun1596@163.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是最常见的一种全身炎症性自身免疫疾病,在中国有超过500万的患病人群^[1]。RA在累及肺部时常表现为肺间质病变(interstitial lung disease, ILD),ILD可进展为肺间质纤维化,增加患者预后不良及死亡风险^[2]。另外,RA以中老年为好发人群,也是老年人群主要的致残性疾病之一,防控老年RA患者发生ILD尤为重要^[3]。抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体是RA特异性抗体,近期研究提出^[4],抗CCP抗体可能介导了ILD的发生。白细胞介素22(interleukin 22, IL-22)作为促炎因子,参与RA发病过程,而IL-22又可介导转化生长因子- β 信号通路,调控肺纤维化改变进程^[5]。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)不仅能反映骨关节炎损伤程度,近年被证实其是一种促纤维化细胞因子,可刺激成纤维细胞的迁移、增殖,参与调控肺纤维化^[6]。上述3项血清指标均可能参与RA合并ILD的发生与发展,但仍缺乏临床试验证据,故本研究就三者在老年RA合并ILD中的表达变化及临床意义展开分析,为老年RA合并ILD的防控工作提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2022年1月至2022年12月天津医科大学第二医院收治的136例RA老年患者的临床资料。纳入标准:(1)符合美国风湿病学会/欧洲风湿病防治联盟制定的RA分类标准^[7],具有一个以上关节的滑膜炎,未分类的关节炎症体征无法由其他疾病解释,疾病分类评分 >6 分;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)既往未确诊ILD;(4)实验室检查、影像学检查等资料完整。排除标准:(1)合并生活环境因素、工作环境因素、药物肺毒性损害等已知原因的ILD;(2)合并肺气肿、肺源性心脏病等呼吸系统疾病;(3)肺结核患病史或存在结核杆菌感染;(4)可能致肺纤维化的药物使用史;(5)合并银屑病、结缔组织病等其他自身免疫性疾病;(6)感染急性期或合并传染病;(7)入院前3个月内使用免疫抑制剂治疗。

1.2 方法

1.2.1 ILD诊断方法 参考Bongartz等^[8]在2010年提出的RA合并ILD分类标准判断是否发生ILD。

由风湿科医师及呼吸科医师共同诊断:胸部X线片或肺部高分辨率CT见ILD样改变,肺功能检测提示限制性通气功能障碍(肺总容量 $\leq 80\%$ 预计值);并以此分为ILD组(35例)与非ILD组(101例)。

1.2.2 指标检测方法 所有RA老年患者在入院次日清晨采集空腹外周肘静脉血3~4 ml,酶联免疫吸附法(试剂盒购自德国EUROIMMUN Medical Laboratory Diagnostics公司)检测血清抗CCP抗体,使用亲和素-生物素复合酶联免疫吸附法(试剂盒购自美国RayBiotech公司)检测血清IL-22,使用双抗体夹心酶联免疫吸附法(试剂盒购自瑞典Anamar Medical AB公司)检测血清OPN;并采用放射比浊法(意大利ALIFAX公司)检测血清类风湿因子、C-反应蛋白,与补体C3、C4;使用全自动血沉分析仪(美国Beckman Coulter公司)检测血沉。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清抗CCP抗体、IL-22及OPN诊断RA合并ILD的最佳截断点,并计算ROC曲线下面积(area under curve, AUC),采用logistic回归分析RA合并ILD的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组性别、病程、既往史等资料比较,差异无统计学意义;ILD组年龄、血清抗CCP抗体、IL-22、OPN水平均显著高于非ILD组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$;表1)。

2.2 血清抗CCP抗体、IL-22、OPN诊断RA合并ILD的最佳截断点分析

ROC曲线分析显示,血清抗CCP抗体(AUC = 0.771, 95%CI 0.676~0.866)、IL-22(AUC = 0.759, 95%CI 0.668~0.849)、OPN(AUC = 0.806, 95%CI 0.727~0.886)诊断RA合并ILD差异有统计学意义($P < 0.05$);其最佳截断点分别为53.36 U/ml(灵敏度77.14%,特异度70.30%)、75.68 pg/ml(灵敏度91.43%,特异度54.46%)、15.30 ng/ml(灵敏度85.71%,特异度62.38%;图1)。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	ILD group(<i>n</i> = 35)	Non-ILD group(<i>n</i> = 101)	χ^2/t	<i>P</i> value
Gender[<i>n</i> (%)]			0.092	0.761
Male	11(31.43)	29(28.71)		
Female	24(68.57)	72(71.29)		
Age[<i>n</i> (%)]			6.033	0.014
60–70 years	19(54.29)	77(76.24)		
>70 years	16(45.71)	24(23.76)		
Disease course(years, $\bar{x}\pm s$)	5.74±1.02	5.32±1.17	1.889	0.061
Smoking[<i>n</i> (%)]	9(25.71)	23(22.77)	0.125	0.724
Coronary heart disease[<i>n</i> (%)]	3(8.57)	8(7.92)	0.057	0.812
Hypertension[<i>n</i> (%)]	8(22.86)	24(23.76)	0.012	0.913
History of stroke[<i>n</i> (%)]	1(2.86)	1(0.99)	0.001	0.971
Number of joint swelling and pain($\bar{x}\pm s$)	5.41±1.22	5.02±1.08	1.780	0.077
Rheumatoid factor(U/ml, $\bar{x}\pm s$)	533.76±117.42	498.24±96.75	1.769	0.079
C-reactive protein(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	49.04±8.05	46.33±7.46	1.815	0.072
C3(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.03±0.21	1.08±0.22	1.172	0.243
C4(g/L, $\bar{x}\pm s$)	0.36±0.06	0.38±0.07	1.508	0.134
Erythrocyte sedimentation rate(mm/h, $\bar{x}\pm s$)	66.46±10.17	64.25±9.54	1.161	0.248
Anti-CCP antibody(U/ml, $\bar{x}\pm s$)	59.27±10.32	48.66±9.47	5.585	<0.001
IL-22(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	87.36±12.62	74.58±12.79	5.109	<0.001
OPN(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	19.86±4.36	14.62±4.13	6.374	<0.001

ILD: interstitial lung disease;CCP: cyclic citrullinated peptide; IL-22: interleukin 22; OPN: osteopontin.

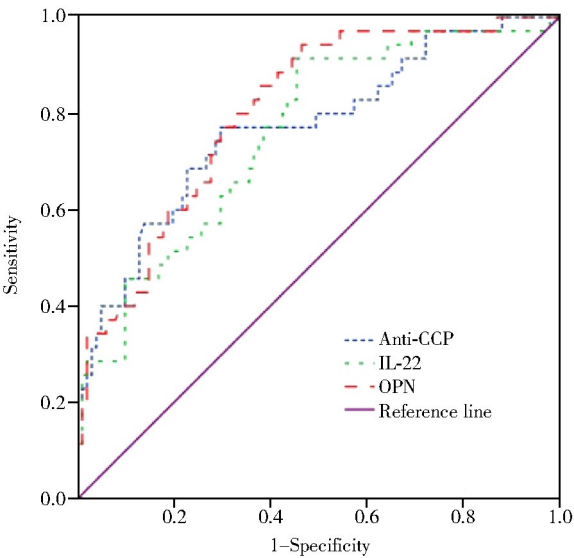


图 1 血清抗 CCP 抗体、IL-22、OPN 诊断 RA 合并 ILD 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of serum anti-CCP antibody, IL-22 and OPN in diagnosis of RA with ILD
CCP: cyclic citrullinated peptide; IL-22: interleukin 22;
OPN: osteopontin; RA: rheumatoid arthritis.

2.3 RA 合并 ILD 的危险因素分析

将表 1 中有统计学意义的数据带入二元 logistic 回归方程,发现年龄>70 岁、抗 CCP 抗体>53.36 U/ml、IL-22>75.68 pg/ml、OPN>15.30 ng/ml 均为 RA 合并 ILD 的危险因素($P<0.05$;表 2)。

表 2 RA 合并 ILD 的危险因素分析
Table 2 Analysis of risk factors of RA with ILD

Factor	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value
Age>70 years	0.569	0.236	5.813	1.766	1.024–3.116	0.016
Anti-CCP antibody>53.36 U/ml	1.263	0.397	10.121	3.536	1.921–6.510	0.001
IL-22>75.68 pg/ml	1.552	0.408	14.470	4.721	2.899–7.687	<0.001
OPN>15.30 ng/ml	1.733	0.428	16.395	5.658	3.606–8.876	<0.001

CCP: cyclic citrullinated peptide; IL-22: interleukin 22; OPN: osteopontin.

3 讨论

RA 不仅导致关节炎表现,也能累及肺、淋巴等其他器官组织,ILD 是 RA 累及肺的最常见表现^[9]。ILD 早期并无典型临床症状体征,大部分患者就诊时已处于 ILD 晚期,且老年患者身体素质较差,老年 RA 合并 ILD 患者预后普遍不佳^[10]。肺高分辨率 CT 为 ILD 的重要诊断手段,为尽早诊断 ILD 创造条件,但由于 RA 合并 ILD 的发生机制尚未阐明,目前无特效治疗药物,患者预后死亡风险居高不下,探寻新的治疗靶点是近年研究热点^[11,12]。

抗 CCP 抗体介导的自身免疫应答是 RA 的重要发生机制,还有研究指出^[13],受粉尘污染等环境因素的刺激,肺部蛋白可出现瓜氨酸化效应,导致肺部出现细胞浸润及组织损伤。Bongartz 等^[8]也在 RA 合并 ILD 患者肺部活检组织中的单核细胞内检出 CCP。有学者认为^[14],CCP 在肺部可能作为抗

原,以内源性或外源性刺激触发自身免疫反应,形成抗原抗体复合物,诱导炎症瀑布反应,并激活多种信号通路,损伤肺组织及呼吸道黏膜,诱发 ILD。本研究发现,ILD 组血清抗 CCP 抗体显著高于非 ILD 组,且抗 CCP 抗体 >53.36 U/ml 为 RA 合并 ILD 的危险因素,表明抗 CCP 抗体可能参与 RA 合并 ILD 的发生机制,高滴度抗体水平提示 CCP 介导的自身免疫反应显著增强,肺组织纤维化风险升高。

IL-22 是辅助性 T 淋巴细胞 22 的主要效应性细胞因子,可通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路等途径,调控组织再生、组织修复等生物学功能^[15]。研究发现,RA 患者滑膜组织中 IL-22 呈高表达,并能诱导巨噬细胞趋化蛋白-1 分泌增强,促进滑膜纤维化^[16]。近年有学者通过动物实验证实^[17],IL-22 参与小鼠肺组织纤维化进程。本研究也发现,ILD 组血清 IL-22 水平显著高于非 ILD 组,IL-22 >75.68 pg/ml 也是 RA 合并 ILD 的危险因素,提示 IL-22 可能介导了 RA 合并 ILD 的发生,其具体作用机制尚未见报道,推测与 IL-22 可在 RA 患者肺组织表达,在某种因素刺激下 IL-22 高表达促进肺纤维进程有关。

作为一种炎症细胞因子,OPN 与 RA 患者关节压痛指数相关;还有研究指出,OPN 可作为促纤维化因子,参与特发性肺间质纤维化的发生机制^[18]。OPN 是否能介导 RA 合并 ILD 的发生,尚未见报道。本研究中,ILD 组血清 OPN 水平显著高于非 ILD 组,OPN >15.30 ng/ml 也是 RA 合并 ILD 的危险因素,提示 OPN 可能参与 RA 合并 ILD 的发生机制,考虑与 OPN 的促炎及促纤维化作用,加速肺部损伤及纤维化有关。

另外,本研究还发现,年龄 >70 岁是 RA 合并 ILD 的危险因素,与既往研究不同^[19],该研究认为年龄更小的 RA 患者更易发生 ILD。分析造成结论不同的原因:该研究 RA 患者主要为中青年人群,中青年 RA 与老年 RA 的疾病特点不同。

综上,70 岁以上的老年 RA 患者合并 ILD 风险较高,血清抗 CCP 抗体、IL-22、OPN 有望成为老年 RA 合并 ILD 的诊疗新指标。

【参考文献】

- [1] Wu B, He Y, Yang D, *et al.* Identification of hub genes and therapeutic drugs in rheumatoid arthritis patients[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(8): 3299–3309. DOI: 10.1007/s10067-021-05650-6.
- [2] Zhou W, Ma X, Jia X, *et al.* Construction and comprehensive analysis of the biological network related to rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(1): 132–144. DOI: 10.1111/1756-185X.14466.
- [3] 葛燕, 李芬, 田静, 等. 老年类风湿关节炎合并肺癌的临床特点分析[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(8): 913–918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.08.004.

- [4] Khan T, Jose RJ, Renzoni EA, *et al.* A closer look at the role of anti-CCP antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and bronchiectasis[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(4): 1463–1475. DOI: 10.1007/s40744-021-00362-4.
- [5] Gu P, Wang D, Zhang J, *et al.* Protective function of interleukin-22 in pulmonary fibrosis[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(8): e509. DOI: 10.1002/ctm2.509.
- [6] Tomos I, Dimakopoulou K, Manali ED, *et al.* Long-term personal air pollution exposure and risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Environ Health, 2021, 20(1): 99–109. DOI: 10.1186/s12940-021-00786-z.
- [7] Van Hoovels L, Jacobs J, Vander Cruyssen B, *et al.* Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(5): 667–677. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212365.
- [8] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, *et al.* Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(6): 1583–1591. DOI: 10.1002/art.27405.
- [9] 何欣, 黄玉琴, 郑建雄, 等. 类风湿关节炎合并双表达淋巴瘤一例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(6): 461–463. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.06.096.
- [10] Zhuo J, Lama S, Knapp K, *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis from the JointMan database[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): e11678. DOI: 10.1038/s41598-023-37452-y.
- [11] 杨慧, 陶蓓, 何成松. 血清 DKK-1 水平与类风湿关节炎伴肺间质病变的关系[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(10): 118–122. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.026.
- [12] Zheng W, Hu X, Zou M, *et al.* Plasma IL-36 α and IL-36 γ as potential biomarkers in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: a pilot study in the Chinese population[J]. Inflammation, 2023, 46(1): 285–296. DOI: 10.1007/s10753-022-01733-x.
- [13] Ha JW, Hong YJ, Cha HJ, *et al.* A retrospective analysis of the relationship between anti-cyclic citrullinated peptide antibody and interstitial lung disease in systemic sclerosis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): e19253. DOI: 10.1038/s41598-022-23180-2.
- [14] Wei S, Geng L, Yu H, *et al.* Isolation, characterization, and anti-idiopathic pulmonary fibrosis activity of a fucoidan from Costaria costata[J]. Molecules, 2023, 28(11): e4343. DOI: 10.3390/molecules28114343.
- [15] Xuan X, Zhang L, Tian C, *et al.* Interleukin-22 and connective tissue diseases: emerging role in pathogenesis and therapy[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 2. DOI: 10.1186/s13578-020-00504-1.
- [16] Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis[J]. Immunol Res, 2021, 69(1): 26–42. DOI: 10.1007/s12026-021-09173-9.
- [17] Qu Z, Dou W, Zhang K, *et al.* IL-22 inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis in association with inhibition of IL-17A in mice[J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 280–285. DOI: 10.1186/s13075-022-02977-6.
- [18] Kumar A, Elko E, Bruno SR, *et al.* Inhibition of PDIA3 in club cells attenuates osteopontin production and lung fibrosis[J]. Thorax, 2022, 77(7): 669–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-216882.
- [19] 庄芝芝, 金怡, 周洋洋, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子联合检测对类风湿关节炎合并间质性肺疾病的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(6): 680–683. DOI: CNKI: SUN:ZWJZ.0.2020-06-012.