

强直性脊柱炎危险因素分析

蒋 唱 殷松楼 周冬梅 周 勤

[摘要] 目的 探讨强直性脊柱炎(AS)发生的危险因素,为预防措施的制定提供科学依据。方法 选取2018年1月至2021年11月在徐州医科大学附属医院风湿免疫科住院的128例初诊为AS患者作为病例组,同期选取与病例组相匹配的110例健康体检者作为对照组。收集两组对象的临床资料,采用多因素logistic回归分析AS发生的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标对AS发生的风险预测价值。**结果** 病例组舒张压、中性粒细胞、血小板、单核细胞、红细胞分布宽度、血小板/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值、碱性磷酸酶和甲胎蛋白高于对照组,而白蛋白、空腹血糖、淋巴细胞计数、总胆红素和癌胚抗原低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析显示,甲胎蛋白($OR = 2.636, P < 0.001$)和碱性磷酸酶($OR = 1.067, P < 0.001$)是AS发生的危险因素,总胆红素($OR = 0.756, P < 0.001$)、癌胚抗原($OR = 0.672, P = 0.044$)和空腹血糖($OR = 0.194, P < 0.001$)是其保护因素。ROC曲线分析显示,甲胎蛋白、总胆红素和碱性磷酸酶预测AS发生的曲线下面积分别为0.788、0.784和0.757,灵敏度分别为79.60%、71.80%和63.40%,特异度分别为70.60%、74.20%和77.60%,最佳截断值分别为1.81、11.25和65.00。**结论** 甲胎蛋白和碱性磷酸酶是AS发生的危险因素,总胆红素、癌胚抗原和空腹血糖是其保护因素,甲胎蛋白、总胆红素、碱性磷酸酶对AS的发生有一定的预测价值。

[关键词] 强直性脊柱炎;危险因素;甲胎蛋白;碱性磷酸酶;总胆红素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.018

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种高致残率疾病,以侵犯脊柱、骶髂关节为特点。我国AS患病率为0.20%~0.54%^[1]。临幊上主要表现为炎性腰背痛,早期特征较为隐匿,随着疾病的发展,炎症部位骨形成增加,最终导致关节畸形甚至关节功能的丧失^[2]。目前AS的发病机制不明,国内外对于AS的危险因素研究较少,人们无法较好地预防此病的发生发展,本研究通过比较AS与健康人群的临幊及实验室资料,探讨AS发生的危险因素,为该病的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2018年1月至2021年11月在徐州医科大学附属医院风湿免疫科住院的128例AS患者作为病例组,男性69例,女性59例。纳入标准:①符合1984年修订的纽约AS诊断标准^[3]者;②首次在我院确诊为AS者;③病历资料完整者;④年龄>18岁者。排除标准:①合并其他自身免疫性疾病者,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等;②合并感染及肿瘤者;③严重肝肾功能不全者。同期选择与病例组相匹配的健康体检者110例作为对照组,对照组排

除标准同上。

1.2 方法 收集入选患者的临幊资料,包括年龄、性别、身高、体质量、收缩压、舒张压,并计算身体质量指数(body mass index, BMI)。血生化指标如血常规、肝肾功能及肿瘤标志物如甲胎蛋白、癌胚抗原。入选患者均于空腹状态下采集肘静脉血,于院内检验科检测各项生化指标。先进行单因素分析,然后对单因素分析筛选出的差异具有统计学意义的因素进行多因素logistic回归,并分析其对AS发生的预测价值。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料用频数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析探讨AS发生的危险因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各指标对AS发生的风险预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象临幊资料及实验室指标比较 与对照

组比较,病例组舒张压、中性粒细胞、血小板、单核细胞、红细胞分布宽度、血小板/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值、碱性磷

酸酶和甲胎蛋白较高,白蛋白、空腹血糖、淋巴细胞计数、总胆红素和癌胚抗原较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组对象临床资料及实验室指标比较

指标	病例组(n=128)	对照组(n=110)	t/ χ^2/Z 值	P值
年龄(岁)	51.00(37.50,61.50)	47.00(41.00,50.00)	-1.261	0.207
性别(男/女,例)	69/59	55/55	0.362	0.548
BMI(kg/m ²)	24.02±4.15	24.00±3.60	0.177	0.860
空腹血糖(mmol/L)	5.01(4.52,5.39)	5.33(5.06,5.66)	-4.963	<0.001
收缩压(mmHg)	120.00(110.00,130.00)	123.00(109.50,132.00)	-0.506	0.613
舒张压(mmHg)	80.00(70.00,82.00)	76.00(67.00,83.50)	-2.711	0.007
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.11(2.88,5.24)	3.40(2.75,4.03)	-3.471	0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.80(1.40,2.10)	2.00(1.80,2.60)	-4.079	<0.001
血小板($\times 10^9/L$)	252.00(214.50,330.50)	228.00(207.00,255.50)	-3.595	<0.001
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.39(0.30,0.50)	0.37(0.28,0.44)	-2.544	0.011
红细胞分布宽度(fL)	42.40(40.80,44.70)	40.80(39.05,43.00)	-4.117	<0.001
平均血小板体积(fL)	10.23±1.22	10.08±1.00	1.686	0.093
血小板/淋巴细胞	147.37(110.25,208.06)	111.05(91.08,143.83)	-5.462	<0.001
单核细胞/淋巴细胞	0.23(0.16,0.32)	0.17(0.14,0.22)	-5.324	<0.001
中性粒细胞/淋巴细胞	2.06(1.55,3.11)	1.65(1.25,2.07)	-5.334	<0.001
碱性磷酸酶(U/L)	85.00(68.50,97.00)	60.00(48.50,73.00)	-6.601	<0.001
白蛋白(g/L)	41.77±5.24	43.87±2.06	-2.958	0.004
总胆红素(μmol/L)	9.10(6.60,12.40)	13.70(11.00,17.30)	-7.434	<0.001
直接胆红素(μmol/L)	3.70(2.80,4.60)	3.80(2.80,4.90)	-0.776	0.438
甲胎蛋白(ng/mL)	2.28(1.64,3.07)	1.30(1.00,1.80)	-6.966	<0.001
癌胚抗原(ng/mL)	1.82(1.19,2.64)	1.95(1.48,2.34)	-2.978	0.003

注:1 mmHg = 0.133 kPa,BMI 为身体质量指数。

2.2 多因素 logistic 回归分析 以是否发生 AS 为因变量(发生 AS = 1,未发生 = 0),将差异有统计学意义的指标(舒张压、空腹血糖、红细胞分布宽度、血小板/淋巴细胞、单核细胞/淋巴细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、碱性磷酸酶、白蛋白、总胆红素、甲胎蛋白、癌胚抗原)作为自变量(均为连续变量,连续赋值),采用输入法进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,甲胎蛋白

($OR = 2.636$, 95% CI: 1.561 ~ 4.451) 和碱性磷酸酶($OR = 1.067$, 95% CI: 1.035 ~ 1.101) 是 AS 发生的危险因素,总胆红素($OR = 0.756$, 95% CI: 0.651 ~ 0.877)、癌胚抗原($OR = 0.672$, 95% CI: 0.456 ~ 0.990) 和空腹血糖($OR = 0.194$, 95% CI: 0.080 ~ 0.469) 是其保护因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 AS发生风险的多因素 logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR 值	95% CI
甲胎蛋白	0.969	0.267	13.141	<0.001	2.636	1.561 ~ 4.451
总胆红素	-0.280	0.076	13.559	<0.001	0.756	0.651 ~ 0.877
碱性磷酸酶	0.065	0.016	17.059	<0.001	1.067	1.035 ~ 1.101
癌胚抗原	-0.398	0.198	4.045	0.044	0.672	0.456 ~ 0.990
空腹血糖	-1.575	0.416	14.344	<0.001	0.194	0.080 ~ 0.469
白蛋白	0.014	0.091	0.023	0.880	1.014	0.848 ~ 1.212
红细胞分布宽度	0.029	0.072	0.166	0.684	1.030	0.894 ~ 1.186
血小板/淋巴细胞	-0.029	0.023	1.614	0.204	0.972	0.930 ~ 1.016
单核细胞/淋巴细胞	-8.698	14.794	0.346	0.557	-	-
中性粒细胞/淋巴细胞	2.482	1.605	2.392	0.122	11.965	0.515 ~ 277.970
舒张压	0.002	0.024	0.007	0.933	1.002	0.956 ~ 1.051
常量	8.329	2.521	10.911	0.001	-	-

2.3 ROC 曲线评价相关指标对 AS 发生的风险预测价值 以甲胎蛋白、总胆红素、碱性磷酸酶、癌胚抗原、空腹血糖为检验变量,以是否发生 AS 为状态变量,绘制 ROC 曲线(曲线下面积 > 0.6 表示有价值)。计算约登指数(灵敏度 + 特异度 - 1),最大值对应的值即

为最佳截断值。结果显示,甲胎蛋白、总胆红素、碱性磷酸酶和空腹血糖预测 AS 的曲线下面积分别为 0.788、0.784、0.757 和 0.683,灵敏度分别 79.60%、71.80%、63.40% 和 45.90%,特异度分别为 70.60%、74.20%、77.60% 和 91.40%。见表 3、图 1。

表 3 各指标预测 AS 的风险预测价值

指标	曲线下面积	95% CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
甲胎蛋白	0.788	0.720 ~ 0.856	1.81 ng/mL	79.60	70.60
总胆红素	0.784	0.716 ~ 0.851	11.25 μmol/L	71.80	74.20
碱性磷酸酶	0.757	0.686 ~ 0.829	65.00 U/L	63.40	77.60
空腹血糖	0.683	0.603 ~ 0.762	4.87 mmol/L	45.90	91.40

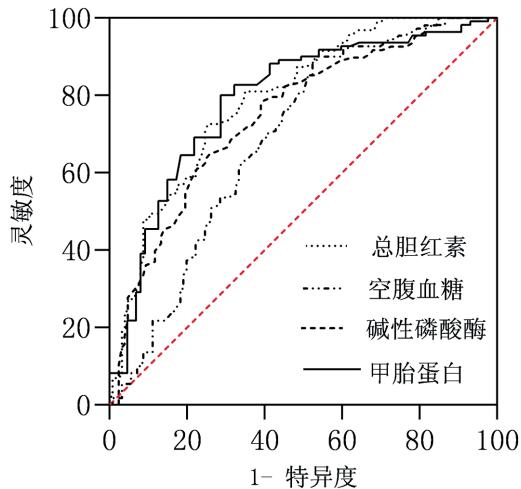


图 1 各指标预测 AS 的 ROC 曲线

3 讨论

AS 是一种发病机制尚未明确的慢性炎症性疾病,遗传及环境因素在其发生发展中发挥重要作用,随着疾病的进展,严重影响患者的生活质量^[2]。此病早期症状不明显,因此寻找简易的实验室指标,分析其危险因素从而早期识别具有重要的临床意义。

本研究中,病例组甲胎蛋白较对照组升高,多因素 logistic 回归分析显示甲胎蛋白是 AS 发生的危险因素。既往研究^[4~8]发现,肿瘤标记物具有免疫学及炎性双重功能,在许多系统性疾病中均可出现异常。其可能原因有,在成年人中,甲胎蛋白主要由分化成熟的肝细胞再生产生,肝细胞再生修复的过程可引起甲胎蛋白升高^[9]。AS 是一种慢性炎症性疾病,其产生的炎症介质能够刺激肝细胞产生一氧化氮,一氧化氮破坏内皮细胞导致肝细胞损伤,肝细胞再生修复从而导致甲胎蛋白的产生增加。甲胎蛋白作为一种糖蛋白,通常被人体上皮细胞、肿瘤细胞、活化的淋巴细胞及自然杀伤细胞等吸收^[10]。研究^[11~14]证实,免疫功能的失调在 AS 的发病机制中起到重要的作用。Wei 等^[15]研

究发现 AS 患者外周血中自然杀伤细胞数量明显下降。体内自然杀伤细胞数量的减少和免疫监视功能的下降都造成了甲胎蛋白的吸收减少。甲胎蛋白属于类白蛋白家族成员,具有和白蛋白相同的物质转运功能^[16]。白蛋白降低可能会促进甲胎蛋白发挥载体的作用进行物质运输,从而逃避免疫监视。甲胎蛋白的生成增多和吸收减少共同促进了甲胎蛋白的升高。

本研究结果显示,碱性磷酸酶升高是 AS 发生的危险因素。与 Jo 等^[17]的研究结果一致,碱性磷酸酶是一种广泛表达于肠道、骨骼、肝脏、肾脏中的糖蛋白。Kang 等^[18]研究表明,碱性磷酸酶是肝脏和骨骼疾病的生物标志物,高水平碱性磷酸酶与疾病活动性密切相关,碱性磷酸酶是反映成骨活性的重要生物标志物,随着疾病进展,AS 会出现脊柱及关节骨化,成骨细胞活性增加导致碱性磷酸酶升高^[17]。

本研究结果显示,低总胆红素是 AS 发生的危险因素,与 Wang 等^[19]研究结果一致,血清中的胆红素大多由衰老红细胞破坏后产生的血红蛋白衍生而来。AS 中来自肌腱和韧带附着点处的慢性炎症,如白介素 6、肿瘤坏死因子等,会影响红细胞成熟、寿命和促红细胞生成素敏感性,进而引起血红蛋白生成减少,最终导致胆红素降低^[20~22]。

本研究结果显示,空腹血糖降低是 AS 发生的危险因素,Liu 等^[23]研究证实 AS 患者的代谢综合征患病率高于健康人群,AS 患者空腹血糖较健康人群升高,这可能与其研究中 AS 患者使用非甾体类消炎药及生物制剂等的治疗有关。

综上所述,甲胎蛋白和碱性磷酸酶是 AS 发生的危险因素,总胆红素、癌胚抗原和空腹血糖是其保护因素,提示甲胎蛋白、碱性磷酸酶升高,总胆红素、空腹血糖、癌胚抗原降低,AS 发生的风险增加。ROC 曲线显示,甲胎蛋白、总胆红素和碱性磷酸酶预测 AS 发生的

曲线下面积分别为0.788、0.784和0.757。提示甲胎蛋白、总胆红素和碱性磷酸酶对AS的发生有一定的预测价值。但本研究是一项单中心、小样本研究，未来需要多中心、大样本研究进一步验证。

参考文献

- [1] 李琳芸,彭长华,梅冰,等.中国人群强直性脊柱炎与ER-AP-1基因多态性的相关性Meta分析[J].检验医学,2018,33(6):481-485.
- [2] RABELO C F,BAPTISTA T S A,PETERSEN L E,et al.Serum IL-6 correlates with axial mobility index (bath ankylosing spondylitis metrology index) in Brazilian patients with ankylosing spondylitis [J]. Open Access Rheumatol, 2018, 10:21-25.
- [3] SOUZA R C,DE SOUSA E T,SOUSA D,et al.Prevalence of temporomandibular joint disorders in patients with ankylosing spondylitis:a cross-sectional study [J]. Clin Cosmet Investig Dent,2021,13:469-478.
- [4] BULSKA-BEDKOWSKA W,CHELMECKA E,OWCZAREK A J,et al.CA125 as a marker of heart failure in the older women:population-based analysis [J]. J Clin Med, 2019,8(5):607.
- [5] PENG Y F,LIN H,HAN M M,et al.Serum carbohydrate antigen 153 and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J].J Clin Lab Anal,2018,32(7):e22461.
- [6] JIN Q,ZHENG J,XU X,et al.Value of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in evaluating severity and prognosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease [J]. Arch Rheumatol, 2017, 33 (2):190-197.
- [7] WANG T,ZHENG X J,JI Y L,et al.Tumour markers in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Clin Exp Rheumatol,2016,34(4):587-591.
- [8] 张敏敏,周玮,谭薇,等.系统性红斑狼疮患者血清肿瘤标志物水平变化及其意义[J].山东医药,2019,59(27):25-28.
- [9] SCHMIDT L E,DALHOFF K.Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury [J]. Hepatology,2005,41(1):26-31.
- [10] SANTOS P M,MENK A V,SHI J,et al.Tumor-derived α -fetoprotein suppresses fatty acid metabolism and oxidative phosphorylation in dendritic cells[J]. Cancer Immunol Res, 2019,7(6):1001-1012.
- [11] WANG J,ZHAO Q,WANG G.Circulating levels of Th1 and Th2 chemokines in patients with ankylosing spondylitis [J]. Cytokine,2006,81:10-14.
- [12] WANG C,LIAO Q,HU Y,et al.T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis [J]. Exp Ther Med,2015,9(1):250-256.
- [13] 刘倩,马亮,岳德波,等.强直性脊柱炎患者T、B及NK淋巴细胞亚群检测的临床价值[J].中日友好医院学报,2021,35(5):276-279.
- [14] 张宇,马莉,沈雪,等.强直性脊柱炎患者外周血淋巴细胞亚群计数及百分比变化观察[J].山东医药,2019,59(24):82-85.
- [15] WEI Y Y,HAN Z J,HUANG H Y,et al.Analysis of treg cells and lymphocyte subgroup in 131 patients with ankylosing spondylitis [J]. China Med Herald,2017,14(28):46-48.
- [16] 郭兰生,王小平,赵延红,等.甲胎蛋白产生机制的细胞病理学研究进展[J].陕西医学杂志,2013,42(4):501-502.
- [17] JO S,HAN J,LEE Y L,et al.Regulation of osteoblasts by alkaline phosphatase in ankylosing spondylitis [J]. Int J Rheum Dis,2019,22(2):252-261.
- [18] KANG K Y,HONG Y S,PARK S H,et al.Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis[J]. Semin Arthritis Rheum,2015,45(2):202-207.
- [19] WANG J,SU J,YUAN Y,et al.The role of lymphocyte-monocyte ratio on axial spondyloarthritis diagnosis and sacroiliitis staging [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22 (1):86.
- [20] SONG C S,PARK D I,YOON M Y,et al.Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. Dig Dis Sci, 2012,57(4):1033-1038.
- [21] LIPPI G,TARGHER G,MONTAGNANA M,et al.Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients [J]. Arch Pathol Lab Med,2009,133(4):628-632.
- [22] KU N S,KIM H W,OH H J,et al.Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia [J]. Shock,2012,38(2):123-127.
- [23] LIU M,HUANG Y,HUANG Z,et al.Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in Chinese patients with ankylosing spondylitis [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019,12:477-484.

(2022-04-14 收稿)

(本文编校:周雪春)