

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1444.008\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1444.008(2024-03-28))

HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 在类风湿关节炎中的应用^{*}

张斌¹, 项羽羚², 谭立明^{3△}

(1. 鹰潭市人民医院输血科, 江西鹰潭 335000; 2. 鹰潭市疾病预防控制中心检验科, 江西鹰潭 335000; 3. 南昌大学第二附属医院检验科, 南昌 330000)

[摘要] **目的** 探讨高迁移率蛋白 B1(HMGB1)、系统免疫炎症指数(SII)、钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9)和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)在类风湿关节炎(RA)中的诊断及预后预测的价值。**方法** 选取 2022 年 1—12 月在鹰潭市人民医院和南昌大学第二附属医院确诊的 154 例 RA 患者作为 RA 组,选取同期 303 例非 RA 患者(包括 78 例干燥综合征、62 例系统性红斑狼疮、79 例强直性脊柱炎、84 例骨关节炎)作为非 RA 组,43 例健康体检者作为对照组。采用 ELISA 检测 HMGB1、S100A8/A9、MCP-1 水平,鞘流电阻抗法检测 PLT 和淋巴细胞水平,流式细胞技术结合荧光染色检测中性粒细胞水平,进而计算 SII,并检测其他实验室指标。再根据 28 个关节疾病活动度评分(DAS28)将 RA 组分为缓解组($n=35$)、低疾病活动组($n=27$)、中疾病活动组($n=50$)和高疾病活动组($n=42$),进一步评价疗效,并对 RA 患者治疗前(T_0)及治疗后 1、2、3 个月(T_1 、 T_2 、 T_3)随访观察,分析各时间指标之间的相关性。**结果** RA 组 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 水平高于对照组($P<0.05$),诊断 RA 的曲线下面积分别为 0.86、0.79、0.84 和 0.80。HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 在类风湿因子(RF)阴性或抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)阴性患者中的阳性率分别为 37.50%、37.50%、50.00%和 62.50%。高、中疾病活动组 HMGB1、S100A8/A9、MCP-1 水平分别高于低疾病活动组、缓解组和对照组($P<0.05$)。HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 水平与 DAS28 评分呈正相关($r=0.476$ 、 0.286 、 0.522 、 0.441 , $P<0.05$);RA 患者治疗前后 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 变化值与 DAS28 变化值也呈正相关($r=0.628$ 、 0.524 、 0.603 、 0.579 , $P<0.05$)。**结论** HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 可用于 RA 患者疾病活动性监测和病情评估。

[关键词] 类风湿性关节炎;高迁移率族蛋白 B1;系统免疫炎症指数;钙结合蛋白 A8/A9 复合物;单核细胞趋化因子-1

[中图法分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)13-1972-07

Application of HMGB1, SII, S100A8/A9 and MCP-1 in rheumatoid arthritis^{*}

ZHANG Bin¹, XIANG Yuling², TAN Liming^{3△}

(1. Department of Blood Transfusion, Yingtan People's Hospital, Yingtan, Jiangxi 335000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yingtan Center for Disease Control and Prevention, Yingtan, Jiangxi 335000, China; 3. Department of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of high mobility group box1 protein B1 (HMGB1), systemic immune inflammatory index (SII), calcium binding protein A8/A9 complex (S100A8/A9) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 154 patients with definitely diagnosed RA in Yingtan Municipal People's Hospital and Second Affiliated Hospital of Nanchang University from January to December 2022 were selected as the RA group, 303 patients with non-RA (including 78 cases of Sjogren's syndrome, 62 cases of systemic lupus erythematosus, 79 cases of ankylosing spondylitis and 84 cases of osteoarthritis) during the same period were selected as the non-RA group, and 43 healthy people undergoing the physical examination served as the control group. The levels of HMGB1, S100A8/A9 and MCP-1 were detected by ELISA, the levels of platelets (PLT) and lymphocytes were detected by the sheath flow electrical impedance method, the neutrophils level was de-

^{*} 基金项目:江西省重点研发计划项目(20192BBG70033)。

[△] 通信作者, E-mail: ndefy84029@ncu.edu.cn。

ected by flow cytometry combined with fluorescence staining, then SII was calculated and the other laboratory indicators were detected. The RA group was divided into the remission group ($n=35$), low disease activity group ($n=27$), middle disease activity group ($n=50$) and high disease activity group ($n=42$) according to the disease activity index 28 score (DAS28). The treatment effect was further evaluated. The patients were followed up and observed before treatment (T_0), and in 1, 2, 3 months after treatment (T_1, T_2, T_3). Then the correlation among the indicators in various time was analyzed. **Results** The levels of HMGB1, SII, S100A8/A9 and MCP-1 in the RA group were higher than those in the control group ($P<0.05$), their area under curve (AUC) for diagnosing RA were 0.86, 0.79, 0.84 and 0.80, respectively. The positive rates of HMGB1, SII, S100A8/A9 and MCP-1 in the patients with rheumatoid factor (RF) negative or anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) negative were 37.50%, 37.50%, 50.00% and 62.50%, respectively. The levels of HMGB1, S100A8/A9 and MCP-1 in the high disease activity group and middle disease activity group were higher than those in the low disease activity group, remission group and control group ($P<0.05$). The levels of HMGB1, SII, S100A8/A9 and MCP-1 were positively correlated with the DAS28 score ($r=0.476, 0.286, 0.522, 0.441, P<0.05$); the changed values of HMGB1, SII, S100A8/A9 and MCP-1 before and after treatment in RA patients also was positively correlated with DAS28 changed value ($r=0.628, 0.524, 0.603$ and $0.579, P<0.05$). **Conclusion** HMGB1, SII, S100A8/A9 and MCP-1 could be used for the monitoring of disease activity and disease condition evaluation in the patients with RA.

[Key words] rheumatoid arthritis; high mobility group box1 protein B1; systemic immune inflammation index; calcium binding protein A8/A9 complex; monocyte chemoattractant protein-1

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因尚不清楚的、以滑膜炎为主的慢性自身免疫病^[1],属于侵袭性关节炎,治疗原则主要为早发现、早治疗。RA 复杂多变,血清学指标阴性的 RA 患者常存在漏诊、误诊,故急需找到新的指标来完善其诊断^[2]。既往研究表明,高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、系统免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)、钙结合蛋白 A8/A9 复合物(calprotectin A8/A9 complex, S100A8/A9)和单核细胞趋化因子-1(monocyte chemokine-1, MCP-1)在 RA 患者血清中明显升高^[3-6],提示 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 可能与 RA 存在关联,可用于 RA 疾病的诊断。HMGB1 是 HMGB 蛋白家族中含量最丰富的一组核蛋白,且普遍存在、高度保守,参与 DNA 的重组、修复、细胞复制及分化成熟等生命活动^[7]。SII 是一种炎性指标,通过全血细胞计数(complete blood count, CBC)中的中性粒细胞、PLT 和淋巴细胞计算而来,可以反映宿主炎症状态和免疫反应之间的联系^[8]。S100A8/A9 是由 S100A8 和 S100A9 两种钙结合蛋白组成的异源二聚体,大量存在于吞噬细胞和中性粒细胞内,参与人体正常代谢,调节很多蛋白质之间的相互反应^[9]。MCP-1 是一种趋化因子,在炎症反应中能够促进白细胞浸润,增强炎症反应^[10]。本研究通过检测 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 在 RA 患者中的表达水平,评价 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 在 RA 患者中的诊断价值,并分析其与 RA 疾病活动

度之间的联系,以及治疗后的水平变化,评价其在 RA 病情及预后评估中的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1—12 月在鹰潭市人民医院和南昌大学第二附属医院确诊的 154 例 RA 患者作为 RA 组,选取同期 303 例非 RA 患者(包括 78 例干燥综合征、62 例系统性红斑狼疮、79 例强直性脊柱炎、84 例骨关节炎)作为非 RA 组,43 例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)满足各自疾病诊断标准^[11-15];(2)诊断明确,临床资料、影像学完善;(3)无合并其他自身免疫性疾病;(4)健康体检者检验结果无异常;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)患有某些内分泌疾病、消化道疾病;(2)患有心血管疾病;(3)妊娠和哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:[2023]医伦审第 103 号)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集 3 组临床资料,包括性别、年龄等。根据欧洲风湿病联合会推荐的 RA 疾病活动指数——28 个关节疾病活动度评分(disease activity score28, DAS28)^[15],将 RA 组分为 4 个亚组:缓解组($DAS28<2.6$ 分, $n=35$)、低疾病活动组($DAS28$ 为 $2.6\sim3.2$ 分, $n=27$)、中疾病活动组($DAS28>3.2\sim5.1$ 分, $n=50$)和高疾病活动组($DAS28>5.1$ 分, $n=42$)。

1.2.2 治疗方式

随访 RA 组规范用药,连续治疗,每次用药 1 个月为 1 个周期,每个周期后复查 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 及其他指标,最终 RA 组 63 例患者(低、中、高疾病活动组分别有 2、24、37 例)连续检测 3 个周期,收集 4 组治疗前(T_0)、治疗 1 个周期后(T_1)、治疗 2 个周期后(T_2)、治疗 3 个周期后(T_3)的数据。

1.2.3 标本采集

采集受试对象的空腹静脉血,用采血管(内含分离凝胶)收集 3 mL,离心(离心力 $1\,028\times g$,离心 15 min),取上清液移至 EP 管内, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用;采血管(内含乙二胺四乙酸抗凝剂)收集 2 mL,采血管(内含枸橼酸钠)收集 2 mL。

1.2.4 检测方法

取出保存血清标本,采用 ELISA 检测 HMGB1、S100A8/A9(试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司)和 MCP-1(试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司);BC-6800 全自动血液细胞分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司)鞘流电阻抗法检测 PLT 和淋巴细胞水平,流式细胞技术结合荧光染色检测中性粒细胞水平,并计算 SII;PA200 全自动特定蛋白仪(深圳市金瑞生物科技有限公司)速率散射比浊法检测类风湿因子(rheumatoid factor,RF)水平;AU5800 贝克曼库

特(中汉盛泰生物技术有限公司)速率散射比浊法检测抗环瓜氨酸肽抗体(cyclic citrullinated peptide, CCP)水平。全部操作严格遵守鹰潭市人民医院和南昌大学第二附属医院检验科质量管理手册。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8.3 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析诊断效能;Pearson 或 Spearman 进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

与对照组比较,RA 组 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1、RF、抗 CCP、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$);与非 RA 组比较,RA 组 S100A8/A9、RF、抗 CCP、CRP、ESR 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

项目	RA 组($n=154$)	非 RA 组($n=303$)	对照组($n=43$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	48.22 $\pm$ 9.21	50.83 $\pm$ 8.93	51.63 $\pm$ 8.61
男/女(n/n)	37/117	15/39	12/41
HMGB1($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	14.07 $\pm$ 7.34 ^a	12.66 $\pm$ 6.23 ^a	5.48 $\pm$ 3.45
SII[$M(Q_1,Q_3)$, $\times 10^9/L$]	631.81(478.15,858.16) ^a	560.89(423.25,669.55) ^a	426.19(319.72,488.80)
S100A8/A9($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	670.78 $\pm$ 212.94 ^{ab}	504.27 $\pm$ 177.90	414.68 $\pm$ 139.74
MCP-1($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	622.95 $\pm$ 313.55 ^a	559.59 $\pm$ 277.95 ^a	285.01 $\pm$ 205.05
RF[$M(Q_1,Q_3)$,U/mL]	77.90(14.88,102.13) ^{ab}	27.70(16.38,36.83) ^a	9.00(4.50,16.40)
抗 CCP[$M(Q_1,Q_3)$,U/mL]	96.15(42.08,135.77) ^{ab}	17.45(9.63,41.65)	23.01(15.11,32.20)
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	54.27 $\pm$ 36.43 ^{ab}	15.63 $\pm$ 7.56	4.08 $\pm$ 2.40
ESR($\bar{x}\pm s$,mm/h)	60.88 $\pm$ 35.77 ^{ab}	24.55 $\pm$ 8.34	12.48 $\pm$ 4.59

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与非 RA 组比较。

2.2 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 等指标的 ROC 曲线分析

HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1、RF 和抗 CCP 诊断 RA 的 ROC 曲线见图 1,抗 CCP 的曲线下面积和 Youden 指数最大,其次是 HMGB1,见表 2。

2.3 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 在不同 RF 和抗 CCP 中的阳性率比较

根据截断值,将 RF >12.90 U/mL 或抗 CCP >38.35 U/mL 的患者作为阳性组,RF ≤ 12.90 U/mL

或抗 CCP ≤ 38.35 U/mL 作为阴性组。阳性组中, HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 阳性定义为各自水平 $>$ 截断值;阴性组中, HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 阳性定义为各自水平 $\leq$ 截断值。结果显示,阴性组中 MCP-1 阳性率最高,见表 3。

2.4 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 表达水平比较

高、中疾病活动组 HMGB1、S100A8/A9、MCP-1 水平高于低疾病活动组、缓解组、对照组($P<0.05$),

而高、中、低疾病活动组 HMGB1 水平比较,差异有统 计学意义($P<0.05$),见图 2。

表 2 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 等指标的诊断效能

项目	截断值	曲线下面积	灵敏度(%)	特异度(%)	准确性	Youden 指数	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
HMGB1	7.55 ng/mL	0.86	77.91	79.12	0.78	0.57	0.93	0.50	3.73	0.28
SII	$480.39\times10^9/L$	0.79	74.71	74.43	0.75	0.49	0.92	0.45	2.92	0.34
S100A8/A9	558.25 pg/mL	0.84	71.21	83.42	0.79	0.55	0.94	0.51	4.29	0.35
MCP-1	475.55 pg/mL	0.80	71.41	81.42	0.74	0.53	0.93	0.44	3.84	0.35
RF	12.90 U/mL	0.85	79.96	74.43	0.79	0.54	0.92	0.51	3.12	0.27
抗 CCP	38.35 U/mL	0.88	77.32	86.32	0.79	0.63	0.95	0.51	5.64	0.26

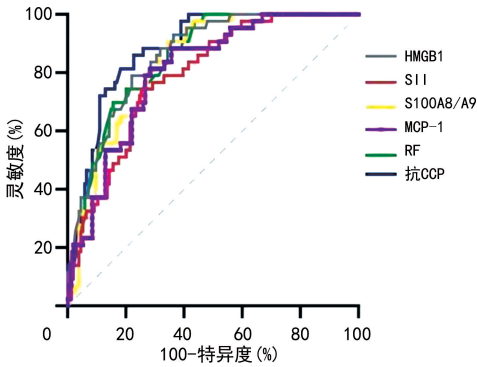


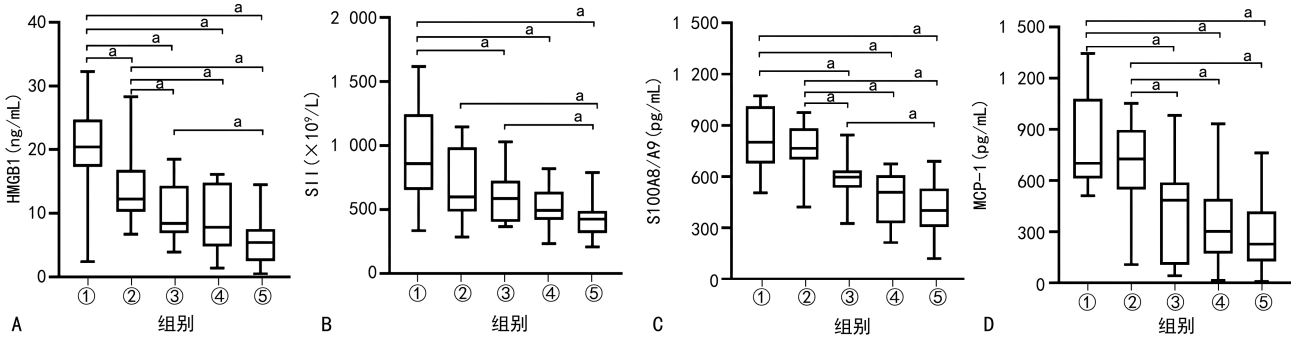
图 1 ROC 曲线分析

HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1、CRP、ESR 与 DAS28 有相关性($P<0.05$),S100A8/A9 与 DAS28 的相关性最大,见表 4。

表 3 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 在不同 RF 和抗 CCP 中的阳性率[n(%)]

项目	阳性组($n=146$)	阴性组($n=8$)
HMGB1 阳性	117(80.14)	3(37.50)
SII 阳性	112(76.71)	3(37.50)
S100A8/A9 阳性	106(72.60)	4(50.00)
MCP-1 阳性	105(71.92)	5(62.50)

2.5 各检测指标之间的相关性



A~D: HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 在各组中的表达水平;^a: $P<0.05$;①:高疾病活动组;②:中疾病活动组;③:低疾病活动组;④:缓解组;⑤:对照组。

图 2 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 在各组中的表达水平比较

表 4 各检测指标之间相关性(r)

项目	DAS28	HMGB1	SII	S100A8/A9	MCP-1	RF	抗 CCP	CRP	ESR
DAS28	1.000	0.467 ^a	0.286 ^a	0.522 ^a	0.441 ^a	0.047	0.148	0.365 ^a	0.335 ^a
HMGB1	0.467 ^a	1.000	-0.025	0.301 ^a	0.276 ^a	0.273 ^a	0.026	0.280 ^a	0.182 ^a
SII	0.286 ^a	-0.021	1.000	0.284 ^a	0.204 ^a	-0.098	-0.118	0.196 ^a	0.314 ^a
S100A8/A9	0.522 ^a	0.301 ^a	0.284 ^a	1.000	0.256 ^a	0.134	0.039	0.288 ^a	0.280 ^a
MCP-1	0.441 ^a	0.276 ^a	0.204 ^a	0.256 ^a	1.000	0.086	0.096	0.289 ^a	0.174 ^a
RF	0.047	0.273 ^a	-0.098	0.134	0.086	1.000	0.080	0.005	0.022
抗 CCP	0.148	0.026	-0.118	0.039	0.096	0.080	1.000	-0.073	0.167 ^a
CRP	0.365 ^a	0.280 ^a	0.196 ^a	0.288 ^a	0.289 ^a	0.005	-0.073	1.000	0.341 ^a
ESR	0.335 ^a	0.182 ^a	0.314 ^a	0.280 ^a	0.174 ^a	0.022	0.167 ^a	0.341 ^a	1.000

^a: $P<0.05$ 。

2.6 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 用于监测 RA 患者治疗效果评价

T₀~T₃ 的 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1、CRP、ESR 表达水平整体呈下降趋势,见图 3。T₀~T₃ 各指标的变化值分别记为 ΔHMGB1、ΔSII、ΔS100A8/A9、ΔMCP-1、ΔCRP、ΔESR、ΔDAS28,结果显示,ΔHMGB1、ΔSII、ΔS100A8/A9、ΔMCP-1、ΔCRP、ΔESR 与 ΔDAS28 呈正相关(*r* 分别为 0.628、0.524、0.603、0.579、0.591、0.509, *P* < 0.01),

HMGB1、S100A8/A9 与 DAS28 的相关性较大,见图 4。

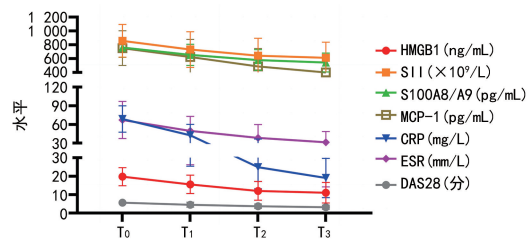
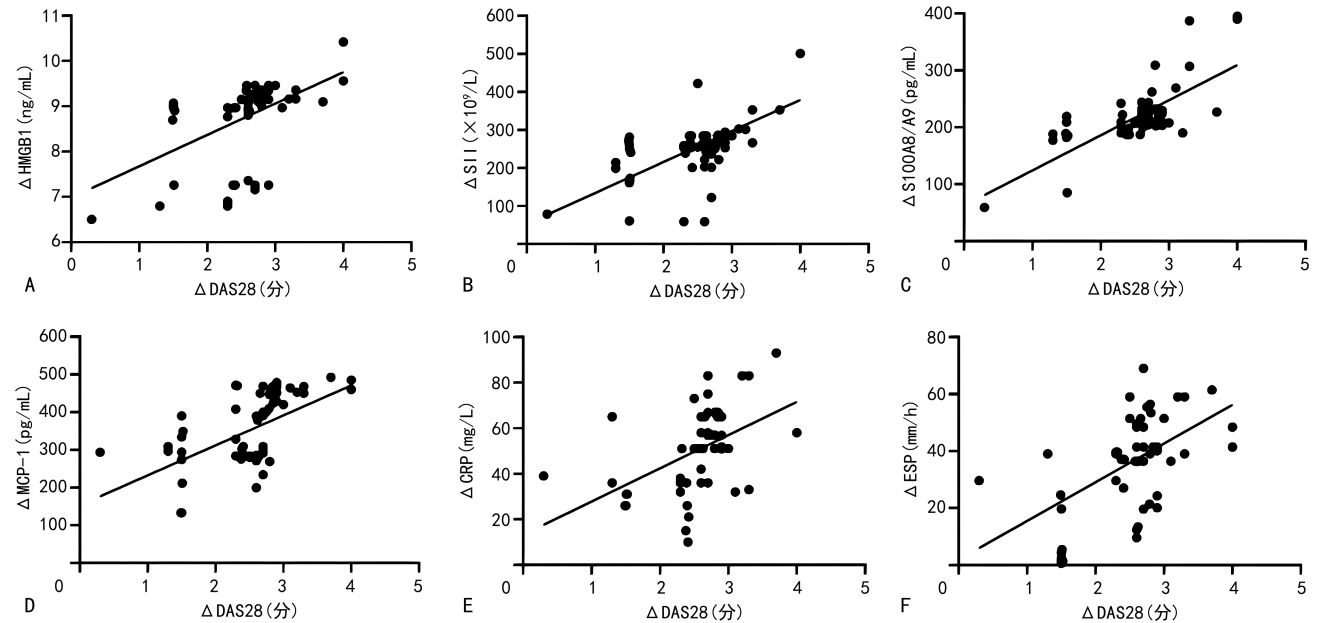


图3 T₀~T₃ 各监测指标水平



A~F: T₀~T₃ 的 DAS28 与 HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1、CRP、ESR 变化的相关性。

图4 DSA28 与各监测指标变化的相关性

3 讨 论

RA 的主要病理表现是滑膜炎症,研究发现 RA 患者滑膜内层的成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)过度增殖引起滑膜增厚^[16], FLS 可以产生多种细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-6 及基质金属蛋白酶-3(matrix metallo proteinase-3, MMP-3)等,IL-6 可刺激破骨细胞的生长,诱导及加重关节的损伤及破坏, MMP-3 与 RA 关节软骨及软骨基质的降解有关,所以 FLS 被认为是介导 RA 关节破坏的主要细胞^[17]。HMGB1 蛋白由 A-box、B-box 和 C-tail 组成, B-box 是引起炎症反应的功能结构域,在炎症过程中存在独特意义,与 CIUCCI 等^[18]研究相符。LI 等^[19]研究证实, HMGB1 可明显刺激 FLS 释放 IL-6 和 MMP-3 因子,参与 RA 的发病机制。SII 可以评价机体免疫情况,可能揭示 RA 患者的发病进程。S100A8/A9 通过与 Toll 样受体 4(Toll like receptors 4, TLR4)的结合,增强核因子-κB 受体激活剂的配体分化,加速破骨细胞融合、骨小梁构建及软骨基质钙化。ZENG 等^[20]发现 S100A8/A9 与

RA 疾病活动度相关,有参加 RA 发病进程的可能。MCP-1 是单核/巨噬细胞介导的炎症过程一个重要的因素,可以募集和趋化单核细胞渗透到滑膜组织并分化为巨噬细胞和破骨细胞,导致滑膜炎性环境形成、关节破坏,发展成 RA^[21]。

本研究 RA 组 HMGB1、SII、MCP-1 水平明显高于对照组, S100A8/A9 水平明显高于非 RA 组和对照组(*P* < 0.05),说明在炎性关节病变中, HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 确实会明显升高,并非仅发生在 RA 患者中,其中 S100A8/A9 在 RA 患者中升高明显(*P* < 0.01),和 RAAFAT 等^[22]研究结果相似。

ROC 曲线分析结果显示, HMGB1 的 AUC 面积和 Youden 指数最高,综合评价最好,肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和 IL-1 等细胞因子刺激血管内皮细胞和巨噬细胞释放 HMGB1,从而发挥强烈的炎症反应; S100A8/A9 的特异性最高,因其在多形核细胞中参与微管细胞骨架重排,有利于细胞迁移。MCP-1 的灵敏度最高,可能与其主要趋化单核/巨噬细胞大量渗入关节腔内有关。其与经典指标

RF 和抗 CCP 一样,均达到中等诊断价值,这与 SZ-EREMETA 等^[23]研究结果一致,可以结合 RF 和抗 CCP 结果提高 RA 患者的诊断率。

本研究将 RA 患者分为阳性组和阴性组,阴性组中 MCP-1 阳性率最高,因为巨噬细胞的浸润是早期 RA 疾病发生的标志,和 CHEN 等^[24]研究结论相似。S100A8/A9 的阳性率排第二,其通过与晚期糖基化终产物受体和 TLR-4 结合并相互作用,诱导滑膜成纤维细胞早期增殖。MCP-1 和 S100A8/A9 为血清学阴性的 RA 患者增加新的诊断靶点,可降低 RA 患者漏诊率和误诊率。

本研究 HMGB1 在高、中、低疾病活动组中表达明显高于对照组,且各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),与 DAS28 呈正相关($r=0.467, P<0.05$),表明 HMGB1 随着 RA 疾病发展进程加重,其表达水平逐渐升高。SII 在高、中、低疾病活动组明显高于对照组,中、低疾病活动组和缓解组无差异($P>0.05$),与 DAS28 呈正相关($r=0.286, P<0.05$),表明在 RA 中,SII 作为炎症指标,可在一定程度上反映机体免疫状态,且随着疾病发展进程加深,其水平逐渐增加,但变化不明显。S100A8/A9 在高、中、低疾病活动组均高于对照组和缓解组,与 DAS28 呈正相关($r=0.522, P<0.05$),表明 S100A8/A9 表达水平随着 RA 疾病发展进程加重而增加,因其主要在炎症滑膜中局部产生和释放,可以更及时地反映炎症关节中活化 WBC 的数量,与 TORGUTALP 等^[25]结论基本一致。在与 DAS28 相关性分析中, HMGB1、S100A8/A9 和 MCP-1 优于 Δ CRP 和 Δ ESR,表明 HMGB1、S100A8/A9 和 MCP-1 可以替代 Δ CRP 和 Δ ESR,有成为监测 RA 疾病发展进程新指标的潜质。

本研究 63 例 RA 患者 $T_0\sim T_3$ 的 HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 表达水平呈下降趋势,其中 $T_0\sim T_2$ 下降明显,说明在治疗初期,随着不断治疗,病情逐渐得到控制和改善,监测指标迅速下降, $T_2\sim T_3$ 下降变缓,可能与疾病得到有效缓解有关。 Δ HMGB1、 Δ SII、 Δ S100A8/A9、 Δ CRP、 Δ ESR 与 Δ DAS28 相关性分析发现, HMGB1、S100A8/A9 与 DAS28 的相关性较大,这与 TAN 等^[26]研究结果相似,再次证实 HMGB1、S100A8/A9 在评价 RA 疾病活动度方面优于 CRP 和 ESR。此外, GERNERT 等^[27]研究发现, RA 患者中血清中 S100A8/A9 水平随着使用抗风湿药的治疗而降低,进一步证实 S100A8/A9 表达水平与疾病发展进程相关,因此 HMGB1 和 S100A8/A9 有望替代 CRP 和 ESR 用于 RA 病情发展评估及治疗效果评价。

综上所述, HMGB1、SII、S100A8/A9、MCP-1 可以用于 RA 患者的诊断,特别用于血清学阴性的 RA

患者的诊断,可以提高 RA 的诊断率,降低漏诊率和误诊率。此外, HMGB1、SII、S100A8/A9 和 MCP-1 与 RA 患者疾病活动度相关,对 RA 患者病情发展评估和监测有很高参考价值。

参考文献

[1] 陆婷,蒋总,兰维娅,等. GSK-3 介导的信号通路在类风湿关节炎中的作用的研究进展[J]. 重庆医学,2024,53(3):451-455.

[2] 王亿童,潘晓阳,刘江涛,等. 类风湿关节炎治疗研究进展[J]. 中国当代医药,2023,30(4):20-24.

[3] 张春泽,苏娟. 高迁移率族蛋白 B1 与自身免疫疾病的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2023,12(9):71-75.

[4] 黄林瑶,江天,严建新. 系统免疫炎症指数在类风湿性关节炎患者中的临床应用价值[J]. 中国卫生检验杂志,2022,32(19):2382-2385.

[5] ALESSIA C, DELLA S P, MARIKA V, et al. Calprotectin as a biomarker in rheumatoid arthritis: the potential predictive value of response to treatment[J]. Bioanalysis, 2023, 15(18):1111-1113.

[6] YILMAZ D, GÖNÜLLÜ E, GÜR SOY M, et al. Salivary and serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inhibitory factor, and fractalkine in relation to rheumatoid arthritis and periodontitis[J]. J Periodontol, 2021, 92(9):1295-1305.

[7] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2):91-102.

[8] LIU B, WANG J, LI Y Y, et al. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018[J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1):34.

[9] MARIANGELA M, LIEVE H V, MAURIZIO B, et al. Circulating calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(5):103295.

[10] SINGH S, ANSHITA D, RAVICHANDIRAN V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101:107598.

[11] 中华中医药学会风湿病分会,姜泉. 干燥综合征病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2024,65(4):

434-444.

[12] 应振华,张园,王小冬.《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》解读[J]. 浙江医学,2022,44(1):1-5.

[13] 何东仪,程鹏,汪荣盛,等.强直性脊柱炎中西医结合诊疗指南[J]. 上海医药,2023,44(13):23-30,43.

[14] ZENG L,ZHOU G,YANG W,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with integrative medicine based on traditional Chinese medicine[J]. *Front Med*,2023,10:1260943.

[15] CHEN R,ZOU J,KANG R,et al. The redox protein high-mobility group box 1 in cell death and cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*,2023,39(7):569-590.

[16] GRAVALLESE E M,FIRESTEIN G S. Rheumatoid arthritis: common origins, divergent mechanisms[J]. *N Engl J Med*,2023,388(6):529-542.

[17] TSALTSKAN V,FIRESTEIN G S. Targeting fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 67: 102304.

[18] CIUCCI A,GABRIELE I,PERCARIO Z A,et al. HMGB1 and cord blood:its role as immunoadjuvant factor in innate immunity[J]. *PLoS One*,2011,6(8):e23766.

[19] LI C,OUYANG Z,HUANG Y,et al. NOD2 attenuates osteoarthritis via reprogramming the activation of synovial macrophages[J]. *Arthritis Res Ther*,2023,25(1):249.

[20] ZENG J,LIU X,LIU J,et al. Linkage of calprotectin with inflammation, activity and treatment response of rheumatoid arthritis:a meta-analysis[J]. *Biomark Med*,2022,16(17):1239-1249.

[21] PULITO-CUETO V,REMUZGO-MARTÍNEZ S,GENRE F,et al. Elevated VCAM-1, MCP-1 and ADMA serum levels related to pulmonary fibrosis of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis[J]. *Front Mol Biosci*,2022,9:1056121.

[22] RAAFAT I R,SHAFIK N M,EL-ESAWY R O,et al. The emerging role of irisin in experimentally induced arthritis:a recent update involving HMGB1/MCP1/Chitotriosidase I-mediated necroptosis[J]. *Redox Rep*,2022,27(1):21-31.

[23] SZEREMETA A,JURA-PÓŁTORAK A,ZO-NGIEBEL A,et al. TNF-alpha inhibitors in combination with MTX reduce circulating levels of heparan sulfate/heparin and endothelial dysfunction biomarkers (sVCAM-1, MCP-1, MMP-9 and ADMA) in women with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (14): 4213-4235.

[24] CHEN X R,WANG D X. Serum MCP-1 and NGAL play an important role in the acute inflammatory event of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2021, 18 (4): 425-431.

[25] TORGUTALP M,YAYLA M E,EROGLU D S,et al. Serum calprotectin is indicating clinical and ultrasonographic disease activity in rheumatoid arthritis, even with normal C-reactive protein levels[J]. *Mediterr J Rheumatol*,2021,32(1):56-65.

[26] TAN L,OUYANG T,LI X,et al. Serum sir-tuin-1 a potential marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmunity*,2023,56(1):2181234.

[27] GERNERT M,SCHMALZING M,TONY H P,et al. Calprotectin (S100A8/S100A9) detects inflammatory activity in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy [J]. *Arthritis Res Ther*,2022,24(1):200.

(收稿日期:2023-12-26 修回日期:2024-03-29)
(编辑:袁皓伟)