

- 3 Huggins JP, Smart TS, Langman S, *et al.* An efficient randomised, placebo – controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase – 1 inhibitor PF – 04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee [J]. *Pain*, 2012, 153(9):1837 – 1846
- 4 明豫军,李辉,肖峰. 全身麻醉苏醒期躁动情况的调查和分析[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 30(3):196 – 200
- 5 刘红梅,柯丹,郑秀英,等. 不同剂量地佐辛复合丙泊酚在人工流产麻醉中的临床比较[J]. *北京医学*, 2013, 35(11):932 – 935
- 6 Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, *et al.* The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(70):1 – 4
- 7 Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, *et al.* Remifentanyl for labour analgesia: a meta – analysis of randomised controlled trials [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(4):177 – 185
- 8 Flouda L, Pandazi A, Papageorgiou C, Perrea D, *et al.* Comparative effects of sevoflurane and propofol based general anaesthesia for elective surgery on memory [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(1):105 – 111
- 9 Kottenberc E, Thielmann M, Bergmann L, *et al.* Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol – a clinical trial [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2012, 56(1):30 – 38
- 10 唐朝辉,胡小风,郭曲练,等. 瑞芬太尼与丙泊酚双通道靶控输注麻醉在小肠镜检查中的应用[J]. *中国内镜杂志*, 2010, 16(2):131 – 134

(收稿日期:2014 – 03 – 12)

(修回日期:2014 – 03 – 25)

同型半胱氨酸、游离脂肪酸水平与类风湿性关节炎的相关性研究

林 艳 崔栋华 沈 波

摘 要 **目的** 检测类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血清中的同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平,探讨 HCY、FFA 在预测 RA 患者并发心血管疾病中的临床应用价值。**方法** 用速率法、酶法分别检测 100 例 RA 患者及 80 例正常对照组的 HCY、FFA 水平,同时记录各组的 CRP、血脂等相关指标,分析 RA 患者血清 HCY、FFA 与其他各项指标之间的相关性。**结果** RA 患者与健康对照相比较,HCY、FFA、CRP、低密度脂蛋白(LDL – C),存在统计学差异($P < 0.05$)。相关性分析显示 RA 患者 HCY 水平与 ESR($r = 0.357, P = 0.045$)、RF($r = 0.432, P = 0.016$)相关,FFA 水平与 RA 患者病程相关($r = 0.433, P = 0.013$)。**结论** RA 患者血清 HCY 及 FFA 水平与 RA 疾病的发生和发展密切相关,并对 RA 患者预防心血管疾病有一定的临床意义。

关键词 类风湿性关节炎 心血管疾病 同型半胱氨酸 游离脂肪酸

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

Clinical Significance of Detecting Serum HCY、FFA Levels in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients. Lin Yan, Cui Donghua, Shen Bo. Taizhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University Clinical Laboratory, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To investigate the serum levels of Homocysteine(HCY), free fatty acid(FFA), and explore their relationships with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis(RA). **Methods** HCY, FFA, serum high – sensitivity C – reactive protein(hs – CRP) and the lipid profile were measured in 100 patients with rheumatoid arthritis and 80 normal controls. The relationships between HCY, FFA level and CRP, lipid in RA patients was analyzed. **Results** The serum levels of HCY, FFA, CRP and LDL – C were significantly higher in RA patients compared to the health controls($P < 0.05$). In addition, HCY levels were positively associated with ESR($r = 0.357, P = 0.045$), RF($r = 0.423, P = 0.016$) in RA patients. FFA levels were also associated with the course of RA patients($r = 0.433, P = 0.013$). **Conclusion** The serum levels of HCY and FFA are significantly higher in RA patients and have certain clinical significance to prevent cardiovascular disease.

Key words Rheumatoid arthritis; Cardiovascular disease; Homocysteine; Free fatty acids

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种

以关节的慢性炎症为主要表现的全身自身免疫性疾病,是带有加速动脉粥样硬化和心血管疾病(CVD)的高风险有关的慢性炎症性多基因疾病^[1]。近年来 RA 并发心血管疾病已成为目前风湿界研究的热点。

作者单位:317000 临海,温州医科大学附属台州医院检验科(林艳、沈波);温州医科大学(崔栋华)

通讯作者:沈波,电子信箱:1282437698@qq.com

有文献报道 RA 患者心血管事件发生率为 40% ~ 50%, 已经成为 RA 首位死亡原因^[2]。Turiet 等^[3]研究发现 RA 患者动脉粥样硬化疾病的发生率增加了, RA 是 CVD 的独立危险因素。本研究通过速率法、酶法测定 RA 患者的 HCY、FFA 水平变化, 以探讨血清 HCY、FFA 水平与 RA 并发心血管疾病的关系。

资料与方法

1. 研究对象: 选择 2013 年 1 ~ 9 月来温州医科大学附属台州医院检查的 RA 患者 (排除患有严重心、肝、肾等重要脏器疾病和血液、内分泌系统疾病者) 100 例, 其中男性 33 名, 女性 67 名, 平均年龄 52.1 ± 9.4 岁。所有患者满足 1988 年美国风湿病学会的诊断标准, 均为疾病活动期, DAS28 评分 ≥ 2.6。RA 患者的平均病程为 3 年。同时选取健康体检者 80 例作为对照组, 其中男性 18 例, 女性 70 例, 平均年龄 48.90 ± 8.90 岁。80 例对照组均无自身免疫性疾病家族史, 无心血管疾病, 肝肾功能、血糖、血脂均正常的体检者。各组间年龄、性别构成等比较差异无统计学意义。

2. 仪器与试剂: 血清 HCY 采用速率法测定, 试剂由上海丰汇医学科技有限公司提供。血清 FFA 采用酶法, 试剂由日本积水医疗株式会社提供。两个项目均由 Olympus2700 全自动生化分析仪检测。

3. 标本采集与方法: 收集病例人群和对照人群的清晨空腹静脉血 3ml, 放置含有促凝剂的生化试管, 及时分离血清检测, 测定血中 HCY、FFA 以及 CRP、HDL、LDL、甘油三酯、胆固醇水平。同时记录患者的 RF、ESR 等指标。

4. 统计学方法: 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。所有数据经过统计分析, 呈正态分布用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布数据用中位数 (M) 或百分比 (%) 表示。组间两两比较采用 *t* 检验, 正态分布的相关用 *Pearson* 相关统计分析, 偏态分布用 *Spearman* 相关系数统计分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

表 1 为 RA 患者组与健康对照组几种血清标志物的均值。*t* 检验统计分析显示 RA 组血清 HCY、FFA、CRP、TG、LDL 水平与正常对照组相比较存在明显的统计学差异 (*P* < 0.05)。而 RA 组的血清 HDL 水平与对照组相比, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 RA 患者与对照组血清标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)		
血清标志物	RA 患者活动组	健康对照组
HCY (μmol/L)	7.39 ± 2.63 *	5.37 ± 1.41
FFA (μEq/L)	615.00 ± 178.40 *	358.99 ± 93.43
LDL (mmol/L)	2.96 ± 0.78 *	2.44 ± 0.53
TG (mmol/L)	1.40 ± 0.62 *	1.06 ± 0.31
TC (mmol/L)	5.31 ± 0.99 *	4.45 ± 0.67
hsCRP (mg/L)	5.80 ± 5.30 *	1.31 ± 0.90
HDL (mmol/L)	1.54 ± 0.30	1.41 ± 0.34

与健康对照比较, * *P* < 0.05

表 2 为随访的 RA 患者各种心血管危险因素超出阈值的百分比。RA 患者 HCY、FFA 超出阈值的比例分别为 13%、28.2%。经卡方检验, 除吸烟、BMI 外, 其余指标存在统计学意义, 说明 RA 患者存在血脂代谢异常。血压的正常范围是按照世界卫生组织 (WHO) 提供的血压标准。其余的检测项目的正常范围均由试剂说明书制定。

表 2 RA 患者罹患心血管疾病的风险因素评估				
心血管疾病的 风险因素	患者指标 ($\bar{x} \pm s$)	参考阈值 标准	健康人超 出阈值的 比例 (%)	病人超出 阈值的 比例 (%)
吸烟者	-	-	19.0	24.0
非吸烟者	-	-	61.0	76.0
BMI (kg/m ²)	22.41 ± 2.06	18.5 ~ 23.9	12.0	15.0
收缩压 SBP (mmHg)	134.75 ± 16.14	90 ~ 140	10.0	33.0
舒张压 DBP (mmHg)	79.63 ± 10.55	60 ~ 90	5.0	23.5
TC (mmol/L)	4.48 ± 0.83	2.90 ~ 5.70	6.7	15.0
TG (mmol/L)	1.40 ± 0.62	0.25 ~ 1.23	3.3	18.0
LDL - C (mmol/L)	2.96 ± 0.78	1.0 ~ 3.8	3.3	14.0
HCY (μmol/L)	7.39 ± 2.63	0 ~ 15	-	13.0
FFA (μEq/L)	615.00 ± 178.40	11 ~ 769	-	28.2

表 3 显示 RA 患者 HCY、FFA 与其他各项指标的相关性分析, 笔者发现, RA 患者的病程时间与患者的血清 FFA 呈正相关 (*r* = 0.433, *P* = 0.013)。RA 患者的血清 HCY 水平与患者的 ESR (*r* = 0.357, *P* = 0.045)、RF (*r* = 0.423, *P* = 0.016) 也呈正相关。

表 3 RA 患者 HCY、FFA 与各指标相关性分析						
指标	年龄	病程时间	DAS28	ESR	RF	CRP
HCY	<i>r</i> 0.275	0.175	0.129	0.357	0.423	0.010
	<i>P</i> 0.128	0.338	0.480	0.045	0.016	0.957
FFA	<i>r</i> 0.062	0.433	0.011	0.139	0.003	0.001
	<i>P</i> 0.730	0.013	0.950	0.440	0.986	0.997

讨 论

RA 是临床上常见的自身免疫性疾病, 近年来越来越多的研究显示 RA 患者的主要死亡原因是心血管疾病^[4]。动脉粥样硬化是 RA 患者的 CVD 增加发生率和病死率的主要原因。除了传统的心血管危险因素, 慢性全身性炎症在 RA 动脉粥样硬化的发展中起着举足轻重的作用^[5]。在笔者的随访研究中, 对 RA 患者分析了传统的心血管疾病的风险因素, 如吸烟、BMI、血脂指标的测定, 还有新的一些指标, 如 HCY、FFA。结果表明, RA 患者确实存在心血管疾病的风险。在调查资料时笔者发现, 高血压患者有

40%、其中有13%确诊服用降压药,还发现个别患者出现面瘫症状,经CT检查发现患者有腔隙性脑梗死,与文献报道RA患者大概有40%~50%有血压升高相近^[6]。同时RA并发心血管疾病也有可能和药物服用有关。Hartman等^[7]研究发现,甲氨蝶呤可导致血清HCY水平的升高,增加心血管疾病风险。虽然临床建议叶酸作为补充,配合甲氨蝶呤服用,在笔者随访中,RA患者除服用针对类风湿的药物外,只有少数服用叶酸,使HCY水平有些升高。

同型半胱氨酸HCY是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物。HCY的代谢异常导致的高HCY血症被认为是动脉粥样硬化性疾病的渐进性致病因素,它的浓度升高程度与疾病的危险性呈正相关。流行病学调查,HCY高于 $6.3\mu\text{mol/L}$,就会明显增加心血管病的风险^[8]。从本次检测结果得知RA患者的HCY水平超出阈值 $15\mu\text{mol/L}$ 占13%,但大于 $6.3\mu\text{mol/L}$ 却占了86.7%,同时,RA患者的HCY水平与健康对照组相比存在明显的统计学差异。经过统计分析发现HCY与RA患者的ESR、RF存在正相关,尤其RF,这说明在RA疾病的活动期,患者的HCY水平会升高。有研究认为,高HCY对炎症刺激的反应会增加,诱导ROS的产生及分泌趋化因子,促进动脉粥样硬化的发展^[9]。另有文献报道,高血压与同型半胱氨酸的增加有关联。从而增加了RA患者患心血管疾病的风险,这与笔者的研究结果相一致^[10]。

游离脂肪酸又称非酯化脂肪酸(nonesterified fatty acid, NEFA),主要是由皮下和内脏脂肪脂解产生,是细胞膜脂质结构和前列腺合成的供体,也是人体的重要能源物质之一。心血管疾病是RA患者常见的疾病,在RA发病早期就存在^[11]。炎症细胞因子促进脂类分解和提高游离脂肪酸水平,引起内皮功能障碍,从而增加动脉粥样硬化的风险^[12]。目前国内对RA患者与FFA的关联研究甚少。但血脂代谢异常在早期RA和RA疾病进展中都证实存在^[13]。笔者的研究结果显示,RA患者的FFA水平与正常对照组相比存在明显的统计学差异。检测结果超出阈值的占34.0%,比例明显高出其他的血脂指标,而TC、TG和LDL超出阈值的百分率仅为15%、18%和14%,与以往的研究有差距^[14]。经统计后发现,FFA与患者的病程存在明显正相关,与RA患者的其他指标DAS28、ESR、CRP等不存在相关性。Arts等^[15]经过10多年的研究发现,RA患者病程与前10年相比,

疾病持续时间和疾病活动性与心血管疾病(CVD)风险增加密切相关。

综上所述,血清HCY、FFA作为心血管疾病的独立危险因素,与RA患者疾病的发生、发展密切相关。如RA患者合并血清HCY、FFA水平的升高,应及早引起重视,最大限度减少RA患者心血管事件的发生。因此血清HCY、FFA对RA患者发生心血管疾病的预防、早期诊断及临床治疗具有重要意义。但由于病例数有限,还有待于进一步追踪和调查,使结论更有可信度。

参考文献

- Diabete Mebab SO, Gruzdeva O, Uchasova E, *et al.* Plasminogen activator inhibitor - 1, free fatty acids, and insulin resistance in patients with myocardial infarction [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 136(6): 293 - 301
- Nikpour M, Brady SRE, Liew D. The epidemiological and pathogenic association of heumatoid arthritis with atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Clin Rheum Musculoskelet Med*, 2011, 13(2): 34 - 44
- Turiel M, Sitia S, Atzeni F, *et al.* The heart in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(6): 414 - 418
- Sandoo A', Chanchlani N, Hodson J. Classical cardiovascular disease risk factors associate with vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a six - year prospective study. [J] *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): 203 - 205
- Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, *et al.* Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol*, 2007, 34: 943 - 951
- 刘春丽. 类风湿关节炎致动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(1): 104 - 105
- Hartman M, van Ede A, Severens JL. Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol*, 2004, 31(5): 902 - 908
- 李雪. 类风湿关节炎血清HCY和ADP的表达及其意义 [J]. *中华临床免疫和反应杂志*, 2012, 6(3): 177 - 180
- 王莹, 王广, 张福春, 等. 同型半胱氨酸诱导人单核细胞分泌趋化因子的氧化应激机制的实验研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(10): 956
- Manavathongchai S, Bian A, Rho YH. Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol*, 2013, 40(11): 1806 - 1811
- Sen D, Ginzalez - Mayda M, Brasington RD Jr. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [J] *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(1): 27 - 49
- Boden G. Obesity and free fatty acids [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(3): 635 - 646
- Peters MJ, Vis M, van HV, *et al.* Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. [J] *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7): 958 - 961
- Toms TE, Panoulas VF, Smith JP, *et al.* Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 1025 - 1032
- Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 23(1): 1136

(收稿日期: 2014 - 03 - 04)

(修回日期: 2014 - 03 - 31)