

类风湿关节炎患者 D-二聚体、纤维蛋白原与疾病活动度及颈动脉硬化的关系

王如意^{1,2}, 郑晓玫^{1,2}, 郑雅文², 张唯^{1,2}, 陈智慧², 戴雨伶², 龙丽^{1,2}

1. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 风湿免疫科, 四川 成都 610072

【摘要】 **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)患者血浆 D-二聚体(D-dimer)和纤维蛋白原(FIB)水平与疾病活动度及颈动脉粥样硬化(CAS)的相关性。**方法** 选取 2024 年 10~12 月在四川省人民医院风湿免疫科门诊及住院治疗的 103 例 RA 患者, 同期 42 例健康人群(对照组)。结合患者疾病活动度评分(DAS28)及颈动脉超声结果进行分组, 分析 D-dimer 及 FIB 在不同疾病活动度 RA 患者中水平差异及其与各项临床指标相关性, 同时探讨其与 RA 患者颈动脉粥样硬化的关系。**结果** RA 患者组血浆 D-dimer、FIB 水平均高于健康对照组($P<0.01$); 在不同疾病活动度 RA 患者中, 血浆 D-dimer、FIB 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。RA 患者血浆 D-dimer 水平与 DAS-28、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)呈正相关($P<0.001$), FIB 水平与 DAS-28、ESR、CRP、C3 呈正相关($P<0.001$)。根据颈动脉超声表现将 RA 患者分为 NCAS 组和 CAS 组, 两组年龄、ESR、抗环瓜氨酸抗体(Anti-CCP)、D-dimer 差异有统计学意义($P<0.05$), CAS 组年龄更大, ESR 更快, Anti-CCP、D-dimer 水平更高。Logistic 回归分析结果显示, D-dimer 为 RA 患者发生 CAS 的危险因素($P=0.032$)。ROC 曲线显示: D-dimer、FIB 联合作为危险因素评估 RA 患者发生 CAS 的 AUC 为 0.670(95%CI: 0.563~0.777), 敏感度为 0.623, 特异性为 0.76。**结论** RA 患者的血浆 D-dimer 和 FIB 可以在一定程度上反映疾病活动和炎症状态, 监测这些指标有助于评估 RA 患者病情活动及动脉粥样硬化风险。

【关键词】 类风湿关节炎; 凝血因子; D-二聚体; 纤维蛋白原; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R593.22

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)02-0095-06

The relationship between the D-dimer and fibrinogen and the disease activity and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis WANG Ru-yi^{1,2}, ZHENG Xiao-mei^{1,2}, ZHENG Ya-wen², ZHANG Wei^{1,2}, CHEN Zhi-hui², DAI Yu-ling², LONG Li^{1,2} 1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 LONG Li

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between the levels of plasma D-dimer and fibrinogen (FIB) and the disease activity and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 103 RA patients who were treated at the Department of Rheumatology and Immunology in Sichuan Provincial People's Hospital from October to December 2024 were selected. At the same time, 42 healthy individuals were chosen as a control group. The patients were grouped according to their disease activity score (DAS28) and carotid ultrasound results. The level differences of D-dimer and FIB in RA patients with different disease activities were analyzed. Their correlations with various clinical indicators were examined. In addition, the relationship between the D-dimer and FIB and the carotid atherosclerosis in RA patients was also explored. **Results** The plasma D-dimer and FIB levels in the RA patient group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.01$). There was a statistically significant difference in plasma D-dimer and FIB levels among RA patients with different disease activity levels ($P<0.05$). The plasma D-dimer level in RA patients was positively correlated with DAS-28, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) ($P<0.001$). The FIB level was positively correlated with DAS-28, ESR, CRP and C3 ($P<0.001$). The RA patients were divided into a NCAS group and a CAS group according to carotid artery ultrasound performance. There were significant differences in age, ESR, anti-CCP and D-dimer between the two groups ($P<0.05$). The age was older, the ESR was faster, the levels of anti-CCP and D-dimer were higher in the CAS group than those in the NCAS group. The logistic regression results showed that D-dimer was a risk factor for CAS in RA patients ($P=0.032$). The ROC curve analysis showed that the AUC of D-dimer and FIB combined as risk factors for assessing the occurrence of CAS in RA patients was 0.670 (95% CI: 0.563~0.777). The sensitivity was 62.3%. The specificity was 76.0%. **Conclusions** The plasma D-dimer and FIB of RA patients can reflect the disease activity and inflammatory status to a certain extent. Monitoring these indicators is helpful to assess the disease activity and atherosclerosis risk of RA patients.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Coagulation factors; D-dimer; Fibrinogen; Atherosclerosis

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2020JDR0118)

【通讯作者】 龙丽

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,主要表现为炎性关节炎,同时也是一种全身性炎症性疾病,伴有多种并发症和关节

外表现,其中心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是 RA 最常见的并发症,有研究表明这也是 RA 患者最常见的死亡原因^[1, 2]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病的病理基础,也是 RA 并发心血管疾病最常见的表现之一。研究发现,RA 患者存在明显的凝血系统激活,其中纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)沉积不仅参与滑膜炎形成,还可能通过 D-二聚体等标志物反映凝血-纤溶系统的持续活化^[3, 4]。这些凝血异常同时可能促进内皮功能障碍和动脉粥样硬化进展。鉴于颈动脉对粥样硬化改变的高度敏感性,颈动脉超声可作为评估全身血管状况的重要窗口。本研究将探讨类风湿关节炎患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原水平与疾病活动度及颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)的相关性,进一步明确 D-二聚体、纤维蛋白原作为疾病活动度及 CAS 血清标志物的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 10 月至 2024 年 12 月在四川省人民医院风湿免疫科门诊随访以及住院治疗的 103 例 RA 患者为研究对象,纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁且自愿参与本研究;②RA 患者均符合 2010 年 ACR/EULAR 发布的 RA 分类标准^[5]。RA 患者组排除标准:①合并糖尿病、严重脏器功能衰竭、严重肝肾功能不全、心血管疾病、呼吸系统疾病、感染、神经系统疾病、恶性肿瘤疾病、其他自身免疫性疾病的患者。②不配合的患者或拒绝参与评价的患者。同时选取同期门诊及体检中心 42 例健康人群作为健康对照组,无糖尿病、严重脏器功能衰竭、严重肝肾功能不全、心血管疾病、呼吸系统疾病、感染、神经系统疾病、恶性肿瘤疾病、合并其他自身免疫性疾病;年龄 ≥ 18 岁且自愿参加本研究。RA 患者组与健康对照组在年龄、性别、BMI 方面差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 RA 患者组与健康对照组基本资料比较

项目	健康对照组 (n=42)	RA 患者组 (n=103)	统计量	P
男[n(%)]	13(31.0)	22(21.4)	$\chi^2=1.499$	0.221
年龄(岁)	54.50 \pm 11.07	55.23 \pm 13.30	$t=-0.312$	0.756
BMI(kg/m ²)	22.76 \pm 3.17	22.88 \pm 3.16	$t=-0.196$	0.845

1.2 方法 通过查阅我院病历系统采集患者基本资料,包括:姓名、性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、病程、家族史、高血压病史、糖尿病病史、心血管疾病病史、吸烟饮酒史。通过我院检验系统采集患者实验室指标,包括炎症指标、免疫相关指标、血脂谱、凝血相关指标等。其中,炎症指标包括:红细胞沉降速率(erythrocyte sedimentation

rate, ESR)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP);免疫相关指标包括:类风湿因子(rheumatoid factor, RF),抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP),白细胞介素(Interleukin, IL)(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10),补体成分(C3、C4),免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM),以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (Interferon Gamma, IFN- γ);血脂谱包括:载脂蛋白(Apo A、Apo B),脂蛋白(a) Lp(a),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)及同型半胱氨酸(Hcys)。颈动脉超声测量患者颈动脉内膜中层厚度。记录患者的压痛关节计数(tender joint count, TJC)和肿胀关节计数(swollen joint count, SJC),采用 28 个关节评估方案;使用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)进行疼痛程度量化评估,评分范围为 0~10 分,其中 0 分表示无痛,10 分代表剧烈疼痛难以耐受;采用 28 关节疾病活动度评分(disease activity score in 28 joints, DAS28)评估疾病活动程度^[6],计算公式为:DSA28-ESR=0.56 \times TJC28+0.28 \times SJC28+0.7 \times Ln(ESR)+0.014 \times VAS。

1.3 统计学方法 运用 SPSS 23.05 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料以中位数及四分位数间距描述,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组比较用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。D-dimer、FIB 与其他指标相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 法。多因素 Logistic 回归分析 RA 颈动脉粥样硬化独立危险因素,构建 ROC 曲线评估 Logistic 回归模型效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者不同疾病活动度组临床资料比较 根据 DAS28 评分将 RA 患者分为低度活动组(DAS28 ≤ 3.2)21 例、中度活动组(3.2<DAS28 ≤ 5.1)41 例、高度活动组(DAS28 >5.1)41 例。低度活动组男 4 例(19.0%),女 17 例(81.0%);中度活动组男 11 例(26.8%),女 30 例(73.2%);高度活动组男 7 例(17.1%),女 34 例(82.9%);三组在性别、年龄、BMI 上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

在不同疾病活动度组别中 RF、IL-6、TNF- α 、IgG、IgA、TC、Apo-A 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,高度活动组患者 RF 水平高于中度活动组($P<0.05$),其余各组间差异无统计学意义($P>0.05$);高度活动组患者 IL-6、TNF- α 、IgG、IgA 水平高于中度活

动组及低度活动组 ($P < 0.05$), 而低度活动组及中度活动组之间 IL-6、TNF- α 、IgG、IgA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在血脂谱方面, 高度活动组患者

TC、Apo-A 水平低于中度活动组及低度活动组 ($P < 0.05$), 而低度活动组及中度活动组之间 TC、Apo-A 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 RA 患者不同疾病活动度组临床资料比较

项目	低度活动组 ($n=21$)	中度活动组 ($n=41$)	高度活动组 ($n=41$)	统计量	P
男 [n (%)]	4 (19.0)	11 (26.8)	7 (17.1)	$\chi^2 = 1.246$	0.536
年龄 (岁)	51.39 \pm 11.05	54.44 \pm 14.18	57.98 \pm 13.15	$F = 1.852$	0.162
BMI (kg/m ²)	23.82 \pm 3.64	22.21 \pm 2.80	23.06 \pm 3.17	$F = 1.957$	0.147
病程 (月)	60 (12, 114)	36 (4.5, 120)	60 (6, 240)	$H = 1.124$	0.570
RF (IU/ml)	72.2 (22.8, 296.0)	63.6 (23.5, 268.5)	300.0 (51.4, 567.0) ^b	$H = 66.670$	0.036
Anti-CCP (RU/ml)	389.25 (117.0, 400.0)	303.7 (17.1, 400.0)	353.14 (61.3, 400.0)	$H = 2.562$	0.278
IL-2 (pg/ml)	0.25 (0.01, 1.23)	1.07 (0.60, 1.74)	1.42 (0.42, 1.90)	$H = 2.177$	0.337
IL-4 (pg/ml)	0.66 (0.01, 1.92)	1.45 (0.64, 2.08)	1.87 (0.06, 2.41)	$H = 5.690$	0.058
IL-6 (pg/ml)	3.15 (0.24, 7.15)	7.11 (2.81, 26.78)	16.61 (5.24, 60.32) ^a	$H = 14.159$	0.001
IL-10 (pg/ml)	1.24 (0.01, 2.04)	1.75 (1.17, 2.50)	1.97 (0.65, 3.64)	$H = 3.553$	0.169
TNF- α (pg/ml)	0.94 (0.01, 2.04)	1.51 (0.52, 2.07)	1.96 (0.07, 2.65) ^a	$H = 9.855$	0.007
IFN- γ (pg/ml)	1.10 (0.01, 1.24)	1.78 (1.14, 2.79)	1.65 (0.01, 2.35)	$H = 4.193$	0.123
IgG (g/L)	11.20 \pm 3.06	12.20 \pm 3.36	13.81 \pm 3.73 ^{ab}	$F = 4.497$	0.013
IgA (g/L)	2.16 \pm 1.30	2.49 \pm 1.00	3.11 \pm 1.16 ^{ab}	$F = 5.841$	0.004
IgM (g/L)	1.42 \pm 0.64	1.34 \pm 0.42	1.59 \pm 0.76	$F = 1.626$	0.202
C3 (g/L)	1.02 \pm 0.22	1.06 \pm 0.19	1.13 \pm 0.27	$F = 1.716$	0.185
C4 (g/L)	0.22 (0.16, 0.30)	0.36 (0.19, 0.30)	0.25 (0.20, 0.29)	$H = 0.953$	0.621
TC (mmol/L)	4.53 \pm 0.89	4.48 \pm 0.91	3.99 \pm 1.02 ^{ab}	$F = 3.539$	0.033
TG (mmol/L)	1.03 (0.94, 1.30)	1.21 (0.88, 1.57)	0.95 (0.73, 1.50)	$H = 2.991$	0.224
LDL-C (mmol/L)	2.64 (2.11, 2.84)	2.78 (2.03, 3.13)	2.21 (1.82, 2.64)	$H = 4.347$	0.114
HDL-C (mmol/L)	1.25 (1.21, 1.49)	1.32 (1.08, 1.63)	1.10 (0.94, 1.49)	$H = 5.477$	0.065
Apo-A (g/L)	1.45 \pm 0.34	1.39 \pm 0.29	1.20 \pm 0.30 ^{ab}	$F = 5.930$	0.004
Apo-B (g/L)	0.89 (0.69, 1.11)	0.92 (0.69, 1.10)	0.78 (0.70, 1.12)	$H = 0.727$	0.695
LP (a) (mg/L)	175.9 (47.5, 281.5)	110.0 (30.0, 243.5)	124.0 (20.5, 371.0)	$H = 1.325$	0.515
Hcys (μ mol/L)	10.40 (8.85, 13.20)	10.92 (9.02, 12.65)	10.60 (8.98, 13.30)	$H = 0.040$	0.980

a 与低度活动组比较, $P < 0.05$; b 与中度活动组比较, $P < 0.05$

2.2 RA 患者组与健康对照组血浆 D-dimer、FIB 水平比较 RA 患者组血浆 D-dimer 水平与 FIB 水平显著高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 RA 患者组与健康对照组血浆 D-dimer、FIB 水平比较

项目	健康对照组 ($n=42$)	RA 患者组 ($n=103$)	Z	P
D-dimer (mg/L)	0.19 (0.19, 0.28)	1.16 (0.52, 2.05)	8.978	<0.001
FIB (g/L)	2.79 (2.53, 3.14)	3.98 (3.02, 4.70)	7.353	<0.001

表 4 RA 不同疾病活动度组血浆 D-dimer、FIB 水平比较

项目	低度活动组	中度活动组	高度活动组	统计量	P
D-dimer (mg/L)	0.32 (0.21, 0.44)	0.84 (0.62, 1.74) ^a	2.03 (1.29, 4.04) ^{ab}	$H = 45.518$	<0.001
FIB (g/L)	2.92 \pm 0.90 ^b	3.79 \pm 1.09 ^a	4.88 \pm 1.67 ^{ab}	$F = 16.440$	<0.001

a 与低度活动组比较, $P < 0.05$; b 与中度活动组比较, $P < 0.05$

2.3 RA 不同疾病活动度组血浆 D-dimer、FIB 水平比较 不同疾病活动度 RA 患者血浆 D-dimer、FIB 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中度活动组血浆 D-dimer、FIB 水平显著高于低度活动组, 高度活动组血浆 D-dimer、FIB 水平显著高于低度及中度活动组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 血浆 D-dimer、FIB 水平与 RA 患者不同指标相关性分析 RA 患者血浆 D-dimer 水平与 DAS-28、ESR、CRP 呈正相关 ($P < 0.001$); FIB 水平与 DAS-28、ESR、CRP、C3 呈正相关 ($P < 0.001$)。见表 5。

表 5 RA 患者血浆 D-dimer、FIB 水平与 RA 患者不同指标相关性分析

变量	D-dimer		FIB		变量	D-dimer		FIB	
	r_s	P	r_s	P		r_s	P	r_s	P
性别	0.023	0.715	-0.043	0.663	IFN- γ	0.209	0.034	0.148	0.137
年龄	0.266	0.007	0.088	0.379	IgG	0.322	0.001	0.235	0.017
BMI	-0.036	0.715	-0.114	0.252	IgA	0.353	<0.001	0.330	0.001
病程	0.042	0.672	-0.111	0.265	IgM	0.205	0.038	0.042	0.674
DAS28	0.638	<0.001	0.520	<0.001	C3	0.049	0.626	0.543	<0.001
ESR	0.586	<0.001	0.770	<0.001	C4	-0.023	0.818	0.372	<0.001
CRP	0.683	<0.001	0.753	<0.001	TC	-0.436	<0.001	-0.167	0.092
RF	0.299	0.002	0.125	0.208	TG	-0.222	0.024	-0.133	0.181
Anti-CCP	0.006	0.953	-0.020	0.842	LDL-C	-0.309	0.001	-0.120	0.226
IL-2	0.157	0.113	0.032	0.748	HDL-C	-0.288	0.003	-0.178	0.072
IL-4	0.176	0.076	0.170	0.086	Apo-A	-0.441	<0.001	-0.312	0.001
IL-6	0.362	<0.001	0.285	0.004	Apo-B	-0.241	0.014	0.022	0.826
IL-10	0.166	0.094	0.005	0.958	LP(a)	0.015	0.879	0.217	0.028
TNF- α	0.256	<0.001	0.208	0.035	Hcys	0.081	0.417	-0.096	0.334

2.5 NCAS 组与 CAS 组一般资料、实验室指标及疾病活动度的比较 将 103 例 RA 患者按照 CIMT 超声表现分为 NCAS 组和 CAS 组,NCAS 组 50 例,其中男 10 例(20%),女 40 例(80%);CAS 组 53 例,其

中男 12 例(22.6%),女 41 例(77.4%)。CAS 组较 NCAS 组年龄更大,ESR 更快,Anti-CCP、D-dimer 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),两组其余指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 6 NCAS 组与 CAS 组一般资料、实验室指标及疾病活动度的比较

项目	NCAS($n=50$)	CAS($n=53$)	统计量	P
男[n (%)]	10(20)	12(22.6)	$\chi^2=0.107$	0.744
年龄(岁)	52(41,58)	59(53,69)	$Z=-4.295$	<0.001
BMI(kg/m^2)	22.87(20.75,25.08)	22.58(20.30,24.13)	$Z=-0.683$	0.495
病程(月)	36.0(4.8,120.0)	60.0(9.0,120.0)	$Z=-1.101$	0.271
DAS28(分)	4.75 \pm 1.88	5.26 \pm 1.62	$t=-1.459$	0.148
ESR(mm/h)	29.0(11.0,64.8)	59.0(36.5,84.5)	$Z=-3.304$	0.001
CRP(mg/L)	7.415(0.698,23.985)	10.510(2.745,29.850)	$Z=-1.498$	0.134
RF(IU/ml)	87.95(20.55,283.50)	153.00(39.80,544.50)	$Z=-1.587$	0.113
Anti-CCP(RV/ml)	307.88(23.74,400.00)	394.44(139.08,400.00)	$Z=-2.231$	0.026
IL-2(pg/ml)	1.01(0.06,2.12)	1.31(0.07,1.71)	$Z=-0.425$	0.671
IL-4(pg/ml)	1.03(0.01,2.18)	1.55(0.18,2.25)	$Z=-0.919$	0.358
IL-6(pg/ml)	7.81(2.07,38.19)	7.23(2.98,27.54)	$Z=-0.234$	0.815
IL-10(pg/ml)	1.91(0.71,2.61)	1.53(1.23,2.52)	$Z=-0.345$	0.730
TNF- α (pg/ml)	1.51(0.06,1.96)	1.51(0.11,2.17)	$Z=-0.522$	0.602
IFN- γ (pg/ml)	1.26(0.01,2.83)	1.65(0.88,2.28)	$Z=-0.601$	0.548
IgG(g/L)	12.20 \pm 3.73	13.05 \pm 3.40	$t=-1.202$	0.232
IgA(g/L)	2.18(1.59,3.13)	2.94(2.04,3.39)	$Z=-1.957$	0.05
IgM(g/L)	1.38(1.05,1.79)	1.28(1.00,1.89)	$Z=-0.297$	0.766
C3(g/L)	1.07 \pm 0.26	1.09 \pm 0.21	$t=-0.427$	0.670
C4(g/L)	0.24(0.18,0.30)	0.26(0.20,0.29)	$Z=-0.449$	0.654
TC(mmol/L)	4.32 \pm 0.87	4.28 \pm 1.07	$t=0.200$	0.842
TG(mmol/L)	1.08(0.81,1.52)	1.06(0.86,1.53)	$Z=-0.224$	0.822
LDL-C(mmol/L)	2.48 \pm 0.67	2.48 \pm 0.68	$t=-0.005$	0.996
HDL-C(mmol/L)	1.25(1.08,1.50)	1.28(0.97,1.57)	$Z=-0.142$	0.887
Apo-A(g/L)	1.31(1.16,1.51)	1.33(1.10,1.47)	$Z=-0.647$	0.518
Apo-B(g/L)	0.88(0.71,1.20)	0.79(0.70,1.08)	$Z=-1.023$	0.306
LP(a)(mg/L)	158.0(33.8,290.0)	124.0(21.0,281.5)	$Z=-0.667$	0.505
Hcys($\mu\text{mol}/\text{L}$)	10.4(8.5,12.0)	10.9(9.2,13.7)	$Z=-0.851$	0.395
D-dimer(mg/L)	0.85(0.41,1.32)	1.57(0.68,2.59)	$Z=-2.775$	0.006
FIB(g/L)	3.84(3.01,4.57)	4.03(3.01,4.71)	$Z=-0.571$	0.568

2.6 RA 患者发生 CAS 的危险因素分析 将患者是否发生 CAS 作为因变量 (CAS = 1, NCAS = 0), 纳入 RF、Anti-CCP、IL-6、D-dimer、FIB 作为 RA 患者是

否发生 CAS 的危险因素, 构建多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 高水平 D-dimer 为 RA 患者发生 CAS 的危险因素 (OR = 1.499, $P = 0.037$)。见表 7。

表 7 RA 患者发生 CAS 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Anti-CCP	0.002	0.001	3.582	0.069	1.002	1.000~1.005
TNF- α	-0.004	0.035	0.016	0.899	0.996	0.930~1.065
IL-6	-0.001	0.002	0.841	0.359	0.999	0.995~1.002
D-dimer	0.405	0.194	4.370	0.037	1.499	1.026~2.190
FIB	-0.053	0.172	0.095	0.758	0.948	0.677~1.328

2.7 D-dimer、FIB 对 RA 患者发生 CAS 的诊断价值评估 通过 ROC 曲线下面积来评估 D-dimer、FIB 对 RA 患者发生 CAS 的诊断价值, ROC 曲线显示: 两项联合作为危险因素评估 RA 患者发生 CAS 的 AUC (95% CI: 0.563, 0.777) 为 0.670, 其敏感度为 0.623, 特异性为 0.76。见图 1。

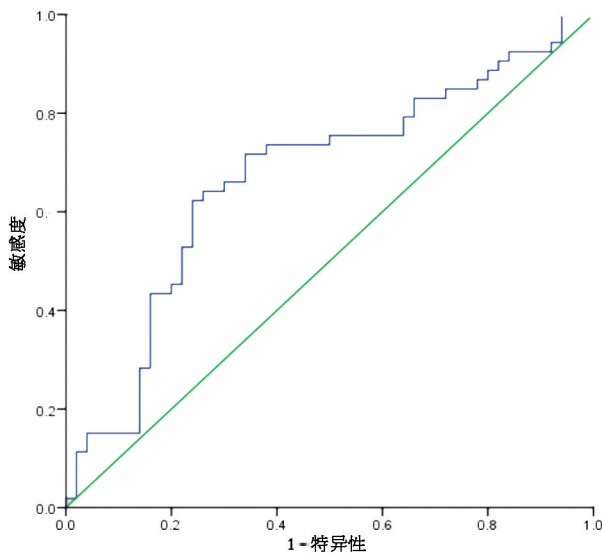


图 1 D-dimer、FIB 两项联合对 RA 患者发生 CAS 的 ROC 曲线

3 讨论

RA 是最常见的慢性炎症性疾病之一, 不仅累及关节, 对心、肺、肾等重要器官也有损害。关节损害与并发症的存在造成 RA 患者身体机能与生存质量下降, 除医疗费用带来的直接经济负担外, RA 患者还面临着多种并发症所致死亡风险增加。其中, 心血管疾病是 RA 患者最常见的死亡原因, 许多研究表明, RA 患者心血管疾病发生率为 30%~60%, 主要包括心包炎、心肌炎和心力衰竭以及动脉粥样硬化性疾病^[7]。治疗不充分的 RA 患者发生并发症的风险更高, 因此, 早期诊断、准确评估疾病活动度、及时治疗显得尤为重要, 炎症状态的及时逆转可以帮助减少损伤及并发症发生。

近年来, 免疫系统与凝血系统之间的紧密联系逐渐被关注到, 有研究认为, 失调的凝血功能可能

参与自身免疫性疾病、癌症和慢性炎症性疾病的发病。同时, 免疫失调可能促进血栓形成前状态, 增加静脉和动脉血栓形成的风险。RA 患者发生心血管疾病风险的增加, 而凝血失调是心血管疾病风险增加的原因^[8]。FIB 是存在于人血浆中的重要糖蛋白, 它是一种急性期反应物, 在生理和炎症条件下会发生变化, 越来越多的证据表明, FIB 及其降解产物在局部及全身炎症中发挥重要作用, 甚至是关键的调节因子^[9]。Smith 等的研究提示, FIB 是性关节炎的重要决定因素, 其通过对促炎途径如 NF- κ B 信号传导的影响, 促进人滑膜成纤维细胞中 ICAM-1 和趋化因子的表达, 导致关节炎关节内淋巴细胞增加^[10]。纤维蛋白在关节中的沉积被认为是 RA 的一个重要病理特征, RA 患者的关节滑膜组织发生慢性炎症反应, 导致血管通透性增加, 血液中的纤维蛋白原渗出到关节腔内, 随后被凝血酶转化为纤维蛋白, 关节炎微环境中的凝血因子 (如因子 XII) 的激活以及炎症细胞和滑膜细胞直接释放组织因子 (TF), 激活外源性凝血途径, 进一步促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 因子 XIII 进一步交联纤维蛋白, 形成稳定的纤维蛋白网络。这些机制共同导致纤维蛋白在关节中沉积, 进一步加剧炎症, 促进骨侵蚀, 影响关节功能^[11]。D-dimer 是纤溶酶介导的交联纤维蛋白降解的产物, 其存在反映了凝血和纤溶系统的激活。在 RA 中, D-dimer 的水平可以反映炎症和凝血系统的活跃程度。RA 患者的关节炎会导致血管通透性增加, 血液中的纤维蛋白原渗出到关节腔内, 随后被凝血酶转化为纤维蛋白, 因子 XIII 进一步交联纤维蛋白, 形成稳定的纤维蛋白网络, 当纤溶系统被激活时, 交联的纤维蛋白被纤溶酶降解, 生成 D-dimer 等纤维蛋白降解产物^[12]。因此, D-dimer 水平的升高提示凝血系统激活同时可以间接反映 RA 关节炎的严重程度。一项关于假体周围关节感染的前瞻性研究显示, 血清 d-二聚体的波动比血清 CRP 和 ESR 更快, 其敏感性更高^[13]。本研究中, RA 患者血浆 FIB、D-dimer 水平

较健康人群升高且与疾病活动度显著正相关,这与 Li 等关于凝血因子与 RA 疾病活动度的研究基本一致^[14]。

凝血系统异常在动脉粥样硬化发生、发展中起重要作用,血管内皮功能障碍和凝血系统病理性活化被认为是动脉粥样硬化发生的重要步。但关于 RA 患者中凝血标志物与动脉粥样硬化的相关性研究并不多。大多数观点认为,RA 患者体内的多种促炎因子激活凝血系统,使凝血因子水平上调,不仅增加了血栓形成的风险,还可能通过促进血栓形成进一步加剧动脉粥样硬化斑块的形成和进展^[15]。同时,RA 的炎症反应会导致内皮细胞损伤和血小板的激活聚集,这两者均会促进多种凝血因子和粘附因子释放,进一步促进凝血系统的激活和血栓的形成,从而加速动脉粥样硬化的发展^[16]。此外,自身抗体的作用也被提及,RA 患者自身抗体可能与凝血因子相互作用,进一步激活凝血系统。例如,ACPA 能够与纤维蛋白原结合,影响其功能^[17]。本研究发现 RA 患者血浆 D-dimer、FIB 水平较健康人群显著升高,且与 RA 疾病活动度呈正相关。而既往研究表明,高水平的 FIB 和 D-dimer 在动脉粥样硬化的发展过程中起着重要作用,它们通过促进血栓形成、增加斑块不稳定性以及反映炎症和凝血系统的激活等机制,共同推动了动脉粥样硬化的进展^[18, 19]。本研究提示高水平 D-dimer 为 RA 患者发生 CAS 的危险因素,这为我们早期发现 CAS、提升并发症防治能力提供了可能。本研究虽未发现 FIB 水平在 CAS 组和 NCAS 组间存在差异,但 D-dimer 联合 FIB 对于 RA 合并 CAS 具有较好的诊断效能,临床工作中仍需关注 FIB 水平变化,未来也可以扩大样本量进一步验证。

本研究存在一些局限性:首先,本研究是一项单中心研究,患者数量相对较少。其次,本研究为回顾性研究,不能用于阐明凝血相关标志物与 RA 患者疾病活动性之间的因果关系。这些标志物与类风湿关节炎的关系尚需大规模、多中心的前瞻性研究来证实。

【参考文献】

- [1] Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023,19(7): 417-428.
- [2] England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications[J]. *BMJ*, 2018,361: k1036.
- [3] Raghu H, Cruz C, Rewerts CL, et al. Transglutaminase factor XIII promotes arthritis through mechanisms linked to inflammation and bone erosion[J]. *Blood*, 2015,125(3): 427-437.
- [4] Hoppe B, Dörner T. Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(12): 738-746.
- [5] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(9): 1580-1588.
- [6] Inoue E, Yamanaka H, Hara M, et al. Comparison of disease activity score (DAS) 28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3):407-409.
- [7] Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2019,18(7): 679-690.
- [8] Onuora S. Inflammatory arthritis: Blood coagulation factor drives arthritis pathogenesis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014,10(12): 700.
- [9] Güven B, Can M. Fibrinogen: Structure, abnormalities and laboratory assays[J]. *Adv Clin Chem*, 2024,120: 117-143.
- [10] Liu X, Piela-Smith TH. Fibrin (ogen)-induced expression of ICAM-1 and chemokines in human synovial fibroblasts[J]. *J Immunol*, 2000,165(9): 5255-5261.
- [11] Jennewein C, Tran N, Paulus P, et al. Novel aspects of fibrin (ogen) fragments during inflammation[J]. *Mol Med*, 2011,17(5-6): 568-573.
- [12] Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay[J]. *Am J Hematol*, 2019,94(7): 833-839.
- [13] Xiong L, Li S, Dai M. Comparison of D-dimer with CRP and ESR for diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019,14(1): 240.
- [14] Xue L, Tao L, Li X, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1): 16903.
- [15] Karpouzias GA, Ormseth SR, Hernandez E, et al. Impact of cumulative inflammation, cardiac risk factors, and medication exposure on coronary atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(3): 400-408.
- [16] Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial dysfunction and inflammation; immunity in rheumatoid arthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016,2016: 6813016.
- [17] Wu CY. Anti-Citrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis: biological effects and mechanisms of immunopathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(11):4015.
- [18] 朱雁洲, 刘晓斌, 郑原印, 等. 高血压病人动态动脉硬化指数与血浆纤维蛋白原及 D-二聚体的相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020,45(12): 1658-1661.
- [19] 肖文, 李仓霞, 薛海龙, 等. 急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D-二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2012,11(3): 266-268.

(收稿日期:2025-02-05;修回日期:2025-05-19)

(本文编辑:林 贇)