

类风湿性关节炎合并结核感染的影响因素和预测研究

李小芬, 刘媛*, 王乐, 曾邕萍, 杨有国
(柳州市人民医院风湿免疫科, 广西 柳州 545006)

【摘要】目的 探讨类风湿性关节炎(RA)合并结核(TB)感染的影响因素, 以期为临床 RA 合并 TB 感染的预防和治疗提供参考。**方法** 回顾性分析 2022 年 3 月至 2023 年 3 月柳州市人民医院收治的 223 例 RA 患者的临床资料, 根据患者是否合并 TB 感染分为感染组(47 例)和未感染组(176 例)。对两组患者一般资料进行单因素分析, 并通过多因素 Logistic 回归分析筛选影响 RA 合并 TB 感染的影响因素, 通过列线图建立 RA 合并 TB 感染的预测模型并进行验证。**结果** 与未感染组比, 感染组患者年龄更大, 有糖皮质激素使用史的患者占比及血清 C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平更高; 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄大、有糖皮质激素使用史及血清 CRP、ESR 水平升高是 RA 患者合并 TB 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。列线图预测建模集的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)为 0.870, 灵敏度为 74.10%, 特异度为 86.80%; 验证集 ROC 的 AUC 为 0.957, 灵敏度为 95.00%、特异度为 87.10%; 列线图模型结果提示, 模型预测 RA 患者合并 TB 感染风险与实际发病风险较为一致, 模型对合并 TB 感染的预测准确性高。**结论** 年龄较大、有糖皮质激素使用史及血清 CRP、ESR 水平升高是 RA 患者合并 TB 感染的独立危险因素, 且本研究所建立的列线图预测模型为临床提供了一种较为直观、可靠的工具, 有助于及时识别高风险人群, 并采取相应的预防和干预措施, 降低 TB 感染风险以改善患者的预后。

【关键词】 类风湿性关节炎; 结核感染; 列线图; 预测模型

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.07.0091.05

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.029

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病, 其主要病理特征是关节受累, 表现为关节发热、肿胀、疼痛, 且患者在休息后疼痛和僵硬常常会加剧。RA 疾病的病因尚不明确, 但免疫系统的异常活动和遗传因素被认为是其中的重要因素, 针对 RA 患者的治疗, 通常需要使用免疫抑制剂等药物, 以控制病情的进展, 然而长期使用免疫抑制药物会对机体内环境和代谢产生不同程度的影响, 导致免疫系统的细胞免疫和体液免疫功能持续下降^[1-2]。结核病(tuberculosis infection, TB)是由结核分枝杆菌感染引起的一种传染病, 在全球范围内仍然是一项重大的公共卫生挑战。据统计, 全球感染结核分枝杆菌人数高达 17 亿, 由于免疫系统的异常活动以及长期使用免疫抑制剂等药物, RA 患者感染结核分枝杆菌的风险明显增加, 是正常人的 2.5 倍^[3-4]。RA 患者合并 TB 感染的临床表现并不典型且能导致严重的并发症, 容易被误诊或漏诊, 因此, 明确 RA 患者合并 TB 感染的相关影响因素对于预防 TB 的发生至关重要。目前, 临床上多采用 Logistic 回归模型分析 RA 患者合并 TB 感染的影响因素, 但该方法无法直观呈现各因素对结局的重要程度。基于此, 本研究旨在建立基于列线图的 RA 患者合并 TB 感染风险预测模型, 以直观地评估

患者的感染风险, 并为临床决策提供科学依据。通过识别高风险人群并采取相应的预防和干预措施, 可以有效降低 RA 患者合并 TB 感染的发生率, 改善患者预后, 现将本研究结果详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2022 年 3 月至 2023 年 3 月柳州市人民医院收治的 RA 患者 223 例的临床资料。纳入标准: (1)符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[5]中关于 RA 的诊断标准; (2)临床资料完整可供分析; (3)无病毒性肝炎或其他感染性疾病。排除标准: (1)同时存在两种及以上结缔组织病; (2)合并其他细菌、真菌等感染; (3)合并免疫系统疾病; (4)合并严重心血管系统疾病。本研究已通过柳州市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 检测方法 (1)实验室指标检验。采集两组患者空腹静脉血 2 mL, 经离心(3 000 r/min, 10 min)取上层血清, 采用全自动模块式血液分析流水线(希森美康株式会社, 型号: XN9000)检测血清 C-反应蛋白(CRP), 应用全自动生化分析仪(罗氏诊断公司, 型号: 77B)检测血清免疫球蛋白 G(IgG); 另采集 2 mL 空腹静脉血采用全自动模块式血液分析流水线检测全血白细胞计数(WBC)、中

作者简介: 李小芬, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 风湿免疫病的诊治。

通信作者: 刘媛, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 风湿免疫病的诊治。E-mail: liuyuanem@163.com

性粒细胞 (NEUT)、淋巴细胞 (LY)、单核细胞 (MC)、血小板计数 (PLT)、血红蛋白 (Hb) 含量;采用全自动血沉仪 (意大利 Monitor, 型号:Monitor-100) 检测红细胞沉降率 (ESR); (2)采集两组患者空腹静脉血 2 mL, 采用结核分枝杆菌重组蛋白抗原、结核分枝杆菌多肽抗原等检测, 使用全自动酶免仪 (深圳市爱康生物科技有限公司, 型号:URANUS AE 275) 检测斑点数量, 以早期分泌性靶抗原 6 孔中形成的斑点形成细胞 (SFCs)≥40 个或多肽原孔中 SFCs≥30 个判断为阳性。223 例 RA 患者根据检测结果显示有无合并 TB 感染分为两组: 感染组 (47 例) 和未感染组 (176 例)。

1.3 观察指标 (1)单因素分析。分析两组患者性别, 年龄, BMI, RA 病程, 是否贫血, 是否吸烟, 血清 CRP、IgG 及全血 ESR、WBC、NEUT、LY、MC、PLT、Hb 含量, 肿胀关节数≥3 个, 有无糖皮质激素使用史。(2)多因素 Logistic 回归分析。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型, 筛选出影响 RA 合并 TB 感染的因素, 建立列线图模型, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析模型的预测价值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经 S-W 法检验符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 对不符合正态分布数据使用中位数 (百分位数) [M (P_{25}, P_{75})] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 RA 合并 TB 感染的影响因素, 构建预测模型并绘制 ROC 曲线分析模型的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 RA 合并 TB 感染的单因素分析 与未感染组比, 感染组患者年龄更大, 有糖皮质激素使用史的患者占比更高, 血清 CRP、全血 ESR 水平更高, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

2.2 影响 RA 合并 TB 感染的多因素 Logistic 回归分析 以 RA 患者是否合并 TB 作为因变量, 将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量, 变量赋值见表 2。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄大、血清 CPR 水平高、全血 ESR 水平高、有糖皮质激素使用史是 RA 患者合并 TB 的影响因素, 效应值均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.3 列线图模型的建立 根据多因素 Logistic 回归分析结果, 将年龄、CRP、ESR 水平、糖皮质使用史, 作为预测因子, 构建预测 RA 患者合并 TB 感染的列线图模型, 见图 1。

表 1 影响 RA 合并 TB 感染的单因素分析

因素	感染组 (47 例)	未感染组 (176 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	20(42.55)	71(40.34)	0.075	>0.05
女	27(57.45)	105(59.66)		
年龄 (岁 , $\bar{x} \pm s$)	57.13 \pm 12.22	45.19 \pm 15.59	4.864	<0.05
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.55 \pm 3.19	23.69 \pm 3.29	0.254	>0.05
RA 病程 [年 , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	10.00(9.00, 12.00)	10.00(8.00, 11.00)	1.784	>0.05
贫血 [例 (%)]				
有	14(29.79)	37(21.02)	1.615	>0.05
无	33(70.21)	139(78.98)		
吸烟 [例 (%)]				
有	16(34.04)	49(27.84)	0.691	>0.05
无	31(65.96)	127(72.16)		
糖皮质激素使用史 [例 (%)]				
有	31(65.96)	37(21.02)	35.338	<0.05
无	16(34.04)	139(78.98)		
肿胀关节数 ≥ 3 个 [例 (%)]	41(87.23)	159(90.34)	0.387	>0.05
血清 CRP [mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	15.80(13.60, 18.80)	7.70(6.20, 9.38)	10.114	<0.05
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	70.02 \pm 6.78	58.81 \pm 8.69	8.196	<0.05
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.24 \pm 1.98	6.65 \pm 2.08	1.212	>0.05
NEUT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.83 \pm 1.61	3.63 \pm 1.78	0.706	>0.05
LY [$\times 10^9/L$, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.80(1.50, 2.10)	1.70(1.30, 2.00)	1.519	>0.05
MC [$\times 10^9/L$, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.50(0.40, 0.60)	0.45(0.40, 0.60)	0.556	>0.05
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	212.85 \pm 42.29	213.70 \pm 41.62	0.124	>0.05
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	113.91 \pm 19.74	110.05 \pm 20.30	1.165	>0.05
血清 IgG (g/L, $\bar{x} \pm s$)	14.21 \pm 5.10	13.92 \pm 4.54	0.376	>0.05

注: RA: 类风湿性关节炎; TB: 结核病; CRP: C-反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率; WBC: 白细胞计数; NEUT: 中性粒细胞; LY: 淋巴细胞; MC: 单核细胞; PLT: 血小板计数; Hb: 血红蛋白; IgG: 免疫球蛋白 G。

2.4 列线图模型预测效果评价及验证 列线图模型预测建模集 ROC 曲线的曲线下面积 (AUC) 为 0.870、灵敏度为 74.10%、特异度为 86.80%; 验证集 ROC 曲线的 AUC 为 0.957、灵敏度为 95.00%、特异度为 87.10%; 提示列线图模型的区分度较好, 见图 2。建模集和验证集的校准

表 2 自变量赋值情况及说明	
自变量	赋值
是否合并 TB 感染	“感染”=1, “未感染”=0
年龄	原值输入
血清 CRP 水平	原值输入
ESR 水平	原值输入
糖皮质激素使用史	“有”=1, “无”=0

注：TB：结核病；CRP：C-反应蛋白；ESR：红细胞沉降率。

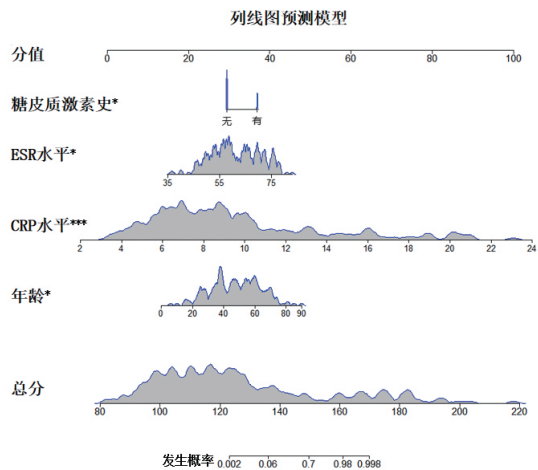


图 1 RA 患者合并 TB 感染的列线图预测模型

注：RA：类风湿性关节炎；TB：结核病；CRP：C-反应蛋白；ESR：红细胞沉降率。

曲线平均绝对误差分别为 0.025、0.032，见图 3。风险预测模型在建模集与验证集的阈概率在 0%~84% 与 0%~100% 范围内，患者净获益均比另外两条极端曲线高，这提示在此范围内模型具有临床有效性，见图 4。

3 讨论

RA 的发病机制涉及患者自身免疫系统的紊乱，这一紊乱导致免疫系统异常激活，引发持续性的炎症反应。为了控制疾病的进展，需要长期使用免疫抑制剂和生物靶向治疗等药物，这些药物通过不同的机制干预免疫系统的功能，进而导致了免疫系统的整体功能下降，使得患者更容易受到各种感染的影响，其中包括 TB 感染^[6]。感染结核分枝杆菌后，大多数人为无症状的潜伏性 TB 感染，这是由于机体自身免疫系统能够控制结核分枝杆菌的复制，但不

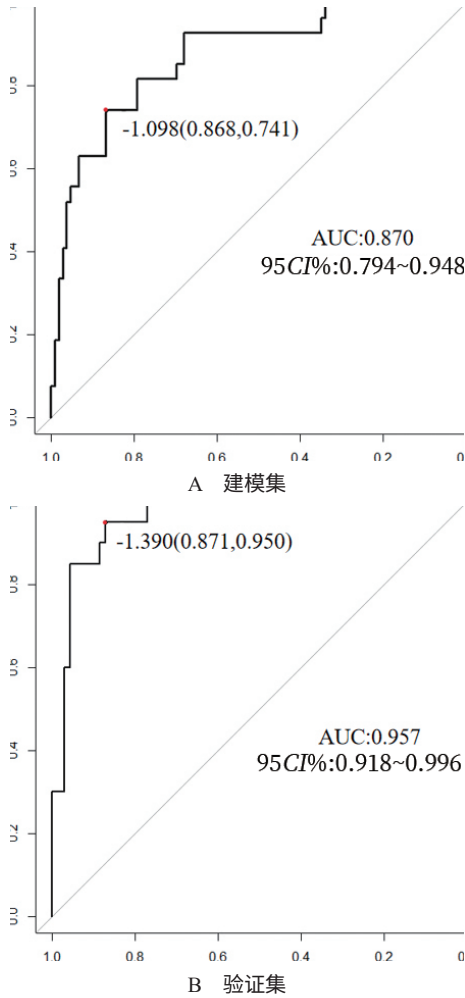


图 2 模型预测结核病感染的受试者工作特征曲线

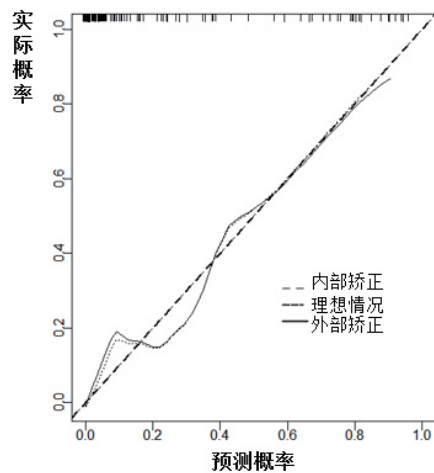
注：AUC：曲线下面积。

能完全清除，细菌进入巨噬细胞休眠，仍会在机体内持续存在。当患者出现免疫力下降，潜伏性感染状态可能会转变为活动性感染。对于 RA 患者而言，由于机体本身存在免疫功能紊乱，合并 TB 感染的风险明显增加，有研究显示，其风险比正常人群高出 2.53 倍，增加了临床诊断的复杂性，因此深入了解 RA 患者合并 TB 感染的影响因素具有重要意义^[7]。

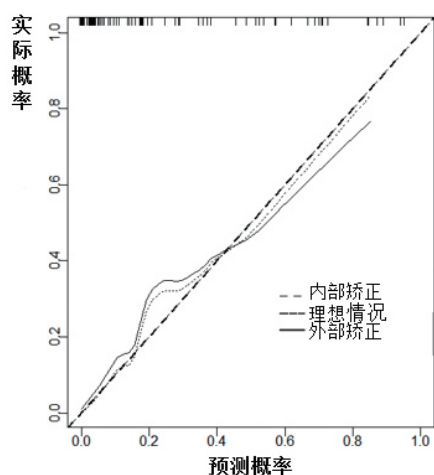
本研究中，多因素 Logistic 回归分析显示，年龄大、血清 CPR、ESR 水平高、有糖皮质激素使用史均是 RA 患者合并 TB 感染的影响因素。分析其原因在于，随着年龄的增长，体内免疫细胞数量减少，细胞免疫和抗体反应减弱，

表 3 影响 RA 合并 TB 感染的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β 值	S.E 值	Wald/ χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI 值
年龄大	0.103	0.037	7.599	<0.05	1.109	1.030~1.193
血清 CRP 水平高	1.357	0.378	12.903	<0.05	3.885	1.853~8.145
ERS 水平高	0.171	0.068	6.264	<0.05	1.186	1.038~1.356
有糖皮质激素使用史	1.985	1.004	3.909	<0.05	7.281	1.017~52.107

注：RA：类风湿性关节炎；TB：结核病；CRP：C-反应蛋白；ESR：红细胞沉降率。



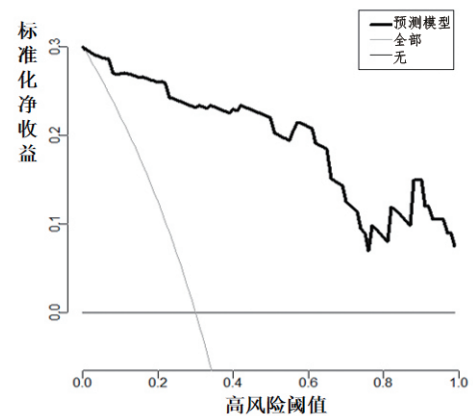
A 建模集



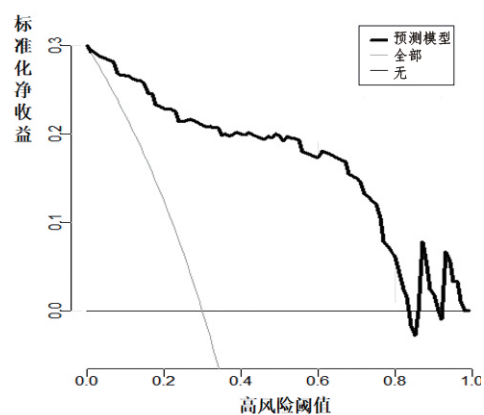
B 验证集

图3 模型预测结核病感染的校准曲线

导致了机体对病原体的识别和清除能力下降,使其感染风险增加^[8]。RA 患者由于机体本身存在免疫功能紊乱,且结核分枝杆菌具有潜伏性,部分患者随着免疫系统的老化,潜伏感染最终可能转变为活动性感染。因此对于年龄较大的 RA 患者,应给予更频繁的健康监测,定期进行全身体检,评估免疫系统功能。此外,长期的炎症状态为结核分枝杆菌提供了一个有利的生存环境。CRP 水平的升高反映了慢性炎症状态,免疫调节出现紊乱,免疫细胞的活性增加和抑制性调节细胞的功能降低,在抵抗感染方面更加脆弱^[9-10]。RA 患者机体会释放纤维蛋白原和免疫球蛋白等蛋白质,可改变红细胞的表面电荷,使红细胞在血浆中沉降速度加快,导致血沉升高。对于 CRP 水平和 ESR 水平较高的患者,除了定期检查外,可以采用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 和抗风湿药等治疗,减轻关节炎,降低炎症水平;此外,日常生活中应增加抗炎食物的摄入量,制定适宜的运动计划,可改善血液循环,减缓红细胞沉降速度。糖皮质激素是一类强效的抗炎药物,广泛应用于 RA 患者的治疗,其主要作用机制之一是抑制免疫系统的活性,进



A 建模集



B 验证集

图4 模型预测结核病感染的决策曲线

而抑制了白细胞的活性,减少了其对结核分枝杆菌的识别和清除,同时减弱巨噬细胞对细菌、病毒等外源刺激的反应;此外,糖皮质激素还会影响免疫细胞的分化和功能导致在处理新的感染时出现混淆和失调^[11]。对于需长期使用糖皮质激素的 RA 患者,应给予用药前筛查,应根据患者病情及时调整激素的使用量,尽量维持最低有效剂量,必要时可接受预防性抗 TB 治疗,以降低结核感染的风险。

本研究中,根据多因素 Logistic 回归筛选出的相关影响因素,建立列线图预测模型,结果提示当实际 RA 患者发生 TB 感染时,模型有超过 74% 的可能性会发出警告,预测无感染时,有 87% 的可能性为准确预测。列线图模型预测建模集 ROC 曲线的 AUC 为 0.870、灵敏度为 74.10%、特异度为 86.80%;列线图模型预测验证集 ROC 曲线的 AUC 为 0.957、灵敏度为 95.00%、特异度为 87.10%;模型区分度和拟合效果良好,进一步证实了模型的稳定性和可靠性。建模集和验证集的校准曲线平均绝对误差分别为 0.025、0.032,建模组和验证组校准曲线均表现为预测结果与观测结果吻合良好,这提示模型预测 RA 患者合并 TB 感染风险与实际发病风险较为一致,模型准确性高。此外,

雷火灸结合中药熏洗护理干预对混合痔术后疼痛的影响研究

王爱玲, 杨世磊*

(东海县中医院肛肠科, 江苏 连云港 222300)

【摘要】目的 研究雷火灸结合中药熏洗护理干预对混合痔患者术后恢复情况、疼痛及焦虑程度、炎症因子的影响。**方法** 选取东海县中医院 2023 年 1 月至 12 月收治的 80 例混合痔术后患者, 以随机数字表法分组。术后给予患者常规止血、止痛、抗感染治疗, 对照组 (40 例) 采取中药熏洗护理干预, 观察组 (40 例) 采取雷火灸结合中药熏洗护理干预, 两组患者均持续干预 1 周。比较两组患者实施护理干预后的术后恢复情况, 干预前后疼痛及焦虑程度、炎症因子水平, 以及术后并发症发生情况。**结果** 观察组患者术后创面愈合、疼痛消退、肛门功能恢复正常时间均较对照组缩短; 干预后两组患者视觉模拟量表 (VAS) 疼痛评分、焦虑自评量表 (SAS) 评分均降低, 且观察组均较对照组更低; 干预后两组患者血清前列腺素 E_2 (PGE_2)、白细胞介素 -6 ($IL-6$)、C-反应蛋白 (CRP) 水平均降低, 且观察组均较对照组更低; 观察组患者并发症总发生率低于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 混合痔术后患者应用雷火灸结合中药熏洗护理干预可加速创面愈合和疼痛消退, 促进肛门功能恢复, 缓解患者术后疼痛和焦虑, 并可减轻机体炎症反应, 且并发症更少, 安全性较高。

【关键词】 混合痔; 雷火灸; 中药熏洗; 疼痛; 炎症因子

【中图分类号】 R657.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.07.0095.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.030

作者简介: 王爱玲, 大学本科, 副主任护师, 研究方向: 肛肠特色中医适宜技术研究。

通信作者: 杨世磊, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肛肠疾病微创疗法。E-mail: 87275898@qq.com

风险预测模型在建模集与验证集的阈概率在 0%~84% 与 0%~100% 范围内, 患者净获益均比另外两条极端曲线更高, 本研究所构建的列线图模型在净受益和临床适用度方面表现良好, 有助于临床采取相应的规避措施以降低各项影响因素带来的负面效应, 并进行针对性的干预。

综上, 年龄较大、血清 CRP、ESR 水平高、接受糖皮质激素治疗均是导致 RA 患者合并 TB 感染的影响因素。本研究所建立的列线图预测模型在预测能力和区分度上表现出了较高的准确性。该模型可以有效评估类风湿性关节炎患者发生 TB 感染的风险, 从而有助于临床医生采取相应的预防措施, 降低各种影响因素带来的不良影响, 并进行有针对性的干预。本研究也存在一定不足, 一者为回顾性研究, 可能存在一些回忆性偏倚, 二者为样本均来自单中心, 可能存在一些选择偏倚 (就医选择), 这些均可能导致数据分析结果及结论的偏倚, 因此下一步还需联合多中心开展前瞻性队列研究予证实。

参考文献

- [1] 张俊鹏, 秦元梅, 田一川, 等. 中医外治法对类风湿性关节炎疗效的网状 Meta 分析 [J]. 中医学报, 2023, 38 (12): 2697-2712.
- [2] 宋晓燕, 刘春红. 司库奇尤单抗在脊柱关节炎相关疾病治疗中引起结核感染的安全性进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(12): 1233-1236.
- [3] 马亚楠, 张丽帆, 刘晓清, 等. 我国部分地区风湿免疫病患者预防性抗结核治疗情况分析 [J]. 北京医学, 2023, 45(1): 1-6.
- [4] 曾仙月, 王东军, 孙璇, 等. 国内类风湿关节炎临床诊疗指南与专家共识方法学质量系统评价 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(4): 1425-1433.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [6] 谢燕玲, 宁唤唤, 路延之, 等. 结核分枝杆菌 MPT64 双抗体夹心 ELISA 检测方法的建立及初步应用 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(11): 1284-1290.
- [7] 吴杰炜, 李升锦. 类风湿性关节炎患者并发结核感染的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(28): 54-55, 64.
- [8] 唐果, 龙丽, 韩雅欣, 等. 类风湿关节炎合并结核感染的临床特点及相关因素 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2020, 52(6): 1029-1033.
- [9] 任占芬, 罗寰, 杨金良, 等. 类风湿性关节炎并发结核感染的危险因素及预测模型构建 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(23): 3576-3580.
- [10] 韩旭, 关尚琪, 石银朋, 等. 非肿瘤坏死因子靶向药物治疗类风湿关节炎的结核感染风险研究进展 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9): 966-972.
- [11] 武鹏佳, 杨蕾, 曾家顺. 生物制剂诱导所致自身免疫系统性疾病的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2023, 39(12): 2107-2113.