



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.02.008

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201702168.pdf

C反应蛋白与慢性自发性荨麻疹患者临床特征的关系

闫思聿, 陈旺青, 粟娟, 陈明亮, 朱武, 张江林, 易梅, 陈翔, 李捷

(中南大学湘雅医院皮肤科, 长沙 410008)

[摘要] 目的: 探讨慢性自发性荨麻疹患者外周血C反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平与疾病严重程度及第二代抗组胺药物治疗效果的关系。方法: 对2013年8月至2015年3月在中南大学湘雅医院皮肤科就诊的605例慢性自发性荨麻疹患者的临床资料进行回顾性分析。根据患者疾病严重程度评分下降是否小于50%将患者分为无效组和有效组, 利用t检验及Pearson相关分析对患者的疾病严重程度、第二代抗组胺药疗效等临床特征资料与CRP的关系进行分析。结果: 在中重度慢性自发性荨麻疹患者中, 不同严重程度的患者其CRP水平存在差异($t=-2.715$, $P<0.01$); 同时, 第二代抗组胺药物治疗有效组与无效组患者时, 有效组治疗前CRP水平低于无效组[分别为(2.5764 ± 2.5059)和(3.6715 ± 4.7732) mg/dL], 差异有统计学意义($t=-2.187$, $P<0.05$)。结论: 慢性自发性荨麻疹患者治疗前CRP水平可能与疾病严重程度有关, 并且在不同疗效的患者间存在差异。

[关键词] C反应蛋白; 慢性自发性荨麻疹; 临床特征; 疗效; 疾病严重程度

Association between C reactive protein and clinical characteristics in patients with chronic spontaneous urticaria

YAN Siyu, CHEN Wangqing, SU Juan, CHEN Mingliang, ZHU Wu, ZHANG Jianglin, YI Mei, CHEN Xiang, LI Jie

(Department of Dermatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

Objective: To explore the association among C reactive protein (CRP) level, disease severity and non-sedating antihistamine drug efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria.

Methods: A total of 605 patients with chronic spontaneous urticaria from August 2013 to March 2015, diagnosed by dermatologist of Xiangya Hospital according to the guideline, were enrolled in present study. The patients were divided into two groups according to the weekly urticaria activity score (UAS): a response group (more than 50% reduction) and a nonresponse group (less than 50% reduction). *T* test and Pearson correlation analysis were used to analyze the correlation between the clinical characteristics (such as disease severity, drug efficacy) and CRP in patients

收稿日期(Date of reception): 2016-03-23

第一作者(First author): 闫思聿, Email: sunshine0719happy@163.com

通信作者(Corresponding author): 李捷, Email: xyljie@medmail.com.cn

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81673065); 湖南省自然科学基金(2016JJ3170); 2015年中南大学研究生自主探索创新基金(2015zzts292)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81673065), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2016JJ3170), and the 2015 Graduate Student Independent Exploration Innovation Fund of Central South University (2015zzts292), China.

with chronic spontaneous urticaria.

Results: The CRP levels were significantly higher in patients with severe chronic spontaneous urticaria as compared to those with moderate chronic spontaneous urticaria ($t=-2.715$, $P<0.01$). Meanwhile, after treatment with secondary antihistamine drug, the patients with lower CRP levels showed better responses than those with higher CRP levels [(2.5764 ± 2.5059) and (3.6715 ± 4.7732) mg/dL respectively; $t=-2.187$, $P<0.05$].

Conclusion: Serum CRP level before the treatment may be correlated with the severity of chronic spontaneous urticaria and efficacy of treatment.

KEY WORDS

C reactive protein; chronic spontaneous urticaria; clinical characteristics; drug efficacy; disease severity degree

慢性荨麻疹是一种以皮肤瘙痒、风团或血管性水肿为主要临床表现的免疫性疾病。其定义为临床病程超过6周, 每天发病或每周发病超过2次^[1-3]。慢性自发性荨麻疹为非诱发性, 其病程长, 反复发作, 常伴不同程度瘙痒, 严重降低患者的学习和工作效率^[1-2]。据统计, 全球荨麻疹的患病率为15%~30%^[4], 而其中有20%的人会发展成为慢性荨麻疹^[3]。目前, 慢性荨麻疹的发病机制仍不明确, 但学术界公认慢性荨麻疹是由于肥大细胞的激活导致其脱颗粒, 引起组胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等炎性因子释放^[4], 进而引起风团、瘙痒等临床表现。

C反应蛋白(C reactive protein, CRP)是一种急性期炎症蛋白, 在创伤、应激、感染及肿瘤中都会有不同程度的改变^[5-6]。并且, 在一些慢性疾病中, CRP也呈现增高趋势^[7]。有研究^[8]表明: 在慢性自发性荨麻疹患者中, 其CRP水平与疾病的严重程度相关, 但Baek等^[9]的研究表明CRP水平与慢性荨麻疹严重程度不相关, 故CRP与慢性荨麻疹的相关性其结论不一可能与不同人群背景、研究方法等有关, 但二者的关系在中国人群中缺乏相关研究。目前已经证实, CRP可以介导激活补体途径^[8], 而补体途径参与肥大细胞的活化脱颗粒, 据此推测CRP可能通过激活补体途径参与慢性荨麻疹的发生、发展。抗组胺药物是目前临床一线治疗慢性荨麻疹的常用药物, 其作用机制主要是作为组胺受体反激动剂来发挥作用。CRP与抗组胺药物疗效的关系鲜有报道。本研究从中国南方汉族人群慢性自发性荨麻疹患者的临床特征出发, 分析CRP与慢性自发性荨麻疹患者的疾病严重程度、抗组胺药物疗效及其他临床特征之间的关系, 以期在慢性荨麻疹的病情判断及药物选择中

起到一定的指导作用。

1 对象与方法

1.1 对象

在2013年8月至2015年3月来湘雅医院就诊的1 700例慢性自发性荨麻疹患者中, 按照随机数列原则选取605例有完整随访资料的慢性荨麻疹患者。入组患者中, 男206人, 女397人, 年龄为18~70岁, 病程分布在2个月~12年, 发作时间一般夜间多见, 其中中重度慢性荨麻疹患者329例。所有患者均符合欧洲变态反应学会制定的国际荨麻疹诊断标准^[2]; 患者就诊前2周末接受过抗组胺药物治疗、前4周末接受过免疫抑制剂治疗; 同时未合并其他严重疾病(如肿瘤、糖尿病等)、感染和自身免疫相关疾病等; 患者均已签署知情同意书。该项目已通过湘雅医院伦理委员会批准(伦理批件号为201311392)。

1.2 方法

治疗药物: 根据随机数序列使用单一的第二代抗组胺药物治疗, 4周后观察疗效。单一抗组胺药物的治疗方案包含地氯雷他定5 mg/d, 咪唑斯汀10 mg/d, 非索非那定120 mg/d。

血样本处理与CRP检测: 抽取肘外静脉血3~5 mL用于血常规、血沉及CRP的检查, 其中CRP的检测使用免疫比浊法进行。

1.3 疗效评估

记录患者用药4周后风团及瘙痒情况, 按照荨麻疹严重程度评分(weekly urticaria activity score, UAS7)标准进行评分, 其中0~14分定义为轻度, 15~29分定义为中度, 30~42分定义为重度^[10], UAS7评分下降不

小于50%认为药物治疗有效^[11-12], 同时进行皮肤生活质量量表评分(dermatology life quality index, DLQI)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学分析软件。CRP与体重指数(body mass index, BMI)、血小板(blood platelet, PLT)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)的相关性采用Pearson检验, CRP与治疗疗效、疾病的严重程度的关系采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的UAS7评分和DLQI评分

在605例慢性自发性荨麻疹患者中, 使用地氯雷他定303人, 非索非那定176人, 咪唑斯汀126人, 总体有效率为65.4%。用药前患者UAS7评分为 26.8177 ± 10.7063 , DLQI评分为 6.8569 ± 4.9625 。

2.2 不同疗效患者疾病严重程度及生活质量评分分析

本研究显示: 使用第2代抗组胺药物有效组

与无效组患者用药前疾病严重程度存在差异, 有效组与无效组的UAS7分别为 29.5625 ± 10.4328 和 26.8734 ± 10.6686 ($t=2.512$, $P<0.05$; 图1A); 而DLQI评分两者之间不存在差异, 有效组和无效组的DLQI评分分别为 6.7434 ± 4.7508 和 7.3416 ± 5.6171 ($t=-1.168$, $P>0.05$; 图1B)。

2.3 不同疗效患者治疗前CRP水平分析

比较不同疗效患者治疗前CRP水平, 结果发现: 治疗有效组与无效组间其CRP浓度存在统计学差异, 其中有效组和无效组的CRP水平分别为(2.5764 ± 2.5059)和(3.6715 ± 4.7732) mg/dL, 有效组患者的CRP水平明显低于无效组($t=-2.187$, $P<0.05$; 图2A)。329例中重度患者中, 中度与重度患者治疗前CRP水平分别为(2.4364 ± 2.6499)和(3.4008 ± 3.7812) mg/dL, 差异有统计学意义($t=-2.715$, $P<0.01$; 图2B)。另外, 还发现患者CRP与血沉之间存在相关性($r=0.142$, $P<0.01$)。而其他临床指标(如BMI和血小板计数)与CRP均不存在关联(均 $P>0.05$)。

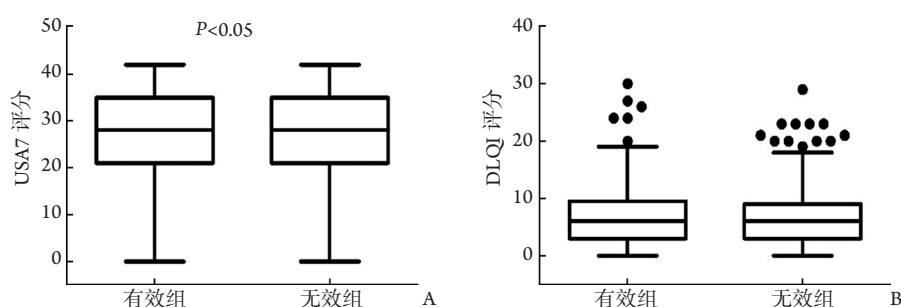


图1 有效组与无效组 UAS7 与 DLQI 评分分析

Figure 1 Analysis of UAS7 and DLQI score between the response group and the nonresponse group

A: UAS7 score. $P<0.05$ between the 2 groups. B: DLQI score

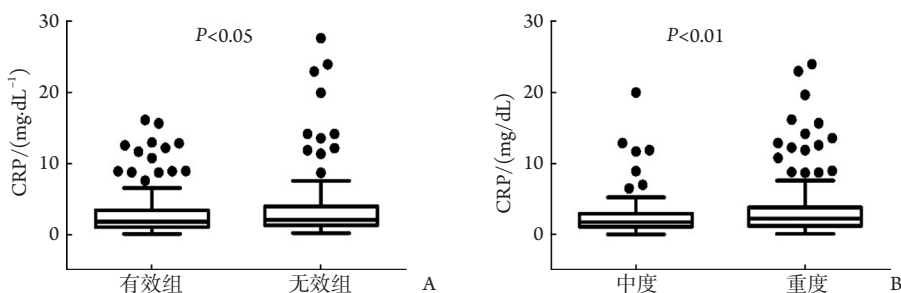


图2 治疗前 CRP 水平与不同疗效、疾病严重程度的分析

Figure 2 Analysis of CRP levels before the treatment in different efficacy and disease severity patients

A: CRP levels in different efficacy groups. $P<0.05$ between the 2 groups. B: CRP levels in different disease severity patients. $P<0.01$ between the 2 groups

3 讨论

在慢性荨麻疹的发病中,肥大细胞脱颗粒、释放组胺起关键作用,而补体途径也参与激活肥大细胞脱颗粒过程。作为穿孔素家族的一员,CRP在严重创伤、感染、肿瘤等疾病中都呈现增高趋势^[13-14],同时与肥胖存在关联^[15]。研究^[13]表明:在荨麻疹患者中,上调CRP及IL-6可能会引起荨麻疹的炎症活动。而国内研究^[16]表明:慢性自发性荨麻疹是一种系统炎症,存在补体激活,且血沉水平高于正常人。本研究中发现CRP水平与血沉有关,这可能是由于慢性自发性荨麻疹的高活动性所致。已有研究^[17]报道:在慢性自发性荨麻疹患者中,CRP水平随着疾病的严重程度而升高,最新研究^[18]也表明慢性自发性荨麻疹作为一种全身性炎症,其CRP水平与疾病的严重程度呈正相关。本研究也证实了不同严重程度的慢性自发性荨麻疹患者其CRP水平存在差异,重度慢性自发性荨麻疹患者治疗前CRP水平高于中度患者。一项关于血小板与慢性荨麻疹关系的研究^[19-20]提示:由于慢性荨麻疹发病过程中存在凝血系统的激活,中重度慢性自发性荨麻疹患者外周血CRP水平明显高于正常人,且与血小板数目有关。但在本研究中,并没有发现CRP水平与血小板数目之间的相关性。这可能与样本量及种族等的不同有一定关系,因为白细胞数和血小板数在不同种族人群及不同性别人群中其数值不一^[21]。进一步分析CRP与BMI的关系,发现慢性自发性荨麻疹患者其CRP水平与BMI不相关,提示慢性自发性荨麻疹与代谢的关系可能不明显^[22]。

更重要的是,本研究还发现第二代抗组胺药物治疗慢性自发性荨麻疹患者的疗效与外周血CRP水平存在差异,并且有效组患者CRP水平低于无效组。已有研究^[23]表明抗组胺药物治疗无效的慢性自发性荨麻疹患者其血浆补体C5a水平高于正常人,而慢性自发性荨麻疹存在补体激活及系统性炎症反应,CRP水平低的患者可能炎症反应程度相对较低,因而病情较为容易控制,故体现在疗效上相对较理想。上述结果提示:CRP水平可能给临床医生的用药选择和病情严重程度评估提供一定的指导作用,在排除其他影响因素(如感染等)的情况下,对于不明原因CRP水平增高的患者,可适当给予加强用药,如采用联合用药的方法。但这一初步结果需要多中心、大样本研究验证。

本研究虽然发现了抗组胺药物治疗有效的慢性自发性荨麻疹患者其外周血CRP水平与无效组相比存在差异,并且发现CRP与血沉有关;以及验证了CRP在中重度慢性自发性荨麻疹中与疾病严重程度有

关。但本研究中由于实验条件限制等因素,未能检测治疗后患者CRP水平,故不能够进一步探讨治疗前后CRP水平变化与疗效的关系。

参考文献

- [1] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update[J]. *Allergy*, 2014, 69(7): 868-887.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南(2014版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(7): 514-516. Immunology Group of Chinese Society of Dermatology. Urticaria guidelines in China (2014 version)[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2014, 47(7): 514-516.
- [3] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria[J]. *Allergy*, 2009, 64(10): 1417-1426.
- [4] Losol P, Yoo HS, Park HS. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(1): 13-21.
- [5] Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(6): 665-672.
- [6] Babaei Z, Moslemi D, Parsian H, et al. Relationship of obesity with serum concentrations of leptin, CRP and IL-6 in breast cancer survivors[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2015, 27(4): 223-229.
- [7] Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, et al. Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(1): 81-87.
- [8] Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, et al. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(10): 1386-1391.
- [9] Baek YS, Jeon J, Kim JH, et al. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(7): 795-800.
- [10] Woo YR, Jung KE, Koo DW, et al. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis[J]. *Ann Dermatol*, 2015, 27(4): 423-430.
- [11] Guo A, Zhu W, Zhang C, et al. Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients[J]. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307(2): 183-190.
- [12] Yan S, Chen W, Wen S, et al. Influence of component 5a receptor 1 (CSAR1)-1330T/G polymorphism on nonsedating H1-antihistamines therapy in Chinese patients with chronic spontaneous urticarial[J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 76(3): 240-245.

- [13] Liu T, Yang F, Li Z, et al. A prospective pilot study to evaluate wound outcomes and levels of serum C-reactive protein and interleukin-6 in the wound fluid of patients with trauma-related chronic wounds[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2014, 60(6): 30-37.
- [14] Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, et al. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants[J]. *Acta Med Iran*, 2015, 53(7): 408-411.
- [15] Asztalos BF, Horan MS, Horvath KV, et al. Obesity associated molecular forms of C-reactive protein in human[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109238.
- [16] 梁碧华, 李振洁, 李润祥, 等. 几种炎症因子与慢性荨麻疹的相关性[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2014, 30(11): 657-659.
- LIANG Bihua, LI Zhenjie, LI Runxiang, et al. Systemic inflammatory factors and chronic urticaria[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2014, 30(11): 657-659.
- [17] Tedeschi A, Asero R, Lorini M, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(6): 875-881.
- [18] Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(4): 344-348.
- [19] Wang D, Tang H, Shen Y, et al. Activation of the blood coagulation system in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9): 1283-1288.
- [20] Kasperskajac A, Grzanka A, Jarzab J, et al. The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(6): 650913.
- [21] Niu Q, Zhang R, Zhao M, et al. Differences in platelet indices between healthy Han population and Tibetans in China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67203.
- [22] Roś D, Adamczyk P, Boinska J, et al. CRP, but not TNF- α or IL-6, decreases after weight loss in patients with morbid obesity exposed to intensive weight reduction and balneological treatment[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(5): 404-411.
- [23] 梁碧华, 李润祥, 林路洋, 等. 抗组胺耐药慢性荨麻疹与补体 C5a、症状评分及风团持续时间的相关性[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2013, 7(4): 309-313.
- LIANG Bihua, LI Runxiang, LIN Luyang, et al. Correlation between antihistamine-resistant chronic urticarial and C5a concentration, symptom scores and duration of wheals[J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2013, 7(4): 309-313.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 闫思聿, 陈旺青, 粟娟, 陈明亮, 朱武, 张江林, 易梅, 陈翔, 李捷. C反应蛋白与慢性自发性荨麻疹患者临床特征的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(2): 168-172. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.02.008

Cite this article as: YAN Siyu, CHEN Wangqing, SU Juan, CHEN Mingliang, ZHU Wu, ZHANG Jianglin, YI Mei, CHEN Xiang, LI Jie. Association between C reactive protein and clinical characteristics in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2017, 42(2): 168-172. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.02.008