· 临床与预防 ·

C 反应蛋白 - 白蛋白 - 淋巴细胞指数与类风湿关节炎的相关性研究:基于 NHANES 的横断面研究

丁一航[1],王露盈[1],卢斯仪[1],侯秀娟[2]

1. 北京中医药大学第二临床医学院,北京 100029;2. 北京中医药大学东方医院风湿科

摘要:目的 分析 C 反应蛋白 - 白蛋白 - 淋巴细胞(The C - reactive protein - albumin - lymphocyte,CALLY)指数在一般人群中作为类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)患病风险预测因子的价值。**方法** 纳入了 2007 年至 2018 年美国全国健康和营养检查调查(NHANES)9 791 名参与者的数据。计算 CALLY 指数,采用多种模型来研究和评估 CALLY 与 RA 之间的关联。**结果** 与 CALLY 最低四分位数(Q1)相比,Q2 组患类风湿关节炎的 *OR* = 0.71 (95% *CI*:0.57 ~ 0.89),Q3 组 *OR* = 0.63(95% *CI*:0.49 ~ 0.80),Q4 组 *OR* = 0.49(95% *CI*:0.37 ~ 0.65)。CALLY 指数与 RA 之间存在显著的非线性关系(P <0.001)。**结论** CALLY 指数与类风湿关节炎患病风险之间存在着显著的负相关性。

关键词:类风湿关节炎;CALLY;炎症;NHANES

中图分类号:R593.22 **文献标志码**:A **文章编号**:1003 - 8507(2025)24 - 4584 - 07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202507178

Correlation of C - reactive protein - albumin - lymphocyte index with rheumatoid arthritis: a cross - sectional NHANES - based study

DING Yi - hang*, WANG Lu - ying, LU Si - yi, HOU Xiu - juan

* *School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*

Abstract: Objective To analyze the value of the C - reactive protein - albumin - lymphocyte (CALLY) index as a predictor of rheumatoid arthritis (RA) risk in the general population. **Methods** Data from 9 791 participants in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 2007 to 2018 were included. The CALLY index was calculated, and multiple models were used to investigate and evaluate the association between CALLY and RA. **Results** Compared to the lowest quartile (Q1) of the CALLY index, the odds ratio (*OR*) for RA were 0.71 (95% *CI*: 0.57 - 0.89) for Q2, 0.63 (95% *CI*: 0.49 - 0.80) for Q3, and 0.49 (95% *CI*: 0.37 - 0.65) for Q4. A significant non - linear relationship existed between the CALLY index and RA (P < 0.001). **Conclusion** The CALLY index demonstrates a significant negative correlation with the risk of rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis; CALLY; Inflammation; NHANES

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)是一种主要影响关节的系统性自身免疫性炎症性疾病。全球类风湿关节炎的患病率约为 0.25% ~1%,任何年龄的人都有可能罹患类风湿关节炎,40 岁以上人群的发病率更高,而女性的患病率是男性的 2 ~ 3 倍[1-2]。类风湿关节炎可导致严重的关节损伤和残疾,对个人和社会都造成了沉重的负担[3-4]。病理生理学研究表示,类风湿关节炎的发生和发展与自身免疫反应失衡和炎症反应相关[4]。C 反应蛋白 - 白蛋白 - 淋巴细胞(C - reactive protein - Albumin - lymphocyte,CALLY)指数是一种新的免疫营养评分系统。白蛋白可以评估营养状况,淋巴细胞计数能够反映机体免疫状态,C 反应蛋白是典型的炎症标志物。目前,CALLY 指数已被证明是接受肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma,HCC)切除术后患者的预后指标,且与直肠癌患者预后相关[5-6]。有研究表明,CALLY 指数可能与已确诊 RA 患者的疾病活动度相关,提示其可能作为一种炎症预后标志物[7]。然而,关于 CALLY 指数在一般人群中与 RA 患病风险之间相关性的研究尚不充分。因此,本研究利用来自美国全国健康和营养检查调查(the National Health and Nutrition Examination Survey,NHANES)的数据,探讨了 CALLY 指数和 RA 患病之间的关联,以期为人群识别 RA 的风险因素提供新的数据支持。

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(No. 7242229);北京中医药大学基本科研业务费(揭榜挂帅项目 2023 - JYB - JBZD - 008)

作者简介:丁一航(2001—),女,硕士在读,研究方向:风湿免疫病的中医药防治

通信作者:侯秀娟,E - mail: houxiujuan2008@163.com

1　材料与方法

1.1 *数据来源和研究人群*　NHANES 是一项具有全国代表性的定期横断面抽样调查,调查评估了美国人口中成人和儿童的健康和营养状况。NHANES 获得美国国家卫生统计中心(the National Center for Health Statistics, NCHS)伦理审查委员会的批准,所有参与者在招募时都提供了书面同意。本研究调查了 2007 年到 2018 年的相关数据,排除了 24 163 名年龄小于 18 岁的受试者,3 924 名缺少关节炎数据的受试者,以及 21 964 名基线 CRP、白蛋白或淋巴细胞计数任一指标数据缺失的受试者,该研究最终纳入了 9 791名参与者。

1.2　CALLY 指数计算　参照如下公式计算 CALLY 指数:

$$\text{CALLY 指数} = \frac{\text{血清白蛋白}(g/L) \times \text{淋巴细胞计数}(10^9/L)}{\text{C 反应蛋白}(mg/L)}$$

1.3 *类风湿性关节炎的评估*　类风湿关节炎的诊断通过自我报告问卷(MCQ160a)来确定。参与者被问及“是否有医生或其他健康专业人员曾告诉过你,你患有关节炎?”对于类风湿关节炎的评估,进一步询问“是哪种类型的关节炎?”选项包括“类风湿关节炎”、“骨关节炎”、“银屑病性关节炎”、“其他”、“拒绝回答”和“不知道”。自我报告为“类风湿关节炎”的受试者被定义为 RA 病例。报告为“骨关节炎”、“银屑病性关节炎”或“其他”的受试者被定义为非 RA 病例。回答“拒绝回答”或“不知道”的受试者予以排除。

1.4　*协变量评估*　协变量的纳入是基于现有文献和临床考虑。人口统计学因素包括年龄、性别、BMI、种族、教育程度和婚姻状况。此外,还考虑了吸烟、饮酒、高血压和糖尿病等危险因素。有关变量收集方法的详细信息,请参阅 NHANES 调查方法和分析指南[8]。

1.5　*统计分析*　所有分析均使用 R(4.2.2 版)进行,连续变量若符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,否则采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述;分类变量采用百分比描述。对于基线特征,使用卡方检验比较分类变量,使用 t 检验或单因素方差分析比较连续变量。采用多变量 logistic 回归模型研究 CALLY 与类风湿性关节炎之间的关联,模型 1 未针对任何协变量进行调整,模型 2 调整了年龄、性别、BMI、种族、教育和婚姻,模型 3 进一步调整了年龄、性别、BMI、种族、教育、婚姻、吸烟、饮酒、高血压和糖尿病。利用限制性立方样条(Restricted cubic spline, RCS)来研究 CALLY 指数和 RA 之间潜在的非线性关系,基于 Harrell 的建议,节点位置预设于第 5、35、65、95 百分位数。为确定最佳自由度,本研究拟合了节点数 k = 3 至 k = 5 的模型,并通过 Akaike 信息准则(AIC)进行比较,最终选择 AIC 值最小的模型(k = 4,即 3 个自由度),该模型在拟合优度与简洁性之间达到了最佳平衡。非线性关系通过似然比检验(比较包含样条项的完整模型与仅含线性项的简化模型)进行评估。检验水准 $\alpha = 0.05$。

2　结　果

2.1　*基线特征*　本研究共纳入了 9 791 名参与者,CALLY 指数的基线特性如表 1 所示。CALLY 四分位数之间在年龄、性别、种族、婚姻状况、BMI、饮酒、类风湿关节炎、高血压、糖尿病和 CRP 数值方面存在显著差异($P < 0.001$)。

表 1　根据 CALLY 四分位数得出的入选者基线特征

Table 1　Baseline characteristics of included participants based on quartile of CALLY

特征	CALLY 指数四分位数				t/x^2 值	P 值
	Q1	Q2	Q3	Q4		
年龄[岁, n(%)]					39.547	<0.001
>60	912(27.4)	836(25.1)	767(22.2)	525(14.2)		
18 ~ 60	1 536(72.6)	1 613(74.9)	1 681(77.8)	1 921(85.8)		
性别[n(%)]					48.233	<0.001
男	990(37.5)	1 148(46.3)	1 331(54.3)	1 343(54.3)		
女	1 458(62.5)	1 301(53.7)	1 117(45.7)	1 103(45.7)		
种族[n(%)]					8.213	<0.001
白人	1 136(67.5)	1 151(69.0)	1 153(68.9)	1 233(69.9)		
墨西哥裔	441(9.3)	502(9.7)	485(9.3)	371(7.1)		
黑人	533(14.0)	425(10.5)	408(9.5)	382(8.4)		

（续表）

特征	CALLY 指数四分位数				t/x^2 值	P 值
	Q1	Q2	Q3	Q4		
其他	338(9.2)	371(10.8)	402(12.3)	460(14.6)		
教育程度[n(%)]					3.686	0.004
大学及以上	1 696(78.5)	1 725(80.7)	1 735(80.8)	1 843(84.0)		
中学和高中	449(15.0)	413(13.0)	391(12.4)	359(10.8)		
小学及以下	303(6.5)	311(6.3)	322(6.8)	244(5.2)		
婚姻状况[n(%)]					10.711	<0.001
已婚	1 233(54.5)	1 310(57.4)	1 369(58.6)	1 252(55.7)		
从未结婚	373(16.1)	378(15.8)	398(17.1)	581(22.8)		
与伴侣同居	184(7.5)	184(7.1)	188(7.5)	216(8.3)		
其他	658(21.9)	577(19.7)	493(16.8)	397(13.2)		
BMI[kg/m^2, n(%)]					117.771	<0.001
>30	1 445(59.6)	1 101(42.9)	744(28.2)	324(12.3)		
>25.00~30.00	641(25.9)	852(34.9)	993(39.6)	856(34.1)		
18.50~25.00	349(14.0)	478(21.5)	678(30.8)	1 177(49.7)		
<18.50	13(0.5)	18(0.7)	33(1.4)	89(3.9)		
吸烟[n(%)]					0.079	0.978
是	537(21.3)	534(21.7)	534(21.7)	555(21.2)		
否	1 911(78.7)	1 915(78.3)	1 914(78.3)	1 891(78.8)		
饮酒[n(%)]					15.198	<0.001
既往饮酒	534(19.0)	460(16.5)	381(13.2)	306(10.1)		
当前饮酒	1 565(68.6)	1 672(73.3)	1 773(77.2)	1 883(81.0)		
从不饮酒	349(12.4)	317(10.2)	294(9.6)	257(8.9)		
RA[n(%)]					28.939	<0.001
是	239(8.0)	150(4.2)	122(3.4)	79(2.3)		
否	2 209(92.0)	2 299(95.8)	2 326(96.6)	2 367(97.7)		
高血压[n(%)]					46.963	<0.001
是	1 058(39.6)	849(31.0)	749(26.7)	527(17.8)		
否	1 390(60.4)	1 600(69.0)	1 709(73.3)	1 919(82.2)		
糖尿病[n(%)]					19.691	<0.001
是	369(12.1)	265(7.3)	245(6.3)	171(5.2)		
否	2 079(87.9)	2 184(92.7)	2 203(93.7)	2 277(94.8)		
CRP[mg/L,$M(P_{25}, P_{75})$]	8.3(5.5,13.2)	2.8(2.1,3.7)	1.2(0.9,1.6)	0.4(0.2,0.6)	3.000	<0.001
CALLY[$M(P_{25}, P_{75})$]	100(61,140)	312(246,383)	718(578,902)	2 214(1 584,3 760)	3.000	<0.001
ALB[g/L,$M(P_{25}, P_{75})$]	40(38,43)	42(40,44)	43(42,45)	44(43,46)	3.000	<0.001

2.2 CALLY 指数和 RA 的关系 结果表明，较高的 CALLY 水平与 RA 风险降低之间存在很强的相关性（表 2）。与最低组相比，在完全调整模型中的风险降低了 51%，OR = 0.49，95% CI：0.37~0.65。此外，RCS 分析（调整或未调整）揭示了 CALLY 指数与 RA 之间存在显著的非线性关联（图 1）。

表 2 logistic 回归分析结果

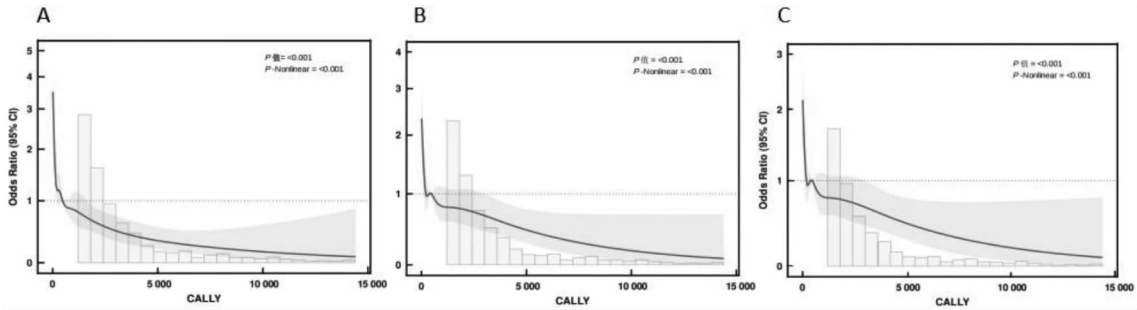
Table 2 Results from logistic regression analysis

CALLY	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
CALLY						
Q1	Ref		Ref		Ref	
Q2	0.61 (0.49~0.75)	<0.001	0.68 (0.55~0.85)	<0.001	0.71 (0.57~0.89)	<0.01
Q3	0.48 (0.39~0.61)	<0.001	0.60 (0.47~0.76)	<0.001	0.63 (0.49~0.80)	<0.001
Q4	0.31 (0.24~0.40)	<0.001	0.46 (0.35~0.62)	<0.001	0.49 (0.37~0.65)	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001

注：模型 1：未调整任何协变量；模型 2：调整年龄、性别、种族、婚姻状况、BMI、教育程度；模型 3：调整年龄、性别、种族、婚姻状况、BMI、教育程度、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病。

2.3 亚组分析 对年龄、性别、BMI、种族、婚姻状况、教育水平、吸烟、饮酒、高血压和糖尿病等因素进行了亚组分析（图 2）。交互作用测试结果显示，CALLY 指数与 RA 之间的关系在种族方面存在统计学上的显

著差异(P 为交互作用 <0.05),这表明种族可能对这种关联有显著影响。



注:A 为未调整任何协变量;B 为调整了年龄、性别、种族、婚姻状况、BMI、教育程度;C 为调整了年龄、性别、种族、婚姻状况、BMI、教育程度、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病。

图 1　CALLY 指数与 RA 的非线性关联

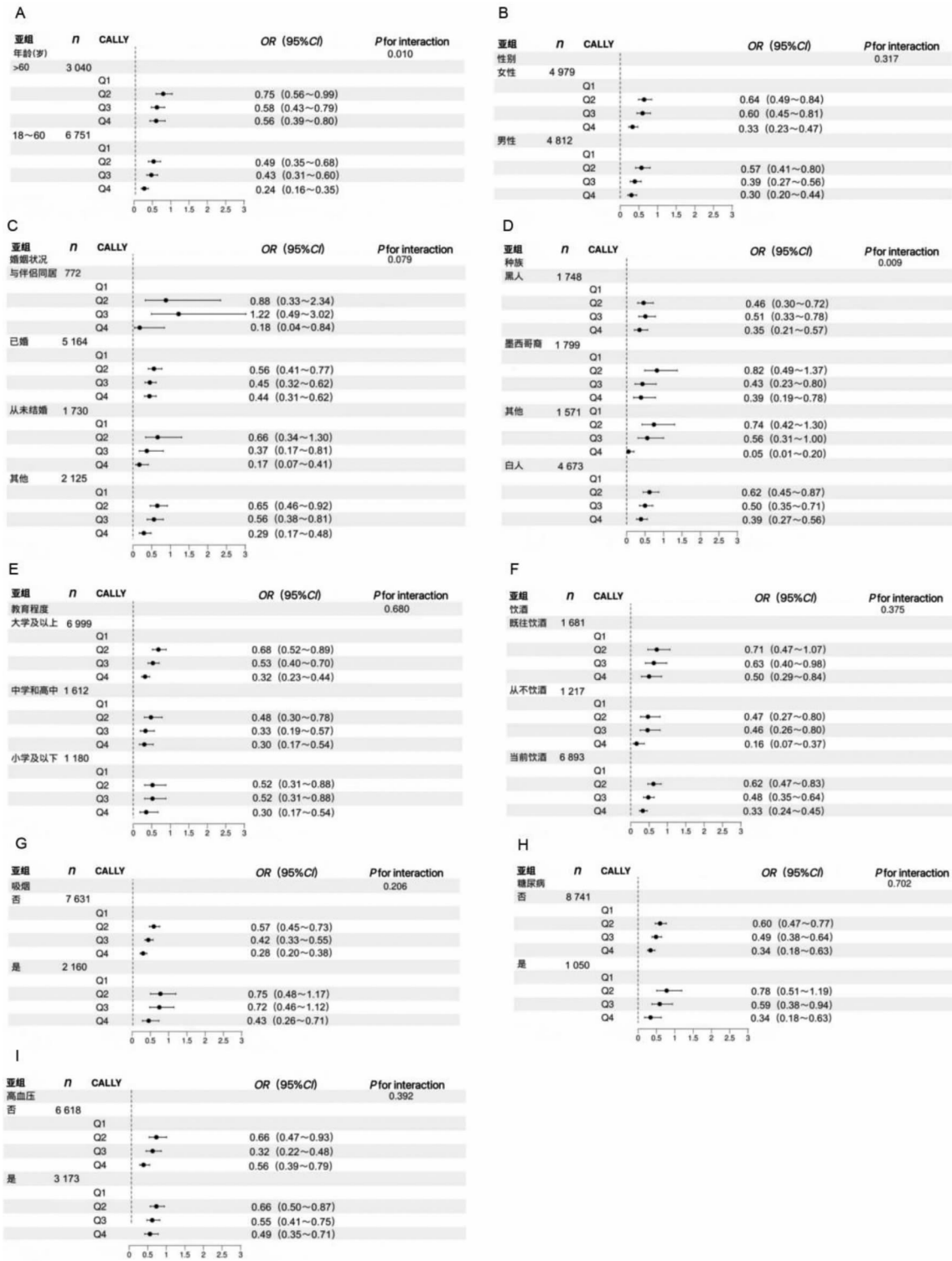
Fig. 1　Nonlinear associations of CALLY index with RA

3　讨　论

本研究基于 NHANES 数据库中 9 791 名成年人的横断面数据,系统性地探讨了 CALLY 指数与 RA 患病风险之间的关联。研究结果表明,CALLY 指数与 RA 患病风险之间存在着显著的负相关,在调整了各种混杂因素后,这种负相关性仍然存在。CALLY 指数作为一个新型、综合的指标,可以用于 RA 的患病风险评估和早期识别。

3.1　*CALLY 指数在 RA 病理生理中的理论基础*　CALLY 指数作为是一种新型炎症指数,由白蛋白水平、淋巴细胞计数和 CRP 组成[9],这三个指标在 RA 的病理生理过程中有着重要的作用,也是对“炎症 - 免疫 - 营养”这一网络的综合评估。血清蛋白(包括白蛋白)在维持营养和调节渗透压方面起着重要作用,是人体血浆中最重要的蛋白质,近年的研究还揭示其具有抗炎、抗氧化及免疫调节的功能[10]。血清白蛋白与 RA 疾病活动之间存在关联,它在急性炎症反应期间表现出较低的水平,而血清白蛋白的降低可能是 RA 的危险因素之一,也是 RA 发展的结局之一[11-15]。具体来说,在炎症状态下,白细胞介素 - 6(Interleukin - 6, IL - 6)、肿瘤坏死因子 - α(Tumor necrosis factor, TNF - α)等细胞因子会抑制肝脏对白蛋白的合成,同时增加其分解代谢和血管通透性,导致白蛋白的外渗[16-17]。因此,RA 患者的低白蛋白血症是全身性炎症反应的结果,也更说明了白蛋白这一指标对 RA 病情评估的重要性。淋巴细胞在 RA 的免疫失调中占据中心地位,特别是辅助性 T 细胞 17/Treg 细胞(T helper 17 cell / Regulatory T cell, Th17/Treg)平衡的打破、B 细胞的自身抗体产生及细胞毒性 T 细胞的异常活化,共同造成了滑膜炎和关节损伤[18]。研究中观察到的淋巴细胞计数降低在活动性 RA 患者中并不少见,其机制复杂,可能包括炎症介质诱导的细胞凋亡、免疫细胞向炎性关节组织的重新分布(“归巢”效应),以及某些治疗药物(如糖皮质激素、甲氨蝶呤)的影响[19-20]。淋巴细胞计数的减少,尤其调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Tregs)等关键免疫抑制亚群细胞的失能,将导致免疫耐受的破坏和自身反应性淋巴细胞的失控,从而致使炎症迁延不愈[4,21]。CRP 是一种可以评估 RA 全身炎症的标志物,在 RA 中,持续的滑膜炎导致大量的促炎细胞因子释放入血,引起 CRP 水平的升高[4]。越来越多的临床证据表明,CRP 可能在 RA 的骨破坏中起直接作用,但 RA 的活动度评估仍需结合其他指标[22]。总的来说,CALLY 指数通过整合营养、免疫及炎症三大路径,提供了一个多维度、综合性的评估工具,能够更灵敏地反映 RA 早期的病理生理变化。

3.2　*种族差异与对 RA 患病风险的影响*　在我们的研究中,交互作用测试结果显示,种族可能与 RA 发病之间存在着显著的关联。遗传背景的差异是 RA 易感性的关键决定因素,遗传学研究已明确主要组织相容性复合体 Ⅱ 类 DRβ1 链基因(Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1, HLA - DRB1)与 RA 发病强烈相关,而非白人人群(如非洲裔、拉丁裔)的等位基因频率与白人存在显著差异[23]。有研究发现,在北半球从北到南以及从城市到农村地区 RA 患病率明显减少,而一些美洲原住民人口的患病率非常高[24-25]。具有 RA 阳性家族史的人患 RA 的风险会增加大约 3 ~ 5 倍,而双胞胎中患病风险的一致性增加,也表明了发病机制中存在遗传因素的影响[4,18]。目前研究估计,血清阳性类 RA 的遗传率为 40 ~ 65%,但血清阴性的 RA 遗传率较低



注:A 为按年龄进行分层分析;B 为按性别进行分层分析;C 为按婚姻状况进行分层分析;D 为按种族进行分层分析;E 按教育程度进行分层分析;F 按饮酒史进行分层分析;G 按吸烟史进行分层分析;H 按糖尿病病史进行分层分析;I 按高血压病史进行分层分析。

图 2 CALLY 指数与 RA 的关系,按年龄、性别、种族、婚姻状况、教育程度、吸烟、饮酒、高血压和糖尿病分层分析

Fig. 2 The relationship between the CALLY index and RA, stratified by age, sex, ethnicity, marital, education, smoke, alcohol, hypertension, and diabetes

(20%)[26-27]。另外,环境暴露与社会经济因素也与种族密切相关,包括饮食习惯、吸烟率、维生素 D 水平、感染病史以及医疗可及性等,这些因素均可影响个体的基础炎症水平和免疫营养状态,进而可能影响 CALLY 指数与 RA 患病风险之间的关联强度[28-29]。这也提示我们,在未来的临床应用和风险模型构建中,需要考虑种族的特异性影响。

3.3 CALLY 指数在 RA 诊断和评估中的应用前景

在当前的临床实践中,RA 的诊断和评估大多依赖于特异性自身抗体,如类风湿因子(Rheumatoid factor, RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(Anti - cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)以及疾病活动度评分(如 DAS28)。CALLY 指数作为一个非特异性的综合指标,在一定程度上可以对 RA 的诊断和评估进行补充。相较于 RF 和 ACPA,CALLY 指数的三个组成部分均为最常规的血常规和生化检查项目,成本较低,易于获取,容易普及。对于出现非特异性关节疼痛但尚未明确诊断的“临床疑似关节炎”人群,CALLY 指数可作为一个初步的、便捷的风险分层工具。一个异常低的 CALLY 指数值,即使在 RF/ACPA 结果未知或阴性的情况下,患者也可能存在全身性的炎症免疫紊乱,从而帮助 RA 的早期识别和干预。虽然目前已有包含 CRP 的 RA 疾病活动度评分,但 CALLY 额外整合了反映营养和免疫状态的白蛋白与淋巴细胞,能够更加全面地反映治疗对整个机体状态的改善情况。因此,监测 CALLY 指数的动态变化,也许能为疗效的评估和患者长期预后情况的判断提供新的视角。

本研究使用横断面研究方法探讨了 CALLY 与 RA 患病风险的关联,并通过采用 NHANES 的复杂多阶段概率抽样设计,增加了研究结果的代表性。同时,本研究对协变量进行了恰当的调整,提升了研究数据的可信度。然而,我们的研究仍然存在一定的局限性,首先本研究为回顾性研究,不能完全排除潜在的偏倚,并且横断面研究设计限制了对因果关系的推断能力。其次本研究中 RA 的诊断依赖于患者的自我报告,这可能存在回忆偏倚或误诊的情况,可能对效应估计值造成偏倚。因此,未来还需要前瞻性研究来明确 CALLY 指数和 RA 之间的纵向关系,深入评估 CALLY 指数的预测效能和实际应用价值。总之,本研究揭示了 CALLY 指数与 RA 之间有着显著的负相关性,它展现了作为 RA 潜在风险评估工具的价值。

本研究揭示了 CALLY 指数与类风湿关节炎患病风险之间存在着显著的负相关性。这一发现不仅为深入了解 RA 的病理生理学特征提供了新的视角,也展现了 CALLY 指数作为一个具有潜力的、低成本的 RA 风险评估工具的价值,但这一结果,也需要未来的前瞻性研究和临床试验来验证。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2022, 18(10): 591 - 602.

[2] Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis epidemiology in England from 2004 to 2020: An observational study using primary care electronic health record data[J]. Lancet Reg Health Eur, 2022, 23: 100519.

[3] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA : the Journal of the American Medical Association, 2018, 320(13): 1360 - 1372.

[4] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatiod arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055):2023 - 2038.

[5] Müller L, Hahn F, Mähringer - Kunz A, et al. Immunonutritive scoring for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: evaluation of the CALLY index[J]. Cancers, 2021, 13(19): 5018.

[6] Yang M, Lin SQ, Liu XY, et al. Association between C - reactive protein - albumin - lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1131496.

[7] Kılıç Ö, Tecer D, Canbaş M, et al. Immune nutrition indices are associated with disease activity in rheumatoid arthritis: a cross - sectional study[J]. Biomarkers in Medicine, 2024, 18(24): 1093 - 1102.

[8] Johnson CL, Paulose - Ram R, Ogden CL, et al. National health and nutrition examination survey: analytic guidelines, 1999 - 2010[J]. Vital and Health Statistics. Series 2, Data Evaluation and Methods Research, 2013(161): 1 - 24.

[9] Iida H, Tani M, Komeda K, et al. Superiority of CRP - albumin - lymphocyte index (CALLY index) as a non - invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. HPB : the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2022, 24(1): 101 - 115.

[10] Chen SS, Ying HJ, Du JP, et al. The association between albumin - dNLR score and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2019, 33(3): e22695.

[11] He YJ, Tang JF, Wu BD, et al. Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C - reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 500: 149 - 154.

[12] Kaplan H, Cengiz G, Şaş S, et al. Is the C - reactive protein - to - albumin ratio the most remarkable simple inflammatory marker showing active disease in patients with axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis? [J]. Clinical Rheumatology, 2023, 42(11): 2959 - 2969.

[13] Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score - 28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C - reactive protein to albumin ratio[J]. International Immunopharmacology, 2018, 62: 293 - 298.

[14] Eckart A, Struja T, Kutz A, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: a prospective study[J]. American Journal of Medicine, 2020, 133(6): 713 - 722. e7.

[15] Liu K, Zhang L, Zhao HM, et al. Relationship between albumin and rheumatoid arthritis: Evidence from NHANES and Mendelian randomization[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(41): e39776.

[16] Gabay C, Kushner I. Acute - phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. New England Journal of Medicine,

1999, 340(6): 448 – 454.
[17] Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury[J]. Lancet, 1985, 1(8432): 781 – 784.
[18] Wang SY, Yang NS, Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2024, 35(7): 624 – 637.
[19] Firestein GS, Mcinnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2): 183 – 196.
[20] Van der goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co – therapy in different rheumatic diseases – – positive and adverse effects[J]. Arthritis Research and Therapy, 2014, 16 Suppl 2(Suppl 2): S2.
[21] Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG – cell therapies for autoimmune rheumatic diseases [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2014, 10(9): 543 – 551.
[22] Pope JE, Choy EH. C – reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2021, 51(1): 219 – 229.
[23] Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2013, 9(3): 141 – 153.
[24] Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Research, 2002, 4 Suppl 3(Suppl 3): S265 – S272.
[25] Alamanos y VPAI, prevalence of rheumatoid arthritis. Based on the 1987 American college of rheumatology criteria: a systematic review [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2006, 36(3): 182 – 188.
[26] Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, et al. Familial aggregation of arthritis – related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register – based case – control study in Sweden[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(1): 183 – 189.
[27] Jiang X, Frisell T, Askling J, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(2): 352 – 362.
[28] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis[J]. Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 2017, 31(1): 3 – 18.
[29] Yip K, Navarro – Millán IR, Ethnic. And healthcare disparities in rheumatoid arthritis[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2021, 33(2): 117 – 121.

收稿日期:2025-07-11

(上接第 4576 页)

[14] 刘淳婷,田慧,赵苏晔,等. 百日咳鲍特菌脉冲场凝胶电泳分子分型方法的优化和应用[J]. 中国疫苗和免疫,2022,28(3):282 – 287.
Liu CT, Tian H, Zhao SY, et al. Optimization and application of pulsed field gel electrophoresis molecular typing of Bordetella pertussis[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2022, 28(3): 282 – 287. (In Chinese)
[15] Domenech de Cellès M, Rohani P. Pertussis vaccines, epidemiology and evolution[J]. Nature Reviews Microbiology, 2024, 22(11): 722 – 735.
[16] Yang RL, Xu HM, Zhang ZZ, et al. Challenges and prospects in treating macrolide – resistant Bordetella pertussis in Chinese paediatric practice[J]. Journal of Infection, 2024, 89(1): 106185.
[17] Cai JH, Chen ML, Liu QY, et al. Domination of an emerging erythromycin – resistant ptxP3 Bordetella pertussis clone in Shanghai, China[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2023, 62(1): 106835.
[18] 中华医学会感染病学分会儿科感染学组,国家卫生健康委能力建设和继续教育儿科专委会感染组,中国临床实践指南联盟方法学专委会,等. 中国百日咳诊疗与预防指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志,2024,104(15):1258 – 1279.
Group PI, Children N, China Clinical Practice Guidelines Alliance Methodology Committee, et al. Guidelines for diagnosis and management and prevention of pertussis of China (2024 edition)[J]. National Medical Journal of China, 2024, 104(15): 1258 – 1279. (In Chinese)
[19] Fu P, Yan GF, Li YJ, et al. Pertussis upsurge, age shift and vaccine escape post – COVID – 19 caused by ptxP3 macrolide – resistant Bordetella pertussis MT28 clone in China[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2024, 30(11): 1439 – 1446.
[20] Feng Y, Chiu CH, Heininger U, et al. Emerging macrolide resistance in Bordetella pertussis in mainland China: Findings and warning from the global pertussis initiative[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 8: 100098.
[21] Cai JH, Liu QY, Chen BQ, et al. Waning immunity, prevailing non – vaccine type ptxP3 and macrolide – resistant strains in the 2024 pertussis outbreak in China: a multicentre cross – sectional descriptive study[J]. The Lancet Regional Health – Western Pacific, 2025, 60: 101628.
[22] 吴小英. 百日咳鲍特菌临床分离株耐药性和疫苗抗原分子特征研究及百日咳临床特点分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2023.
Wu XY. Antibiotic resistance and vaccine antigen molecular profiles of clinical bordetella pertussis isolates and clinical characteristics of pertussis[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2023. (In Chinese)
[23] 贾肇一,郑飞,张洪斌,等. 2019—2020 年河北省百日咳鲍特菌分离株基因多样性分析[J]. 中国疫苗和免疫,2024,30(4):415 – 420.
Jia ZY, Zheng F, Zhang HB, et al. Genetic diversity of Bordetella pertussis strains isolated during 2019 – 2020 in Hebei province[J]. Chin. J. Vaccines Immun, 2024, 30(4): 415 – 420. (In Chinese)
[24] 张柳. 中国百日咳鲍特菌分离株的分子流行病学研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2009.
Zhang L. Molecular characterization of Bordetella pertussis Isolates in China[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2009. (In Chinese)
[25] Cassiday PK, Skoff TH, Jawahir S, et al. Changes in predominance of Pulsed – Field gel electrophoresis profiles of bordetella pertussis isolates, United States, 2000 – 2012[J]. Emerging Infectious Diseases, 2016, 22(3): 442 – 448.

收稿日期:2025-08-21