

• 临床检验研究论著 •

25-羟-维生素 D 与类风湿患者骨质疏松的相关性分析

罗改莹¹, 鲁晓东²

(1. 西安市第五医院检验科 710082; 2. 西安市临潼区人民医院检验科 710600)

摘要:目的 探讨 25-羟-维生素 D(25OHD)水平与类风湿患者骨质疏松的相关性并分析其临床意义。方法 选择类风湿患者 98 例,根据类风湿病情活动性评分(DAS28 评分),将所有患者分为稳定组(51 例)和活动组(47 例),分别进行 25OHD 和骨密度测定,并进行双手 X 光片检查。结果 活动组患者 25OHD 水平较稳定组显著下降($P < 0.05$),活动组全髌骨密度、股骨颈骨密度值较稳定组显著下降($P < 0.05$),活动组腰椎(L1~L4)虽较稳定组下降,但无统计学差异($P > 0.05$),25OHD 与 L1~L4 骨密度无明显相关性,与全髌及股骨颈骨密度呈显著正相关($P < 0.05, P < 0.01$),25OHD 与骨侵蚀及骨狭窄的 Sharp 评分呈显著负相关($P < 0.01, P < 0.05$)。结论 25OHD 有助于评估类风湿患者骨质疏松病情且与骨质疏松程度及类风湿病情活动程度密切相关。

关键词:羟基胆骨化醇类; 关节炎,类风湿; 骨质疏松; 骨密度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)03-0296-02

Correlation between 25 - hydroxy - vitamin D levels with rheumatoid osteoporosis

Luo Gaiying¹, Lu Xiaodong²

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an, Shanxi 710082, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Lintong District Hospital, Xi'an, Shanxi 710600, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between 25 - hydroxy - vitamin D(25OHD) levels with rheumatoid osteoporosis and its clinical significance. **Methods** 98 cases of rheumatoid patients were divided into stable groups(51 cases) and active group(47 cases) according to DAS28 score. 25OHD, bone density and hands X-ray film examination were determined. **Results** In patients of active group, 25OHD was significantly decreased, compared with that of stable group($P < 0.05$), bone density of the total hip and femoral neck BMD in active group were also significantly lower than those in stable group($P < 0.05$), bone density of lumbar spine(L1-L4) in active group was not with significant difference with stable group($P > 0.05$). 25OHD and L1-L4 bone density were significantly positively correlated with total hip and femoral neck($P < 0.05, P < 0.01$), and 25OHD were negatively correlated with bone erosion and bone narrow Sharp score($P < 0.01, P < 0.05$). **Conclusion** 25OHD could contribute to the assessment of patients with rheumatoid osteoporosis and might be closely related to the degree of osteoporosis and the degree of rheumatoid activity.

Key words: hydroxycholecalciferols; arthritis, rheumatoid; osteoporosis; bone density

类风湿是一种常见的慢性自身免疫病,常见的病理损伤以滑膜炎为主,随病情发展可导致关节软骨和骨破坏^[1]。因此,骨质疏松(OP)是类风湿患者常见的合并症,以骨量减少、骨微观结构退化为特征,最终导致骨脆性增加,进而导致骨折的发生^[2]。维生素 D 在调节钙磷代谢方面有重要作用,可预防骨质疏松,并可调节多种细胞的增殖和分化^[3],调节免疫系统,而低水平的维生素 D 可明显增加骨质疏松和骨质疏松性骨折发生的风险。血清 25-羟维生素 D(25OHD)水平的测定,是反映人体维生素 D 代谢的主要指标。因此,评估 25OHD 水平与类风湿患者骨质疏松的相关性具有重要意义^[4]。笔者对类风湿合并骨质疏松患者 25OHD 水平进行了检测,明确了 25OHD 在评估类风湿合并骨质疏松严重程度及进展中的意义,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2012 年 1 月于西安市第五医院就诊的类风湿合并骨质疏松患者 98 例,年龄 45~72 岁。类风湿诊断标准参照美国风湿病学会 1987 年修订的疾病诊断标准。除外同时存在甲状旁腺功能亢进、肾功能不全、尿

毒症、钙磷代谢紊乱等疾病患者。采用 DAS28 评分评估类风湿活动程度,评分小于 2.6 则为疾病缓解^[5]。因此,根据患者 DAS28 评分将所有患者分为稳定组(≥ 2.6)和活动组(< 2.6)。稳定组患者共 51 例,其中男 18 例,女 33 例,平均(58.6±12.9)岁,类风湿病程(4.2±2.7)年,发现骨质疏松(1.8±1.0)年。活动组患者共 47 例,其中男 16 例,女 31 例,平均(60.7±12.7)岁,类风湿病程(3.9±2.5)年,发现骨质疏松(1.7±0.9)年。两组患者在年龄、发病时间以及性别比等方面差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 25OHD 测定 所有患者入选后均次日晨抽取静脉血 4 mL,静止 30 min 后离心,取血清-80℃保存。采用英国艾迪斯公司试剂盒检测 25OHD(酶联免疫法)。以上检验严格遵守操作规程,并保证在试剂有效期内使用。

1.2.2 骨密度测定 骨密度测定仪器为 Lunar DPX 型双能 X 线吸收仪(美国 GE 公司),每日测量前均进行仪器校正,测定部位包括腰椎(L1~L4)正位、股骨颈、全髌,变异系数(CV)为 0.48%~0.51%。

1.2.3 双手 X 光片检查 X 光片检查由影像科完成,采用双盲法阅片,并计算反映骨侵蚀和骨狭窄的 Sharp 评分^[6]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验,并采用 Spearman 相关性分析,以 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水准。

2 结 果

2.1 两组 25OHD 水平及一般情况比较 活动组 25OHD 水平较稳定组显著下降 ($P<0.05$),提示随病情活动性增加,25OHD 有下降的趋势。比较两组患者身高、体质量及体质量指数 (BMI) 并未见统计学差异。见表 1。

表 1 两组 25OHD 水平及一般情况比较

组别	<i>n</i>	25OHD (ng/mL)	身高 (cm)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)
稳定组	51	18.11±0.72	164.16±23.38	57.02±8.60	21.3±3.18
活动组	47	12.36±0.09*	167.33±16.69	58.47±10.48	20.9±5.27

*: $P<0.05$, 与对照组比较。

2.2 两组骨密度比较 比较两组患者骨密度,活动组全髌、股骨颈骨密度较稳定组均显著下降 ($P<0.05$);活动组腰椎 (L1~L4) 虽较稳定组有下降,但无统计学差异 ($P>0.05$),由此可以看出随病情活动性增加,骨密度有下降的趋势。见表 2。

表 2 两组患者骨密度值比较 (g/cm²)

组别	<i>n</i>	腰椎 (L1~L4)	全髌	股骨颈
稳定组	51	1.016±0.12	0.686±0.28	0.892±0.14
活动组	47	1.004±0.09	0.602±0.19*	0.774±0.18*

*: $P<0.05$, 与对照组比较。

2.3 25OHD 水平与骨密度、Sharp 评分相关性分析 分析血清 25OHD 水平与骨密度、Sharp 评分的相关性,25OHD 与 L1~L4 骨密度无明显相关性,与全髌及股骨颈骨密度呈显著正相关 ($P<0.05, P<0.01$),25OHD 与骨侵蚀及骨狭窄的 Sharp 评分呈显著负相关 ($P<0.01, P<0.05$)。提示 25OHD 作为反映骨代谢的指标,可以较好地反映类风湿患者的骨质疏松程度,具有明显的相关性。

表 3 25OHD 与骨密度、Sharp 评分相关性分析

统计学指标	腰椎 (L1~L4)	全髌	股骨颈	骨侵蚀评分	骨狭窄评分
<i>r</i>	0.263	0.781	0.547	-0.704	-0.581
<i>P</i>	>0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05

3 讨 论

作为全身性自身免疫性疾病之一的类风湿,因其病情反复,易导致关节及骨质破坏^[7],累及的范围可由慢性多关节炎至全身多系统及脏器受累,若发现及干预不及时,常可导致关节功能丧失,由其导致的骨质疏松也增加了骨折的风险^[8]。因此,选择一个有效的指标早期的发现并动态观察类风湿合并骨质疏松具有重要意义。类风湿患者骨量丢失有关节局部的骨侵蚀、关节旁骨量丢失和全身性的骨质疏松三种类型。目前的研究表明,类风湿患者的全身性骨质疏松严重程度与与病情活动度呈正比,活动期释放的 IL-1、TNF 等细胞因子作用于破骨

细胞,骨质破坏增加^[9]。因此,类风湿活动期延长常可增加骨质疏松及骨折的发病风险。

由本研究可以看出,病情活动组患者 25OHD 水平较稳定组显著下降,提示随病情活动性增加,25OHD 有下降的趋势。比较两组患者骨密度,活动组全髌骨密度、股骨颈骨密度较稳定组显著下降,活动组腰椎 (L1~L4) 虽较稳定组有下降,但无统计学差异,提示随病情活动性增加,骨密度有下降的趋势。类风湿早期所致的骨质疏松起病隐匿,临床症状不典型^[10],病程进展较缓慢,很容易在临床诊断中被忽略。骨密度虽然是诊断骨质疏松的金标准,但在疾病初期往往很难检测其改变,而 25OHD 作为反映体内维生素 D 的指标,与钙磷代谢密切相关^[11]。在维生素 D 缺乏的情况下,25OHD 会优先供应肾内羟化合成 1,25(OH)D₃,可以有效地保证正常的骨代谢。因此,可以认为 25OHD 水平降低是骨代谢失衡的早期表现,对诊断骨质疏松具有很大的指导意义。

分析 25OHD 与骨密度、Sharp 评分的相关性发现,25OHD 与 L1~L4 骨密度无明显相关性,与全髌及股骨颈呈显著正相关 ($P<0.05, P<0.01$),25OHD 与骨侵蚀及骨狭窄的 Sharp 评分呈显著负相关 ($P<0.01, P<0.05$)。25OHD 作为反映骨代谢的指标,可以较好地反应类风湿患者的骨质疏松程度,具有明显的相关性^[12]。由此说明,25OHD 可以有效预测骨质疏松性骨折发生的风险,并可用于监测类风湿活动性及药物的治疗效果,具有较强的指导意义。

综上所述,25OHD 不足是类风湿患者继发骨质疏松的重要风险因素,与骨质破坏及骨质变化密切相关;25OHD 的早期监测有助于骨质疏松的早期诊断,并对骨折风险做出早期的预测。这对于明确类风湿合并骨质疏松的预后及临床观察具有重要意义。

参考文献

- [1] Bohler C, Radner H, Ernst M, et al. Rheumatoid arthritis and falls; the influence of disease activity [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 12(5): 234-239.
- [2] Drake M T, Khosla S. Male osteoporosis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(3): 629-641.
- [3] 李锦, 曹峻岭. 血清甲状旁腺素、维生素 D 浓度及年龄与钙摄入的关系 [J]. *国外医学: 医学地理分册*, 2009, 30(1): 5-6.
- [4] Glossmann HH, Blumthaler M. Does rosuvastatin increase serum levels of 25-hydroxy-vitamin D [J]. *Dermatoendocrinol*, 2012, 4(1): 2-7.
- [5] de Jong P, Weel A, de Man Y, et al. To squeeze or not to squeeze, that's the question!: Optimizing DAS28 by adding squeeze test of MTPs, in early RA [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 47(6): 102-111.
- [6] Ravindran J, Cavill C, Balakrishnan C, et al. A modified Sharp score demonstrates disease progression in established psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(1): 86-91.
- [7] Kotani T, Takeuchi T, Takai S, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase (MMP) 9, a risk factor for acute coronary syndrome, are reduced independently of serum MMP-3 by anti-TNF-alpha antibody (infliximab) therapy in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 52(11): 864-871.
- [8] Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 36(2): 783-788.

于健康对照组(47±5.2)U/mL,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$); LAC 组患者入院后第 1、3、5 和 7 天血清 hs-CRP 水平分别为:13.1±3.6、11.3±3.0、8.1±2.2 和 6.2±2.0 mg/L,高于健康对照组(1.0±0.3)mg/L,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。数据表明,LAC 患者血清 IMA 水平峰值出现在入院后第 3 天,而血清 hs-CRP 水平峰值出现在入院后第 1 天,两者达峰的时间并不完全匹配,间接说明 LAC 引起血清 IMA 和 hs-CRP 水平升高有不同的病理生理学机制。

表 1 LAC 组与健康对照组 IMA 和 hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	采样时间	IMA(U/mL)	hs-CRP(mg/L)
健康对照组	30	体检时	47.0±5.2	1.0±0.3
LAC 组	30	入院后第 1 天	92.0±20.1*	13.1±3.6*
		入院后第 3 天	103.0±17.3*	11.3±3.0*
		入院后第 5 天	85.0±19.5*	8.1±2.2*
		入院后第 7 天	68.0±15.0*	6.2±2.0*

*:与健康对照组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

IMA 是清蛋白经过缺血组织时,其氨基酸末端序列被缺血、再灌注产生的自由基等所破坏,导致其与过渡金属(如钴、铜、镍)的结合能力下降,发生改变的清蛋白称为 IMA。IMA 是急性缺血性疾病早期诊断中一个非常重要的血清生物学标志物。国内外有很多研究都表明,在急性缺血性心血管事件中,IMA 作为一个敏感的早期诊断血清学指标,在临床上已取得实际运用^[5-8]。然而,IMA 在急性脑血管病领域的研究相对较少,国外已有研究表明血清 IMA 水平在急性脑血管病早期升高^[9-10],而目前国内相关研究罕见。

hs-CRP 是临床上可以用敏感方法检测出的低浓度 C-反应蛋白(CRP),是敏感的炎症反应标志物之一^[11-12]。有许多研究发现急性脑血管病患者血清 hs-CRP 水平显著升高,提示脑血管病发作与免疫炎症反应有关,炎症细胞因子是脑血管病发作期血管舒缩功能障碍的重要参与因素,本研究结果与其一致^[13]。

目前普遍认为 LAC 病变血管为脑内主要动脉的深穿支,这些小动脉闭塞形成小腔隙软化灶,直径 2~15 mm,最大不超过 20 mm,颅脑 CT 和 MRI 影像学检查对 LAC 的诊断至关重要。本研究也发现 LAC 患者急性期血清 IMA 和 hs-CRP 的含量较健康者明显增高,进一步阐明缺血和炎症反应参与了 LAC 的病理生理过程。IMA 水平峰值出现在入院后第 3 天,而血清 hs-CRP 水平峰值出现在入院后第 1 天,两者达到峰值时间并不完全匹配,可能两者水平升高有不同的病理生理学机

制。

然而,本研究为病例对照研究,只能说明在 LAC 起病时 IMA 和 hs-CRP 共同参与了其病理生理过程,不能阐明 LAC 发病与 IMA 和 hs-CRP 升高之间的因果关系,将来还需进一步设计实验研究加以阐明。

参考文献

- [1] Spence JD. Secondary stroke prevention[J]. Nat Rev Neurol, 2010,6(9):477-486.
- [2] Ahn JH,Choi SC, Lee WG, et al. The usefulness of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as early detecting marker for ischemic stroke[J]. Neurol Sci,2011,32(1):133-138.
- [3] 罗梅,贺岩,王静.复发性脑梗死患者高敏 C-反应蛋白变化及相关因素分析[J].国际检验医学杂志,2010,35(5):505-506.
- [4] 中华医学会神经科学会.各类脑血管病的诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5] 陈振祥,焦付丰,王鸿君,等.血清缺血修饰清蛋白测定对急性心肌缺血的早期诊断价值[J].国际检验医学杂志,2010,31(10):1089-1091.
- [6] 石英,邓拥军,汪鸿.缺血修饰性清蛋白对心肌缺血评价作用[J].国际检验医学杂志,2010,31(3):286-287.
- [7] 张银辉,萧晓友,曾冬梅,等.缺血修饰清蛋白对高脂血症患者继发急性冠状动脉综合征的预警作用[J].国际检验医学杂志,2011,32(12):1283-1285.
- [8] 丁爱华,王尚武.缺血修饰清蛋白在急性心肌缺血早期诊断中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(1):33-35.
- [9] Ma SG, Xu W, Wei CL, et al. Role of ischemia-modified albumin and total homocysteine in estimating symptomatic lacunar infarction in type 2 diabetic patients[J]. Clin Biochem, 2011, 44(16): 1299-1303.
- [10] Herisson F, Delaroche O, Auffray-Calvier E, et al. Ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein: could early ischemic cardiac biomarkers be used in acute stroke management? [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 19(4): 279-282.
- [11] 孟卫东,陈双峰.高敏 C-反应蛋白的研究现状[J].国际检验医学杂志,2010,31(4):346-348.
- [12] Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process [J]. Brain Nerve, 2009, 61(9): 1061-1068.
- [13] Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, et al. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study[J]. Stroke, 2009, 40(1): 77-85.

(收稿日期:2012-10-11)

(上接第 297 页)

- [9] 林燕萍,郭世明,吴银生,等.去卵巢骨质疏松模鼠 DPD 及 1,25-(OH)₂D₃ 与骨质量的相关性研究[J].中国骨伤,2008,21(12):910-913.
- [10] Bone H. Future directions in osteoporosis therapeutics[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41(3): 655-661.
- [11] Varena M, Manara M, Cantatore FP, et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-Hydroxy-vitamin D

levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(5): 714-719.

- [12] 刘富强,陆敏灵,曹峻岭.类风湿性关节炎的高钙血症与疾病活动和骨代谢的关系[J].国外医学:医学地理分册,2007,28(4):152-155.

(收稿日期:2012-09-25)