

• 综 述 •

## 血清 25-羟维生素 D 和雌激素水平与骨密度相关性的临床研究

李 滕 综述,袁耿彪<sup>△</sup> 审核

(重庆医科大学附属第二医院核医学科,重庆 400010)

关键词:25-羟维生素 D; 雌激素; 骨密度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.046

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-3043-03

骨质疏松症(OP)是一种以骨量减低、骨组织微结构破坏、骨脆性增加以及易发生骨折为特征的全身性代谢性疾病。OP有3种类型,包括原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症、特发性骨质疏松症。I型和II型属于原发性骨质疏松,分别为绝经后骨质疏松症,一般发生于妇女绝经后5~10年内;老年骨质疏松症,一般为老年人70岁后发生的骨质疏松<sup>[1]</sup>。骨折是骨质疏松的严重并发症,尤其以髌部骨折危害最大,1年之内,死于各种并发症者高达10%~20%<sup>[2]</sup>。目前OP已成为世界公共卫生问题之一,全国50岁以上的患者已近7000万<sup>[3]</sup>。中国40岁以上人群骨质疏松的患病率达16.1%<sup>[4]</sup>。最近,1项由骨质疏松基金会主持的研究估计,至2020年,中国OP或低骨密度患者将可能达到2.86亿,而到2050年,这一数字还将可能上升至5.333亿。为治疗并发的骨质疏松性骨折,在2020年,全国医疗支出将可能高达850亿元人民币。而在2050年,这一数字将可能高达1.8万亿元人民币<sup>[5]</sup>。OP在世界常见病、多发病中已然跃居第7位,全球每年都会有大量的费用用于骨质疏松的治疗,花费大约是140亿美元<sup>[5]</sup>。对于骨质疏松患者血清学的检查与骨密度(BMD)之间的关系探讨显得尤为重要,以便可以及早诊断,及早治疗,避免不良事件的发生。

目前,对于骨质疏松血清学检查标志物的研究方面越来越广,大量研究提示,作为骨吸收指标的血清I型胶原交联C-末端肽(CTX)和I型胶原交联N-末端肽(NTX)是使用最广泛的<sup>[6]</sup>,对于反映骨形成的指标,常检测血清骨钙素(OC)和骨碱性磷酸酶(BALP)水平。多项临床试验表明,血清I型胶原N端前肽(PINP)和I型胶原C端前肽(PICP)的敏感性可能更高。同时还需要检测血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素和25-羟维生素D[25(OH)D]。因此本文就OP患者血清25(OH)D、雌激素对骨密度的影响进行综述。

## 1 25(OH)D

血循环中25(OH)D作为反应体内维生素D营养状况的金指标,具有稳定性好,半衰期短,在血液中的浓度高等优点。目前世界范围内普遍存在维生素D缺乏状况<sup>[7-8]</sup>。1项流行病学的调查研究指出,全球地区人群血清中25(OH)D水平普遍低于75nmol/L,南亚及中东地区人群血清中25(OH)D水平普遍低于25nmol/L<sup>[9]</sup>。有研究者曾给出人体内维生素D的分类标准,即人体血清中25(OH)D $\leq$ 20ng/mL(50nmol/L)为缺乏或不足,25(OH)D水平在21~29ng/mL(52~72.5nmol/L)之间为维生素D相对不足,25(OH)D $\geq$ 30ng/mL(75nmol/L)为维生素D充足,美国的大型医学独立实验室Arup也同意上述的分类标准<sup>[10]</sup>。目前,主要分歧在于维生素D中

毒标准的制定,到底是定在大于80ng/mL(200nmol/L)还是大于150ng/mL(375nmol/L)。由美国国民健康和营养调查(NHANSII)的结果显示,在美国老年男性人群中,维生素D缺乏的情况很普遍,有38%的60~79岁人群以及47%的80岁以上人群存在维生素D相对不足,他们的25(OH)D水平都小于25ng/mL<sup>[8]</sup>。在我国,维生素D缺乏也很严重,对拉萨地区男性人群血清25(OH)D水平的调查研究显示,其人群25(OH)D水平为(30.5 $\pm$ 14.5)ng/mL,而女性为(27.6 $\pm$ 14.1)ng/mL<sup>[11]</sup>,周波等<sup>[12]</sup>对夏季沈阳地区男性血清25(OH)D水平的调查发现,其人群25(OH)D水平只有(9.53 $\pm$ 4.4)ng/mL,而女性血清25(OH)D为(10.26 $\pm$ 5.07)ng/mL。孟迅吾等<sup>[13]</sup>对夏季北京地区成人血清25(OH)D水平的调查显示,其人群25(OH)D水平为(18.9 $\pm$ 6.5)ng/mL。对上海市部分老年男性的血清维生素D的调查显示,其人群总体水平为18.01~15.91ng/mL<sup>[14-15]</sup>。北京市城区部分中老年男性(>50岁)的血清维生素D总体水平在14.51ng/mL,处于维生素D缺乏状态,在泰国绝经期妇女维生素D缺乏症发生率达47%,马来西亚为49%。Lu等<sup>[16]</sup>报道,我国中老年人血清25(OH)D缺乏的发生率很高,达69.2%,25(OH)D不足的发生率为24.4%,而人群中维生素D充足者仅占6.4%。对于重庆地区伴有慢性疾病的中老年人群血清25(OH)D的调查研究显示,维生素D缺乏和不足的发生率非常高,为93.27%,人群中只有6.72%是维生素D充足的<sup>[17]</sup>,重庆地区维生素D缺乏的比例远远高于北京和沈阳地区,可能跟重庆地区日照因素有关系。

25(OH)D是钙调节剂,可以用于监测骨骼代谢紊乱程度,在白种男性人群中,25(OH)D与股骨颈和腰椎的BMD呈正相关关系,在黑人男性和西班牙男性中,却没有显示相关性<sup>[18]</sup>。25(OH)D水平的降低可以导致血PTH水平的升高,导致骨转换增加,BMD降低,身体活动能力降低。在不同的研究中,对于PTH水平升高、骨吸收开始增加以及BMD开始降低的25(OH)D的临界值是多少差别很大。有研究显示,血25(OH)D适宜浓度应高于75nmol/L,最好在90~100nmol/L之间<sup>[19]</sup>,也有研究认为在50~60nmol/L之间<sup>[20]</sup>。Need等<sup>[21]</sup>认为,在绝经后的女性,当25(OH)D<78nmol/L时,25(OH)D与PTH呈负相关。

老年性OP最重要的危险因素之一就是低骨量,峰值骨量和骨量丢失速率(随绝经及增龄而发生的)决定骨量值<sup>[22-23]</sup>。大量研究表明,绝经后妇女在雌激素水平的急剧下降以及体内钙调节系统的紊乱的作用下,骨量快速丢失,从而发生绝经后骨质疏松症(PMOP)<sup>[24-25]</sup>。1项关于绝经后妇女骨丢失与1,

25-羟维生素 D 的相关性研究表明,绝经后妇女血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平与 25(OH)D 水平存在底物依赖合成关系<sup>[26]</sup>。Need 等<sup>[27]</sup>对绝经后妇女的研究发现,当 25(OH)D>40 nmol/L 时,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平与 25(OH)D 水平呈正相关;而当 25(OH)D≤40 nmol/L 时,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平与 25(OH)D 水平之间不存在相关关系,PTH 水平升高则会使加速骨量丢失。因此,应保证绝经后妇女 25(OH)D 水平维持在 40 nmol/L 以上,以预防 OP 的发生。

朱国英等<sup>[28]</sup>的研究提示 PMOP 原因,可能是活性维生素 D 缺乏或其前体缺乏、雌激素水平急剧下降<sup>[29-31]</sup>、PTH 水平升高<sup>[32]</sup>。研究显示,绝经后妇女雌激素水平的急剧下降与体内钙调节系统的紊乱会加速骨量丢失,导致 OP<sup>[24-25]</sup>;周洁等<sup>[33]</sup>的研究中,健康对照组的 25(OH)D 水平为(94±72)nmol/L,与骨量减少组、OP 组比较差异无统计学意义。

郭燕燕等<sup>[34]</sup>发现,在老年男性人群中维生素 D 充足状态者与维生素 D 相对或者绝对缺乏者比例为 1:4;研究还指出 25(OH)D 绝对缺乏者在骨量正常组、骨量减少组及骨质疏松组的比例较高,而 25(OH)D 充足者在 3 组中比例却均较低。

刘颖等<sup>[35]</sup>对北京城区老年绝经妇女维生素 D 与骨矿密度的关系的研究得出结论,校正年龄、身高、体质量和采血时间后,血清 25(OH)D 水平与 L 腰椎(2~4)、股骨 Wards's Triangle 区以及全身 BMD 呈正相关关系。

Bischoff-Ferrari 等<sup>[36-37]</sup>对 228 名美国妇女进行的研究也发现 25(OH)D 水平与全身 BMD 呈明显正相关关系,与 25(OH)D 缺乏组和不足组者相比,适宜组人群组的 BMD 分别比其高出 7.3% 和 8.5% ( $P<0.05$ )。

张萌萌等<sup>[38]</sup>对长春市 35~79 岁人群骨代谢指标与 BMD 相关性研究得出结论,血清 25(OH)D 水平与 BMD 呈正相关关系。该研究显示 65~79 岁年龄段,25(OH)D 测定值明显降低,并与 BMD 呈正相关关系 ( $P<0.05$ )。

高志立等<sup>[39]</sup>研究结果也提示老年人维生素 D 营养状况与腰椎和(或)股骨颈 BMD 相关,进一步直线相关分析结果显示,股骨颈 BMD 与 25(OH)D 水平呈线性正相关关系。

Akhter 等<sup>[40]</sup>通过对 112 例美国男子 25(OH)D 与 BMD 的研究认为,25(OH)D≤15 ng/mL 时,与 BMD 之间在特定条件下存在正相关关系。Chandran 等<sup>[41]</sup>对 193 名东南亚成人 BMD 与 25(OH)D、甲状旁腺素的研究结果显示,在东南亚人群中 BMD 与维生素 D、甲状旁腺素的关系不尽相同,对于 25(OH)D、BMD 与其明显无相关性,而 BMD 却与 PTH 呈负相关关系。周波等<sup>[42]</sup>对沈阳地区 100 名老年男性 BMD 与维生素 D 的研究得出结论,老年男性 BMD 与 25(OH)D 之间无明显相关关系。汪纯等<sup>[43]</sup>对 452 名上海成年人 BMD 与维生素 D 进行了研究分析,得出结论维生素 D 与股骨颈 BMD 有明显相关关系,而与 L1-4、髌部 BMD 无明显相关关系。

## 2 雌激素

女性体内的雌激素主要有三种:雌酮(E1),雌二醇(E2),雌三醇(E3)。多项试验研究已证实,PMOP 是因为体内多种促骨吸收的细胞因子(如 IL-1,IL-6 及 PTH)分泌增加,从而刺激骨吸收增加。雌激素是通过与受体结合来抑制这些因子的<sup>[43]</sup>。此外,有研究表明,雌激素除了可抑制促吸收因子外还可直接作用于破骨细胞而抑制骨吸收。对骨形成的作用,发现雌激素也可以增加促骨形成因子(如 IGF-I 及 TGF-β)<sup>[44-45]</sup>。

雌激素能提高 1α-羟化酶的活性,促进血中 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的转化,从而促进肠钙的吸收,减少尿钙排出,防止缺钙引起的继发性甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺功能亢进就会导致 PTH 分泌增多,导致骨吸收增加,而 PTH 分泌增多又能促进降钙素的分泌。

骨是雌激素的重要靶器官之一,在成骨细胞、破骨细胞、间叶干细胞、骨细胞中均有雌激素受体(ER)α、ERβ 的存在<sup>[46]</sup>;雌激素可通过与受体结合的途径、细胞因子途径如上调胰岛素生长因子(IGF)-I、骨形成蛋白(BMP)-6、转化生长因子(TGF)-β,下调白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α 及细胞凋亡发挥抗骨质疏松作用<sup>[47]</sup>。雌激素可以促进成骨细胞的分化,促进骨生长,促使破骨细胞凋亡。ER 基因点突变可出现高转化率骨质疏松<sup>[46]</sup>。

目前有研究证明<sup>[48]</sup>,骨组织处于骨吸收和骨形成动态平衡过程中;在这一过程中,在雌激素调控下产生的一系列骨代谢在成骨与破骨细胞调节下发挥重要作用。

Lean 等<sup>[49]</sup>研究发现在体内,雌激素是通过抑制对破骨细胞有激活作用的活性氧抑制骨吸收的。有研究表明,雌激素缺乏引发的 OP 是与巯基抗氧化剂的剂量有关,当巯基抗氧化剂的剂量降低后,破骨细胞处于致敏状态,活性氧表达增加,使破骨细胞骨吸收作用增强<sup>[50]</sup>。高秀辉等<sup>[51]</sup>指出 E2 可抑制骨吸收、增加骨量。孟增东等<sup>[52]</sup>发现 E2 可促使破骨细胞凋亡,说明雌激素在骨重建的动态平衡中有重要作用。

陈正林等<sup>[53]</sup>对 163 例女性围绝经期 BMD 和 E2、PTH、CT 的相关性分析,发现与经前期正常体检组比较,绝经期组及绝经时间大于 1 年组 BMD、血清 E2 及 CT 水平明显降低,而 PTH 水平明显升高。绝经时间大于 1 年组 BMD、血清 E2 水平明显低于绝经期组,而血清 CT 及 PTH 水平在绝经时间大于 1 年组与绝经期组 2 组间的差异无统计学意义;相关性分析显示在绝经期妇女组中血清 E2、CT 水平与 BMD 呈正相关关系,血清 PTH 水平与 BMD 呈负相关关系;得出结论,女性血清 E2、PTH、CT 水平影响 BMD 及骨形成与骨吸收过程。

孙静等<sup>[54]</sup>对 230 例老年男性人群中血清 E2 水平与骨代谢指标及 BMD 的关系研究表明,血清 E2 水平与腰椎及髌关节的 BMD 呈正相关关系,血清 E2 水平与 25-(OH)D 水平呈正相关关系。

王星<sup>[55]</sup>将老年女性骨质疏松患者血清 IL-8 及 E2 水平与健康女性进行研究比较,发现老年女性骨质疏松患者血清 IL-8 及 E2 水平变化较健康人高,可作为老年女性骨质疏松的诊断依据之一。

Goemaere 等<sup>[56]</sup>观察了 24 例 71~86 岁男性的雌激素水平与 BMD 的关系,发现老年男性股骨颈的 BMD 与血清中雌激素水平有相关性 ( $P<0.05$ );Gennari 等<sup>[57]</sup>报道,意大利老年男性 BMD 的变化、骨质疏松性骨折的高风险率均和雌激素的水平有关。在体内,雌激素可以增加骨量以及抑制骨吸收的作用都是通过与存在于成骨细胞及破骨细胞膜上的 ER 结合的方式发挥作用的。因此,男性 OP 的发生机制可能是雌激素的缺乏或 ER 的缺陷<sup>[58]</sup>。

一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照、平行组研究<sup>[59]</sup>将 261 例外科手术或自然绝经后妇女随机分为 E2 经皮给药系统模型组及安慰剂对照组,治疗 2 年后,与安慰剂对照组相比,腰椎 L1-L4 BMD 的前后变化有显著性差异;股骨颈的 BMD 前

后变化与安慰剂组相比也有显著性差异。表明 E2 的剂量在 0.025~0.1 mg/d 之间可以有效预防绝经后的骨质流失。

综上所述,基于对血清 25(OH)D、雌激素水平与 BMD 相关关系的大量研究,可以通过检测血清中 25(OH)D、雌激素水平较早诊断 OP,指导临床治疗 OP,避免不良事件的发生,同时,还可以根据患者血清 25(OH)D、雌激素水平的变化对治疗疗效进行跟踪随访。然而对于 OP 相关激素分子方向的研究,仍有进一步研究的空间,如雌激素受体基因多态性等问题都需要进一步研究与探讨。

## 参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[M].北京:人民卫生出版社,2011:3.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.临床诊疗指南:骨质疏松和骨矿盐疾病分册[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [3] Zhu H, Fang J, Luo X, et al. A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(5):765-772.
- [4] 李宁华, 区品中, 朱汉民, 等. 中国部分地区中老年人原发性骨质疏松症患病率研究[J]. *中华骨科杂志*, 2001, 21(5):275-278.
- [5] 郭慧峰, 张省亮, 潘锋华, 等. 骨代谢标志物与老年骨质疏松症的相关性[J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(10):1710, 1712.
- [6] Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(3):389-397.
- [7] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281.
- [8] Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III[J]. *Bone*, 2002, 30(5):771-777.
- [9] Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(11):1807-1820.
- [10] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(7):713-716.
- [11] 周学瀛, 孟迅吾, 刘书勤, 等. 拉萨地区正常成人血中 25-羟维生素 D 水平观察[J]. *中华医学杂志*, 1995, 75(5):261-263.
- [12] 周波, 王晓红, 郭连莹, 等. 中国北方地区老年人冬季维生素 D 缺乏与骨量丢失[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(26):191-192.
- [13] 孟迅吾, 刘书勤, 周学瀛, 等. 正常人血 25-羟维生素 D 和甲状旁腺激素的季节变化[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1986, 2(2):8-11, 73.
- [14] 汪纯, 刘玉娟, 肖文金, 等. 上海地区健康成年人 25 羟维生素 D 水平及其与骨密度的关系[J]. *上海医学*, 2011, 34(3):166-170.
- [15] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 03(3):157-163.
- [16] Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1278-1283.
- [17] 孟萍, 肖恩, 张红. 重庆老年患者血清 25-羟维生素 D 水平调查[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 03(2):114-116.
- [18] Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1):40-46.
- [19] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(1):18-28.
- [20] Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4):1244-1250.
- [21] Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4):1646-1649.
- [22] Baylink DJ. The diagnosis and management of osteoporosis[J]. *Z Rheumatol*, 2000, 59(Suppl 1):S42-44.
- [23] New SA. Bone health: the role of microminerals[J]. *Br Med Bull*, 1999, 55(3):619-633.
- [24] Kung AW, Luk KD, Chu LW, et al. Age-related osteoporosis in Chinese: an evaluation of the response of intestinal Calcium absorption and calcitropic hormones to dietary Calcium deprivation [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(6):1291-1297.
- [25] Ensrud K, Duong T, Cauley JA, et al. Low fractional Calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low Calcium intake[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(5):345-353.
- [26] Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening[J]. *Osteoporos Int*, 1999, 9(3):226-229.
- [27] Need AG, Horowitz M, Morris HA, et al. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(6):1577-1581.
- [28] 朱国英, 王洪复, 徐培康, 等. 绝经后妇女骨丢失与 1,25-二羟维生素 D 的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(23):1443-1446.
- [29] Stone K, Bauer DC, Black DM, et al. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study[J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(1):1167-1174.
- [30] Gallagher JC. Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27(1):143-162.
- [31] Moreira Kulak CA, Schussheim DH, McMahon DJ, et al. Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women[J]. *Endocr Pract*, 2000, 6(4):296-304.
- [32] Pidetcha P, Intramane S, Patrakarn K, et al. Reference value for urinary deoxyypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption in Thais[J]. *J Med Assoc Thai*, 1999, 82(11):1136-1141.
- [33] 周洁, 李茵茵, 车晓琪, 等. 老年男性骨代谢生化指标和骨密度的关系[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2011, 10(2):132-134.
- [34] 郭燕燕, 刘泽, 刘坚, 等. 178 例老年男性骨密度及 25 羟维生素 D 水平分析[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2012, 5(1):25-29.
- [35] 刘颖, 胡小琪, 付萍, 等. 北京城区老年绝经妇女维生素 D 与骨矿密度的关系[J]. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(1):44-47.
- [36] Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, et al. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(6):821-826. (下转第 3054 页)

续表 4 干扰效应误差和根据生物学变异确定的不精密度、偏倚、总误差

项目	对照样本均值 (mmol/L)	测试样本均值 (mmol/L)	干扰效应 误差(%)	不精密度 (%)	偏倚 (%)	总误差 (%)
HDL-C	0.89	0.88	-1.1	3.60	5.20	11.10
	1.81	1.84	1.6			
LDL-C	2.11	1.51	-28.4	4.20	6.80	13.60
	3.65	2.72	-25.5			

### 3 讨论

EP7-A2 是标准干扰评价方案,该评价方案可广泛适用于临床实验室的检测方法、仪器以及各种类型标本,对临床很多可疑干扰物进行分析。本研究利用“配对-差异”实验在较高浓度下对可能的干扰物-胆红素作初步筛选,在确定其为干扰物质后,进一步利用“剂量-效应”试验评估干扰物浓度与干扰程度的关系。从而对临床常见标本干扰因素胆红素对 TC、HDL-C、LDL-C 测定的干扰进行了客观的评价。

本方案由于是人为加入干扰物,存在一些局限性:(1)添加到血清中的化合物的特性可能不同于那些在体内自然循环状态下的化合物;(2)试验样本基质并不代表典型的有问题的临床样本;(3)样本中真实的干扰物可能不是原来的药物,而是代谢产物;(4)试验浓度水平可能选择太低或太高以至不真实。

通过表 4 可看出,高浓度胆红素对 TC 的负干扰大于 5.5%;加上不精密度和偏倚的叠加,极易超出总允许误差 9.00%;高浓度胆红素对 LDL-C 的负干扰大于 25.00%,已经超出总允许误差 13.60%。通过“剂量-效应”图及回归公式计

算,可得知胆红素浓度在 750~1 000 μmmol/L 之间对 TC 和 LDL-C 的干扰程度是很接近的。

很多文献中将诊断界限划定,如,TC/HDL-C 比值大于 4.5 冠心病危险性明显增高<sup>[1]</sup>,MELD 评分大于或等于 25 分同时血清 CHOL≤1.65 mmol/L 可提高对重型肝炎预后预测的准确性<sup>[6]</sup>。TC 的理想范围是低于 5.2 mmol/L,LDL-C 的理想范围是低于 3.12 mmol/L 等<sup>[4]</sup>。所以,当诊疗肝病、冠心病等时,若以 TC 和 LDL-C 为指标,如果未考虑检测时胆红素的干扰因素,可能会误导判断评价病情。以上结果提示临床医生,当患者出现高胆红素血症时,如果无法确认 TBIL 的干扰程度,应慎用 TC 和 LDL-C 作为诊断依据。

### 参考文献

[1] 黄飞雄,吴晓峰.总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值预测冠心病危险程度的评价[J].临床荟萃,2010,25(19):1692-1693.  
 [2] 李玉中,胡宏,陈艳君,等.肝病患者血脂变化的临床价值[J].大连医科大学学报,2002,24(4):285-286.  
 [3] 陈宇锋,曾再祥,李耀才,等.肝胆疾病中血脂水平检测的临床研究[J].河北医药,2005,27(6):411-412.  
 [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:80-490.  
 [5] CLSI. EP7-A2 Interference testing in clinical chemistry[S]. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2005.  
 [6] 郑中伟,童学成. MELD 评分联合血清胆固醇检测对评估重型肝炎患者预后的价值[J]. 江苏医药, 2010, 36(23): 2783-2785.

(收稿日期:2013-05-08)

(上接第 3045 页)

[37] Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary Calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U. S. adults[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(5): 935-942.  
 [38] 张萌萌,李强,宋玉庭,等.长春市 35~79 岁人群骨代谢指标与骨密度相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(4):248-250,281.  
 [39] 高志立,杜晓红,朱再胜.老年人维生素 D 水平与骨密度的相关性研究[J].中华老年医学杂志,2012,31(6):513-515.  
 [40] Akhter N, Sinnott B, Mahmood K, et al. Effects of vitamin D insufficiency on bone mineral density in African American men[J]. Osteoporos Int, 2009, 20(5): 745-750.  
 [41] Chandran M, Hoek HC, Wong HC, et al. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in Southeast Asian adults with low bone density[J]. Endocr Pract, 2011, 17(2): 226-234.  
 [42] 周波,王晓红,郭连莹,等.中国北方地区老年人冬季维生素 D 缺乏与骨量丢失[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(26):4907-4910.  
 [43] 黄耀明.雌激素与 I 型骨质疏松症[J].江西医学院学报,2005,45(3):181-182.  
 [44] 丁桂芝,周勇.原发性骨质疏松症发病机理的研究[J].中国骨质疏松杂志,1998,4(1):32-37.  
 [45] 王鸿艳,尹国武.雌激素抗骨质疏松机制研究进展[J].医学信息,2002,15(10):609-609,614.  
 [46] Ali Af, Fateen B, Ezzet A, et al. A new ratio: urinary etiocholenolone androsterone as an indication of sexual interest in postmenopausal women[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(Suppl 1): S16.  
 [47] 杨黎娟,张秀珍.雌激素抗骨质疏松的研究进展[J].国外医学:内科学分册,2004,31(2):84-87.

[48] 权金星,李茂欣.绝经后骨质疏松的分子机理研究进展[J].中华妇产科杂志,2000,35(12):754-756.  
 [49] Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss[J]. J Clin Invest, 2003, 112(6): 915-923.  
 [50] 李丹,钟良军.雌激素与牙周炎和绝经后骨质疏松的研究进展[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2008,18(4):237-240.  
 [51] 高秀辉,薛延,颜卉君,等.小剂量 17β-雌二醇对预防卵巢切除大鼠骨丢失的研究[J].卫生研究,1999,28(4):227-229.  
 [52] 孟增东,裴福兴,向明,等.17β-雌二醇对体外培养破骨细胞凋亡及其骨吸收调节作用[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(1):29-32,65.  
 [53] 陈正林,潘继承,刘俊恒.女性围绝经期骨密度和 E2、PTH、CT 相关性分析[J].实用老年医学,2009,23(6):470-471.  
 [54] 孙静,庞小芬,巩云霞,等.血清性激素水平与老年男性骨代谢指标及骨密度的关系[J].内科理论与实践,2008,3(4):272-275.  
 [55] 王星.36 例老年女性骨质疏松患者血清 IL-8 及 E2 水平变化研究[J].中国医药导报,2010,7(12):245-245.  
 [56] Goemaere S, Van Pottelbergh I, Zmierzak H, et al. Inverse association between bone turnover rate and bone mineral density in community-dwelling men >70 years of age: no major role of sex steroid status[J]. Bone, 2001, 29(3): 286-291.  
 [57] Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007, 36(2): 399-419.  
 [58] Alexandre C. Androgens and bone metabolism[J]. Joint Bone Sprine, 2005, 72(3): 202-206.  
 [59] Mckeever C, Mcllwain H, Greenwald M, et al. An estradiol matrix transdermal system for the prevention of postmenopausal bone loss[J]. Clin Ther, 2000, 22(7): 845-857.

(收稿日期:2013-04-28)