

• 论 著 •

初诊系统性红斑狼疮患者血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 与狼疮活动度的相关性分析*

王 梅¹, 宋爱凤¹, 曹艳玲¹, 刘 洋², 张志静¹, 李晖云¹, 杨书彦¹, 王亚芳^{1△}

(内蒙古自治区人民医院; 1. 风湿免疫科; 2. 检验科, 内蒙古呼和浩特 010017)

摘要:目的 检测初诊系统性红斑狼疮(SLE)患者血清中骨钙素(OC)、I 型原胶原分子 N 端前肽(PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)、25 羟基维生素 D(25-OH-VitD)的水平,探讨骨代谢相关指标是否可以作为初诊 SLE 病情活动的监测指标。方法 选择 2017 年 7 月 1 日至 2019 年 1 月 1 日在内蒙古自治区人民医院风湿免疫科住院的 50 例新发、初治的系统性红斑狼疮患者作为研究组,选择同时期于该院进行体检的健康志愿者 35 例作为对照组。检测研究组和对照组血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 及补体 C3、C4 水平,并对研究组 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)积分进行评价。将 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 分别与补体 C3、C4 水平和 SLEDAI 积分进行相关性分析。结果 研究组患者的血清 OC 和 25-OH-VitD 水平明显低于对照组,血清 PINP 和 CTX 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。研究组患者血清补体 C3 和 C4 均显著低于对照组($P < 0.05$)。血清 OC 与补体 C3 呈正相关,与 SLEDAI 评分呈负相关($P < 0.05$)。血清 PINP 与 SLEDAI 评分呈正相关($P < 0.05$)。25-OH-VitD 分别与补体 C3、C4、SLEDAI 评分呈负相关($P < 0.05$)。结论 在初诊 SLE 患者血清中,OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 和补体 C3、C4 的水平均有显著变化,OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 可作为初诊 SLE 病情活动的监测指标。

关键词: 系统性红斑狼疮; 骨质疏松; 清骨钙素; I 型原胶原分子 N 端前肽

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.008

中图法分类号: R593.24; R446.1

文章编号: 1673-4130(2020)09-1056-04

文献标识码: A

Correlation analysis of serum OC, PINP, CTX, 25-OH-VitD and lupus activity in patients with primary systemic lupus erythematosus*

WANG Mei¹, SONG Aifeng¹, CAO Yanling¹, LIU Yang², ZHANG Zhijing¹,
LI Huiyun¹, YANG Shuyan¹, WANG Yafang^{1△}

(1. Department of Rheumatology and Immunology; 2. Department of Clinical Laboratory, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China)

Abstract: Objective To detect the levels of osteocalcin (OC), procollagen type I N-terminal pro peptide (PINP), collagen type I cross-linked C-terminal peptide (CTX) and 25-OH-VitD in the serum of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to explore whether the related indexes of bone metabolism can be used as the monitoring indexes of SLE. **Methods** From July 1, 2017 to January 1, 2019, 50 newly diagnosed and newly treated systemic lupus erythematosus patients in the Department of Rheumatology and Immunology, Inner Mongolia People's Hospital were selected as the study group, and 35 healthy volunteers who were expected to have physical examination in the hospital at the same time were selected as the control group. The levels of serum OC, PINP, CTX, 25-OH-VitD, complement C3 and C4 were measured in the study group and the control group, and the scores of SLE disease activity index (SLEDAI) in the study group were evaluated. The correlation of OC, PINP, CTX, 25-OH-VitD with C3, C4 and SLEDAI was analyzed. **Results** The levels of serum OC and 25-OH-VitD in the study group were significantly lower than those in the control group, and the levels of serum PINP and CTX were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The

* 基金项目: 内蒙古自治区人民医院科研基金项目(201721)。

作者简介: 王梅, 女, 副主任医师, 主要从事风湿免疫科疾病研究。△ 通信作者, E-mail: xiantian21@163.com。

本文引用格式: 王梅, 宋爱凤, 曹艳玲, 等. 初诊系统性红斑狼疮患者血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 与狼疮活动度的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1056-1059.

levels of C3 and C4 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Serum OC was positively correlated with complement C3 and negatively correlated with SLEDAI score ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum PINP and SLEDAI score ($P < 0.05$). 25-OH-VitD was negatively correlated with C3, C4 and SLEDAI scores ($P < 0.05$), respectively. **Conclusion** The serum levels of OC, PINP, CTX, 25-OH-VitD, C3 and C4 were significantly changed in the newly diagnosed SLE patients. OC, PINP, CTX and 25-OH-VitD could be used as the monitoring indexes of SLE activity.

Key words: systemic lupus erythematosus; osteoporosis; osteocalcin; procollagen type I N-terminal pro peptide

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多系统和组织器官的自身免疫性疾病,其病因在于自身免疫功能的紊乱造成多种自身抗体和反应细胞引起慢性炎症和器官损伤^[1]。骨质疏松是 SLE 的主要并发症,且 SLE 患者合并骨质疏松的发生率较高^[2]。雌激素水平的降低和糖皮质激素的治疗是导致 SLE 患者骨质疏松的主要原因^[3],且前期有研究显示在初诊的 SLE 中已经存在骨质疏松^[4]。

骨质疏松的主要特点是骨量减少和骨组织微结构破坏。SLE 患者骨组织的减少受到骨组织自身新陈代谢的影响,而骨钙素(OC)和 I 型原胶原分子 N 端前肽(PINP)等骨形成标志物及 I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)等骨吸收标志物是骨组织新陈代谢中的产物^[5]。在骨代谢中,维生素 D 通过调节体内钙磷平衡也起着重要的调控作用,血清 25 羟基维生素 D(25-OH-VitD)水平对 SLE 患者的骨代谢有着重要的影响^[6]。补体系统具有清除免疫复合物和炎症介质的作用,补体 C3 和 C4 也是评价 SLE 病情活动的重要指标^[7]。因此,本研究通过检测初诊 SLE 患者血清中 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 和补体 C3、C4 的水平分析 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 与补体 C3、C4 和 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)的相关性,探讨骨代谢相关指标是否可以作为初诊 SLE 病情活动的监测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 7 月 1 日至 2019 年 1 月 1 日在内蒙古自治区人民医院风湿免疫科住院的 50 例新发、初治的 SLE 患者作为研究组,选择同期于本院进行健康体检且不患有 SLE 和相关既往病史的 35 例健康志愿者作为对照组。研究组患者中男性 13 例,女性 37 例;年龄 24~46 岁,平均年龄(35.73±10.25)岁;发病时间 0.5~3.0 月。对照组中男性 9 例,女性 26 例;年龄 27~43 岁,平均年龄(36.24±8.71)岁。研究组和对照组间性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究组患者和对照组志愿者均签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 研究组患者纳入标准:(1)诊断符合美国风湿病学会 1982 年 SLE 的诊断标准^[8];(2)患者为初诊、首发病例,未经过任何 SLE 的治疗或用药;(3)患者未进行骨代谢相关治疗或用药。排除标准:(1)绝经女性;(2)有心、肝、肾脏等脏器损伤或功能障碍者;(3)患有甲状腺或甲状旁腺疾病者;(4)近期服用过激素等免疫抑制剂者;(5)妊娠者。

1.3 仪器与试剂 采用北京白洋医疗器械有限公司的 BY-600A 型离心机对血液进行离心得到血清。补体 C3、C4 检测选择德国西门子公司 ADVIA[®] 1800 全自动生化分析仪进行检测。OC、PINP、CTX 和 25-OH-VitD 采用伊莱瑞特生物科技有限公司的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(E-EL-H0960c)进行检测(规格为 98T)。

1.4 方法 研究组与对照组均于清晨空腹采集静脉血,将采得血液离心后去血清备用。补体 C3、C4 水平通过生化分析仪检测血清得到。采用 ELISA 法检测研究组与对照组血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 水平,步骤严格按试剂盒说明书进行。所有操作由本院检验科操作熟练的技师完成。

1.5 患者狼疮活动度评估 在治疗前对研究组所有患者进行 SLEDAI 积分评价^[9]。积分 0~4 分为基本无活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 分为重度活动。

1.6 统计学处理 所有资料均采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组的 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 水平比较 研究组患者的血清 OC 和 25-OH-VitD 水平明显低于对照组,血清 PINP 和 CTX 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 研究组患者的 SLEDAI 积分及研究组与对照组补体 C3、C4 比较 研究组患者的 SLEDAI 积分为(7.27±3.79)分。研究组患者血清补体 C3、C4 均显

著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组血清 OC、PINP、CTX 和 25-OH-VitD 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	OC	PINP	CTX	25-OH-VitD
对照组	35	4.24 ± 0.53	23.98 ± 8.24	4.25 ± 0.47	31.34 ± 6.68
研究组	50	3.17 ± 0.46	30.32 ± 8.53	4.93 ± 0.62	22.45 ± 5.82
t		9.911	3.420	5.476	6.520
P		0.000	0.001	0.000	0.000

2.3 研究组患者疾病活动度与血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 相关性分析 分别对研究组患者血清补体 C3、C4、SLEDAI 评分与血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 进行相关性分析。结果显示, 血清 OC 与补体 C3 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 SLEDAI 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。血清 PINP 与 SLEDAI 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。25-OH-VitD 分别与补体 C3、C4

及 SLEDAI 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组血清补体 C3、C4 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)

组别	n	补体 C3	补体 C4
对照组	35	0.92 ± 0.37	0.23 ± 0.07
研究组	50	0.56 ± 0.32	0.14 ± 0.06
t		4.785	6.352
P		0.000	0.000

表 3 研究组患者血清补体 C3、C4 及 SLEDAI 评分与血清 OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 的相关性分析

指标	补体 C3(g/L)		补体 C4(g/L)		SLEDAI 评分	
	r	P	r	P	r	P
OC	0.317	0.025 ^a	0.258	0.071	-0.324	0.022 ^a
PINP	-0.156	0.279	-0.047	0.746	0.375	0.007 ^a
CTX	-0.173	0.230	-0.193	0.179	0.093	0.521
25-OH-VitD	-0.310	0.029 ^a	-0.297	0.036 ^a	-0.352	0.012 ^a

注: ^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

骨质疏松是 SLE 患者的主要并发症, 其主要特点是骨量流失、患者易发骨折^[10]。血清 OC 是成骨细胞分化的标志之一, 能够反映成骨细胞的活性^[11]。前期有研究显示, SLE 患者在使用泼尼松等激素药物治疗时, 血清 OC 的水平发生改变, 且 OC 的水平变化时间较早^[12]。而本研究中, 所有患者在入组前均未接受任何激素和其他 SLE 相关的治疗, 但是研究组患者的血清 OC 水平明显低于对照组, 提示 SLE 患者在未使用激素时, 疾病本身已经对患者的成骨细胞分化产生了影响。

PINP 和 OC 是骨形成标志物, 在本研究中初诊 SLE 患者的 PINP 水平显著高于对照组, 这与王泽芳^[13]的研究结果相同, 说明患者在患病初期骨代谢较一般人群活跃。CTX 是骨吸收标志物, 是评价骨吸收的重要指标^[14], 本研究中, 研究组患者的 CTX 水平显著高于对照组, 说明在患者发病初期, 患者的骨吸收量高于一般人群。患者血清 PINP 和 CTX 水平的变化也提示, SLE 患者患病初期骨形成和吸收的平衡发生变化。

有研究显示, SLE 患者的 25-OH-VitD 水平与骨密度呈正相关^[15]。其原因在于 25-OH-VitD 能够调节钙磷平衡影响骨密度。DE SOUZA 等^[16]的研究显示, SLE 患者的 25-OH-VitD 水平明显低于一般人群, 而本研究结果的研究对象为初诊 SLE 患者, 且得到了相同的结论, 说明 25-OH-VitD 在 SLE 的发生、发展中起着重要作用。补体系统在体内的作用是调理和清除免疫复合物, SLE 患者体内的免疫复合物能够消耗补体, 并导致免疫复合物的清除减少^[17]。本研究中研究组患者的补体 C3、C4 水平较对照组均有明显下降, 说明补体系统在疾病初发时已经开始减少。同时, 补体 C3、C4 的下降程度与 SLE 患者的病情活动程度呈正相关^[18], 补体 C3、C4 同 SLEDAI 积分均是反映 SLE 疾病活动度的重要指标, 均能反映 SLE 患者疾病的进展程度。

本研究的相关性分析中, 血清 OC 水平与补体 C3 呈正相关, 而与 SLEDAI 评分呈负相关, 说明 SLE 患者血清 OC 水平的下降能够提示患者对于免疫复合物的清除增加, 且患者病情活动度加重。PINP 与患者 SLEDAI 积分呈正相关, 说明 PINP 水平的升高能

够提示 SLE 患者病情的加重。25-OH-VitD 分别与补体 C3、C4 及 SLEDAI 评分均呈负相关,这与 AT-TAR 等^[19]的研究结果一致,且有研究显示在患者补充 25-OH-VitD 后, SLEDAI 评分有所改善^[20],说明 25-OH-VitD 对于 SLE 患者疾病活动度的影响更为直接,是初诊 SLE 患者病情活动监测的重要指标。

4 结 论

在初诊 SLE 患者血清中, OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 和补体 C3、C4 的水平均有显著变化, OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 可作为 SLE 病情活动的监测指标。

参考文献

[1] 兰君珠. 系统性红斑狼疮伴内脏损害的临床治疗分析[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(1): 63-64.

[2] BULTINK I E. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(1): 2-8.

[3] 付俊, 黄传兵, 闫学朋, 等. 系统性红斑狼疮相关性骨质疏松的影响因素及防治[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(2): 215-218.

[4] LILLEBY V, LIEN G, FREY FRØSLIE K, et al. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum. 2005, 52(7): 2051-2059.

[5] 付俊. 健脾滋肾法对 SLE 患者骨转换标志物及血清 25(OH)D3 水平影响的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.

[6] 谢荣华, 朱平. 维生素 D 在系统性红斑狼疮中的作用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(12): 2392-2397.

[7] 李文兴, 王一丁, 石楠. 系统性红斑狼疮患者补体 C3、C4 水平变化的临床意义[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(1): 67-69.

[8] 叶任高. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 91.

[9] 白雪梅, 李辉, 李向东, 等. 百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4):

1181-1184.

[10] 严静霞, 高丽霞, 靳洪涛. 关注系统性红斑狼疮继发性骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 888-893.

[11] 付晓宁, 胡朝晖. 骨代谢生化指标对于骨质疏松症诊断与治疗的临床意义[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(9): 1003-1005.

[12] BALOW J E, AUSTIN H A 3RD. Maintenance therapy for lupus nephritis: something old, something new[J]. N Engl J Med, 2004, 350(10): 1044-1046.

[13] 王泽芳. 系统性红斑狼疮初治患者并发骨质疏松的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.

[14] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012 年版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 645-657.

[15] ALSALEEM A, ALE'ED A, ALSAGHIER A, et al. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(1): 81-84.

[16] DE SOUZA V A, BASTOS M G, FERNANDES N M, et al. Association of hypovitaminosis D with systemic lupus erythematosus and inflammation[J]. J Bras Nefrol, 2014, 36(4): 430-436.

[17] NGHIEM V T, DAVIES K R, BECK J R, et al. Economic evaluation of DNA ploidy analysis vs. liquid-based cytology for cervical screening[J]. Br J Cancer, 2015, 112(12): 1951-1957.

[18] 郭静, 杨瑞, 李向花, 等. 补体 C3、C4 及 C 反应蛋白与系统性红斑狼疮疾病活动度的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(5): 554-555.

[19] ATTAR S M, SIDDIQUI A M. Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Oman Med J, 2013, 28(1): 42-47.

[20] ALSALEEM A, ALE'ED A, ALSAGHIER A, et al. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(1): 81-84.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2020-01-22)

(上接第 1055 页)

耐药鲍曼不动杆菌主动外排泵编码基因 *adeB* 的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(2): 111-114.

[15] 吴峥嵘, 何明. 双黄连对多重耐药大肠埃希菌抗菌增敏作用及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 31-33.

[16] 王越, 张冬, 王慧敏, 等. 痰热清注射液对铜绿假单胞菌生物被膜形成的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4841-4843.

(收稿日期: 2019-09-23 修回日期: 2020-01-20)