

类风湿关节炎患者血清 25-OH-VD 和 SPP1 水平检测的临床意义*

齐进康¹, 刘佳钰², 刘 丹², 曹团平²

(1. 西安市工人疗养院检验科, 西安 710100; 2. 西安市第五医院检验科, 西安 710082)

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)病程血清中 25-羟维生素 D(25-OH-VD)、血清骨桥素(SPP1)水平与疾病病情的意义。**方法** 2016 年 1 月~2017 年 12 月在西安市第五医院住院的 RA 患者 96 例为 RA 组,健康查体者 60 例为对照组。酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 25-OH-VD 和 SPP1 水平。**结果** 对照组与 RA 组血清 25-OH-VD 水平(34.62 ± 7.27 ng/ml vs 16.22 ± 2.53 ng/ml)差异有统计学意义($t=24.65, P=0.017$),血清 SPP1 水平(33.12 ± 4.38 ng/ml vs 56.71 ± 9.60 ng/ml)差异也有统计学意义($t=19.87, P=0.014$);RA 组血清 25-OH-VD 与 SPP1 水平呈负相关($r=-0.39, P=0.034$);RA 组中病程小于 5 年与病程大于 5 年的血清 25-OH-VD 分别为 20.11 ± 2.54 ng/ml 和 12.77 ± 2.39 ng/ml,差异有统计学意义($t=38.10, P=0.001$);SPP1 水平分别为 53.27 ± 12.31 ng/ml 和 61.71 ± 8.63 ng/ml,差异有统计学意义($t=11.87, P=0.030$)。**结论** 监测 RA 患者 25-OH-VD 和 SPP1 水平变化,对提示 RA 并发骨质疏松具有重要的临床意义。关注系统治疗疾病的同时给予维生素 D 的合理补充,尤其是长病程 RA 患者非常重要。

关键词:类风湿关节炎;25-羟维生素 D;骨桥素 1;临床研究

中图分类号:R593.22;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)06-035-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.009

Study on Clinical Application of 25-Hydroxyvitamin D and Serum Osteopontin in Rheumatoid Arthritis

QI Jin-kang¹, LIU Jia-yu², LIU Dan², CAO Tuan-ping²

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Workers' Sanatorium, Xi'an 710100, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Fifth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710082, China)

Abstract: **Objective** To investigate the impact of the level of serum 25-OH-VD and osteopontin (SPP1) on the rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods** The levels of 25-OH-VD and SPP1 of 60 healthy controls and 96 patients with RA were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The average concentration of 25-OH-VD in healthy controls and RA patients was 34.62 ± 7.2 ng/ml and 16.22 ± 2.5 ng/ml respectively, and there was a significant difference between the two groups ($t=24.65, P=0.017$). The SPP1 concentration in healthy control group and RA group was 33.12 ± 4.38 ng/ml and 56.71 ± 9.60 ng/ml respectively, and there was significant difference between two groups ($t=19.87, P=0.014$). In 96 patients with RA, there were 64 patients with the course of RA less than 5 years, accounting for 66.6% of the RA group, and the mean 25-OH-VD value was 20.11 ± 2.54 ng/ml. There were 32 cases of RA patients with a course of RA more than 5 years, accounting for 33.3% in RA group, the average value of 25-OH-VD was 12.77 ± 2.5 ng/ml, and the concentration of 25-OH-VD in patients with RA course less than 5 years was significantly different from those of patients whose course was greater than 5 years ($P<0.05$). **Conclusion** There was a significant difference in the concentration of 25-OH-VD, SPP1 in RA patients with different course of RA. Clinicians should pay attention to the rational supplement of vitamin D in the process of treatment of disease, especially for patients with long course of disease. In addition, need to monitor the 25-OH-VD and SPP1 level of RA patients and be alert to the possibility of osteoporosis.

Keywords: rheumatoid arthritis; 25-hydroxy vitamin D; clinical research

类风湿关节炎(RA)是一种体内存在多种自身抗体的全身性自身免疫性疾病^[1],临床中可累及多系统损害。老年晚期 RA 患者户外运动减少,缺乏阳光照射,胃肠道钙剂吸收功能减退,同时,部分患者长期依赖激素治疗,在多重因素的影响下,导致骨质疏松的发生。文献报道 RA 并发骨质疏松的

发病率较高,并与多种因素相关^[2]。血清 25-羟维生素 D(25-OH-VD)是维生素 D 的主要活性形式,临床上 25-OH-VD 水平会引起骨质疏松的发生^[3]。血清骨桥素 1(SPP1)是一种具有多重调节骨代谢作用的分子^[4]。本研究旨在研究 RA 患者 25-OH-VD, SPP1 水平与病程及并发骨质疏松病

* 基金项目:陕西省社会发展公关项目(2017SF-245);陕西省自然科学基金(2015JM8483, 2016JM8147);陕西省中医药管理局科研项目(15-JC025, Lcms057);西安市科技计划项目[201805096YX4SF30(14)];西安市中医药科研项目(2018 年项目)。

作者简介:齐进康(1971—),男,主管检验师,主要从事生化分析,临床医学检验专业。

通讯作者:曹团平(1971—),男,本科,副主任技师,主要从事临床检验工作, E-mail:13072969053@163.com。

情的相关性,并分析其临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 分为 RA 组和对照组。RA 组为 2016 年 1 月~2017 年 12 月在西安市第五医院住院,符合 2010 年美国风湿病学会 RA 诊断标准的患者 96 例,其中男性 12 例,女性 84 例,年龄 20~50 岁,平均年龄 35.23 ± 10.41 岁,病程 6 月~20 年,病程<5 年的有 64 例,病程在 5~20 年的有 32 例。对照组 60 例来自同时期健康体检者,其中男性 5 例,女性 55 例,年龄 20~48 岁,平均年龄 35.25 ± 11.02 岁,RA 患者与健康体检者的性别、年龄等一般基本资料,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 试剂和仪器 25-羟维生素 D 检测试剂盒由英国 Immunodiagnostic Systems limited (ID-SLTD) 提供。SPP1 检测 ELISA 试剂盒购于西安壮志生物公司。RT-6100 酶标分析仪和 RT-3000 全自动洗板机由 ROYTO 雷杜公司提供。

1.3 方法 采集 RA 组和对照组血清资料,均采用空腹静脉血 3 ml 于干燥试管内,尽快分离血清 2~8℃ 保存,当天测定。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,所有检测步骤严格按照说明书操作。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 统计软件包进行统计学处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 25-OH-VD 与 SPP1 水平比较 与对照组比较,RA 组 25-OH-VD 水平(34.62 ± 7.27 ng/ml vs 16.22 ± 2.53 ng/ml)明显减低,差异有统计学意义($t = 24.65, P < 0.05$),而 RA 组 SPP1 水平(33.12 ± 4.38 ng/ml vs 56.71 ± 9.60 ng/ml)明显升高,差异有统计学意义($t = 19.87, P < 0.05$)。

2.2 25-OH-VD 与 SPP1 的相关性 RA 组 25-OH-VD 与 SPP1 具有负相关($r = -0.39, P < 0.05$),而对照组则无相关性($r = -0.11, P > 0.05$)。

2.3 RA 组 25-OH-VD 和 SPP1 不同病程平均浓度比较 RA 病程在 5~20 年患者($n = 32$) 25-OH-VD 水平明显低于病程小于 5 年患者($n = 41$) (12.77 ± 2.39 ng/ml vs 20.11 ± 2.54 ng/ml),差异有统计学意义($t = 38.10, P < 0.01$),SPP1 水平病程 5~20 年患者明显高于病程小于 5 年的患者(61.71 ± 8.63 ng/ml vs 53.27 ± 12.31 ng/ml),差异有统计学意义($t = 11.87, P < 0.05$)。

3 讨论 RA 是一种累及全身性自身免疫病,主要累及关节、骨骼肌肉等,RA 的发病病因与多种

细胞因子和因素相关,血红蛋白、基质金属蛋白酶-9 等指标与疾病的病情密切相关^[5~7],而骨质疏松发生也是 RA 的一个重要并发症,且存在多种代谢指标变化和异常。RA 患者因关节僵硬、肿痛,关节功能明显受限,老年中晚期患者受生活限制无充足的日晒,造成活性维生素 D 合成不足,又因长期服药引起胃肠道吸收功能减退,造成钙剂吸收差。维生素 D 参与人体钙磷代谢,维生素 D 的缺乏是导致骨质疏松的一个重要因素。维生素 D 不仅对人体钙磷代谢和骨质钙化有重要作用,而且通过与其特异性受体 VDR 结合,广泛作用于各靶组织器官,如肝、肾、肠、骨、骨骼肌、卵巢等。维生素 D 充足的生理量为 30~100 ng/ml,当生理量为 20~30 ng/ml 提示维生素 D 不足,当低于 20 ng/ml 提示维生素 D 缺乏。维生素 D 属于类固醇激素,近年来发现其也是一种新的神经内分泌-免疫调节激素,通过与 VD 受体结合,除调节钙磷代谢和防治骨质疏松外,还可影响多种细胞的增殖、分化,调节免疫系统。因此维生素 D 有免疫调节功能,在 RA 的发生和发展中有重要意义,维生素 D 在肝脏中通过羟基化作用转化成 25-OH-VD,然后在肾脏中转换为具有活性的 1,25-OH-VD。但是 1,25-OH-VD 在血清中半衰期较短并分解较快。目前骨质疏松的检测指标扩展以及疾病的关注度逐渐提高,有研究通过血清抗苗勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、骨代谢指标[I 型原胶原氨基端延长肽(TPINP)、 β 胶原特殊序列]与 25-OH-VD 进行比较分析,另有研究分析西安地区骨质疏松的预防疗效,均以血清 25-OH-VD 水平进行分析,均提示 25-OH-VD 是骨质疏松重要的标记指标^[8,9]。吴茜等^[10]研究 RA 患者 25(OH)D3 水平低、D-二聚体水平高,且与疾病活动性相关,可以作为判断 RA 患者疾病活动性的检测指标。而本研究通过 RA 患者 25-OH-VD 水平分析 RA 患者显著低于健康人,这与国内研究一致。提示 RA 患者存在骨质疏松的发生风险。RA 病情呈进行性加重,关节炎易反复,RA 炎症活动与骨质疏松的发生发展关系密切。RA 因骨与关节的炎症破坏反应不同,个体差异等情况,治疗的效果不同,患者长期缺乏维生素 D 是关节疼痛及症状不能及时缓解的重要影响因素。有研究发现^[7],RA 患者维生素 D 水平明显降低,当给与补充治疗后会降低疾病活动度,减轻临床症状。徐凤霞等^[11]报道的 RA 组患者血清 25-(OH)D3 水平明显低于正常人群,RA 组患者 25-(OH)D3 水平与 hs-CRP 水平存在正相关,与抗 CCP 抗体存在明显正相关,提示血清 25-(OH)D3 水平检测,对疾病的预防、评估有一定的作用。

本研究发现病程大于5年的RA患者血清25-OH-VD水平显著低于病程小于5年组和健康体检者。分析RA患者25-OH-VD降低的原因主要包括:①患者长期应用糖皮质激素可导致维生素D代谢障碍,停用激素后又没有很好的恢复,更容易导致骨质疏松;②患者关节炎、全身僵硬户外运动受限,减少了25-OH-VD的合成;③患者的胃肠道受损使25-OH-VD的吸收减少,活动期RA患者DAS28评分与25-OH-VD水平呈负相关^[12,13];④维生素D参与免疫炎症反应,系统性炎症反应使25-OH-VD的消耗增加^[14,15];⑤维生素D对RA疾病炎症本身有抑制疾病活动的作用。

研究表明,成骨细胞、破骨细胞可在SPP1的调控下导致骨代谢改变,SPP1浓度在绝经后妇女骨质疏松患者中明显升高^[16],张斌等^[17]研究发现,SPP1在RA继发骨质疏松(OP)中明显升高,提示RA并发骨质疏松中,SPP1、TNF- α 作为骨代谢指标和炎症指标,可能参与了RA并发OP的发生。本文研究发现,SPP1在RA患者血清中水平明显升高,与25-OH-VD水平具有负相关,提示RA中SPP1升高存在骨代谢异常的情况。本研究发现正常对照组的25-OH-VD与SPP1无显著相关性。而RA组25-OH-VD与SPP1具有明显的负相关,并随着RA的病程延长SPP1也有所升高,分析原因可能为25-OH-VD代谢减少后,造成骨质疏松进程的启动,而SPP1对成骨细胞、破骨细胞均有调控作用,在骨重吸收的过程中SPP1被动升高发挥调控作用,并随着病程的延长,SPP1水平表达逐步升高,SPP1水平升高的调控作用不能改变骨质疏松的最终状态,但其中的具体机制尚不详^[18]。

总之,维生素D缺乏在RA患者中普遍存在,RA并发骨质疏松治疗在临床中非常常见和重要,维生素D的缺乏可增强RA自身免疫炎症反应^[19],检测血清25-OH-VD水平状态或可作为RA病情状态的一个重要临床指标。另外,RA中SPP1水平升高,提示RA中存在骨代谢异常的发生,SPP1对RA骨代谢状态异常具有一定临床意义,临床医生应在系统治疗疾病的同时,重视维生素D的合理补充,密切关注RA中骨代谢异常状态,尤其是对病程较长的患者更应注意,以免病情反复,影响治疗效果。

参考文献:

- [1] 刘丹,张杰,陈庆平,等.类风湿关节炎自身免疫抗体谱的临床应用和研究进展[J].中国地方病防治杂志,2015,30(2):102-103.
Liu D, Zhang J, Chen QP, et al. Clinical application and research progress of autoimmune antibody spectrum in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of
- Control of Endemic Disease Control, 2015, 30(2): 102-103.
- [2] 胡晶,高克明,周琼竦,等.早期类风湿关节炎骨质疏松发生情况研究[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(3):351-357.
Hu J, Gao KM, Zhou QS, et al. Study of osteoporosis related factors in the early rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22(3): 351-357.
- [3] Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements[J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2007, 22(11): 1668-1671.
- [4] 董玉梅.系统性红斑狼疮的诊断标准及治疗研究进展[J].临床医药文献杂志(电子版),2017,4(44):8711-8712.
Dong YM. Progress in diagnostic criteria and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Clinical Medical Literature(Electronic Edition), 2017, 4(44): 8711-8712.
- [5] 张微,张润清,于磊.类风湿关节炎并发贫血女性患者血清铁蛋白检测的临床价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(2):118-120,124.
Zhang W, Zhang RQ, Yu L. Clinical value of serum ferritin detection in patients with rheumatoid arthritis complicated with anemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 118-120, 124.
- [6] 夏华军,张颖.红细胞分布宽度与类风湿关节炎疾病程度的关系研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(1):151-153.
Xia HJ, Zhang Y. Relationship between red blood cell distribution width and severity of Rheumatoid Arthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 151-153.
- [7] 欧水连,潘志锋,徐灼均,等.基质金属蛋白酶-9在类风湿性关节炎中的诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):81-83.
Ou SL, Pan ZF, Xu ZJ, et al. Assessing the role of matrix metalloproteinase-9 in rheumatoid arthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 81-83.
- [8] 闫玉珠,赵和平,王冀邯,等.骨质疏松患者抗苗勒管激素与骨标志物和雌激素的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2017,32(5):78-82.
Yan YZ, Zhao HP, Wang JH, et al. AMH in osteoporosis correlation with bone biochemical markers and estrogen[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 78-82.
- [9] 周萍,郭璇,武倩,等.西安地区更年期女性骨代谢指标预测骨质疏松效果评估[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):149-152.
Zhou P, Guo X, Wu Q, et al. Evaluation of boned metabolism quota in the prediction of osteoporosis of climacteric female in Xi'an area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 149-152.
- [10] 吴茜,孙英焕,刘芳,等.25-羟维生素D3、D-二聚体与类风湿性关节炎疾病活动的 (下转42页)

- 相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 825-828.
- Wu Q, Sun YH, Liu F, et al. Association study between 25-(OH) vitamin D3, D-dimer and rheumatoid arthritis disease activity[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2017, 21(5): 825-828.
- [11] 徐凤霞, 陈飒利, 胡小霞, 等. 25 羟基维生素 D3 水平与类风湿关节炎的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(20): 2989-2990.
- Xu FX, Chen SL, Hu XX, et al. Analysis on correlation between 25(OH)D3 levels with rheumatoid arthritis[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2017, 14(20): 2989-2990.
- [12] 徐哲, 张尧, 宋亚, 等. 维生素 D 对骨关节炎作用的进展[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(2): 239-244.
- Xu Z, Zhang Y, Song Y, et al. Progress in effects of vitamin D on osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Joint Surgery(Electronic Edition), 2018, 12(2): 239-244.
- [13] 欧阳钢, 唐曦, 葛伟. 维生素 D 对骨质疏松相关性因素—肠钙吸收影响的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(7): 1707-1709.
- Ouyang G, Tang X, Ge W. Research progress on the influence of vitamin D on intestinal calcium absorption, a related factor of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(7): 1707-1709.
- [14] 高慧, 王向托, 杨立志. 维生素 D 与慢性肾脏疾病[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(07): 1710-1712.
- Gao H, Wang XT, Yang LZ. Vitamin D and chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(07): 1710-1712.
- [15] 杨朝菊, 高伟, 霍丽静, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 25 羟基维生素 D3 水平与 γ 干扰素及白细胞介素 6 水平呈负相关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1109-1111.
- Yang CJ, Gao W, Huo LJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus are negatively correlated with interferon-gamma and interleukin-6 levels[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2016, 32(8): 1109-1111.
- [16] 茅文斌, 邵增务. 骨桥蛋白与骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(3): 204-207.
- Mao WB, Shao ZW. Research development of osteopontin and osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13(3): 204-207.
- [17] 张斌, 刘丹, 杨浩杰, 等. 血清骨桥素、TNF- α 水平与类风湿关节炎继发骨质疏松的相关性分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(7): 816, 820.
- Zhang B, Liu D, Yang HJ, et al. Correlation analysis between serum osteopontin and TNF- α levels and osteoporosis secondary to rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Control of Endemic Disease, 2016, 31(7): 816, 820.
- [18] 陈思敏, 邓伟民, 魏秋实, 等. 骨桥蛋白与骨质疏松症相关性研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2014, 32(4): 373-375.
- Chen SM, Deng WM, Wei QS, et al. Research development of osteopontin and osteoporosis[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2014, 32(4): 373-375.
- [19] 关欣, 王秀茹, 王宽婷, 等. 类风湿关节炎患者骨质疏松症患病及治疗现状[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(1): 22-26.
- Guan X, Wang XR, Wang KT, et al. Investigation about prevalence and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2016, 9(1): 22-26.