

脊柱关节炎患者血清中 25-(OH)D₃, t-PINP, b-CTx 水平表达及临床相关性研究

刘小莉, 张红梅, 张 静, 邹 明 (四川省骨科医院检验科, 成都 610041)

摘要: 目的 探讨脊柱关节炎 (SpA) 患者血清中 25 羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃]、总 I 型前胶原氨基端肽 (t-PINP) 和 I 型胶原 C 端肽 (β-CTx) 的水平及与疾病活动度的相关性、中西医结合治疗前后水平变化。方法 选择 2018 年 6 月~2019 年 6 月在四川省骨科医院就诊且初次诊断为 SpA 患者 120 例作为病例组, 其中包括强直性脊柱炎 (AS) 患者 60 例、放射学阴性脊柱关节炎 (nr-ax SpA) 患者 30 例和外周型 SpA 患者 30 例, 同时选择 40 例健康体检者作为对照组, 检测血清中 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β-CTx 的水平。根据 Bath 强直性脊柱炎活动性指数 (BASDAI) 评分将 SpA 患者分为疾病活动组 (BASDAI>4.0) 及非活动组 (BASDAI ≤ 4.0), 比较病例组与对照组、SpA 患者疾病活动组与非活动组 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β-CTx 水平的差异, 及随访 40 例 SpA 患者治疗前后水平的变化。结果 SpA 患者 25-(OH)D₃ 水平低于对照组, t-PINP 和 β-CTx 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=7.520, 4.118, 4.128$, 均 $P<0.05$), 而 AS, nr-ax SpA, 外周型 SpA 患者之间三个指标的差异无统计学意义 ($F=0.070\sim 0.236$, 均 $P>0.05$)。在 AS, nr-ax SpA 和外周型 SpA 中, 疾病活动组 t-PINP, β-CTx 高于非活动组, 25-(OH)D₃ 水平只有 AS 组降低 ($P<0.05$), 且 t-PINP, β-CTx 水平与 BASDAI 评分呈正相关。随访 40 例 SpA 患者接受中西医结合治疗 3 个月后 25-(OH)D₃ 水平升高, t-PINP, β-CTx 水平降低 ($P<0.05$)。结论 SpA 患者外周血中存在 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β-CTx 水平的异常表达, 在疾病活动期表现得更加明显。检测 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β-CTx 水平对 SpA 患者疾病活动性及病情监测具有一定的价值。

关键词: 脊柱关节炎; 25 羟维生素 D₃; 总 I 型前胶原氨基端肽; I 型胶原 C 端肽

中图分类号: R681.5; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-026-05

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2020.03.006

Expression of 25-(OH)D₃, t-PINP, B-CTx in Serum of Patients with Spinal Arthritis and Its Clinical Correlation

LIU Xiao-li, ZHANG Hong-mei, ZHANG Jing, ZOU Ming

(Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To study the expression of 25 hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃], total procollagen type 1 amino-terminal peptide (t-PINP), C-telopeptides of type 1 collagen (β-CTx) in serum of patients with spinal arthritis (SpA), their correlation with disease activity, and the changes before and after treatment. **Methods** From June 2018 to June 2019, 120 patients with SpA were selected as a case group, including 60 patients with ankylosing spondylitis (AS), 30 patients with radio-negative spinal arthritis (nr-ax SpA) and 30 patients with peripheral SpA. At the same time, 40 healthy subjects were selected as the control group. The levels of 25-(OH)D₃, t-PINP and β-CTx in serum of the control group and the case group were detected. According to the BASDAI score, SpA patients were divided into disease activity group and inactive group, and the difference of those three markers between the control group and the case group, the SpA patient disease activity group and the inactive group, and the 40 patients with SpA before and after treatment were observed. **Results** The level of 25-(OH)D₃ in SpA patients was significantly lower than that in the control group, while the levels of t-PINP and β-CTx were significantly increased ($t=7.520, 4.118, 4.128$, all $P<0.05$). However, there was no significant difference between AS, nr-ax SpA and peripheral SpA patients ($F=0.070\sim 0.236$, all $P>0.05$). In SpA patients, the level of 25-(OH)D₃ in the disease activity group was significantly lower than that in the non-disease activity group, and the levels of t-PINP and β-CTx were significantly increased ($P<0.05$). The levels of t-PINP and β-CTx were positively correlated with BASDAI score. The level of 25-(OH)D₃ was significantly increased in SpA patients who were treated 3 months, and the levels of t-PINP and β-CTx were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal expression of 25-(OH)D₃, t-PINP and β-CTx levels in SpA patients, which is more obvious in the active phase of the disease. Detection of 25-(OH)D₃, t-PINP

and β -CTx levels plays an important role in the monitoring of disease activity and condition in patients with spinal arthritis.

Keywords: spinal arthritis; 5 hydroxyvitamin D₃; total procollagen type 1 amino-terminal peptide; C-telopeptides of type 1 collagen

脊柱关节炎 (spondyloarthritis, SpA) 是一组以脊柱、外周关节及关节周围组织的慢性进展性炎症为主要临床表现的全身性疾病, 包括强直性脊柱炎 (AS)、银屑病关节炎 (PsA)、反应性关节炎 (ReA)、炎性肠病性关节炎 (IBDA) 以及未分化脊柱关节病 (uSpA) 等^[1]。SpA 多发生于 40 岁以下的青壮年男性, 临床表现复杂, 起病隐匿, 呈慢性进行性破坏, 晚期病情无法逆转, 发病率及致残率高^[2]。骨质疏松及骨量减少是 SpA 患者常见的并发症之一, SpA 导致骨量发生变化的发病机制尚不明确, 可能与体内炎症、遗传基因有关^[3]。已有研究证实维生素 D 能通过抑制过度活跃的炎症反应参与 AS 患者免疫调节, 维生素 D 缺乏与 AS 的疾病活动度及骨质疏松相关^[4-5]。25 羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃] 在人体中较稳定, 是维生素 D 在血液循环中的主要形式, 是评价维生素营养和功能状态的最好指标, 临床上常用 25-(OH)D₃ 的水平来判定是否存在维生素 D 缺乏^[6]。总 I 型前胶原氨基端肽 (t-PINP) 和 I 型胶原 C 端肽 (β -CTx) 作为骨转换标志物在骨质疏松诊治得到广泛应用^[7]。有研究表明 AS 患者存在骨密度和骨代谢的异常^[8], 但目前国内外对于 SpA 患者骨代谢的研究较少。国际脊柱关节评价协会 (ASAS) 将 SpA 分为 AS、放射学阴性脊柱关节炎 (nr-ax SpA) 和外周型 SpA^[9-11], 本研究通过检测不同疾病活动性 AS, nr-ax SpA 和外周型 SpA 患者外周血 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β -CTx 的表达, 与疾病活动度的相关性及中西医结合治疗前后水平变化来了解脊柱关节炎患者的骨代谢情况。

1 材料和方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 6 月~2019 年 6 月在四川省骨科医院就诊且首次诊断为 SpA 患者 120 例, 其中 AS 患者 60 例, 男性 50 例, 女性 10 例, 平均年龄 29.55 ± 8.064 岁; nr-ax SpA 患者 30 例, 男性 12 例, 女性 18 例, 平均年龄 33.57 ± 10.69 岁; 外周型 SpA 患者 30 例, 男性 19 例, 女性 11 例, 平均年龄 29.37 ± 8.7 岁。另收集同期健康体检者 40 例为对照组, 男性 25 例, 女性 15 例, 平均年龄 30.45 ± 10.56 岁。由于 25-(OH)D₃ 水平在绝经后妇女显著低于绝经前^[7], 因此本研究纳入病例年龄均小于 50 岁。采用巴斯强直性脊柱炎疾病

活动度评分 (BASDAI) 用于评价疾病的活动度, BASDAI>4.0 为活动期, BASDAI \leq 4.0 为非活动期^[12]。随访 40 例接受风湿病科中西医结合治疗的脊柱关节炎患者, 包括 AS 患者 28 例, nr-ax SpA 患者 7 例, 外周型 SpA 患者 5 例, 在首次诊断及治疗后的第 3 个月分别采集静脉血。所有病例均符合 2009 年和 2011 年 ASAS 分别推出了中轴型 SpA(axSpA) 分类标准^[9] 和外周型 SpA 的分类标准^[10]。其中 AS 符合 1984 年修订的纽约标准^[13]。排除心脑血管疾病、肝肾疾病、甲状腺及甲状旁腺疾病、性腺功能减退症、糖尿病等内分泌疾病, 并发有痛风、类风湿关节炎等其他风湿免疫病的患者, 并除外应用糖皮质激素、钙剂、双磷酸盐等影响骨代谢的药物。

1.2 仪器与试剂 采集研究对象空腹静脉血, 室温静置 2h 后 3 500r/min 离心 10 min, 取血清于 -80°C 冰箱冻存待检。使用 ROCHE cobas e 601 电化学发光仪检测 25-(OH)D₃, t-PINP, β -CTx 的水平。

1.3 方法 BASDAI 评分用于评价疾病的活动度, BASDAI>4.0 为活动期, BASDAI \leq 4.0 为非活动期。比较患者组和对照组, SpA 患者疾病活动组与非活动组 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β -CTx 水平, 分析 25-(OH)D₃, t-PINP, β -CTx 水平与 BASDAI 评分相关性, 及 SpA 患者治疗前后 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β -CTx 水平变化。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 多组数据间的比较用方差分析, 多组数据间的两两比较用 SNK 法; 非正态分布资料采用非参数检验, 多组数据间的比较用 Kruskal-Wallis 检验, 多组数据间的两两比较用 Steel-Dwass 检验; Spearman 相关进行相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SpA 患者与对照组 25-(OH)D₃, t-PINP, β -CTx 水平的比较 见表 1。SpA 患者 25-(OH)D₃ 水平低于对照组, t-PINP, β -CTx 水平升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 AS, nr-ax SpA, 外周型 SpA 患者间 25-(OH)D₃, t-PINP, β -CTx 水平的比较 见表 2。AS,

nr-ax SpA 和外周型 SpA 患者之间 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β-CTx 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 SpA 患者组与对照组 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

项目	SpA 组 (n=120)	对照组 (n=40)	t 值	P 值
25-(OH)D ₃	18.74 ± 6.143	27.46 ± 6.955	7.520	<0.0001
t-PINP	75.28 ± 49.18	42.64 ± 16.07	4.118	<0.0001
β-CTx	0.627 ± 0.241	0.468 ± 0.056	4.128	<0.0001

表 2 AS, nr-ax Sp, 外周型 SpA 患者间 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

项目	AS 组 (n=60)	nr-ax SpA (n=30)	外周型 SpA (n=30)	F 值	P 值
25-(OH)D ₃	18.96 ± 5.874	18.77 ± 6.047	18.27 ± 6.909	0.126	0.881
t-PINP	76.36 ± 42.71	70.08 ± 45.73	78.32 ± 63.90	0.236	0.789
β-CTx	0.629 ± 0.235	0.613 ± 0.251	0.636 ± 0.251	0.070	0.933

2.3 AS, nr-ax SpA、外周型 SpA 患者疾病活动期与非活动期 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 水平的比较 见表 3。根据 BASDAI>4 或 ≤ 4 将 AS, nr-ax SpA, 外周型 SpA 患者分为疾病活动组和非活动组, AS 患者疾病活动组 25-(OH)D₃ 水平低于非活动组, nr-ax SpA, 外周型 SpA 患者两组间 25-(OH)D₃ 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。三组 t-PINP, β-CTx 水平疾病活动组较高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 AS, nr-ax SpA, 外周型 SpA 患者疾病活动期与非活动期 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	AS 组		nr-ax SpA 组		外周型 SpA 组	
	活动组 (n=28)	非活动组 (n=32)	活动组 (n=14)	非活动组 (n=16)	活动组 (n=12)	非活动组 (n=18)
25-(OH)D ₃	17.40 ± 5.30	20.75 ± 6.076*	18.49 ± 6.713	19.08 ± 5.421	17.21 ± 6.702	19.86 ± 7.20
t-PINP	105.9 ± 44.6	50.53 ± 16.22*	98.34 ± 53.18	45.36 ± 13.93*	129.9 ± 75.13	43.92 ± 13.39*
β-CTx	0.708 ± 0.257	0.577 ± 0.198*	0.732 ± 0.279	0.509 ± 0.173*	0.749 ± 0.214	0.561 ± 0.251*

注: * $P<0.05$, 活动期与非活动期比较差异有统计学意义。

2.4 SpA 患者 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 之间 t-PINP, β-CTx 与 BASDAI 呈正相关。及与疾病活动度评分 BASDAI 的相关性 见表 4。

表 4 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 及疾病活动度指标之间的相关性

项目	25-(OH)D ₃ (ng/ml)		t-PINP(ng/ml)		β-CTx(ng/ml)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
25-(OH)D ₃ (ng/ml)	—	—	0.139	0.130	-0.006	0.947
t-PINP(ng/ml)	0.139	0.130	—	—	0.335	0.0002
β-CTx(ng/ml)	-0.006	0.947	0.335	0.0002	—	—
BASDAI	0.158	0.086	0.8576	<0.0001	0.388	<0.0001

2.5 SpA 患者中西医结合治疗前后 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 水平的变化 见表 5。随访 40 例接受风湿病科中西医结合治疗的脊柱关节炎患者, 包括 AS 患者 28 例, nr-ax SpA 患者 7 例, 外周型 SpA 患者 5 例, 在首次诊断及治疗后的第 3 个月分

别采集血液, 检测 25-(OH)D₃, t-PINP 和 β-CTx 水平。研究发现治疗后 25-(OH)D₃ 水平显著升高, t-PINP, β-CTx 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 5 SpA 患者治疗前后 25-(OH)D₃, t-PINP, β-CTx 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
25-(OH)D ₃ (ng/ml)	17.60 ± 6.622	20.71 ± 6.533	2.115	0.038
t-PINP(ng/ml)	80.10 ± 66.49	52.98 ± 32.63	2.316	0.023
β-CTx(ng/ml)	0.705 ± 0.236	0.403 ± 0.206	6.117	<0.0001

3 讨论

脊柱关节炎一般起病隐匿, 疾病进程缓慢, 病程较长, 临床上主要表现为炎性背痛、以下肢关节为主要表现的非对称性关节炎、附着点炎及关节外表现^[14-15]。骨质疏松症是脊柱关节炎常见的并发症之一, 其中男性患病率较高。近年来关于强直性脊柱炎骨代谢异常的报道日益增多, 强直性脊柱炎作为脊柱关节炎的一个特例, 是否 SpA 也存在骨代谢的异常。

维生素 D 是一种类固醇激素, 在调节钙磷代谢中发挥重要作用。近年来越来越多的研究发现, 维生素 D 还参与了自身免疫性疾病、心血管疾病、感染、肿瘤、糖尿病等疾病的发生^[16-17]。25-(OH)D₃ 是维生素 D 在体内的主要储存形式, 临床上常用 25-(OH)D₃ 的水平来判定是否存在维生素 D 缺乏^[6]。目前国内外关于 SpA 和维生素 D 的相关性研究不多, 大部分研究表明 SpA 患者维生素 D 水平低于对照组^[18-19], 这与本研究相符。但很少有比较 AS, nr-ax SpA 和外周型 SpA 之间维生素 D 水平, 本研究发现三组之间 25-(OH)D₃ 水平没有显著性差异。CAI 等^[20] 人经 meta 分析发现 25-(OH)D₃ 和 AS 疾病活动度、炎症指标呈负相关。本研究发现 AS 患者疾病活动组 25-(OH)D₃ 水平显著降低, 而 nr-ax SpA 和外周型 SpA 患者疾病活动组 25-(OH)D₃ 水平比非活动组低, 但差异无统计学意义, 且 25-(OH)D₃ 水平与其他指标及疾病活动组指标之间无显著相关性。可能与本研究选择的病例病程较短有关。由于随着病程的延长, SpA 患者的骨代谢异常发生率增高, 25-(OH)D₃ 水平降低的更明显^[21]。

骨转换标志物 (BTMs) 是指反映骨骼细胞活性与骨基质代谢水平的生化产物, 包括骨形成和骨吸收标志物两类, 分别代表成骨细胞活性及骨形成状态和破骨细胞活性及骨吸收水平, 目前国际上多推荐 t-PINP, β -CTx 作为骨形成和骨吸收的首要标志物^[7]。本研究比较 SpA 患者与健康对照组发现, SpA 患者外周血 t-PINP, β -CTx 水平显著升高。将 SpA 患者按 ASAS 分类标准分为 AS, nr-ax SpA 和外周型 SpA, 但这三组之间 t-PINP, β -CTx 水平没有显著性差异, 但均高于对照组。这表明 SpA 同时存在骨形成和骨吸收的增加, SpA 相关性骨质疏松呈高转换型, 不管是中轴型 SpA 患者还是外周型 SpA 患者均有骨代谢异常^[22]。此外, 我们研究患者的疾病活动组与非活动组及骨转化指标间与疾病活动度的相关性发现, SpA 患者疾病活动组 t-PINP, β -CTx 水平显著高于非活动组, 且 t-PINP, β -CTx 水平与 BASDAI 呈正相关, 提示脊柱关节炎的炎症活动在 SpA 相关性骨质疏松中发挥重要作用

用^[23]。

随访 40 例 SpA 患者中西医结合治疗 3 个月后发现, 25-(OH)D₃ 水平显著升高, t-PINP, β -CTx 水平显著降低。目前关于 SpA 患者治疗效果监测指标的研究较少, 大部分研究主要在 AS 患者, 有研究表明, AS 患者接受不同治疗方案及治疗前后 25-(OH)D₃, t-PINP, β -CTx, BASDAI 等指标均有显著性变化^[24-25], 与本研究相符。说明 25-(OH)D₃, t-PINP, β -CTx 有望用于 SpA 患者治疗效果的监测, 这还需要进一步深入的研究。

参考文献:

- [1] 咎春芳. 血清阴性脊柱关节病三例病例报告及文献回顾 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
ZAN Chunfang. Seronegative spondyloarthritis in three case reports and literature review [D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [2] MALAVIYA A N, AGRAWAL N, PATIL N S. Clinical characteristics of peripheral spondyloarthritis without psoriasis, inflammatory enteropathy or preceding infection, from a single rheumatology clinic in northern India [J]. *Clinical Rheumatology*, 2017, 36(11):2613-2618.
- [3] 吴佳丽, 吴斌, 李延萍. 未分化关节炎的研究概况 [J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(6):66-70.
WU Jiali, WU Bin, LI Yanping. Research overview of undifferentiated arthritis [J]. *Rheumatism and Arthritis*, 2017, 6(6):66-70.
- [4] VAN DER WEIJDEN M A C, DENDEREN J C, LEMS W F, et al. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies [J]. *Clinical Rheumatology*, 2011, 30(4):497-503.
- [5] ULU M A, ÇEVIK R, DILEK B. Comparison of PA spine, lateral spine, and femoral BMD measurements to determine bone loss in ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatology International*, 2013, 33(7):1705-1711.
- [6] THACHER T D, CLARKE B L. Vitamin D insufficiency [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2011, 86(1):50-60.
- [7] 陈德才, 廖二元, 徐苓, 等. 骨代谢生化标志物临床应用指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4):283-293.
CHEN Decai, LIAO Eryuan, XU Ling, et al. Guidelines for clinical application of biochemical markers of bone metabolism [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2015, 8(4):283-293.
- [8] 康荣彬, 吴星, 吴立忠, 等. 强直性脊柱炎患者骨代谢生化指标与 BMP-2、RUNX-2 基因表达的相关性研究 [J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(4):35-38.
KANG Rongbin, WU Xing, WU Lizhong, et al. Correlation between bone metabolism and BMP-2 and RUNX-2 gene expression in patients with Ankylosing Spondylitis [J]. *Fujian Medical Journal*, 2018,

- 40(4):35-38.
- [9] RUDWALEIT M, VDN DE H D, LANDEWÉ R, et al. The development of assessment of spondylo arthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009, 68(6):777-783.
- [10] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, et al. The Assessment of spondylo arthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70(1):25-31.
- [11] 姬亚茹. 中轴型脊柱关节炎患者疼痛特征及其与疾病活动度和功能状况的关系 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- JI Yaru. Pain features and their relationships with disease activity and functional status in axial spondyloarthritis patients[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2017.
- [12] 雷玲彦, 郭惠芳. 脊柱关节炎规范化诊治进展 [J]. *临床荟萃*, 2019, 34(4):299-305.
- LEI Lingyan, GUO Huifang. Progress in standardized diagnosis and treatment of spondyloarthritis [J]. *Clinical Focus*, 2019, 34(4):299-305.
- [13] 王森, 高硕, 徐学静, 等. 强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞中 Toll 样受体表达及功能的研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(2):60-62, 67.
- WANG Sen, GAO Shuo, XU Xuejing, et al. Expression profiles and function of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells of ankylosing spondylitis patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(2):60-62, 67.
- [14] 朱黎敏. 血清过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 水平在脊柱关节炎中的临床意义 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- ZHU Limin. Clinical study of serum peroxisome proliferator-activated receptor γ levels in patients with spondyloarthritis [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2017.
- [15] 邓小虎, 黄烽. 关注脊柱关节炎的关节外表现 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(11):910-913.
- DENG Xiaohu, HUANG Feng. Focus on extra-articular manifestations of spinal arthritis [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2011, 50(11):910-913.
- [16] AFZAL, S, BRONDUM-JACOBSEN, P, BOJESSEN S E, et al. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts[J]. *BMJ*, 2014, 349:g6330.
- [17] 刘玥, 唐鹏, 侯辰, 等. 脑微出血患者血浆 1,25-(OH)₂D₃sLRP1 水平与头颅 SWI 影像学特征的相关性 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):19-22.
- LIU Yue, TANG Peng, HOU Chen, et al. Study on the relationship between 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, soluble low density lipoprotein receptor related protein 1 and the SWI imaging features of cerebral microbleeds[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):19-22.
- [18] 陈祥芳. 脊柱关节炎维生素 D 缺乏与亚临床骨软化症 [D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- CHEN Xiangfang. The prevalence of Vitamin D Deficiency and Sub-Clinical Osteomalacia in Spondyloarthritis [D]. Fuzhou: Fujian University of Medicine, 2015.
- [19] 谢建丽, 陈海英, 魏平, 等. 活性维生素 D 对骨量减少的强直性脊柱炎患者骨代谢指标及病情的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(3):324-327, 344.
- XIE Jianli, CHEN Haiying, WEI Ping, et al. The effect of active vitamin D on bone metabolism and disease activity in ankylosing spondylitis patients with low bone mineral density [J]. *Chin J Osteoporos*, 2018, 24(3):324-327, 344.
- [20] CAI Guoqi, WANG Li, FAN Dazhi, et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 438:316-322.
- [21] 杨怡, 杜娟, 郭嘉隆. 中轴型与外周型脊柱关节炎合并骨质疏松的临床研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(4):653-654.
- YANG Yi, DU Juan, GUO Jialong. The clinical study of axial and peripheral spondyloarthritis with osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnostics*, 2016, 20(4):653-654.
- [22] ARENDS S, SPOORENBERG A, BRUYN G A W, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis[J]. *Osteoporosis International*, 2011, 22(5):1431-1439.
- [23] BAŞKAN B M, DOĞAN Y P, SIVAS F, et al. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis.[J]. *Rheumatology International*, 2010, 30(3):375-381.
- [24] 赵浩, 王丹, 符德玉. 补肾强督方对强直性脊柱炎骨代谢的调节作用 [J]. *河南中医*, 2017, 37(4):643-645.
- ZHAO Hao, WANG Dan, FU Deyu. Regulating effect of Bushen Qiangdu decoction on bone metabolism of Ankylosing Spondylitis [J]. *Henan Traditional Chinese Medicine*, 2017, 37(4): 643-645.
- [25] 冯宗贤, 李杰, 郑晓玲, 等. 健脾活血补肾汤对强直性脊柱炎伴骨质疏松患者骨代谢及血清 SPARC 表达的影响 [J]. *新中医*, 2019, 51(2):159-162.
- FENG Zongxian, LI Jie, ZHENG Xiaoling, et al. Jianpi Huoxue Bushen Tang has effect on bone metabolism and SPARC expression of serum in patients with ankylosing spondylitis complicated with osteoporosis[J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2019, 51(2):159-162.

收稿日期: 2020-03-12

修回日期: 2020-03-24