SLE、RA 患者血清骨钙素水平

余达林 崔 舜 余立凯

摘要 目的 骨钙素是骨形成的指标之一,为了解风湿性疾病患者骨代谢状况,我们对系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)两种自身免疫性疾病的血清骨钙素进行了测定。方法 用放射免疫分析(RIA)法测定了40例SLE、48例RA患者及30例正常对照者的血清骨钙素水平。结果 未经糖皮质激素治疗的SLE患者血清骨钙素水平($3.499 \pm 1.793 \mu\text{g/L}$)及服用糖皮质激素的SLE患者血清骨钙素水平($3.046 \pm 1.035 \mu\text{g/L}$)较正常对照组($5.13 \pm 1.96 \mu\text{g/L}$)明显下降($P < 0.05$, $P < 0.05$)。只有局部关节症状而未用糖皮质激素的RA患者血清骨钙素水平($5.319 \pm 1.89 \mu\text{g/L}$)与正常对照组比较无显著性差异($P > 0.1$),伴有全身症状及服用糖皮质激素的RA患者血清骨钙素水平较只有局部症状而未用糖皮质激素者下降($5.319 \pm 1.89 \mu\text{g/L}$ vs 3.362 ± 1.013 , $P < 0.05$)。结论 SLE患者存在骨形成障碍,骨转换率下降;伴有全身症状(如发热等)及服用糖皮质激素的RA患者血清骨钙素水平下降。

关键词 系统性红斑狼疮 类风湿性关节炎 骨代谢 骨钙素

Serum osteocalcin level in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis

Yu Dalin, Cui Shun, and Yu Likai.

Union Hospital of Tongji Medical University, Wuhan 430022, China

Abstract Objective To understand the bone metabolism of rheumatism, we determined the serum osteocalcin level of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Forth patients with SLE, 48 patients with RA and 30 matched normal controls were studied. The serum osteocalcin level was measured by RIA. **Results** The serum osteocalcin level of SLE patients on glucocorticoid therapy or not ($3.499 \pm 1.793 \mu\text{g/L}$, $3.046 \pm 1.035 \mu\text{g/L}$, respectively) were significantly lower than that of the normal subjects ($P < 0.05$, respectively). There was no significant difference between the RA patients with topical joint syndrome who did not receive glucocorticoid therapy ($5.319 \pm 1.89 \mu\text{g/L}$) and the controls ($P > 0.05$), but the serum osteocalcin level of the RA patients who had extraarticular syndrome or received glucocorticoids were lower than that of patients who had only topical joint syndrome and did not receive glucocorticoids ($P < 0.05$). **Conclusion** Abnormal bone formation and decreased bone turnover exist in SLE. The serum osteocalcin level declines in RA patients with general syndrome and/or treated with glucocorticoids.

Key words Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis Bone metabolism Osteocalcin

SLE、RA 为原因不明的慢性免疫性炎症性疾病,疾病本身如炎性介质作用、活动障碍、

内分泌紊乱等及风湿病治疗药物(如糖皮质激素、免疫抑制剂等)均可影响患者骨代谢。如SLE患者可出现全身性骨质疏松;RA患者可出现局部或全身骨质疏松。骨代谢异常对风湿病患者的生活质量及疾病控制有一定影响。骨钙素是成骨细胞活性及分化的指标之一,为了

解风湿性疾病患者骨代谢状况,我们对 SLE、RA 的血清骨钙素水平进行了测定。

1 材料和方法

1.1 检测对象:所有病例均为我科住院病人,其中 SLE 40 例、RA 48 例。所有患者均经临床和实验室检查确诊,诊断符合美国风湿病学会 1984 年修订的各疾病诊断标准。SLE 患者女性 38 名,男性 2 名,年龄 16~47 岁(33.35 ± 8.64 岁),病程 4 月~8 年(1.74 ± 2.23 年),糖皮质激素服用量 30~60 mg/天/人(平均 45.6 mg/天),有 16 例患者检查时未服用过糖皮质激素;RA 患者女性 41 名,男性 7 名,年龄 12~70 岁(44.47 ± 17.36 岁),病程 3 月~17 年(5.39 ± 5.02 年),有 13 例患者正服用 5~15 mg/天(平均 8.5 mg/天)糖皮质激素。

1.2 测定方法:所有检测对象均于清晨空腹经肘静脉采血,分离血清后置于液氮保存。血清骨钙素放免测定试剂盒由邦定泰克生物技术有限公司提供。测定结果均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

1.3 统计方法: t 检验

2 结果

各组患者血清骨钙素水平分别为:未经糖皮质激素治疗的 SLE 患者血清骨钙素水平($3.499 \pm 1.793 \mu\text{g/L}$)及服用糖皮质激素的 SLE 患者血清骨钙素水平($3.046 \pm 1.035 \mu\text{g/L}$)较正常对照组($5.130 \pm 1.960 \mu\text{g/L}$)明显下降(P 均小于 0.05);只有局部症状而未用糖皮质激素的 RA 患者血清骨钙素水平($5.319 \pm 1.890 \mu\text{g/L}$),与正常对照组比较无显著性差异($P > 0.1$),伴有全身症状及服用糖皮质激素的 RA 患者血清骨钙素水平较只有局部症状而未用激素者下降($3.362 \pm 1.013 \mu\text{g/L}$ vs $5.319 \pm 1.89 \mu\text{g/L}$; $P < 0.05$)。

3 讨论

风湿病骨代谢异常是普遍存在的现象。如 RA 患者早期即可出现骨端骨质疏松,随着病情的进展而出现全身性骨质疏松^[1];RA 患者

脊柱和髋关节骨折的发生率是正常对照组的两倍^[1]。在临床工作中笔者也注意到部分 SLE 患者骨密度明显低于正常(其中部分患者并未服用糖皮质激素)。目前对风湿病骨代谢异常的研究不多,而纠正风湿病患者骨代谢紊乱对缓解患者症状,预防骨折发生等有重要意义。

骨钙素是成骨细胞产生的、由 43 个氨基酸组成的多肽。是骨组织中最丰富的非胶原性蛋白,同时是成骨细胞分化的标志之一,其作用为促进羟磷灰石在骨基质的沉着。成骨细胞产生和分泌的骨钙素,2/3 与羟磷灰石结晶结合沉积于骨基质,1/3 进入血液循环,因此,血中骨钙素浓度可特异性地反映成骨细胞的活性^[2],可用于判断成骨细胞活性受抑的程度;因在骨吸收过程中基质骨钙素又可释放于血液,因此,血清骨钙素水平可作为判断骨转换状况的指标^[3]。

影响血清骨钙素水平的因素很多,如年龄、药物(性激素、糖皮质激素、PTH、Vit. D 及钙剂等)、疾病(如肾病,代谢性、内分泌性疾病,肿瘤等)等^[2]。而风湿病患者血清骨钙素水平变化的报道不多,且结果不一。

本实验结果显示,SLE 患者无论是否服用糖皮质激素,其血清骨钙素水平均较正常对照组明显下降($P < 0.05$),提示 SLE 患者存在骨形成障碍,骨转换率下降。这一方面提示可能与糖皮质激素应用有关;另一方面提示可能与疾病活动有关。只有局部症状而未应用糖皮质激素的 RA 患者血清骨钙素水平与正常对照组无显著性差异($P > 0.5$),但伴有全身症状者及服用糖皮质激素的 RA 患者血清骨钙素水平明显下降($P < 0.05$),此结果与 Sharif M 等^[4]结果一致,其原因也可能与糖皮质激素的应用及疾病的活动有关。

糖皮质激素是治疗风湿性疾病的重要药物。成骨细胞上广泛分布着糖皮质激素受体,因此糖皮质激素可影响骨形成代谢,表现为抑制成骨细胞的分化及骨钙素、胶原的合成,缩短成骨细胞骨形成的时间,同时,增加成骨细胞对

PTH 的感受性^[5]。在组织培养研究显示,糖皮质激素对成骨细胞的作用呈双相,即生理浓度促进成骨细胞分化^[6,7],而超出生理浓度的糖皮质激素或暴露于糖皮质激素时间过长可抑制骨钙素的合成^[8]。无论是口服制剂还是吸入制剂均可导致血清骨钙素水平下降^[5,9]。Sharif M 等^[4]将服用低剂量(<10 mg/d)糖皮质激素的 RA 患者与未服用者的血清骨钙素水平进行对照研究,发现服用糖皮质激素组骨钙素水平下降 30%。即使 2.5 mg/d 的糖皮质激素也会抑制夜间骨钙素水平的升高^[10]。目前,对于不干扰骨代谢的糖皮质激素的剂量尚不清楚。

风湿病本身的炎症过程和免疫反应都可导致骨代谢异常,这与炎性介质如巨噬细胞、T 细胞、结缔组织衍生的细胞因子及其他体液成分有关,其机制有待进一步研究。而未服用糖皮质激素的 RA 患者血清骨钙素水平与正常对照无显著性差异只能提示其骨转换率不低,有可能为骨吸收增加而导致基质骨钙素释放于血,因为从未服用糖皮质激素的活动期 RA 患者的髌股骨活检组织形态学研究显示骨转换率增加所至骨量丢失^[11]。

本试验结果显示,SLE 及全身表现明显的、服用过糖皮质激素的 RA 患者血清骨钙素水平下降,提示成骨细胞活性下降及骨转换率的降低,其详细机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 佐藤和人,平澤玲子,小山典子.慢性関節リウマチと骨粗鬆症.内科,1995,76:898.
- 2 藤本清一,清野佳紀.骨形成マーカー.内科,1995,76:848.
- 3 Khoslas, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. Primer on the metabolic bone in diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed, Favus MJ, eds. Williams & Wilkins, 1993, 128.
- 4 Sharif M, Salisbury C, Tylor DJ, et al. Glucocorticoids and joint tissue metabolism in the early stages of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1998, 41(7):1203-1209.
- 5 佐藤幹二.ステロイド骨粗鬆症.内科,1995,76:883.
- 6 Hahn TJ, Westbrook SL, Halstead LR. Cortisol modulation of osteoblast metabolic activity in cultured neonatal rat bone. Endocrinology, 1984, 114:1864.
- 7 Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis; effect of low-dose corticosteroids. Ann Rheum Dis, 1986, 45:852.
- 8 Price PA, Otsuka JW, Poser JK, et al. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bone. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, 73:1417.
- 9 Ekenstam E, Stalenheim G, Hallgren R. The acute effect of high-dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. Metabolism, 1988, 37:141.
- 10 Nilsen HK, Charles P, M Osekilde L. The effect of single oral doses of prednisone on the circadian rhythm of serum osteocalcin in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1985, 62:1025.
- 11 Van Soestbergen RM, Lips P, van den Ende A, et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis compared with postmenopausal osteoporosis. Ann Rheum Dis, 1986, 45:149.