

# 绝经前女性系统性红斑狼疮患者骨密度和骨代谢指标测定

王巧宏 吴华香 薛静 杨旭燕 黄永禄 朱亮 温丽虹

中图分类号: R322 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)01-0041-03

**摘要:**目的 探讨绝经前女性系统性红斑狼疮(SLE)患者骨密度(BMD)和骨代谢指标的变化。方法 采用双能 X 线骨密度吸收仪(DEXA)测定 178 例绝经前女性 SLE 患者以及 60 例正常对照组的腰椎、股骨颈的骨密度以及 T 值、血钙、磷浓度、血清碱性磷酸酶(AKP)、血清骨钙素(BGP)、尿 I 型胶原交联氨基末端肽(NTX)水平,并将 SLE 组患者分为 SLE 初诊组与治疗组,分别对其数据进行统计分析。结果 SLE 初诊组的腰椎 BMD、股骨颈 BMD 及 T 值、血清 AKP、尿 NTX 较正常对照组均无明显差异,而腰椎骨密度 T 值、血清 BGP 较正常对照组低( $P < 0.05$ )。SLE 治疗组的腰椎 BMD、T 值和股骨颈 T 值、血清 BGP 低于正常对照组,但股骨颈 BMD、血清 AKP、尿 NTX 较正常对照组差异未达统计学意义;SLE 治疗组的腰椎、股骨颈 BMD 与 T 值均显著低于 SLE 初诊组。SLE 组的骨质疏松及骨量减少率分别为 6.74%、16.85%。结论 绝经前 SLE 患者较同年龄正常女性易发生骨质疏松,血清 BGP 和腰椎骨密度可能较早反映骨质疏松的发生。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 绝经前; 骨密度; 骨钙素

**Study of bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in premenopausal women with systemic lupus erythematosus** WANG Qiaohong, WU Huaxiang, XUE Jing, et al. Department of Rheumatology, 2nd Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in premenopausal women with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Lumbar and femoral bone mineral density were determined by dual energy X-ray absorptiometry in 178 premenopausal women with SLE and 60 healthy controls. Various laboratory parameters including serum calcium, serum phosphorus, alkaline phosphatase (AKP), serum osteocalcin (BGP), urine cross linked N-telopeptides of type I collagen (NTX) were measured. 178 patients were divided into two groups, one was untreated and another was treated with glucocorticoid. **Results** Lumbar BMD, femoral BMD and T-score, serum AKP, urine NTX were not significantly lower in patients with SLE untreated than matched normal controls. However, they had lower lumbar T-score and serum BGP. Lumbar BMD and T-score, femoral T-score, serum BGP were lower in patients with SLE treated than normal besides femoral BMD serum AKP, and urine NTX. Patients with SLE treated had lower BMD and T-score than those untreated. According to the WHO criteria, 6.74% had osteoporosis and 16.85% had osteopenia in patients with SLE. **Conclusion** BMD in our Chinese premenopausal women with SLE was significantly lower than normal controls. Levels of serum BGP and lumbar BMD maybe prognosticate the occurrence of osteoporosis.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus; Premenopausal; Bone mineral density; Osteocalcin

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫介导的,以免疫性炎症为突出表现的多系统受累的结缔组织病。本病好发于生育

期女性。临床上一般应用糖皮质激素以及免疫抑制剂治疗,而糖皮质激素性骨质疏松症是最主要的继发性骨质疏松症,也是影响 SLE 患者生命质量的主要原因之一<sup>[1,2]</sup>。目前关于 SLE 患者的骨质疏松的发病率,骨质疏松与激素及与疾病本身的关系仍然有争议<sup>[3-5]</sup>。笔者测定了 178 例绝经前女性 SLE 患者以及 60 例正常对照组的骨密度(BMD)和 T 值以

作者单位: 310009 杭州,浙江大学医学院附属二院风湿科(王巧宏、吴华香、薛静、杨旭燕、朱亮、温丽虹) 检验科(黄永禄)

通讯作者: 薛静, Email: jingxue77@hotmail.com

及血钙、磷、血清碱性磷酸酶( AKP )、血清骨钙素( BGP )、尿 I 型胶原交联氨基末端肽( NTX )水平,报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

178 例 SLE 女性患者均为我院风湿科住院或门诊患者,符合 1997 年美国风湿病协会修订的 SLE 诊断标准,年龄 19 ~ 51 岁,平均( 35.7 ± 9.5 )岁,月经基本正常,无长期使用雌激素、抗凝剂、降钙素、二膦酸盐等影响骨代谢的药物,除外合并有内分泌性及其他骨病如骨软化症、骨转移瘤、多发性骨髓瘤、肾性骨病以及中、重度肝肾功能不全和严重的心脏病者。所有患者又分为两组:初诊组 86 例,病程 2 ~ 5 月,平均( 3.3 ± 1.5 )月,未使用糖皮质激素治疗;治疗组 92 例,激素治疗 0.5 年或以上,病程 0.5 ~ 8 年,平均( 2.2 ± 2.5 )年,激素治疗剂量为强的松或等效剂量激素 0.5 ~ 2 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。4 ~ 6 周症状控制后规律减量至维持量,为每天 10 ~ 20 mg 顿服或隔日服。60 例正常对照组为健康女性,年龄 19 ~ 45 岁,平均( 33.7 ± 7.5 )岁,无停经史。

### 1.2 骨密度( BMD )测量

采用双能 X 线吸收仪( dual energy X-ray absorptiometry, DEXA, Lunar 公司生产, DPX-IQ 型 ),测量腰椎 1 ~ 4,股骨颈 BMD,用 g/cm<sup>2</sup> 表示。骨质疏松症按照 WHO 建议诊断标准:骨密度在正常人群青年人峰值骨密度平均值的 1 个标准差以内为正

常,低于正常人群青年人峰值骨密度平均值的 1 ~ 2.5 个标准差为骨量减少,低于正常人群青年人峰值骨密度平均值的 2.5 个标准差为骨质疏松。

### 1.3 血清

AKP 采用美国 Encore 生化自动分析仪测定;血清 BGP :Human osteocalcin ELISA,由 Diagnostic systems laboratories, Inc. USA 提供,批间与批内变异系数分别为 2.5% , 8.0% ;尿 NTX :osteomark NTX urine ELISA, Wampole Laboratories. USA 提供。批间与批内变异系数分别为 5.2% , 7.5%。

### 1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 11.0 统计软件处理。数据结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示。3 组数据采用单因素方差分析, Student-Newman-Keuls 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组骨密度和 T 值的检测结果

SLE 初诊组的腰椎 BMD 与正常对照组比较差异无统计学意义,而腰椎骨密度 T 值较正常对照组低( F = 3.77, P = 0.021 );股骨颈 BMD 及 T 值与正常对照组比差异均无统计学意义;SLE 治疗组的腰椎 BMD、T 值和股骨颈 T 值与正常对照组比,差异有统计学意义( P < 0.01 ),但股骨颈 BMD 较正常对照组差异无统计学意义( F = 2.31, P = 0.068 )。SLE 治疗组的腰椎、股骨颈 BMD 与 T 值均显著低于 SLE 初诊组,见表 1。

表 1 SLE 初诊组、治疗组与正常对照组的骨密度结果

组别	患者数(例)	腰椎 BMD( g/cm <sup>2</sup> )	腰椎 T 值	股骨颈 BMD( g/cm <sup>2</sup> )	股骨颈 T 值
正常对照组	60	1.191 ± 0.145	0.676 ± 0.389	0.969 ± 0.032	0.446 ± 0.145
SLE 初诊组	86	1.138 ± 0.100	- 0.086 ± 0.891 *	1.004 ± 0.117	0.415 ± 1.035
SLE 治疗组	92	0.991 ± 0.145***	- 0.977 ± 1.100***	0.908 ± 0.126 ##	- 0.236 ± 0.999***

注:与正常对照组比较 \* P < 0.05, \*\* P < 0.01;与 SLE 初诊组比较 # P < 0.05, ## P < 0.01

### 2.2 3 组骨质疏松症的发生率

在正常对照组与 SLE 初诊组中无一例发生骨质疏松症,而在 SLE 治疗组中有 30 例患者的 T 值在 - 1 ~ - 2.5 之间,即 SLE 组骨量减少的发生率为 16.85%。12 例患者的 T 值 < - 2.5,骨质疏松症的发生率为 6.74%。12 例骨质疏松症的患者病程为( 4.8 ± 1.5 )年,糖皮质激素的累积总量为( 20.45 ± 10.31 )g。

### 2.3 骨代谢指标

3 组血清钙、磷、AKP 水平差异均无统计学意义,而 SLE 初诊组与治疗组的血清 BGP 均较正常对照组低,差异有统计学意义( F = 19.98, P < 0.01 )。

SLE 初诊组与治疗组的尿 NTX 较正常对照组均有上升,但差异无统计学意义( P > 0.05 )。

表 2 SLE 初诊组、治疗组与正常对照组的骨代谢指标比较

组别	患者数(例)	血清 AKP ( IU/L )	血清 BGP ( ng/ml )	尿 NTX ( nM )
正常对照组	60	85 ± 23	20.78 ± 7.56	535.96 ± 385.41
SLE 初诊组	86	91 ± 16	6.55 ± 8.07 *	791.90 ± 749.61
SLE 治疗组	92	88 ± 19	9.03 ± 8.32 *	799.94 ± 767.07

注:与正常对照组比较 \* P < 0.01

## 3 讨论

骨代谢转换包括由破骨细胞介导的骨吸收和由成骨细胞介导的骨形成两个动态变化过程,任何因

素导致破骨-成骨失衡、骨吸收超过骨形成,均可引起骨质疏松。骨钙素(BGP)是由成骨细胞合成的一种低分子非胶原蛋白,是成骨细胞的特异产物。血中骨钙素浓度与骨形成率相关,故为敏感而特异性强的骨形成指标。I 型胶原占骨有机物质的 90%,I 型胶原交联氨基末端肽(NTX)为含有独特氨基酸序列的小分子 I 型胶原 N-末端肽。它是由破骨细胞活性增加导致胶原降解产生的,产生后释放致血循环并经尿排泄。NTX 能反映破骨细胞的活性,是敏感而特异的骨吸收指标。测量特异性强的骨生化指标能比较直观地反映骨骼当时的代谢转换情况,有助于预测骨丢失率、骨折危险性和评估治疗骨质疏松药物疗效。

SLE 患者发生骨质丢失的因素很多,主要与长期使用糖皮质激素、严重的肾损害、性激素的紊乱、甲状旁腺功能亢进、缺乏阳光照射等有关。但目前大多数学者仍认为糖皮质激素的长期使用是最主要的因素<sup>[5]</sup>。本研究中 SLE 治疗组的骨密度明显低于正常对照组和 SLE 初诊组,而后两组的骨密度比较差异不大,提示骨质疏松的发生与糖皮质激素治疗有关。

本研究结果也显示 SLE 初诊组的骨密度及 T 值除腰椎骨密度 T 值外,其他骨密度指标与正常对照组比较均无明显差异,血清 AKP、尿 NTX 也无差异。但腰椎骨密度 T 值以及反映成骨细胞活性的血清骨钙素已经有改变,提示 SLE 患者存在疾病本身导致骨代谢的改变,即可能与抑制成骨细胞的活性有关;血管炎和微血管痉挛以及局部炎症细胞浸润产生的白细胞栓子都可导致微循环障碍,使骨的矿物质丢失;另外, SLE 自身免疫的炎症环境也造成骨质疏松的发生。有研究表明<sup>[6]</sup>,活动期的 SLE 患者血中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-18(IL-18)水平升高。TNF- $\alpha$  可刺激巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)及 IL-6 的分泌,IL-1 和 IL-6 是核因子  $\kappa$ B 配体的受体激动剂。而核因子  $\kappa$ B 及 M-CSF 能完全取代成骨细胞或骨髓基质细胞的作用,在体外能使脾细胞和外周单核细胞分化成破骨细胞,从而导致骨质疏松。SLE 患者使用激素后,引起骨质疏松的多个部位中,腰椎比股骨颈更易受到影响,可能是激素对该部位的骨代谢有更显著的抑制作用<sup>[7]</sup>。这与西班牙学者 Pons 等<sup>[8]</sup>的研究一致,但与朱晓浚等<sup>[9]</sup>报道的 SLE 患者股骨的骨量丢失程度较腰椎明显的结论不一致,在激素治疗的绝经前 SLE 患者中,其腰椎和股骨颈的骨密度较正常

人群与 SLE 初诊未用激素的患者比较均有显著降低,同高加索人群的研究一致<sup>[3]</sup>。但骨质疏松或骨量减少的发生率只有 6.74%、16.85%,明显低于高加索人群的 15%~23%、38.5%~46%。这可能与种族不同而导致的骨代谢不同有关。目前的研究已鉴定出维生素 D 受体基因的多态性,这种变异基因可能与饮食钙的高吸收和骨密度对补充钙及维生素 D 的高反应有关<sup>[10]</sup>。当然,因患者病情活动程度、病程、治疗时间和剂量的不同,本研究与国外的资料类比意义有限,结论的可信度也受到一定的影响。也有文献<sup>[11]</sup>报道 SLE 患者接受激素治疗 6 个月后可无明显的骨质疏松发生。这可能由于疾病本身或激素引起骨质疏松的机制是多方面的,有待于进一步的大样本随机对照研究。

总之,绝经前 SLE 患者比同年龄正常女性易发生骨质疏松,但中国人的骨质疏松症发生率可能较高加索人群低。血清骨钙素和腰椎骨密度可能较早反映骨质疏松的发生。

#### 【参考文献】

- [1] Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J*, 2004, 97(6): 555-558.
- [2] Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the belgian bone club. *Osteoporos Int*, 2006, 17(1): 8-19.
- [3] Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(4): 308-310.
- [4] Li EK, Tam LS, Young RP, et al. Loss of bone mineral density in Chinese pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(4): 405-410.
- [5] Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol*, 1999, 26(6): 1280-1284.
- [6] Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, et al. Increased expression of receptor activator of NF-KappaB ligand (RANKL) its receptors RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol*, 2004, 138: 491-498.
- [7] Petri M. Osteoporosis in SLE: prednisone affects lumbar spine more than other areas. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(Suppl 1): S667.
- [8] Pons F, Peris P, Guanabens N, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *Br J Rheumatol*, 1995, 34(8): 742-746.
- [9] 朱晓浚, 梁九根, 林宝珠, 等. 绝经前女性系统性红斑狼疮患者骨密度测定. *中华皮肤科杂志*, 2000, 33(1): 12-14.
- [10] 刘湘阳, 杨庆永. 皮质类固醇治疗绝经前女性系统性红斑狼疮患者骨密度降低研究. *现代医院*, 2004, 4(10): 11-14.
- [11] Formiga F, Moga I, Navarro MA, et al. Bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus treated with high glucocorticoid doses. *Rev Clin Esp*, 1996, 196(11): 747-750.

(收稿日期: 2007-07-12)