

· 临床研究 ·

I 型胶原吡啶交联末端肽在评价类风湿关节炎患者病情活动和骨丢失中的临床意义

李姝玉 朱琦 姜婷 周嘉陵

中图分类号: R446.11⁺2 R684 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0248-05

摘要: 目的 探讨 I 型胶原吡啶交联末端肽(ICTP)在评价类风湿关节炎(RA)病情活动和骨丢失中的重要意义。方法 对 125 例 RA 女性患者血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法定量检测血清骨代谢指标 ICTP、I 型胶原羧基末端肽(C 区)β 降解产物(β-CTX)、I 型胶原氨基端前肽(PINP)的浓度,使用 DAS28 评估 RA 患者疾病活动指数,影像学 sharp 评分评估骨侵蚀与狭窄程度,用双能 X 线吸收仪测定骨密度,并了解患者服用糖皮质激素情况。结果 RA 疾病活动组 ICTP 值明显高于 RA 疾病稳定组($P < 0.01$),在排除了糖皮质激素的影响后,差异仍显示有统计学意义。并且血清 ICTP 值与局部骨侵蚀、狭窄评分呈正相关,与 RA 全身骨密度无相关性,而血清 β-CTX 值与全身骨密度呈负相关,与局部骨侵蚀、狭窄评分无相关性。结论 I 型胶原吡啶交联末端肽(ICTP)是评价 RA 病情活动及局部骨丢失的有效辅助诊断指标,临床观察到 ICTP 值明显升高时应积极使用 RA 病情控制药物以防进一步关节骨破坏。

关键词: 类风湿关节炎; I 型胶原吡啶交联末端肽; 骨密度; DAS28; Sharp 评分

The clinical value of serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in the assessment of disease activity and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. LI Shuyu, ZHU Qi, JIANG Ting, et al. Department of Rheumatology, Shanghai Changning District Guanghua Hospital, Shanghai 200052, China

Corresponding author: Zhu Qi, Email: zhuqi.1010@yahoo.com.cn

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (ICTP) in the assessment of disease activity and bone loss in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The serum concentration of ICTP, β-CTX, and PINP of 125 female RA patients were measured using ELISA. The disease activity index was evaluated using disease activity score (DAS28). The bone erosion and narrow level were evaluated using image sharp score. Bone mineral density (BMD) was measured with dual-energy X absorptiometry (DXA). The glucocorticoid condition was also acknowledged. **Results** ICTP in the RA active group were significantly higher than that in the RA stable group ($P < 0.01$). The difference was also significant when the effect of glucocorticoid was excluded. Serum ICTP was positively associated with local bone erosion and narrow level and had no relationship with BMD. However, serum β-CTX was negatively associated with BMD, and had no relation with bone erosion and narrow level. **Conclusion** Serum ICTP is an effective assistant marker for the evaluation of RA activity and local bone loss. When ICTP obviously increases in clinic, anti-RA drug should be provided to prevent the subsequent joint bone disruption.

Key words: Arthritis rheumatoid; ICTP; BMD; DAS28; Sharp score

骨吸收和软骨破坏的血清代谢指标有助于评价

类风湿关节炎(RA)的关节骨组织损伤程度。在骨骼中 90% 的有机成分由 I 型胶原组成,而其中 I 型胶原吡啶交联末端肽(ICTP)在骨吸收评价中具有重要临床意义^[1]。ICTP 反映基质金属蛋白酶(MMPs)介导的胶原降解,其血清浓度变化与由于

基金项目:上海市长宁区卫生局科研课题(项目编号:2008403002)

作者单位:200052 上海市长宁区光华中西医结合医院 关节内科

通讯作者:朱琦,Email:zhuqi.1010@yahoo.com.cn

万方数据

破骨细胞活性增强导致的局部骨破坏显著相关^[1,2],也包括全身性骨吸收增加。为此,我们检测了RA患者血清中骨代谢指标I型胶原吡啶交联末端肽(ICTP)的变化,并进一步了解其与临床相关指标的关系,以了解ICTP在评价RA患者病情活动和骨丢失中的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

检测对象均为2010年1月至8月我院住院及门诊汉族女性RA患者125例(年龄19~67岁),所有患者均经临床及实验室检查确诊,RA诊断符合美国风湿病学会1987年修订的疾病诊断标准。以上患者均排除影响骨代谢的疾病如:甲状腺机能亢进、糖尿病、肾功能不全等。收集的信息有年龄、病程、绝经年龄、体重指数(BMI)、激素使用情况、服用钙剂和普通维生素D等。

RA疾病活动评估使用DAS28评分^[3],即 $DAS28 = 0.56 \times \text{压痛关节数} + 0.28 \times \text{肿胀关节数} + 0.7 \times \ln(\text{ESR}) \times 1.08 + 0.16$,DAS28以28个关节计分:包括双肩、双肘、双腕、双手掌指关节、双手近端指间关节、双膝关节。DAS28 > 5.1表示疾病活动;DAS28 < 3.2表示疾病活动性低;DAS28 < 2.6表示疾病缓解。根据DAS28评分将125例RA患者分为2组,以DAS28 ≥ 2.6为RA病情活动组,DAS28 < 2.6为RA病情稳定组。并将RA患者根据有无使用糖皮质激素及病情活动情况分为4组。组1:病情活动/服用激素组(active/CS+),组2:病情活动/未服用激素组(active/CS-),组3:病情稳定/服用激素组(no active/CS+),组4:病情稳定/未服用激素组(no active/CS-)。其中组1共35例,平均年龄(53.1 ± 9.4)岁;组2共30例,平均年龄(53.3 ± 7.40)岁;组3共32例,平均年龄(53.0 ± 7.1)岁;组4共28例,平均年龄(47.0 ± 11.1)岁。

1.2 方法

1.2.1 骨代谢指标检测

I型胶原吡啶交联末端肽(ICTP)试剂盒为芬兰Orion Diagnostics公司的UniqQ ICTP ELISA试剂盒,批号959501。I型胶原羧基末端肽(C区)β降解产物(β-CTX)试剂盒为德国Roche Diagnostics公司的β-CrossLaps/serum电化学发光法试剂盒,批号160375—01。I型原胶原氨基端前肽(PINP)试剂盒为德国Roche Diagnostics公司的total PINP电化学发光法试剂盒,批号159651—01。测定方法按万方数据

说明书进行。

1.2.2 骨密度测定

骨密度测定测试仪器为美国GE公司Lunar DPX型双能X线吸收仪(DXA),仪器精确度<1%(按仪器说明书操作),每日测前均行仪器性能校正检测,变异系数CV=0.56%~0.65%。测定部位为腰椎(L1-L4)正位、股骨颈、全髌。峰值骨量来自仪器提供储存的中国成年女性骨量数据库。

1.2.3 RA患者均拍摄双手X光片

X光片的读片工作分别由2位高级职称的放射科专业人员单独、盲法阅片,计算Sharp评分^[4](包括骨侵蚀评分和骨狭窄评分)。

1.2.4 统计学处理

采用SPSS11.0软件进行数据分析,各项参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组计量资料比较采用单因素方差分析 F 检验,多个均数之间两两比较采用 q 检验,单因素相关分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 RA病情活动组与病情稳定组结果比较

2.1.1 一般情况比较

RA病情活动组较病情稳定组平均每日强的松用量更高($P < 0.01$),而病程、绝经人数、体重指数、年龄等情况未显示差异,见表1。

表1 RA病情活动组与病情稳定组一般情况比较

	病情稳定组 (n=60例)	病情活动组 (n=65例)	P 值
平均每日强的松用量(mg/d)	3.1 ± 3.0	5.5 ± 3.3	<0.01
RA病程(月)	123.9 ± 108.4	109.2 ± 130	>0.05
体重指数	22.3 ± 3.6	22.7 ± 3.5	>0.05
平均年龄(岁)	50.2 ± 9.6	53.2 ± 8.5	>0.05
绝经例数	30	41	>0.05
服用钙剂和维生素D例数	18	15	>0.05

2.1.2 血清ICTP、β-CTX、PINP值比较

RA病情活动组ICTP值明显高于病情稳定组($P < 0.01$),其它两项指标无类似变化。见表2。

表2 RA病情活动组与病情稳定组骨代谢指标比较

骨代谢指标 (ng/ml)	病情稳定组 (n=60例)	病情活动组 (n=65例)	P 值
ICTP	4.1 ± 2.0	8.1 ± 6.4	<0.01
β-CTX	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.4	>0.05
PINP	50.4 ± 19.7	50.7 ± 22.0	>0.05

2.1.3 骨密度比较

在全髌骨密度测定中发现RA病情活动组骨密度值明显低于病情稳定组($P < 0.05$),腰椎(L1-

L4)、股骨颈骨密度值虽也较病情稳定组减少,但并无统计学意义,见表 3。

表 3 RA 患者病情活动组及 RA 患者病情稳定组骨密度比较

	腰椎 1-4 (g/cm ²)	股骨颈 (g/cm ²)	全髋(g/cm ²)
RA 病情活动组 (n=65 例)	1.006 ± 0.19	0.818 ± 0.17	0.636 ± 0.16
RA 病情稳定组 (n=60 例)	1.099 ± 0.19	0.876 ± 0.16	0.690 ± 0.16*

*为 $P < 0.05$

2.2 RA 患者根据病情活动情况及使用激素与否分组比较

2.2.1 骨代谢指标比较

RA 患者根据有无使用激素及病情活动情况分为 4 组(见图 1)。组 1(active/CS+)和组 2(active/CS-)比较,组 3(no active/CS+)和组 4(no active/CS-)比较 I CTP 值均并无明显差异($p > 0.05$),而组 2 较组 3、组 4 的 I CTP 值仍明显升高,保持与第一部分结果一致($p < 0.05$),即在排除了糖皮质激素的影响后,I CTP 值在病情活动组与非活动组中具有统计学意义,见图 1。

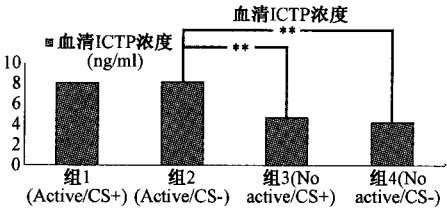


图 1 病情活动/服用激素组(active/CS+)、病情活动/未服用激素组(active/CS-)、病情未活动/服用激素组(no active/CS+)及病情未活动/未服用激素组(no active/CS-)血清 I CTP 浓度比较(* * $P < 0.01$)

2.3 血清 I CTP、β-CTX、PINP 值与 Sharp 评分、骨密度、DAS28 相关性分析

3 讨论

类风湿关节炎(RA)是一种全身性自身免疫性疾病,其特征是慢性多关节炎伴全身多系统受累,病情迁延反复,受累关节易骨质破坏,导致关节功能丧失,致残率高。RA 患者常存在三种不同类型的骨丢失:关节局部的骨侵蚀、关节旁骨量减少和全身性的骨质疏松^[5-6]。值得关注的是类风湿关节炎患者的全身性骨质疏松与病情活动度成正比,长期处于疾病活动的患者出现骨质疏松症及骨折风险明显增高^[7-8],并且 RA 患者骨质疏松症与其后期骨侵蚀影像学进展有相关性^[9]。这可能与 RA 活动期可以大

表 4 血清 I CTP、β-CTX、PINP 值与 sharp 评分、骨密度、DAS28 相关性分析

	I CTP		β-CTX		PINP	
	相关系数(r)	P 值	相关系数(r)	P 值	相关系数(r)	P 值
DAS28 评分	0.481	0.000	0.01	0.991	0.045	0.619
骨侵蚀评分	0.328	0.002	0.152	0.091	0.100	0.267
骨狭窄评分	0.281	0.007	0.045	0.100	0.110	0.222
腰椎骨密度(g/m ²)	-0.108	0.179	-0.223	0.003	-0.222	0.159
股骨颈骨密度(g/cm ²)	-0.091	0.258	-0.247	0.001	-0.243	0.275
全髋骨密度(g/cm ²)	-0.117	0.145	-0.244	0.001	-0.230	0.187

量产生 IL-1、IL-11、M-CSF 和 TNF-α 等细胞因子,促进破骨细胞的生成、提高破骨细胞的活性和/或延长破骨细胞的存活期相关^[10]。

为了能够早期检测类风湿关节炎因疾病活动导致骨代谢异常,防止进一步出现的骨吸收、骨破坏及骨质疏松,近年来许多学者致力于血清骨代谢指标在预测类风湿关节炎患者骨破坏方面的研究,其中对于 I CTP 的研究显得尤为瞩目。I 型胶原是人体最丰富的胶原类型,也是矿化骨中惟一的胶原类型,I 型胶原衍生自一个较大的蛋白结构,即 I 型前胶原,I CTP 通过 3 价交联连接,在 I 型胶原降解时释放进入血液,它以完整的免疫原性蛋白形式存在于血液当中,来自于骨吸收和疏松结缔组织降解,是反映骨吸收软骨破坏高度敏感的特异性指标^[11]。在正常情况下,软骨的组织特异性大分子组成部分如胶原蛋白和蛋白多糖的合成和降解是平衡的,而在 RA 患者当中软骨和软骨下骨损伤发生是非常频繁的,而金属基质蛋白酶(MMPs)在 RA 骨破坏中发挥重要作用,金属基质蛋白酶(MMPs)属于锌结合肽链内切酶家族,是包括骨组织在内的多种组织胞外基质降解所必须的,其中由破骨细胞产生的 MMP-9 在患者破骨细胞中呈特异高表达,它可能与间质胶原酶、组织蛋白酶一起或者与其中的一个协同作用实现 I 型胶原的降解,另外该酶通过其胶原 IV、V 的降解作用参与破骨细胞穿透血管壁,以便在骨组织中局部聚集^[12-13]。在对病情活动期 RA 患者的研究当中 Paimela 发现 I CTP 不仅在 RA 早期出现异常,并且随着病情发展而浓度升高,在三年的观察中还发现与 RA 关节侵蚀破坏呈正相关,并且也发现 I CTP 能够预示骨质疏松的发生,I CTP 作为骨吸收和疏松结缔组织降解指标,它可以更灵敏更

早期预测 RA 患者骨丢失骨破坏的出现^[14]。另外最近的 FIN-RACo 研究中也证明了 RA 患者 I CTP 浓度在抗风湿病情缓解药物联合使用组较单药使用组下降更为明显,并有统计学意义,其浓度下降值也与 RA 影像学进展呈负相关^[15]。证明 I CTP 不仅能反应 RA 病情活动程度,还能作为检测 RA 治疗效果的血清学指标。但以上的研究都未提及在排除糖皮质激素的影响下 I CTP 是否还能准确反应 RA 的病情活动导致的进一步骨破坏。

本研究显示 I CTP 值在 RA 疾病活动组的患者较疾病稳定组患者增高,并有统计学意义。这与 Paimela 等的研究结果相符。但本文并未发现 RA 疾病活动组和稳定组的血清 β -CTX、PINP 浓度有明显差异,这可能与 I CTP 由金属基质蛋白酶(MMPs)介导释放,而金属基质蛋白酶(MMPs)更多参与局部骨侵蚀有关。而对这两组 RA 患者骨密度进行检测可以发现,疾病活动组患者骨密度较疾病稳定组低下,并在全髌骨密度的比较中显示了统计学意义,说明了类风湿关节炎患者的全身性骨质疏松亦与病情活动度成正比,长期处于疾病活动的患者出现骨质疏松风险增加^[11]。当然我们也同样发现 RA 疾病活动组的患者较其它两组平均每日激素用量更大,而糖皮质激素是引发骨丢失骨质疏松的重要因素。所以仅仅根据第一部分结果我们很难判断 RA 病情活动是否是 I CTP 升高的独立危险因素,必需在排除了糖皮质激素对 I CTP 的影响后我们才能得出 I CTP 可以准确预测 RA 疾病活动所导致的骨破坏。在本研究中我们进一步发现, I CTP 在病情活动组与病情不活动组的用或不服用糖皮质激素患者中并无统计学差别,而 I CTP 在病情活动组不服用糖皮质激素的患者中仍高于病情不活动组服用或不服用糖皮质激素的患者,并有统计学意义,故我们认为 RA 病情活动可能是 I CTP 值升高的独立危险因素。

本研究中我们发现 I CTP 值与 RA 关节侵蚀破坏和狭窄呈正相关,而 β -CTX、PINP 并未显示相关性,这也与 Paimela 的研究结果相一致。但我们并未发现 I CTP 值与 RA 患者的骨密度值有相关性,而代表全身骨代谢变化的 β -CTX 值与患者骨密度呈负相关,所以我们认为血清 I CTP 值作为一个血清骨代谢指标,反应的更可能是 RA 患者关节局部骨丢失破坏的情况,并与 RA 的疾病活动相关。

综上所述,本文研究显示 RA 患者中存在明显的骨代谢异常。血清骨代谢指标 I CTP 值升高提示
万方数据

了 RA 病情活动及局灶性骨丢失的发生,尽管双膦酸盐、降钙素等抑制骨吸收的药物能抑制破骨细胞活动而能减轻 RA 患者的全身性骨质丢失,但对 RA 患者的局灶性骨侵蚀无效^[10],所以临床观察到 I CTP 值明显升高时应积极使用 RA 病情控制药物以防进一步关节骨破坏。

【参 考 文 献】

- [1] Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments I CTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*, 2003;18:859-867.
- [2] Sassi M-L, Eriksen H, Risteli L, Niemi S, Mansell J, Gowen M, et al. Immunochemical characterization of assay for carboxyterminal telopeptide of human type I collagen: loss of antigenicity by treatment with cathepsin K. *Bone*, 2000;26:367-373.
- [3] Prevoo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995;38:44-48.
- [4] Sharp JT, Young DYY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiological abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*, 1985;28(12):1326-1335.
- [5] Catrina AI, af Klint E, Ernestam S et al Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:76-81.
- [6] Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G et al Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006;32:631-658.
- [7] De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlma JW et al Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf)*, 2001;40:1375-1383.
- [8] Huusko TM, Korpela M, Karppi P et al Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in central Finland. *Ann Rheum Dis*, 2001;60:521-522.
- [9] Bejarano V, Hensor E, Green M, Haugeberg G, et al The relationship between early bone mineral density changes and long term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011 Jul 18, doi: 10.1002/acr.20553.
- [10] Gravalles EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000;43:2143-2151.
- [11] Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, et al. The type I collagen fragments I CTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*, 2003;18:859-867.

显著增高^[1]。

糖尿病合并骨量丢失以及骨质疏松是常见的糖尿病慢性并发症之一,高龄、低 BMI、女性、长期糖尿病史、长绝经年限等都是其危险因素。其原因非常复杂,可能与以下方面有关:高血糖时渗透性利尿,阻止肾小管对钙、磷、镁的重吸收,加重骨盐丢失。糖基化终末产物可增加破骨细胞活性,导致成骨作用降低、骨吸收增加。骨基质成熟和转换下降,骨基质分解,钙盐丢失。活性维生素 D 利用下降,糖尿病微血管病变影响骨的血管分布,进而影响骨的重建。糖尿病肾病肾脏 1-(羟化酶功能缺陷,致合成减少,影响肠钙吸收,诸多因素进而影响骨代谢^[1,2]。

本研究结果表明,与对照组相比,T2DM 患者腰椎前后位和左股骨近端 BMD 均有所下降,提示糖尿病可使骨量丢失加重。本研究中 BMD 与体重指数正相关,且 HbA1c 为骨量丢失危险因素。说明随着年龄增长、病程延长及长期高血糖,糖尿病对骨代谢影响更为突出,可加速骨量丢失。

【参 考 文 献】

- [1] 陈超,邢学农,叶山东,等.老年 2 型糖尿病合并糖尿病足患者骨密度的临床分析.中华老年医学杂志,2009,28(5):383-387.
- [2] 方向南,赖晓阳,郑国红.2 型糖尿病患者骨密度水平及相关影响因素.山东医药,2011;51(17):41-42.
- [3] Leidig-Bruckner G, Zie91er R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109 (Suppl 2): S493-514.
- [4] Sosa M, Dominguez M, Navarro, et al. Bone mineral metabolisms normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications, 1996, 10:201-205.
- [5] Barrett-Conner E, Kritz-Silverstein D. Does Hyperinsulinemia preserve bone? Diabetes Care, 1996, 19: 1388-1392.
- [6] Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, et al. Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Obstet Gynecol Res, 1996, 22: 157-162.
- [7] 杨科春,成金罗,沈默宇,叶新华.300 例 2 型糖尿病患者的骨密度测定的临床分析.实用临床医药杂志,2011,15(11): 126-127.

(收稿日期:2011-10-08)

(上接第 251 页)

- [12] Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, et al. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. J Cell Biol, 2000 Nov 13;151(4):879-889.
- [13] Delaissé JM, Andersen TL, Engsig MT, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. Microsc Res Tech, 2003 Aug 15, 61 (6):504-513.
- [14] Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli L, Hakala M, Helve T, Risteli J. Type I collagen degradation product in serum of patients

with early rheumatoid arthritis: relationship to disease activity and radiological progression in a 3-year follow-up. Br J Rheumatol, 1994;33:1012-1016.

- [15] M Hakalal, J Risteli, S Aman, H Kautiainen1, et al. Combination drug strategy in recent-onset rheumatoid arthritis suppresses collagen I degradation and is associated with retardation of radiological progression. Scand J Rheumatol, 2008, 37:90-93.

(收稿日期:2011-10-08)

I 型胶原吡啶交联末端肽在评价类风湿关节炎患者病情活动和骨丢失中的临床意义

作者: [李姝玉](#), [朱琦](#), [姜婷](#), [周嘉陵](#)
作者单位: [200052, 上海市长宁区光华中西医结合医院关节内科](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2012, 18(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203013.aspx