

系统性红斑狼疮女性患者血清 25(OH)D₃ 水平测定及其与骨密度关系的研究

石慧 任天丽 林华 倪建明 马龙新

中图分类号: R593.24¹; R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)04-0313-04

摘要: 目的 横断面观察系统性红斑狼疮(SLE)女性患者血清 25(OH)D₃ 的水平,统计其不足和缺乏的发生率;分析 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平不足和缺乏的相关影响因素;研究血清中维生素 D 水平与疾病活动度(SLEDAI)、骨密度(BMD)等之间的相关性。方法 选取无锡市第二人民医院 2009 年 09 月~2011 年 03 月风湿科门诊及住院 SLE 未孕女性患者 106 例作为病例组,搜集患者资料;选取 73 例健康体检者作为对照组,采用酶联免疫法测定外周血清中 25(OH)D₃ 的浓度,采用双能 X 线测量 SLE 组人员的 BMD,进行各因素间相关分析。结果 106 例 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平较 73 例健康对照组显著低下($t = -10.422, P < 0.001$),影响因素有使用糖皮质激素、糖皮质激素使用剂量、肾脏受累。血清 25(OH)D₃ 水平与疾病活动度评分间有负相关($r = -0.602, P = 0.023$)。未接受糖皮质激素治疗的 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与 BMD 间有统计学相关性($r = 0.178, P = 0.012$),而接受糖皮质激素患者两者之间无统计学相关性。结论 女性 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平较健康对照组显著低下,使用糖皮质激素、激素剂量、肾脏受累是其显著的影响因素;血清 25(OH)D₃ 水平与疾病活动度相关;未接受糖皮质激素治疗 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与 BMD 间有相关性。血清 25(OH)D₃ 的测定可为预测疾病活动程度、早期干预提供依据。

关键词: 系统性红斑狼疮;血清 25(OH)D₃;酶联免疫法;疾病活动度;骨密度

Serum vitamin D level in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with bone mineral density SHI Hui¹, REN Tianli², LIN Hua³, et al.¹ Department of Rheumatology, The First People's Hospital, Yancheng 224000, China; ²The Second People's Hospital of Wuxi, Nanjing Medical University, Wuxi 214000, China; ³Orthopedic Center, Nanjing Gulou Hospital, Nanjing 210008, China
Corresponding author: REN Tianli, Email: rentianli@medmail.com.cn

Abstract: **Objective** The objective of this study was To determine the serum level of vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), to calculate the incidence of its deficiency and the influential factors, and to study the relationship among serum 25(OH)D₃ level, SLE activity index (SLEDAI), and bone mineral density (BMD). **Methods** Datas were collected from 106 non-pregnant female SLE patients, who were in outdoor and indoor patient department in the Second People's Hospital of Wuxi, from September 2009 to March 2011. Seventy-three healthy people were chosen as control. Peripheral serum 25(OH)D₃ level was determined using ELISA method. BMD of SLE patients was measured with DEXA. **Results** Factors were analyzed. Results The mean 25(OH)D₃ level in 106 SLE patients ($22.37 \pm 6.74 \text{ ng/ml}$) was significantly lower than in 73 controls ($33.90 \pm 8.08 \text{ ng/ml}$, $t = -10.422, P < 0.001$). The related factors included the use of glucocorticoid, the dose of glucocorticoid, and the renal damage. Serum 25(OH)D₃ level was negatively correlated with SLEDAI ($r = -0.602, P = 0.023$). Serum 25(OH)D₃ level in SLE patients who were not treated with glucocorticoid was associated with BMD status ($r = 0.178, P = 0.012$), but not in patients who were treated with glucocorticoid. **Conclusion** Vitamin D level is low in patients with SLE than in controls. The use and dose of glucocorticoid and the renal damage are significant influential factors. The vitamin D level was also associated with disease activity. 25(OH)D₃ in SLE patients without using glucocorticoid is correlated with BMD status. Serum 25(OH)D₃ measurement can be use to predict the disease activity and to provide evidence for early intervention.

Key words: SLE; Serum 25(OH)D₃; Enzyme-linked immunosorbent assay; Diseases activity index; BMD

基金项目: 2011 年无锡市科技立项指导项目(CS201010)

作者单位: 224000 盐城,盐城市第一人民医院风湿科(石慧);南京医科大学附属无锡市第二人民医院(任天丽);南京市鼓楼医院骨病中心(林华);无锡市第二人民医院(倪建明);盐城市第一人民医院(马龙新)

通讯作者: 任天丽, Email: rentianli@medmail.com.cn

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是由于自身反应细胞和抗体产生引起的以慢性炎症和多器官损害为特点的疾病,临床表现为疾病反复发作及缓解。其发病机制较为复杂,涉及多靶点,而近年来维生素D除了大家所熟知的调节钙磷代谢、影响骨健康外,它在免疫系统上同样有着很大的作用。有研究表明维生素D通过与细胞表面的VDR结合发挥抗增殖和相关免疫抑制作用,可能参与SLE的发病^[1]。SLE患者骨密度(bone mineral density, BMD)减少也较正常人常见,其影响因素较多,而血清25(OH)D₃的水平同样起着重要作用。本文主要测定SLE患者血清25(OH)D₃的水平,及其与疾病活动度间的相关性以探讨25(OH)D₃在SLE疾病发病机制中的作用。同时,本文也研究了SLE患者血清25(OH)D₃的水平与BMD的关系以明确其在SLE患者骨代谢中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2009年09月~2011年03月南京医科大学附属无锡第二人民医院风湿科门诊及住院SLE未孕汉族女性患者106例,对照组73例,为参加健康体检的正常人,年龄与病例组匹配。病例组均为符合1997年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)诊断标准的SLE患者^[2],年龄 36.3 ± 7.7 岁,病程0~30年,中位数病程7年;健康对照组年龄 34.3 ± 7.6 岁。所有入选患者均排除有糖尿病、肿瘤、绝经、代谢性骨病、肾功异常、3个月内用过维生素D与双膦酸盐等影响钙磷代谢的疾病及用药史。

1.2 研究方法

搜集所有入组成员的资料,包括年龄、性别、光敏、肾脏受累、疾病活动度评分、病程、激素使用的剂量和时间、羟氯喹使用与否等。清晨空腹采集SLE患者、健康对照组静脉全血2ml,4℃放置自然凝固后3000r/min离心5min,分离血清,分装后置于-20℃低温冰箱保存,应用ELISA同批检测血清25(OH)D₃水平(酶免试剂盒购自IDS公司)。BMD测定采用美国GE Lunar Advanced型号双能X线仪器,测定四个部位(L₁-L₄、股骨颈、大转子、全髋)的BMD,以测定的最低的T值为判断依据,未绝经女性BMD诊断标准为:T值大于-2.5标准差为BMD正常,小于等于-2.5标准差为骨质疏松^[3]。相关实验室指标的检测方法如下:病例组患者使用免疫印记法测定抗dsDNA抗体,其他实验室指标均

采用国际公认的常规检测方法。血清25(OH)D₃水平的标准为:维生素D<20ng/ml(50nmol/L)为缺乏,维生素D在20~29ng/ml(50~75nmol/L)为不足,维生素D≥30ng/ml(75nmol/L)为充足^[4]。

1.3 统计学处理

所有数据均应用SPSS 17.0统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用t检验或Mann-Whitney U检验,计数资料比较采用卡方检验,相关性分析采用Spearman's等级相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本资料分析

SLE女性患者106例,年龄 36.3 ± 7.7 岁,对照组73例,为参加健康体检的正常女性,年龄 34.3 ± 7.6 岁;病例组与健康对照组间年龄匹配,无统计学差异($t = 1.687, P = 0.093$)。SLE患者光过敏者53例(50%);正在使用激素治疗69例(65%);使用激素的剂量中位数为10mg/d(0~30mg/d);正在使用羟氯喹67例(63%);SLEDAI疾病活动度评分0分的有23例(21%),1~4分60例(57%),>4分的有23例(28%);肾脏受累有43例(40%),详见表1。

表1 SLE病例组人口统计及临床特点

特征	106位女性SLE患者
年龄, mean $\pm$ SD	36.3 ± 7.7
疾病持续时间, median (range) (yrs)	7(0~30)
光敏, n/N (%)	53/106(50)
正在使用激素治疗, n/N (%)	69/106(65)
激素剂量, median (range) (mg/day)	10(2.5~30)
正在使用HCQ, n/N (%)	67/106(63)
SLEDAI = 0, n/N (%)	23/106(21)
SLEDAI 1~4, n/N (%)	60/106(57)
SLEDAI > 4, n/N (%)	23/106(28)
肾脏受累, n/N (%)	43/106(40)
抗dsDNA抗体阳性, n/N (%)	71/106(67)

2.2 SLE组与健康对照组血清25(OH)D₃水平比较

106例SLE患者血清25(OH)D₃水平为 (22.37 ± 6.74) ng/ml,明显低于健康对照组 $[(33.90 \pm 8.08)$ ng/ml, $P < 0.001$],其中SLE组内25(OH)D₃水平缺乏有39例(37.1%),25(OH)D₃水平不足有48例(44.8%),25(OH)D₃水平充足有19例(18.1%);健康对照组25(OH)D₃水平缺乏有2例(2.8%),25(OH)D₃水平不足有28例(38.5%),25(OH)D₃水平充足有43例(58.7%)。

2.3 SLE组中各二分类影响因素对血清25(OH)D₃水平的分析

将SLE组按相关影响因素分组比较,使用激素

组与肾脏受累组 SLE 血清 25(OH)D₃ 水平显著低下($P<0.001$),而使用羟氯喹(HCQ)、光过敏及抗 dsDNA 抗体对其水平无影响,详见表 2。

表 2 SLE 病例组中二分类影响因素对血清 25(OH)D₃ 水平的影响

影响因素	组别	例数	血清 25(OH)D ₃	t 值	P 值
激素的使用	使用激素组	69	19.30 ± 5.16	-8.048	$P<0.001$
	未使用激素	37	27.98 ± 5.50		
肾脏累及	肾脏受累组	43	16.32 ± 4.47	-10.48	$P<0.001$
	肾脏未受累组	63	26.25 ± 4.99		
HCQ 的使用	使用 HCQ 组	67	21.43 ± 3.98	-2.34	$P=0.386$
	未使用 HCQ 组	39	24.45 ± 4.02		
光过敏	光过敏组	53	23.43 ± 3.02	3.56	$P=0.514$
	无光过敏组	53	21.34 ± 3.89		
抗 dsDNA	抗 dsDNA 阳性组	71	20.23 ± 4.34	-3.26	$P=0.205$
	抗 dsDNA 阴性组	35	23.21 ± 5.32		

2.4 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与各临床和实验室指标的相关分析

SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与 ESR、病程、使用激素剂量及 SLEDAI 疾病活动度评分呈负相关($P<0.05$),与 C3 呈正相关($P=0.002$),详见表 3。

表 3 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与各临床和实验室计量指标的相关性分析

项目	r 值	P 值
年龄(岁)	-0.056	0.367
病程(年)	-0.145	0.027
ESR(mm/h)	-0.262	0.007
CRP(mg/L)	-0.202	0.078
C3(g/L)	0.545	0.002
C4(g/L)	-0.265	0.756
使用激素剂量(mg)	-0.794	0.001
SLEDAI 疾病活动度评分	-0.602	0.023

2.5 两组患者在不同 BMD 状态下血清 25(OH)D₃ 水平比较

接受糖皮质激素治疗的 SLE 患者 BMD 正常、骨质疏松两种状态下的血清 25(OH)D₃ 水平无统计学差异($t=-2.35, P=0.210$);未接受糖皮质激素治疗的患者不同状态下血清 25(OH)D₃ 水平间有统计学差异($t=6.54, P=0.013$),详见表 4。

表 4 不同 BMD 状态下血清 25(OH)D₃ 水平比较

分组	25(OH)D ₃ (mean, nmol/L)		P 值
	正常	骨质疏松	
接受 CS 治疗组	26.08 ± 11.44	31.76 ± 9.44	0.210
未接受 CS 治疗组	35.23 ± 8.23	29.32 ± 11.34	0.013

2.6 BMD 值与血清 25(OH)D₃ 水平相关性分析

未接受 CS 治疗组 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与 BMD 间有正相关($r=0.178, P=0.012$),而接受 CS 治疗组 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与 BMD 间无相关性($r=0.572, P=0.082$)。

3 讨论

本课题中,女性 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平

不足的发生率是 44.8%,缺乏的发生率为 37.1%,笔者分析发现血清低 25(OH)D₃ 水平与使用激素、激素使用剂量、肾脏受累、疾病病程、SLEDAI 疾病活动度评分相关,与光过敏、羟氯喹使用无统计学相关性,未发现患者血清中 25(OH)D₃ 水平与 BMD 间有相关性。血清 25(OH)D₃ 水平不足和缺乏的发生率与国内外其他研究结果相似,甚至高于其他研究,国外研究报道的发生率在 50%~75%^[5-7],而国内郑一君^[8]等也有同样的发现。Kamen^[9]等在一个病例对照研究中比较了新近诊断的 SLE 患者和对照组维生素 D 水平,维生素 D 缺乏占 67%。G. Ruiz-Irastorza^[10]等研究了 92 例 SLE 女性,发现 90% 患者血清 25(OH)D₃ 水平缺乏。当然,由于在实验设计、病例组患者特点(包括种族)和血清 25(OH)D₃ 水平的判断标准上的不同,各实验数据上的比较困难。

总体而言,不考虑种族和地理位置,SLE 患者维生素 D 水平不足及缺乏的发生率仍然是增加的。糖皮质激素通过各种作用机制诱导继发性的骨丢失是明确的^[11]但此外,很少的实验证明长期糖皮质激素治疗对 25(OH)D₃ 水平有影响^[12]。尽管缺乏大量临床和实验学的数据支持慢性糖皮质激素使用和维生素 D 水平之间有相关性,笔者的试验中发现 SLE 患者平均每日糖皮质激素的使用剂量和血清 25(OH)D₃ 的水平是相关的。但是,我们并没有发现这组患者中血清 25(OH)D₃ 的水平与 BMD 之间有关系,而国外 Bultink^[13]等报道了荷兰 SLE 患者维生素 D 缺乏是椎体低 BMD 的危险因素。

笔者的分析也确定肾脏受累是血清低 25(OH)D₃ 的危险因素。与我们的实验结果相似的是, SMA Toloza^[14]等发现高肌酐水平与低 25(OH)D₃、1, 25(OH)D₃ 水平相关,与 1,25(OH)D₃ 水平之间的相关性很容易解释,因为 SLE 患者多有肾脏受累,而肾脏产生的 1- α 羟化酶是活化 25(OH)D₃ 所必须的酶,但在 SLE 肾脏受累的患者中,这一生物转化过程受到抑制,导致 1,25(OH)D₃ 水平降低。而与 25(OH)D₃ 水平间的关系很难解释,也许和肾脏受累的个体维生素 D 的积累障碍有关。HCQ 能够抑制 25(OH)D₃ 的 1 α 羟化,从而降低维生素 D 的活性形式,但本实验中也未发现羟氯喹使用与血清 25(OH)D₃ 水平之间的关系。

在 SLE 中,Kamen^[5]等发现维生素 D 缺乏和某些疾病类型有相关性,比如狼疮性肾炎。我们的试验中也发现疾病活动度评分和维生素 D 水平间呈

负相关,同时我们也发现病程和维生素 D 水平间呈负相关。但是 Muller、G. Ruiz-Irastorza 及国内郑一君等人也未发现这些相关^[8,15-16]。除此之外,一个大型的流行病学研究涉及 >180,000 女性 SLE 患者,其并未发现维生素 D 摄入和发生 RA 或 SLE 疾病风险间的相关性^[17]。因此,维生素 D 缺乏在 SLE 发病机制中的作用仍不清楚,目前的数据仍不能证明这一点,尚需要严格的前瞻性实验。

许多研究表明,SLE 患者中骨质疏松和骨密度降低的发生率明显增高,尤其是使用糖皮质激素治疗的患者。Kipen^[18]等人的研究中,腰椎和股骨颈的骨质疏松的发生率分别为 13.4% 和 6.2%。Bhattoa HP^[19]等人发现 SLE 患者小梁骨数量的减少导致了腰椎部位骨质疏松和骨质减少的高发生率,我们的研究也得出了同样的结果。使用糖皮质激素治疗的 SLE 患者小梁骨的显著丢失可以部分归结为糖皮质激素对骨代谢的影响,而大部分研究表明腰椎比髌部或者其他远端的部位更容易受到糖皮质激素的影响。由于糖皮质激素更容易影响小梁骨,所以椎体骨折的发生率较其他部位明显增加。本实验我们尚未发现接受糖皮质激素治疗的 SLE 患者血清 25(OH)D₃ 水平与 BMD 是相关的,可能因为调节钙磷代谢的是活性 1,25(OH)D₃,而 25(OH)D₃ 水平并不能很好反应这点。

测量血清维生素 D 的水平是否可以作为判断 SLE 包括其他自身免疫疾病病情的一个临床指标还有待进一步确定。与国内外的一些研究一样,我们的研究也是回顾性的,不能很好的反映维生素 D 水平与 SLE 之间的因果关系,另外 25(OH)D₃ 水平也不能完全反应 SLE 患者体内活性维生素 D 的水平,这是目前我们实验的局限性。目前对于维生素 D 的补充没有规范,且在 SLE 患者中尚无大样本前瞻性的关于维生素 D 补充的临床研究。进一步的研究包括疾病活动性与维生素 D 水平间的关系以及大样本前瞻性的维生素 D 补充的研究还有待于我们去完成。

【参 考 文 献】

- [1] Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9):1137-1142.
- [2] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.
- [3] Siminoski K, Leslie WD, Frame H, et al. Canadian Association of Radiologists. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J*, 2005, 56(3):178-188.
- [4] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(10):266-281.
- [5] Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2006, 5(2):114-117.
- [6] Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*, 2008, 335(2):99-104.
- [7] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*, 2008, 47(6):920-923.
- [8] 郑一君, 胡大伟, 陈盛, 等. 系统性红斑狼疮初发患者外周血中维生素 D 及其受体 mRNA 的水平和意义. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(9):595-598.
- [9] Teichmann J, Lange U, Stracke H, et al. Bone metabolism and bonemineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int*, 1999, 18(4):137-140.
- [10] G. Ruiz-Irastorza, M. V. Egurbide, N. Olivares, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*, 2008, 47(6):920-923.
- [11] Patschan D, Lodenkemper K, Buttgerit F, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 2001, 29(4):498-505.
- [12] Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med*, 1990, 112(7):352-364.
- [13] Bultink IE, Lema WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(7):2044-2050.
- [14] SMA Toloza, DEC Cole, DD Gladman, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*, 2009, 19(1):13-19.
- [15] G. Ruiz-Irastorza, M. V. Egurbide N, Olivares, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatol*, 2008, 47(6):920-923.
- [16] Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, et al. Vitamin D₃ metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 1995, 14(4):397-400.
- [17] Costebader KH, Feskanich D, Benito-Garcia E, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(4):530-535.
- [18] Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol*, 1997, 24(10):1922-1929.
- [19] Bhattoa HP, Bersembuk P, Balogh A, et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2002, 21(2):135-141.

(收稿日期:2011-11-18)