

· 临床研究 ·

克罗恩病患者骨密度、骨代谢以及钙、镁、锌和磷水平特点分析

余静* 徐钧 胡华

华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院骨科,湖北 武汉 430000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0509-04

摘要: **目的** 分析克罗恩病患者骨密度、骨代谢以及钙、镁、锌和磷水平特点。**方法** 选取 62 例克罗恩病患者,按照克罗恩病活动指数(CDAI)分为活动组和缓解组;检测患者血清抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b (TRACP-5b)、人骨碱性磷酸酶 (BALP)、骨钙素 (BGP) 和人胶原交联羧基末端肽 (CTX) 的水平;测定血清钙、磷、镁、锌和患者腰椎 (L_{1-4}) 及左侧股骨密度。**结果** 活动组患者的腰椎 (L_{1-4}) 及左侧股骨骨密度较低,血清钙、磷、镁、锌以及成骨代谢指标 BALP、BGP 较低,破骨代谢指标 TRACP-5b 和 CTX 水平较高。两组患者上述各种指标比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 在关注克罗恩病患者骨代谢和骨密度异常的问题上,也需要关注其电解质异常。

关键词: 克罗恩病;骨代谢;骨密度;电解质

Analysis of bone mineral density, bone metabolism and calcium, magnesium, zinc and phosphorus levels in patients with Crohn's disease

YU Jing*, XU Jun, HU Hua

Department of Orthopaedics, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

* Corresponding author; YU Jing, Email: 2467454782@qq.com

Abstract: Objective To analyze the features of bone mineral density, bone metabolism and calcium, magnesium, zinc and phosphorus levels in Crohn's disease patients. **Methods** Sixty-two Crohn's disease patients were selected and divided into active group and remission group according to Crohn's disease activity index (CDAI). The levels of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b), human bone alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (BGP) and human collagen cross-linked carboxyl terminal peptide (CTX) and serum calcium, phosphorus, magnesium, zinc and phosphorus levels and lumbar spine (L_{1-4}) and left femur bone mineral density were measured. **Results** Patients in the active group had lower lumbar spine (L_{1-4}) and left femur bone density, lower serum levels of calcium, phosphorus, magnesium, zinc and phosphorus, and lower indicators of osteogenic metabolism, BALP and BGP, but higher levels of osteoclastic markers TRACP-5b and CTX. The differences of the above various indicators between the two groups of patients were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For Crohn's disease patients, besides focusing on abnormal bone metabolism and bone mineral density, electrolyte abnormalities should also be concerned.

Key words: Crohn's disease; bone metabolism; bone density; electrolytes

克罗恩病是一种炎症性肠病,好发于回肠和结肠节段。它的特点是复发性,透壁性炎症,伴有腹痛、厌食和呕吐症状,以及多发性慢性腹泻、直肠出血和营养不良^[1]。克罗恩病的病因学涉及遗传、免

疫和环境因素之间的相互作用,这些因素会破坏肠内稳态并促使患者的免疫反应失衡,从而导致慢性炎症的发展^[2]。疾病活动期和缓解期的患者表现出成骨细胞活性、胶原合成和碱性磷酸酶活性所需的矿物质缺乏,如锌、铜、硒、钙和磷^[3-4]。克罗恩病患者的骨丢失发病机制复杂多因,仍有待完全阐明^[5]。克罗恩病患者的骨密度 (bone mineral

* 通信作者: 余静, Email: 2467454782@qq.com

density, BMD)比健康人和其他类型炎症性肠病患者下降率更高。此外,克罗恩病患者骨质疏松性增加,导致骨折频繁,生活质量恶化^[6]。糖皮质激素是治疗急性克罗恩病并发症的一种治疗选择,因为它们调节促炎基因并抑制免疫细胞募集和粘附分子在炎症组织中的表达。然而,长期的糖皮质激素治疗可能会引起严重的副作用,如代谢综合征、心血管疾病、感染、白内障和骨骼并发症,包括骨量减少和骨质疏松症^[7]。本研究旨在分析活动期和缓解期克罗恩病患者骨密度与骨代谢及其电解质特点,以此分析这类患者的骨健康状态,为后期治疗提供理论支撑。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

此项横断面研究涉及 2014 年 8 月至 2017 年 5 月在我院就诊的 62 例克罗恩病患者,年龄在 20 至 40 岁之间,疾病处于活动期和缓解期。根据临床、实验室、内镜和组织病理学发现,患者被诊断为患有克罗恩病。活动期与缓解期之间的区别在于克罗恩病活动指数(CDAI),缓解期:CDAI < 150;活动期:CDAI ≥ 150^[8]。纳入标准:患者应该非吸烟人群;未患有可引起骨代谢改变的疾病,如糖尿病、肾或肝功能障碍、甲状腺疾病、呼吸系统疾病、获得性免疫缺陷综合征或癌症,疾病缓解时间最短为 12 个月,并且未曾使用过美沙拉秦、泼尼松和硫唑嘌呤。研究中未纳入孕妇及哺乳期妇女。所有患者按照

CDAI 分为缓解组和活动组,缓解组 33 例,其中男性 18 例,女性 15 例;活动组 29 例,其中男性 17 例,女性 12 例。

1.2 检测指标

采用全自动电化学发光仪器通过放免法及双抗体夹心酶联免疫法(ELISA)测定所有患者血清中抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b(TRACP-5b)、人骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)和人胶原交联羧基末端肽(CTX)的水平;使用日立全自动生化分析仪测定血清钙、磷、镁、锌的水平;使用美国 LUNAR 公司生产的 DPX-L 型双能 X 线吸收骨密度仪对患者腰椎(L₁₋₄)及左侧股骨骨密度进行检测。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件包处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,相关性研究采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的腰椎(L₁₋₄)与左侧股骨颈骨密度、骨代谢指标(TRACP-5b、BALP、BGP、CTX)及电解质(钙、镁、锌、磷)水平检测结果如表 1~表 3 所示。两组患者上述指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);每组不同性别之间的指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 缓解组与活动组患者骨密度比较($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

Table 1 Comparison of BMD between the remission group and the active group ($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

指标	缓解组		活动组	
	男性	女性	男性	女性
腰椎(L ₁₋₄)	0.89±0.12	0.86±0.14	0.77±0.17*	0.82±0.13*
左侧股骨颈	0.72±0.11	0.71±0.14	0.68±0.16*	0.65±0.14*

注:与缓解组相比,* $P < 0.05$ 。

表 2 缓解组与活动组患者骨代谢水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone metabolism between the remission group and the active group ($\bar{x} \pm s$)

指标	缓解组		活动组	
	男性	女性	男性	女性
TRACP-5b/(U/L)	3.98±1.34	3.41±1.33	4.87±2.01*	4.57±1.52*
BALP/(U/L)	48.16±12.21	49.18±18.18	44.69±12.54*	43.45±17.34*
BGP/(μg/L)	8.43±1.65	8.24±2.40	6.27±1.69*	6.94±2.32*
CTX/(μg/mL)	201.14±75.12	189.34±63.31	261.23±57.12*	243.34±64.97*

注:与缓解组相比,* $P < 0.05$ 。

表 3 缓解组与活动组患者钙、镁、锌和磷水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum calcium, phosphorus, magnesium, zinc and phosphorus levels between the remission group and the active group ($\bar{x} \pm s$)

指标	缓解组		活动组	
	男性	女性	男性	女性
钙/(mmol/L)	2.25±0.54	2.32±0.63	2.01±0.35*	2.08±0.38*
磷/(mmol/L)	2.21±0.43	2.31±0.36	1.93±0.26*	2.01±0.28*
镁/(mmol/L)	0.89±0.03	0.84±0.07	0.72±0.08*	0.71±0.07*
锌/(μmol/L)	14.22±2.32	14.54±2.33	10.06±1.85*	10.63±1.88*

注:与缓解组相比,* $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究检测了缓解期和活动期克罗恩病患者腰椎(L₁₋₄)与左侧股骨颈骨密度、骨代谢指标(TRACP-5b、BALP、BGP、CTX)及电解质(钙、镁、锌、磷)水平。通过研究分析发现处于克罗恩病活动期患者的骨密度较低,且体内成骨活性较低,破骨活性较高,体内的电解质钙、镁、锌和磷水平较低;这些结果似乎表明克罗恩病患者骨密度减低是由于骨代谢异常和电解质代谢紊乱导致的。

钙是骨骼正常生长和发育所需的矿物质,储存于骨组织并嵌入蛋白质基质中^[9]。充足的钙摄入可以使骨量达到高峰并降低骨丢失率^[10]。镁缺乏可以影响骨骼健康,因为它通过不同的机制在健康人群和克罗恩病患者中参与有机骨基质合成,且这种矿物质对于普通人群骨质疏松症的预防是必要的^[11]。锌在骨组织中含丰富,是维持适当的骨密度所必需的。骨代谢需要锌,而锌的缺乏提示了骨质疏松症。骨骼的有机基质由蛋白质组成,需要足量的矿物质才能正常运作。矿物质摄入量与骨密度之间关系的分析表明,锌和钙的消耗量与股骨颈骨密度呈负相关。在这方面,锌是涉及成骨细胞活性与胶原合成几种酶的必不可少的微量元素。此外,锌对于碱性磷酸酶的骨重塑活性是必需的^[12]。类似的,钙在骨基质形成和维持中都参与了骨矿化。因此,本研究证实的克罗恩病患者钙、镁、锌和磷缺乏以及成骨活性降低可能是导致患者骨量减少的原因。

日前的研究表明,接受糖皮质激素治疗的活动期患者与未接受该治疗的缓解期患者相比,表现出明显的骨丢失。这一发现与 Bakker 等^[13]获得的结果一致。糖皮质激素对 BMD 的作用归因于它们对碱性磷酸酶活性、I 型胶原蛋白生成和其他骨蛋白合成的抑制作用。除了这些作用之外,由于其对成骨细胞的毒性作用,长期使用该疗法还会在骨重塑

期间引起骨损伤。

克罗恩病是一种以慢性炎症为显著特征的疾病,可导致 BMD 下降,引发骨量减少与骨质疏松症^[14-15]。除使用糖皮质激素外,本研究还发现该病的分期与 BMD 呈正相关。需要强调的是,处于疾病活动期患者的骨丢失发生率明显高于缓解期。有学者研究^[14]发现,疾病缓解期患者的 BMD 高于活动期患者,这与疾病的缓解期长有关。

总之,克罗恩病患者体内缺乏钙、镁、锌和磷,会导致骨代谢异常,并与骨量流失有关。特别是在疾病活动期患者中发现了提示骨量减少与骨质疏松症发展的 BMD 变化,这些变化与患者体内电解质水平以及骨代谢异常有关。

【参考文献】

- [1] Gentschew L, Bishop KS, Han DY, et al. Selenium, selenoprotein genes and Crohn's disease in a case-control population from Auckland, New Zealand[J]. Nutrients, 2012, 4(9): 1247-1259.
- [2] Mohammed, Alzoughaibi. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease[J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(39): 6540-6547.
- [3] Donatti TL, Koch VH, Takayama L, et al. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization[J]. Jornal De Pediatria, 2011, 87(1): 4-12.
- [4] 雷鹏蛟,王亮,马远征,等.微量元素与骨质疏松的相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(3):343-346.
- [5] Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, 97(6): 1861-1870.
- [6] Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM, et al. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2010, 16(12): 2117-2124.
- [7] Pierote NRA, Braz AF, Barros SÉDL, et al. Effect of mineral status and glucocorticoid use on bone mineral density in patients with cohn's disease[J]. Nutrition, 2018, 4(48):13-17.

(下转第 522 页)

144-150.

- [15] Lin S, Huang J, Fu Z, et al. The Effects of Atorvastatin on the Prevention of Osteoporosis and Dyslipidemia in the High-Fat-Fed Ovariectomized Rats[J]. *Calcified Tissue International*, 2015, 96(6): 541-551.
- [16] Abdulmajeed S, Mohamed N, Soelaiman IN. Effects of Tocotrienol and Lovastatin Combination on Osteoblast and Osteoclast Activity in Estrogen-Deficient Osteoporosis [J].

Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine, 2012 (4): 960742.

- [17] Ibrahim NI, Khamis MF, Yunoh MFM, et al. Targeted Delivery of Lovastatin and Tocotrienol to Fracture Site Promotes Fracture Healing in Osteoporosis Model: Micro-Computed Tomography and Biomechanical Evaluation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115595.

(收稿日期: 2018-03-12;修回日期: 2018-06-14)

(上接第 508 页)

- [9] MK Garg. The intestinal calcitactat[J]. *Indian Endocrinol Metab*, 2013, 17(10): 25-28.
- [10] 马勇, 司誉豪, 徐力立, 等. 强骨胶囊与维生素 d 对骨质疏松性骨折患者治疗有效性及安全性的系统评价[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1218-1223, 1249.
- [11] DC Simes, MK Williamson, JB Ortiz-Delgado, et al. Purification of matrix Gla protein from a marine teleost fish, *Argyrosomus regius*: calcified cartilage and not bone as the primary site of MGP accumulation in fish[J]. *Bone Miner Res*, 2003, 18(2): 244-259.
- [12] 李永念, 姚加平. 老年女性骨质疏松症患者血清 BCP、CT、E2、

Ca 和 P 检测的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2013(3): 267-269.

- [13] P Morillas, J Quiles, H de Andrad. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: relevance of target organ damage[J]. *Hypertens*, 2013, 31(8): 1611-1617.
- [14] 陈小香, 谭新, 邓伟民. 骨质疏松症患者骨密度与血清 25 羟维生素 d 的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(7): 851-855.
- [15] Zhang W, Stoecklin E, Eggersdirfer M, et al. A glimpse of vitamin D status in mainland China[J]. *Nutrition*, 2013, 29(7/8): 953-957.

(收稿日期: 2018-04-30;修回日期: 2018-07-23)

(上接第 511 页)

- [8] Yates AA. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids[J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 2002, 102(11): 1621-1630.
- [9] Francis JJ, Klitzke CJ. Dietary Reference Intakes: Cutting Through the Confusion[M]. Humana Press, 2010.
- [10] Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health[J]. *Journal of Nutrition*, 2007, 137(11 Suppl): 2507S.
- [11] Sousa GC, Cravo M, Costa AR, et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 102(11): 2551-2556.

- [12] Ojuawo A, Keith L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease[J]. *Central African Journal of Medicine*, 2002, 48(9-10): 116-119.
- [13] Bakker SF, Dik VK, Witte BI, et al. Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation[J]. *Journal of Crohns & Colitis*, 2013, 7(5): 377-384.
- [14] Lima CA, Lyra AC, Rocha R, et al. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4): 210-218.
- [15] 贾小玥, 郑黎薇, 袁泉, 等. 肠道菌群: 绝经后骨质疏松防治新靶点[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(3): 392-401.

(收稿日期: 2018-05-24;修回日期: 2018-07-05)