

血清 25-(OH)D 水平及 VDR 基因多态性与类风湿性关节炎骨侵蚀的关系探讨

魏巍 张伟 吴国志 陈荣*

海南医学院第二附属医院, 570311

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020)07-0992-05

摘要: **目的** 探讨血清 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 及维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因多态性与类风湿性关节炎骨侵蚀的关系。**方法** 将 94 例类风湿性关节炎患者设为研究组, 另将 85 名健康体检者设为健康组。2 组均检测血清 25-(OH)D 水平, 且提取基因组 DNA, 采用 MassARRAY 分子量阵列技术平台检测 VDR 基因多态性, 分析其与类风湿性关节炎骨侵蚀度之间的关系。**结果** 研究组血清 25-(OH)D 水平低于健康组 ($P < 0.05$), 且骨侵蚀患者血清 25-(OH)D 水平低于无骨侵蚀者 ($P < 0.05$); 研究组 FokI 位点基因型 FF、Ff 及等位基因 F 和 ApaI 位点基因型 AA、Aa 及等位基因 A 频率均高于健康组 ($P < 0.05$); 研究组 ff、aa 出现频率均低于健康组 ($P < 0.05$); 血清 25-(OH)D < 30 ng/mL、FokI 位点基因型 FF 及 Ff、ApaI 位点基因型 AA 及 Aa 均是类风湿性关节炎发病的危险因素 ($P < 0.05$), 血清 25-(OH)D < 20 ng/mL 是类风湿性关节炎骨侵蚀的危险因素 ($P < 0.05$)。 **结论** 血清 25-(OH)D 水平缺乏可增加类风湿性关节炎骨侵蚀发生风险, VDR 基因 FokI 位点等位基因 F 及 ApaI 位点等位基因 A 可增加类风湿性关节炎发病风险, 但与骨侵蚀无关。

关键词: 25-羟维生素 D; 维生素 D 受体; 基因多态性; 类风湿性关节炎; 骨侵蚀

Relationship among serum 25-(OH)D level, VDR gene polymorphism, and bone erosion in patients with rheumatoid arthritis

WEI Wei, ZHANG Wei, WU Guozhi, CHEN Rong*

The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China

* Corresponding author; CHEN Rong, Email: uia8818@163.com

Abstract: Objective To explore the relationship among serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D], vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism, and bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** Ninety-four patients with rheumatoid arthritis were divided into study group and 85 healthy persons were divided into health group. The serum 25-(OH)D levels were detected in the 2 groups. The genomic DNA was extracted and the VDR gene was detected using MassARRAY molecular weight array technology platform. The relationship between serum 25-(OH)D level and VDR gene polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis was analyzed. **Results** The serum 25-(OH)D level in the study group was significantly lower than that in the healthy group ($P < 0.05$), and it was lower in the patients with bone erosion than in the patients without bone erosion ($P < 0.05$). The frequencies of genotype FF, Ff, and allele F of FokI locus and genotype AA, and allele A of ApaI locus in the study group were significantly higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The frequencies of genotype ff and aa in the study group were significantly lower than those in the healthy group ($P < 0.05$). Serum 25-(OH)D less than 30 ng/mL, FokI genotype FF and Ff, and ApaI genotype AA and Aa were risk factors for rheumatoid arthritis ($P < 0.05$). Serum 25-(OH)D less than 20 ng/mL was a risk factor for bone erosion in rheumatoid arthritis ($P < 0.05$). **Conclusion** Lack of serum 25-(OH)D increases the risk of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. The allele F of FokI and the allele of ApaI of VDR gene increase the risk of rheumatoid arthritis, but VDR gene is not associated with bone erosion.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; vitamin D receptor; gene polymorphism; rheumatoid arthritis; bone erosion

类风湿性关节炎是以炎性滑膜炎反应为主的系统性、自身免疫性疾病, 常可在发病 2 年内出现骨关节破坏, 导致患者残疾, 严重影响日常生活^[1]。维

* 通信作者: 陈荣, Email: uia8818@163.com

生素 D 是一种类固醇衍生物,其通过与维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 相结合,可参与机体钙磷代谢及骨盐沉积,并可作用于机体免疫系统,影响多种细胞增殖及分化,参与免疫调节^[2]。25-羟维生素 D [25-(OH)D] 是维生素 D 中间代谢产物,被认为是反映维生素 D 水平的一个最可靠指标^[3]。VDR 广泛分布于机体各组织细胞中,其可参与骨代谢及免疫调节反应。有研究发现^[4],参与骨代谢的 VDR 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点主要为 FokI、BsmI 及 ApaI 等。类风湿性关节炎发病机制复杂。有研究表明^[5],维生素 D 缺乏可加速类风湿性关节炎产生及恶化。但目前国内关于维生素 D 水平及其受体基因多态性与类风湿性关节炎骨侵蚀关系的研究尚少,基于此,本研究通过检测类风湿性关节炎患者血清 25-(OH)D 水平及 VDR 基因多态性,并分析其与骨侵蚀的相关性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将本院 2014 年 7 月至 2018 年 6 月收治的 94 例类风湿性关节炎患者设为研究组,另将 85 例同期体检健康者设为健康组。其中研究组男 35 例,女 59 例,汉族,年龄 34~62 岁,平均(46.28±7.21)岁,病程 4~32 个月,平均(20.12±3.34)个月,受累关节数 5~23 个,平均(14.26±2.13)个,改良 28 关节疾病活动性评分 (DAS28)^[6] 3.89~5.96 分,平均(5.35±0.38)分;健康组男 34 例,女 51 例,汉族,年龄 32~65 岁,平均(47.93±7.45)岁。2 组受试者在民族、性别及年龄方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),且本研究获得医院伦理委员会批准。

纳入标准:研究组均符合类风湿性关节炎诊断标准^[7],均经 X 线检查;近 3 个月内均未接受维生素 D 类似物治疗;所有受试者均知情同意,且均为汉族。

排除标准:合并骨质疏松以及其他与骨侵蚀有关疾病者;肿瘤、感染等引起关节疼痛者;不能正常饮食或不能接受户外阳光照射者;存在血缘关系者。

1.2 方法

1.2.1 血清 25-(OH)D 水平检测:均抽取受试者清晨空腹静脉血 3 mL,离心,分离血清,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 25-(OH)D 水平(试剂盒购于英国艾迪斯公司),所有步骤严格按照说明书执行。

1.2.2 VDR 基因多态性检测:(1)血样 DNA 提取:

采集受试者静脉血 4 mL,根据 Wizard Genomic DNA purification Kit (Promega 公司)试剂盒说明书进行操作,提取 DNA 并经分光光度计定量及琼脂糖凝胶电泳质检;(2)引物设计与合成:选择 3 个 VDR 基因 SNPs 位点,即 FokI (rs2228570) 位点、BsmI (rs154410) 位点、ApaI (rs7975232) 位点,参照 Mosaad 等^[9]设计的用于 VDR 基因扩增引物,由北京奥科生物公司合成;(3)基因型检测:采用 MassARRAY 分子量阵列技术平台,通过引物延伸或切割反应与 MALDI-TOF 质谱技术相结合,而对所选 VDR 基因 SNPs 位点分型进行检测,获得分型结果。

1.2.3 骨侵蚀分期:根据经双手 X 线片检查分期(任意一个受累关节)^[8],I 期:无骨质破坏性改变或关节端骨质疏松;II 期:骨质疏松、可有轻度软骨破坏、伴或不伴轻度软骨下骨质破坏,可伴有活动受限但无关节畸形等;III 期:骨质疏松伴软骨破坏,明显关节软骨下囊样破坏,关节半脱位,关节间隙狭窄等;IV 期:除了包含 II、III 期内容外,且有纤维性或骨性强直;其中 I 期与 II 期归为无骨侵蚀(25 例),III 期与 IV 期归为有骨侵蚀(69 例)。

1.3 观察指标

研究组与健康组血清 25-(OH)D 水平:其中 < 20 ng/mL 记为缺乏, ≥ 20 ng/mL 且 < 30 ng/mL 记为不足, ≥ 30 ng/mL 且 ≤ 100 ng/mL 记为正常。研究组骨侵蚀者与无骨侵蚀者血清 25-(OH)D 水平。研究组与健康组基因型、等位基因分布:缺乏内切酶 FokI、BsmI、ApaI 酶切位点用 F、A、B 表示,存在酶切位点用 f、a、b 表示。研究组骨侵蚀者与无骨侵蚀者基因型、等位基因分布。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,两样本计量资料与计数资料分别采用 t 检与 χ^2 检验,血清 25-(OH)D 水平、VDR 基因多态性与骨侵蚀关系探讨采用 Logistic 多元逐步回归模型进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与健康组血清 25-(OH)D 水平比较

研究组血清 25-(OH)D 水平明显低于健康组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 研究组骨侵蚀与无骨侵蚀者血清 25-(OH)D 水平比较

研究组骨侵蚀患者血清 25-(OH)D 水平明显低于无骨侵蚀者 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 研究组与健康组血清 25-(OH)D 水平对比 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Table 1 Comparison of serum 25-(OH)D levels between study group and healthy group ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	25-(OH)D
研究组	94	22.45±4.17
健康组	85	38.24±4.39
<i>t</i> 值		24.672
<i>P</i> 值		0.000

表 2 研究组骨侵蚀与无骨侵蚀者血清 25-(OH)D 水平对比 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Table 2 Comparison of serum 25-(OH)D levels between patients with or without bone erosion in the study group ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	25-(OH)D
骨侵蚀	69	20.81±3.04
无骨侵蚀	25	26.98±2.13
<i>t</i> 值		9.336
<i>P</i> 值		0.000

2.3 研究组与健康组基因型、等位基因分布比较

研究组 BsmI 位点基因型频率及等位基因 B 频率与健康组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 研究组 FokI 位点基因型 FF、Ff 及等位基因 F 占比均明显高于健康组 ($P<0.05$), 研究组 FokI 位点基因型 ff 占比明显低于健康组 ($P<0.05$), 研究组 ApaI 位点基因型 AA、Aa 及等位基因 A 占比均明显高于健康组 ($P<0.05$), 研究组 ApaI 位点基因型 aa 占比明显低于健康组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 各位点基因型和等位基因分布

Table 3 Genotype and allele distribution of each locus

组别	FokI 位点基因型			FokI 位点等位基因		BsmI 位点基因型		
	FF	Ff	ff	F	f	BB	Bb	bb
研究组 ($n=94$)	44 ^a	33 ^a	17 ^a	121	67	19	33	42
健康组 ($n=85$)	25	18	42	68	102	16	26	43
χ^2 值	5.846			21.260		0.392		
<i>P</i> 值	0.015			0.000		0.539		

注:与健康组比较, ^a $P<0.05$ 。

续表 3 各位点基因型和等位基因分布

Continued table 3 Genotype and allele distribution of each locus

组别	BsmI 位点等位基因		ApaI 基因型			ApaI 等位基因	
	B	b	AA	Aa	aa	A	a
研究组 ($n=94$)	71	117	34 ^a	48 ^a	12 ^a	116	72
健康组 ($n=85$)	58	112	9	27	49	45	125
χ^2 值	0.516		18.394			44.778	
<i>P</i> 值	0.473		0.000			0.000	

注:与健康组比较, ^a $P<0.05$ 。

2.4 研究组骨侵蚀与无骨侵蚀者基因型、等位基因分布比较

研究组骨侵蚀患者 FokI 位点、ApaI 位点、BsmI 位点基因型出现频率与无骨侵蚀患者差异无统计学意义 ($P>0.05$), 研究组骨侵蚀患者 FokI 位点、ApaI 位点、BsmI 位点的等位基因 F、B、A 出现频率与无骨侵蚀患者差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 骨侵蚀与无骨侵蚀者各位点基因型和等位基因分布
Table 4 Genotype and allele distribution of each locus in patients with or without bone erosion

研究组 X 线分期	FokI 位点基因型			FokI 位点等位基因		BsmI 位点基因型		
	FF	Ff	ff	F	f	BB	Bb	bb
骨侵蚀 ($n=69$)	35	21	13	91	47	14	22	33
无骨侵蚀 ($n=25$)	9	12	4	30	20	5	11	9
χ^2 值	0.368			0.565		1.986		
<i>P</i> 值	0.295			0.452		0.217		

续表 4 骨侵蚀与无骨侵蚀者各位点基因型和等位基因分布

Continued table 4 Genotype and allele distribution of each locus in patients with or without bone erosion

研究组 X 线分期	BsmI 位点等位基因		ApaI 位点基因型			ApaI 位点等位基因	
	B	b	AA	Aa	aa	A	a
骨侵蚀 ($n=69$)	50	88	27	35	7	89	49
无骨侵蚀 ($n=25$)	21	29	7	13	5	27	23
χ^2 值	0.520		1.675			1.710	
<i>P</i> 值	0.471		0.204			0.191	

2.5 血清 25-(OH)D 水平、VDR 基因不同 SNPs 位点基因型与类风湿性关节炎的关系

经 Logistic 多元逐步回归模型分析发现, 血清 25-(OH)D < 30 ng/mL、FokI 位点基因型 FF 及 Ff、ApaI 位点基因型 AA 及 Aa 均是类风湿性关节炎发病的危险因素 ($OR = 5.149, 4.267, 3.013, 5.234, 5.097, P<0.05$), BsmI 位点基因型 BB 及 Bb 与类风湿性关节炎发病无明显关系 ($OR = 1.006, 1.002, P>0.05$), 见表 5。

表 5 血清 25-(OH)D 水平、VDR 基因不同 SNPs 位点基因型与类风湿性关节炎的关系

Table 5 The relationship among serum 25-(OH)D level, VDR genotypes, and rheumatoid arthritis

变量	OR 值	<i>P</i> 值	95% CI
血清 25-(OH)D < 30 ng/mL	5.149	0.003	3.627~6.348
FF vs ff	4.267	0.012	2.986~5.342
Ff vs ff	3.013	0.029	2.128~4.095
BB vs bb	1.006	0.091	0.859~1.221
Bb vs bb	1.002	0.089	0.847~1.119
AA vs aa	5.234	0.002	3.754~6.398
Aa vs aa	5.097	0.004	3.622~6.235

2.6 血清 25-(OH)D 水平、VDR 基因不同 SNPs 位点基因型与类风湿性关节炎骨侵蚀的关系

经 Logistic 多元逐步回归模型分析发现,血清 25-(OH)D < 20 ng/mL 是类风湿性关节炎骨侵蚀的危险因素 (OR = 3.987, $P < 0.05$), FokI 位点基因型 FF 及 Ff, BsmI 位点基因型 BB 及 Bb, ApaI 位点基因型 AA 及 Aa 均与类风湿性关节炎骨侵蚀无明显关系 (OR = 1.007、1.009、1.003、1.001、1.011、1.012, $P > 0.05$), 见表 6。

表 6 血清 25-(OH)D 水平、VDR 基因不同 SNPs 位点基因型与类风湿性关节炎骨侵蚀的关系

Table 6 The relationship among serum 25-(OH)D level, VDR gene genotypes, and bone erosion in rheumatoid arthritis

变量	OR 值	P 值	95% CI
血清 25-(OH)D < 20 ng/mL	3.987	0.015	2.654~5.013
FF vs ff	1.007	0.094	0.861~1.235
Ff vs ff	1.009	0.095	0.875~1.241
BB vs bb	1.003	0.102	0.923~1.228
Bb vs bb	1.001	0.105	0.905~1.198
AA vs aa	1.011	0.082	0.937~1.265
Aa vs aa	1.012	0.085	0.941~1.273

3 讨论

类风湿性关节炎的发病可能与遗传、多种免疫因素等有关,其病理变化主要为间质大量炎性细胞浸润、滑膜衬里细胞增生以及骨和软骨组织破坏等^[10]。骨侵蚀患者的骨关节损伤不可逆,故早期诊断及干预极其重要。X 线检查是临床诊断类风湿性关节炎骨侵蚀的常用手段,但经 X 线检查显示异常者多已出现不可逆骨关节破坏,严重影响疾病恢复^[11]。

本研究发现,研究组血清 25-(OH)D 水平低于健康组 ($P < 0.05$),且骨侵蚀患者低于无骨侵蚀者 ($P < 0.05$)。另分析发现血清 25-(OH)D < 30 ng/mL 是类风湿性关节炎发病的危险因素,血清 25-(OH)D < 20 ng/mL 是类风湿性关节炎骨侵蚀的危险因素,提示类风湿性关节炎患者血清 25-(OH)D 水平降低,且在伴骨侵蚀患者中降低更加明显,血清 25-(OH)D 水平缺乏可增加骨侵蚀发生风险。维生素 D 是骨正常钙化及矿物质代谢所必需的,可促进骨形成,而血清 25-(OH)D 是维生素 D 的活性形式,其水平的降低表明维生素 D 减少^[11]。有研究显示^[12], T、B 淋巴细胞以及其相关细胞因子在类风湿性关节炎发生发展中发挥重要作用。维生素 D 是抑制胸腺基质树突状细胞分化成熟的主要因子,可直接作用于 Th1、Th2 及 Th17 细胞,减少炎性细胞因子分泌,并促进抗炎细胞合成^[14]。因此,维生素

D 既可改善关节骨质破坏,亦具有免疫抑制作用。当 25-(OH)D 水平降低,则维生素 D 调节骨骼及钙磷代谢作用减弱,影响关节骨质破损的修复,且免疫抑制功能下降,炎性反应加重,则病情进一步发展,关节损伤程度加重^[15]。有研究发现^[16],类风湿性关节炎患者血清 25-(OH)D 水平越低,其关节破坏程度越严重,此与本研究结果相符合。因此,类风湿性关节炎患者血清 25-(OH)D 水平减低,且其缺乏可增加骨侵蚀发生风险。

本研究还发现,研究组 FokI 位点基因型 FF、Ff 与等位基因 F 以及 ApaI 位点基因型 AA、Aa 与等位基因 A 频率均明显高于健康组 ($P < 0.05$),研究组基因型 ff、aa 占比均明显低于健康组 ($P < 0.05$),且分析发现 FokI 位点基因型 FF 及 Ff、ApaI 位点基因型 AA 及 Aa 均是类风湿性关节炎发病的危险因素,提示类风湿性关节炎发病可能与 VDR 基因 FokI 位点等位基因 F、ApaI 位点等位基因 A 有关。基因多态性可改变 VDR mRNA 表达水平,进而在转录水平上影响 VDR 蛋白表达,促使 VDR 蛋白在数量及活力上出现不同,影响维生素 D 发挥效应^[17]。VDR 是糖皮质激素、甲状腺激素等受体基因超家族成员,存在多个 SNPs 位点,不同基因型的 VDR 可对维生素 D 产生不同的生物效应^[18]。本研究还发现,研究组骨侵蚀患者 FokI 位点、ApaI 位点、BsmI 位点基因型等级分布及等位基因出现频率均与无骨侵蚀患者差异无统计学意义 ($P > 0.05$),且分析发现其均与类风湿性关节炎骨侵蚀无明显关系,提示 VDR 基因多态性与类风湿性关节炎骨侵蚀的发生风险无关。

综上,类风湿性关节炎患者血清 25-(OH)D 水平降低,且其缺乏可增加类风湿性关节炎骨侵蚀发生风险,另 VDR 基因 FokI 位点等位基因 F 及 ApaI 位点等位基因 A 虽可增加类风湿性关节炎发病风险,但与骨侵蚀无关。临床工作者需及早监测类风湿性关节炎患者血清 25-(OH)D 水平并适时补充维生素 D,另需提高对含 VDR 基因 FokI 位点等位基因 F 及 ApaI 位点等位基因 A 者的警惕。但本研究样本量较小,可能会导致实验结果出现偏差,后续需扩大样本量进行相关性研究。

【参 考 文 献】

- [1] Nakagawa S, Nakaishi M, Hashimoto M, et al. Effect of medication adherence on disease activity among Japanese patients with rheumatoid arthritis [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206943.

- 2006, 62(10): 781-792.
- [9] Karjalainen JP, Riekkinen O, Töyräs J, et al. New method for point-of-care osteoporosis screening and diagnostics [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3): 971.
- [10] Iamopas O, Ratanachu-Ek S, Chomtho S. Effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in obese children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Med Association of Thailand*, 2014, 97(Suppl 6): S195.
- [11] Anderson CAM, Jee SH, Charleston J, et al. Effects of folic acid supplementation on serum folate and plasma homocysteine concentrations in older adults: A dose-response trial [J]. *Am J Epidemiology*, 2010, 172(8): 932.
- [12] van der Griend R, Douwe H, Jan-Dirk B. Postmethionine-load homocysteine determination for the diagnosis hyperhomocysteinaemia and efficacy of homocysteine lowering treatment regimens [J]. *Vascular Med*, 2002, 7(1): 29.
- [13] Zhang H, Tao X, Wu J. Association of homocysteine, vitamin B12, and folate with bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis [J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2014, 289(5): 1003-1009.
- [14] Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, et al. The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in post-menopausal women [J]. *Eur J Internal Med*, 2010, 21(4): 301.
- [15] Zhu K, Beilby J, Dick IM, et al. The effects of homocysteine and MTHFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(7): 1183-1191.
- [16] Salari P, Abdollahi M, Heshmat R, et al. Effect of folic acid on bone metabolism: a randomized double blind clinical trial in postmenopausal osteoporotic women [J]. *Daru J Pharmaceutical Sci*, 2014, 22(1): 1-7.
- [17] Zeng R, Xu CH, Xu YN, et al. The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis [J]. *Public Health Nutrition*, 2015, 18(8): 1514-1521.

(收稿日期: 2019-06-10;修回日期: 2019-08-01)

(上接第 995 页)

- [2] 龚勋,徐胜前,刘文,等.少肌症、维生素 D 缺乏在类风湿性关节炎合并脊柱骨质疏松性骨折中的临床研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 221-226.
- [3] 王慧燕,陶洪群,王玲莉,等.矮小症儿童 GH 激发试验及 25-(OH)D 水平的调查分析 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(1): 132-134.
- [4] 叶侃,宋媛,孔锐,等.苏州地区维生素 D 受体基因多态性与佝偻病的相关性 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(8): 818-821.
- [5] 谢荣华,庞琳烜,杜望磊,等.类风湿关节炎患者血清维生素 D 水平与疾病活动度相关 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(25): 4847-4850.
- [6] 黄晶,李江,舒晓明,等.两种疾病活动评分在老年女性类风湿关节炎评估中作用的比较 [J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(2): 151-155.
- [7] 倪立青. 类风湿关节炎 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 25-26.
- [8] 齐姗,徐胜前,肖会,等.早期类风湿关节炎患者骨质疏松与骨侵蚀的关系 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(1): 6-8.
- [9] Mosaad YM, Hammad EM, Fawzy Z, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis [J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(5): 452-61.
- [10] 陈红梅,王友莲.破骨细胞在类风湿关节炎致骨破坏病理变化中的作用及其调控 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1168-1173.
- [11] 曾小变,李观同,周鹰豪,等.血清抗环瓜氨酸肽抗体水平与类风湿关节炎软骨骨侵蚀的相关性研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(6): 1010-1011.
- [12] Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(5): 827-833.
- [13] 王勇,牟方祥,钟兵,等.活动期类风湿关节炎患者外周血 T、B 淋巴细胞及 NK 细胞表达变化的意义 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(11): 12-14.
- [14] 张继云,李文艳,赵旌,等.系统性红斑狼疮患者维生素 D 与 T 淋巴细胞亚群及 α 干扰素的相关性 [J]. *广东医学*, 2017, 38(8): 1192-1194.
- [15] 潘冠和,马胜,廖雁玲,等. 25-羟维生素 D 水平变化与类风湿性关节炎相关性研究 [J]. *吉林医学*, 2018, 39(1): 89-91.
- [16] Atwa MA, Balata MG, Hussein AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis and its association with disease activity and serum tumor necrosis factor-alpha [J]. *Saudi Med J*, 2013, 34(8): 806-813.
- [17] 张嘉伟,张强,瞿东滨,等.维生素 D 受体基因多态性对骨关节结核易感性的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(5): 704-706.
- [18] 孟德峰,杨立,张斌,等.维生素 D 受体和降钙素受体基因多态性与新疆地区汉族女性人群骨密度的相关性 [J]. *广东医学*, 2017, 38(9): 1343-1347.

(收稿日期: 2019-04-26;修回日期: 2019-09-24)