

# 维生素 B12 和叶酸干预对绝经后骨质疏松症妇女的骨代谢及同型半胱氨酸水平的影响

张琳<sup>1\*</sup> 韩颖<sup>1</sup> 石节丽<sup>1</sup> 于佳<sup>2</sup>

1. 天津海滨人民医院内分泌(风湿免疫)科, 天津 300270

2. 天津海滨人民医院内镜中心, 天津 300270

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 07-0996-05

**摘要:** **目的** 观察叶酸和维生素 B12 对绝经后骨质疏松症妇女的骨代谢及同型半胱氨酸水平的影响。**方法** 80 例绝经后骨质疏松症妇女参加研究。所有参与者随机接受叶酸和维生素 B12( $n=40$ ) 或安慰剂( $n=40$ ) 治疗。在干预前的基线及干预后 3 个月和 6 个月, 测量两组患者血清同型半胱氨酸、维生素 B12 和骨代谢标志物的水平。**结果** 治疗前, 两组患者血清同型半胱氨酸、维生素 B12 和骨代谢标志物水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, 两组患者同型半胱氨酸均下降, 但比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。6 个月后各组间血清维生素 B12、骨钙素、CTX 的变化均有显著改变且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 绝经后骨质疏松症妇女补充叶酸和维生素 B12 可以一定程度改善同型半胱氨酸及骨代谢指标水平。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B12; 骨密度; 骨生物标志物; 骨质疏松

## Effects of vitamin B12 and folic acid intervention on bone metabolism and homocysteine levels in postmenopausal women with osteoporosis

ZHANG Lin<sup>1\*</sup>, HAN Ying<sup>1</sup>, SHI Jieli<sup>1</sup>, YU Jia<sup>2</sup>

1. Department of Endocrinology (Rheumatism Immunology), Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300270

2. Endoscopy Center, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300270, China

\* Corresponding author: ZHANG Lin, Email: 3367819638@qq.com

**Abstract: Objective** To observe the effects of folic acid and vitamin B12 on bone metabolism and homocysteine levels in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods** Eighty postmenopausal osteoporotic women were enrolled in the study. All the participants were randomized to receive folic acid and vitamin B12 ( $n=40$ ) or placebo ( $n=40$ ). Levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, and bone biomarkers were measured at baseline, 3 months, and finally 6 months post intervention, respectively. **Results** Before the treatment, the levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, and bone biomarkers were similar in both groups at baseline. After the treatment, homocysteine decreased in both groups with no statistical significance ( $P>0.05$ ). The changes of the serum levels of vitamin B<sub>12</sub>, osteocalcin, and CTX were significant between the two groups after 6 months ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Supplementation of folic acid and vitamin B12 may improve the levels of homocysteine and the rate of bone metabolism in postmenopausal women with osteoporosis.

**Key words:** homocysteine; folic acid; vitamin B12; bone mineral density; bone biomarkers; osteoporosis

绝经后骨质疏松症主要是由雌激素缺乏引起的, 而环境和生活方式因素以及代谢和遗传疾病也起着重要的作用。作为常见的慢性老年性炎症性疾病, 骨质疏松症与心血管疾病具有共同的病理生理学基础<sup>[1]</sup>。高同型半胱氨酸血症被认为是一些慢

性老年性疾病和病症的独立危险因素, 包括心血管疾病和阿尔茨海默病<sup>[2-3]</sup>。随着全球范围内骨质疏松症患者的数量不断增加, 确定可能的危险因素及消除这些因素是至关重要的。最近的研究显示血小板、炎症和同型半胱氨酸的可能在心血管疾病和骨质疏松症的常见病理生理学途径中起到作用<sup>[4-5]</sup>, 而且同型半胱氨酸的血清浓度与维生素 B12 和叶酸的浓度呈负相关<sup>[6]</sup>。在绝经期间的一段时间, 血

\* 通信作者: 张琳, Email: 3367819638@qq.com

清同型半胱氨酸水平升高;补充叶酸可能会改变同型半胱氨酸血清浓度,更重要的是可能影响骨折风险,因为高同型半胱氨酸水平会增加骨折风险<sup>[7]</sup>。以前有研究显示高同型半胱氨酸水平可以通过诱导破骨细胞相关骨吸收而影响骨质量<sup>[2]</sup>。考虑到所有这些因素,高半胱氨酸水平和补充叶酸和维生素B12在调节骨代谢中的确切作用尚待阐明。基于骨生物标志物在短时间内测定骨质疏松症患者骨代谢中的意义,本研究旨在研究补充叶酸和维生素B12对绝经后骨质疏松症妇女血清同型半胱氨酸水平和骨代谢的影响,随机、双盲、安慰剂对照研究。为此,本研究选择了关键指标,如骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙蛋白(OC),来自胶原骨再吸收标志物吡啶啉(PYD)和脱氧吡啶啉(CTX)以评估骨代谢。所有选定的骨生物标志物在3~6个月的治疗过程中都很容易改变,通常用于监测治疗效果。此外,测量OC和CTX在一起被认为是评估骨降解和合成的合理选择<sup>[8]</sup>。

# 1 材料和方法

## 1.1 一般临床资料

80例首次诊断为绝经后骨质疏松症妇女参与了这项临床试验,参加了双盲随机临床试验。所有参与者的股骨颈和腰椎骨均采用双能X线吸收法的平均值来诊断骨质疏松症。骨质疏松症根据WHO标准定义为BMD $\geq$ 2.5SD低于年轻成年女性正常平均值或T值 $\leq$ -2.5。收集了参与者包括年龄、绝经年龄、吸烟习惯、饮酒、既往病史和使用药物在内的概况。排除了具有癌症、急性感染、内分泌疾病史、服用影响骨代谢的药物如糖皮质激素、促性腺激素释放激素(GnRH)类似物、抗惊厥药、肝素、含铝制酸剂、甲状腺激素和抗骨质疏松药物的参与者(表1)。本研究得到本院伦理委员会的批准(批准号:20160213-56)。所有参与者均签署书面知情同意书。

## 1.2 研究方案

所有参与者均给予相同抗骨质疏松方案进行基础治疗,随后随机分配到叶酸治疗组或对照组。叶酸0.4 mg/d[斯利安(叶酸片),国药准字H10970079,北京斯利安药业有限公司生产]联合25  $\mu$ g/d维生素B12(国药准字H14022815,山西亨瑞达制药有限公司)。如果他们的生活过程中在添加或减少药物治疗时出现任何副作用,所有参与者都被要求来医院就诊。在研究期间,每次访问时如果

患者不遵守所述方案,要求患者自由退出研究。

## 1.3 指标检测

在治疗前和3个月和6个月后取血液和尿液样本。在清晨和禁食状态下收集所有样品。将血液以1 000 r/min离心10 min获取血清并保存在-70  $^{\circ}$ C的冰箱中直至分析。测量包括OC、BALP、高半胱氨酸、维生素B12和尿浓度的PYD和CTX的骨生物标志物的血清水平。分别通过ELISA检测血清OC和尿液CTX,分别通过来自QUIDEL Corporation(德国)的MICROVUE PYD和MICROVUE BAP试剂盒测量尿PYD和BALP的血清水平。通过AxisShield<sup>®</sup>的酶测定法定量血清同型半胱氨酸水平,并通过化学发光By Diasorin Liaison<sup>®</sup>的方法测量血清维生素B12水平。批内和批间变异系数(CV):OC分别为2.1%和5.0%,CTX分别为3.8%和6.3%,PYD分别为10.1%和9.3%,BALP分别为7.1%和5.3%,高半胱氨酸分别为4.1%和2.0%。

# 2 结果

该研究对80例绝经后妇女进行了研究,其中68例参与者完成了研究(有效率=85.0%)。由于缺乏依从性,来自治疗组的5例参与者和来自对照组的7例参与者退出了研究。表1显示了所有参与者的口统计数据,数据呈现正态分布。在基线时组间没有发现显著统计学差异(表1)。平均基线同型半胱氨酸和维生素B12水平分别为12.68  $\mu$ mol/L和604.67 pg/mL。BALP、OC和CTX的平均基线水平分别为30.7 U/L、15.53 ng/mL和2.66  $\mu$ g/mmol Cr,均在正常范围内。平均基线尿PYD水平为43.18  $\mu$ g/mmol Cr,高于正常水平。

表2列出了补充叶酸和维生素B12后的检测结果。研究中两组血清同型半胱氨酸水平均有所下降,但各组治疗前后和组间比较未发现显著变化( $P$ 均 $>0.05$ )。在治疗组中,血清维生素B12的水平在前3个月下降,而6个月有所增加,而对照组在研究期间均出现下降;各组血清维生素B12水平无显著变化( $P$ 均 $>0.05$ )。治疗6个月后,对照组的血清维生素B12浓度显著低于治疗组( $P<0.05$ ;表2)。OC的血清水平显示对照组和治疗组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗6个月后,对照组血清OC水平显著高于治疗组( $P<0.05$ ;表2)。BALP的血清水平显示治疗组和对照组无明显改善。6个月后各组之间没有观察到显著差异( $P>0.05$ ;表2)。对照组尿中PYD和CTX的水平未发现显著改

变。6 个月后,对照组中 CTX 水平的增加显著高于治疗组( $P<0.05$ )。

对照组 PYD 和 BALP 的基线水平与腰椎 BMD 和 T 评分呈负相关( $r=-0.52,P=0.053$ )和( $r=-0.58,P=0.01$ )。对照组在基线和 6 个月后的

CTX 水平与腰椎 BMD 和 T 评分呈负相关( $r=-0.60,P=0.01;r=-0.59,P=0.01$ )。此外,研究结束时同型半胱氨酸浓度与股骨 BMD 和 T 评分呈负相( $r=-0.64,P=0.01;r=-0.63,P=0.01$ )。

表 1 参与研究者的人口统计学数据和基线特征

Table 1 Demographic data and baseline characteristics of the study participants

| 特征                                    | 正常值       | 治疗组( $n=35$ ) | 对照组( $n=33$ ) | $P$ 值 |
|---------------------------------------|-----------|---------------|---------------|-------|
| 年龄/岁                                  | —         | 57.4±8.8      | 57.2±9.3      | 0.840 |
| BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )        | —         | 25.6±4.3      | 26.4±3.9      | 0.284 |
| 绝经年龄/岁                                | —         | 46.8±4.9      | 47.5±4.4      | 0.199 |
| 腰椎 BMD/( $\text{g}/\text{cm}^2$ )     | —         | 0.68±0.17     | 0.70±0.11     | 0.348 |
| 股骨 BMD/( $\text{g}/\text{cm}^2$ )     | —         | 0.58±0.06     | 0.59±0.9      | 0.750 |
| 腰椎 T 评分                               | —         | -3.12±0.44    | -3.07±0.65    | 0.627 |
| 股骨 T 评分                               | —         | -2.36±0.65    | -2.39±0.48    | 0.855 |
| 同型半胱氨酸/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )   | 5~20      | 11.68±6.57    | 12.11±5.65    | 0.256 |
| 维生素 B12/( $\text{pg}/\text{mL}$ )     | 160~970   | 548.76±243.08 | 523.45±223.45 | 0.092 |
| OC/( $\text{ng}/\text{mL}$ )          | 12.8~55.0 | 15.34±6.94    | 15.66±9.99    | 0.916 |
| BALP/( $\text{U}/\text{L}$ )          | 14.2~42.7 | 29.94±11.25   | 30.08±11.40   | 0.787 |
| UPYD/( $\mu\text{g}/\text{mmol Cr}$ ) | 16.0~37.0 | 42.89±10.34   | 43.21±10.14   | 0.843 |
| CTX/( $\mu\text{g}/\text{mmol Cr}$ )  | 0.73~7.07 | 2.78±1.55     | 3.00±1.67     | 0.297 |

表 2 两组中骨生物标记的血清水平检测结果

Table 2 Statistics for serum concentrations of bone biomarkers in both groups in the study period

| 类别                                    | 治疗组( $n=35$ )  |               |               | $P$ 值 | 对照组( $n=33$ ) |               |               | $P$ 值 |
|---------------------------------------|----------------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|---------------|-------|
|                                       | 基线             | 3 个月          | 6 个月          |       | 基线            | 3 个月          | 6 个月          |       |
| 同型半胱氨酸/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )   | 11.68±6.57     | 11.51±4.45    | 10.13±4.03    | 0.211 | 12.11±5.65    | 14.56±4.34    | 13.25±4.55    | 0.264 |
| 95%CI                                 | 8.48~14.88     | 9.41~13.64    | 8.21~12.11    |       | 12.34~15.95   | 11.96~17.22   | 10.78~15.63   |       |
| 维生素 B12/( $\text{pg}/\text{mL}$ )     | 548.76±243.08  | 510.13±210.73 | 658.16±250.16 | 0.178 | 523.45±223.45 | 373.34±175.32 | 235.22±147.34 | 0.189 |
| 95%CI                                 | 449.34~1040.45 | 391.22~631.12 | 434.41~863.95 |       | 307.34~563.23 | 126.12~627.63 | 205.89~269.70 |       |
| OC/( $\text{ng}/\text{mL}$ )          | 15.34±6.94     | 14.20±6.34    | 13.75±4.65    | 0.373 | 15.66±9.99    | 16.67±9.52    | 17.79±10.05   | 0.466 |
| 95%CI                                 | 12.01~18.66    | 11.12~17.12   | 11.45~16.09   |       | 10.37~20.87   | 11.57~22.51   | 12.49~22.76   |       |
| BALP/( $\text{U}/\text{L}$ )          | 29.94±11.25    | 30.85±9.56    | 31.65±9.23    | 0.634 | 30.08±11.40   | 32.17±14.85   | 34.49±15.88   | 0.378 |
| 95%CI                                 | 24.68~35.32    | 26.34~35.56   | 27.22~36.33   |       | 24.68~37.44   | 24.72~39.68   | 25.55~48.78   |       |
| UPYD/( $\mu\text{g}/\text{mmol Cr}$ ) | 42.89±10.34    | 47.34±9.32    | 46.33±17.34   | 0.346 | 43.21±10.14   | 45.23±11.14   | 51.56±15.46   | 0.117 |
| 95%CI                                 | 37.24~48.34    | 42.34~51.43   | 38.32~54.49   |       | 37.34~49.23   | 39.34~50.45   | 43.41~59.35   |       |
| CTX/( $\mu\text{g}/\text{mmol Cr}$ )  | 2.78±1.55      | 2.46±1.16     | 2.76±1.84     | 0.388 | 3.00±1.67     | 3.24±1.54     | 3.69±2.34     | 0.328 |
| 95%CI                                 | 1.68~3.23      | 1.83~3.11     | 1.91~3.68     |       | 2.14~4.12     | 2.22~4.25     | 2.43~4.99     |       |

3 讨论

本研究旨在评估叶酸和维生素 B12 补充对绝经后骨质疏松症妇女同型半胱氨酸水平和骨代谢的影响。此外,本研究推测同型半胱氨酸、骨生物标志物与骨特异性特征(包括 BMD 和 T 评分)之间的相关性。为此,本研究测量了每个参与者的股骨和腰椎的 BMD 和 T 评分以及骨生物标志物。事实上,测量股骨 BMD 被认为是骨质疏松症的首选标准,因为该部位的骨折风险与其他部位相似或更高<sup>[9]</sup>。本研究结果表明,补充 0.4 mg 叶酸和 100  $\mu\text{g}$  维生素 B12 不会显著降低高半胱氨酸水平;然而治疗组中

同型半胱氨酸的减少高于对照组。根据表 1,基线时所有受试者的平均同型蛋白水平均高于 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,这是一个轻微的升高。有研究表明,叶酸每日 400~800  $\mu\text{g}$  剂量可显著降低同型半胱氨酸的效果<sup>[10]</sup>。值得注意的是,考虑到这些研究的参与者补充了不同剂量的维生素 B12(9~1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ )或者叶酸。本研究假设补充叶酸对同型半胱氨酸水平没有显著影响是因为基线时两组中同型半胱氨酸值和维生素 B12 水平较正常稍高。除血清同型半胱氨酸水平外,叶酸状态可能受到影响。有报道指出,在血清叶酸水平正常的健康老年人中,补充叶酸和维生素 B12 不能降低高半胱氨酸水平,而低血清叶

酸补充时可能降低高半胱氨酸浓度<sup>[11]</sup>。值得注意的是,在本研究和大多数其他研究中,血液样本是在空腹状态下获取的,而一项研究表明约50%的参与者在服用蛋氨酸后出现高同型半胱氨酸血症<sup>[12]</sup>。因此,建议空腹血液样品缺乏足够的灵敏度来测量血清同型半胱氨酸。同样,影响亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的种族差异可能会影响同型半胱氨酸的代谢,因此在未来的研究中应予以考虑。

在对照组中,研究结束时血清半胱氨酸水平与基线时BMD和股骨T评分呈负相关( $r=-0.63$ ,  $P=0.01$ )。尽管一些研究表明骨质疏松症妇女中同型半胱氨酸的水平显著增高,并且与全股骨密度或骨折风险呈负相关,但其他研究并未证实同型半胱氨酸与BMD和(或)骨标记<sup>[13]</sup>。这是因为同型半胱氨酸与BMD之间的相关性很弱,在小样本量中未能检测到。已报道男性和绝经前妇女中同型半胱氨酸浓度与骨丢失之间的剂量-反应关系<sup>[14]</sup>。另一方面,绝经后妇女未发现高水平的同型半胱氨酸或低水平的维生素B12和叶酸作为椎体骨折的危险因素。然而,同型半胱氨酸和维生素B12水平与低BMD之间的关系被认可<sup>[7]</sup>。在一项队列研究中,发现绝经后妇女发生高同型半胱氨酸浓度和4年以上高骨质流失的关联<sup>[15]</sup>。

本研究的数据显示6个月后血清维生素B12水平有显著差异,研究结束时对照组血清水平显著降低( $P=0.01$ )。维生素B12作为将高半胱氨酸转化为甲硫氨酸的辅因子,所以叶酸和维生素B12都可以降低血清同型半胱氨酸。维生素B12参与成骨细胞活性和骨形成,并抑制破骨细胞功能;然而,维生素B12在影响骨密度方面的确切机制还不完全清楚<sup>[16]</sup>。本研究发现维生素B12与骨标志物或BMD之间没有相关性,观察到对照组和治疗组OC的水平无显著增加和减少,但是发现组间有显著差异。研究期间的BALP水平显示两组均无显著性增加。除了骨形成标志物之外,在本研究中评估包括PYD和CTX的骨再吸收标志物。本研究结果显示,两组PYD和CTX的水平增加不显著,但是对照组中CTX水平显然更高。根据对照组6个月后所有测量的骨生物标志物的较高水平,提示补充叶酸和维生素B12可通过抑制骨代谢来降低血清高半胱氨酸水平。但由于样本量较小,本研究的力量无法证明我们的假设。尽管补充叶酸和维生素B12可使同型半胱氨酸水平显著降低,但另一项研究未发现补充维生素B12对骨标志物的显著影响,而对照

组的CTX和碱性磷酸酶的最终水平较高<sup>[17]</sup>。

当然本研究有其不足之处,首先关于来自一家医院的小样本量和患者登记限制了研究结果的外推。虽然研究中选择的剂量是药物安全用量,是否适合绝经后骨质疏松症辅助治疗不得而知;尽管本研究要求参与者在研究期间遵循他们的日常生活方式,但缺乏关于他们生活方式的信息。值得注意的是,所有参与者的血清同型半胱氨酸水平略有升高,可能影响他们对补充剂的反应,也没有参与者服用钙和(或)维生素D或其他类型的补充剂。

本研究表明,在研究期间,所有骨标志物的水平显示对照组相对于治疗组的增加显著,并且组间OC和CTX的变化是显著的。本研究认为是血清同型半胱氨酸水平、补充叶酸和维生素B12的血清水平可能对骨代谢产生预防作用,并反过来影响骨代谢及其速率,然而由于样本量有限,本研究的效力还不够外推。因此,进一步研究补充叶酸和维生素B12对不同年龄段样本量较大的男性和女性骨代谢率的影响。

## 【参考文献】

- [1] Salari P, Abdollahi M. A comprehensive review of the shared roles of inflammatory cytokines in osteoporosis and cardiovascular diseases as two common old people problem; actions toward development of new drugs[J]. *Int J Pharmacology*, 2011,7(5): 552-567.
- [2] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. *Harrap*, 2002,32(2):175-176.
- [3] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *British Med J*, 2002,325(7374): 1202.
- [4] Sharif PS, Abdollahi M. The role of platelets in bone remodeling[J]. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 2010, 9(5): 210-219.
- [5] Salari P, Larijani B, Abdollahi M. Association of hyperhomocysteinemia with osteoporosis: a systematic review[J]. *Therapy*, 2008,5(2): 215-222.
- [6] Clarke R, Collins R, Lewington S, et al. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002,288(16): 2015.
- [7] El MA, Ghazlani I, Mounach A, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and vertebral fracture risk in postmenopausal women[J]. *J Clin Densitometry*, 2012,15(3): 328-333.
- [8] Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, et al. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice[J]. *Eur J Clin Pharmacology*,

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  $\alpha$  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)