

• 临床检验研究论著 •

512 例类风湿关节炎患者血清 5 种微量元素含量分析*

匡红¹, 解葵³, 孙晨¹, 李静², 孙慧¹, 刘书蓉¹, 钟梁¹, 贾淑芳¹, 周龙甫², 呼永河^{2△}

(1. 中国人民解放军第四五二医院中心实验室, 四川成都 610021; 2. 成都军区总医院中心实验室, 四川成都 610083; 3. 中国人民解放军总医院第一附属医院烧伤研究所, 北京 100048)

摘要:目的 通过对类风湿关节炎患者 5 种微量元素的检测, 了解其血清中微量元素含量情况, 为指导临床治疗提供依据。**方法** 选择 2009~2011 年于本院就诊的 512 例类风湿关节炎患者, 采用原子吸收分光光度法, 分析其血清中钙、铁、锌、镁、铜 5 种微量元素的含量, 并对全部样本进行分析统计。**结果** 就性别而言, 铜、锌的检测情况差异无统计学意义($P>0.05$), 而钙、镁、铁的平均含量及缺乏率差别有显著差异($P<0.05$), 其中男性钙平均含量低于女性, 而铁镁平均含量高于女性; 而男性钙缺乏者占的比例较高(21.48%), 女性铁缺乏者占的比例较高(24.79%), 男性镁缺乏者占的比例较高(1.34%)。育龄期妇女组与非育龄期妇女组 5 种微量元素平均含量及缺乏率差别均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 类风湿关节炎患者钙、铁缺乏比较严重, 男性钙缺乏率较高, 而女性铁缺乏率较高; 103 例铁缺乏者被临床诊断为贫血的 97 例, 铁缺乏者被临床诊断为贫血的比例达 94.17%。

关键词: 类风湿性关节炎; 微量元素; 钙; 铁

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)10-1214-02

Alysis of five trace elements in serum of 512 patients with rheumatoid*

Kuang Hong¹, Xie Kui³, Sun Chen¹, Li Jing², Sun Yi¹, Liu Shurong¹,Zhong Liang¹, Jia Shufang¹, Zhou Longfu², Hu Yonghe^{2△}

(1. Center Laboratory, No. 452 Hospital of PLA, Chengdu, Sichuan 610021, China; 2. Central Laboratory, Chengdu Military General Hospital, Chengdu, Sichuan 610083, China; 3. Burns Institute, the First Affiliated Hospital, General Hospital Chinese of PLA, Beijing 100048, China)

Abstract: **Objective** To investigate the level of 5 kinds of trace element in patients with rheumatoid arthritis, and to provide a basis for clinical treatment. **Methods** 512 cases of patients with rheumatoid arthritis in the hospital from 2009 to 2011 were enrolled, the five kinds of trace element in the serum including calcium, iron, zinc, magnesium and copper were analyzed by atomic absorption spectrophotometry and statistical analysis. **Results** In different gender, the serum levels of copper and zinc were not have statistically different($P>0.05$), while the average serum levels of calcium, magnesium, iron, and the lack rate were significantly different($P<0.05$). The average serum level of calcium was higher in male, while magnesium and iron higher in female. The male with calcium and magnesium deficiency accounted for a higher proportion (21.48% and 1.34%), while the female with iron deficiency accounted for a higher proportion (24.79%). The average serum levels and deficient rates of five kinds of trace elements of women in childbearing-age group and the non-childbearing-age group didn't have statistically significant difference($P>0.05$). **Conclusion** rheumatoid arthritis patients have serious deficiency in calcium and iron. The rate of calcium deficiency is higher in male, while the rate of iron deficiency is higher in female. 97 in 103 cases of iron deficiency is with clinical diagnosis anemia. The ratio of iron deficiency patients with the clinical diagnosis of anemia is 94.17%.

Key words: rheumatoid arthritis; trace elements; calcium; iron

微量元素与生命活动密切相关, 是人体内不可缺少的营养素, 从机体组织的建造、修复, 到生理代谢、增强免疫功能都与之相关, 甚至可以直接防病治病^[1]。本文通过对 2009~2011 年于本院就诊的 512 例类风湿关节炎患者进行的血清 5 种微量元素的检测进行结果分析, 以了解类风湿关节炎患者血清微量元素含量情况, 从而为指导临床给予合理补充提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年至 2011 年于本院就诊的类风湿关节炎患者 512 例, 男性 149 例, 女性 363 例; 年龄 15~84 岁, 平均(49.40±14.33)岁。男性和女性患者平均年龄分别为(49.79±15.62)岁和(49.24±13.79)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 用一次性微量采血吸管吸取手指血 40 μL

放入装有 1 mL 全血稀释剂的聚乙烯塑料管中置于-4℃的冰箱内待测。

1.2.2 测定方法 采用北京博晖创新光电技术服务有限公司生产的 BH5100S 原子吸收光谱仪, 火焰原子吸收分光光度法测定铜、锌、钙、镁、铁的含量; 标准溶液为博晖全血仪器标准溶液, 由空白和三个不同浓度溶液所组成; 试剂由国家标准物质和去离子水配制而成。参考值范围: 铜为 11.8~39.3 μmol/L, 钙为 1.55~2.10 mmol/L, 镁为 1.12~2.06 mmol/L, 铁为 7.52~11.82 mmol/L, 锌为 76.5~170.0 μmol/L。

1.3 统计学方法 采用 SPSS16.0 进行统计学分析。计数变量采用频数和百分比表示, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量变量组间比较采用成组 t 检验, 计数变量组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

* 基金项目: 全军医学科技“十二五”科研重点项目(BWS11J067); 国家自然科学基金面上项目(81072455); 成都军区“十二五”医学科研计划重大项目(A12003)。 作者简介: 匡红, 女, 主管技师, 主要从事分子生物、基因芯片及生物材料方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: huyonghe@vip.126.com。

2 结 果

2.1 男、女性患者 5 种微量元素比较 见表 1、2,就性别组而言,铜、锌的检测情况差异无统计学意义($P>0.05$),而钙、镁、铁的平均含量及缺乏率性别组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 男、女性患者 5 种微量元素血清水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
微量元素	男($n=149$)	女($n=363$)	t	P
铜($\mu\text{mol/L}$)	20.44±5.67	21.23±6.55	1.278	0.202
锌($\mu\text{mol/L}$)	141.38±16.31	139.52±19.02	1.044	0.297
钙(mmol/L)	1.65±0.16	1.74±0.15	5.852	<0.01
镁(mmol/L)	1.59±0.20	1.49±0.18	5.461	<0.01
铁(mmol/L)	9.03±1.06	8.03±1.01	10.038	<0.01

表 2 男、女性患者 5 种微量元素血清水平正常与异常比例及比较					
微量元素	状态	男[<i>n</i> (%)]	女[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
铜	正常	144(96.64)	344(94.77)	0.834	0.361
	异常	5(3.36)	19(5.23)		
锌	正常	148(99.33)	360(99.17)	0.033	0.856
	异常	1(0.67)	3(0.83)		
钙	正常	117(78.52)	321(88.43)	8.384	0.004
	异常	32(21.48)	42(11.57)		
镁	正常	147(98.66)	363(100)	4.892	0.027
	异常	2(1.34)	0(0)		
铁	正常	136(91.28)	273(75.21)	16.973	<0.001
	异常	13(8.72)	90(24.79)		

2.2 女性育龄期与非育龄期患者 5 种微量元素比较 见表 3、4,就育龄期妇女组与非育龄期妇女组而言,5 种微量元素的检测情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 女性育龄期与非育龄期患者 5 种微量元素血清水平比较($\bar{x}\pm s$)				
微量元素	育龄期	非育龄期	t	P
铜($\mu\text{mol/L}$)	21.80±6.27	20.69±6.78	1.622	0.106
锌($\mu\text{mol/L}$)	139.81±18.50	139.25±19.55	0.282	0.778
钙(mmol/L)	1.74±0.15	1.74±0.16	0.250	0.802
镁(mmol/L)	1.48±0.18	1.51±0.17	1.695	0.091
铁(mmol/L)	7.98±1.08	8.08±0.93	0.943	0.346

表 4 女性育龄期与非育龄期患者 5 种微量元素血清水平正常与异常的比例及比较					
微量元素 *	状态	育龄期	非育龄期	χ^2	P
铜	正常	170(96.05)	174(93.55)	1.140	0.286
	异常	7(3.95)	12(6.45)		
锌	正常	177(100)	183(98.39)	2.879	0.090
	异常	0(0)	3(1.61)		
钙	正常	155(87.57)	166(89.25)	0.249	0.618

续表 4 女性育龄期与非育龄期患者 5 种微量元素血清 水平正常与异常的比例及比较					
微量元素 *	状态	育龄期	非育龄期	χ^2	P
铁	异常	22(12.43)	20(10.75)	0.001	0.978
	正常	133(75.14)	140(75.27)		
	异常	44(24.86)	46(24.73)		

*: 镁检测结果均在正常范围内。

3 讨 论

类风湿关节炎是一种以慢性多关节炎性反应为主要表现的自身免疫性疾病,中国人群患病率约为 0.32%~0.36%^[2]。本次研究旨在探索类风湿关节炎患者体内微量元素含量,为临床给予合理补充提供依据。

铜作为一种重要的微量元素,是机体内蛋白质和酶的重要组成部分,许多重要的酶需要铜的参与和活动。这些酶有助于提供机体生化需要的能量,帮助形成血液中的血红素,促进胶原蛋白和弹性蛋白之间的交联,保持和恢复结缔组织,催化黑色素的合成,影响头发 骨骼、大脑及心脏、肝脏、中枢神经和免疫系统的功能,此外还与血液凝固有关。

锌占人体质量的百万分之三十三,广泛参与各种代谢,主要通过以下两种形式:作为许多酶的组成成分和作为某些酶的激活剂而发挥生理功能,特别与蛋白质和核酸代谢密切相关,故锌能促进机体生长发育和组织再生,参加免疫功能过程,保护皮肤和毛发,促进骨骼和牙齿的发育^[3]。本次研究铜、锌在性别组及育龄期妇女与非育龄妇女组间差异均无统计学意义;铜、锌在性别组及育龄期妇女与非育龄妇女组间差异均无统计学意义。

镁是维持机体代谢的重要微量元素,是机体代谢的重要催化剂,几乎参与人体的所有新陈代谢过程,对维护心脑血管功能至关重要。人体缺镁能引起蛋白质合成系统的停滞,荷尔蒙分泌的减退,消化系统机能异常,脑神经系统障碍等。本次研究镁缺乏例数只有 2 例,并无研究意义。

钙是人体中含量最多的一种无机元素,镁与钙代谢功能不可分割。钙参与许多生理功能,如神经兴奋、肌肉收缩、心脏活动、血凝过程等,镁与钙代谢相关,能协助调节电解质平衡^[4-5]。类风湿关节炎患者的骨密度降低和骨质疏松的发生率高于正常人群,在其病情进展中,骨质疏松极大地影响患者的生活质量,造成巨大的社会经济负担,也增加了类风湿关节炎患者的致残率和病死率。本次研究类风湿关节炎患者血钙缺乏率近 15%,且男性缺乏率高于女性,应与骨质疏松造成钙质流失有极大关系。

铁是血红蛋白、肌红蛋白和细胞色素的组成部分,故人体缺铁会导致贫血。有报道称,贫血是类风湿关节炎患者是关节功能障碍以外降低类风湿关节炎患者生活质量的主要原因之一^[6],发生率 33%~60%^[6]。本次研究中女性铁缺乏率高于男性,但在育龄期妇女与非育龄期妇女间差异并无统计学意义;被临床诊断为贫血的 97 例,占 103 例铁缺乏者比例达 94.17%。患者缺铁的主要起因是炎症、连续的非甾体类抗风湿药物和皮质类固醇激素的应用导致的胃肠黏膜溃疡出血。临床上胃肠黏膜保护剂和铁剂治疗在类风湿关节炎贫血的治疗中最为常见,但是对铁充足的类风湿关节炎贫血患者进行盲目的铁剂治疗可能加重关节症状,同样也导致贫血治疗的失败。对类风湿关节炎的贫血进行准确的诊断,避免不必要的铁剂治疗是非常必要的,尤其是明确和掌握各类贫血相关性因素是预防和避免贫血发生的关键。(下转第 1218 页)

高,鳞癌次之,小细胞癌最低,但三者间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与文献报道存在差异^[3],其原因也可能是因为肺癌患者组织学分类不均匀,肺腺癌病例明显多于鳞癌、小细胞癌。因此,需在今后的工作中加大鳞癌病例数观察以期得到更准确、可靠的结果。利用 ROC 曲线对其进行分析,发现其 AUC 为 0.75,小于 CEA;本文选取 58.765 ng/ml 作为其 cut-off 值,以获得最大的准确性并对 CYFRA21-1 的诊断性效能进行分析,发现其灵敏度、特异度分别为 56.5%、81.8%,低于 CEA。因此,与 CEA 相比其整体诊断价值相对较低。

本研究显示,AFP、FERR 水平在良、恶性积液组间比较,或在不同组织类型肺癌中比较,均无明显差异。因此,选其作为肺癌诊断肿瘤标志物,其价值较低。

恶性积液组中癌细胞检出率不高是经常困扰临床医生及研究人员的难题。各标志物均简单地使用参考范围表示,实际并未广泛应用肿瘤标志物的临床判断临界值(cut-off value)估算患者患病风险。通过 ROC 曲线得到各指标最佳的临床判断临界值,更方便临床对数据的理解,较以前参考范围提供的信息更有拓展性,能有效提高其灵敏度和特异度^[8]。本文中,CEA、CA19-9、CYFRA21-1、AFP、FERR 的 AUC 分别为 0.899、0.726、0.75、0.647、0.516,结果表明 CEA 和 CYFRA21-1 是较好的胸腔积液鉴别诊断的肿瘤标志物。而其他三个标志物,其鉴别诊断价值较 CEA、CYFRA21-1 差。CEA 的 ROC 曲线下面积最大,当临界值为 4.835 $\mu\text{g/mL}$ 时,其灵敏度和特异度分别达 85.7%和 82.2%,其次为 CYFRA21-1、CA19-9。进一步表明,CEA 是辅助诊断肺癌的最佳肿瘤标志物,对肺癌的辅助诊断价值最高。

由于肺癌组织的来源非常复杂,肿瘤抗原的表达具有异质性,单一肿瘤标志物往往不能代表肿瘤的特性,因此单项胸腔积液肿瘤标志物对肺癌诊断的灵敏度比较低。近年来,陆续有文献报道应用多种肿瘤标志物联合检测来鉴别肺部良、恶性积液可提高肺癌诊断的灵敏度和特异度^[9,10-12]。本研究将 394 例肺部胸腔积液的 5 种肿瘤标志物进行多种组合,发现联合检测能提高诊断的灵敏度,但特异度会下降。各项组合中以 CEA+CA19-9 为最佳,其灵敏度、特异度和准确度均理想;三、四、五项组合虽稍有提高灵敏度,但特异度下降明显。可见,联合检测能提高灵敏度,并非越多越好,只有恰当的组合才能提高诊断效能,同时避免过度医疗。

综上所述,胸腔积液中 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 的检测对鉴别肺部良、恶性胸腔积液有重要价值,并对肺癌组织分型中有一定的意义。CEA 对肺腺癌的诊断价值明显高于肺鳞癌和非小细胞癌,CA19-9 在腺癌中含量最高。本文显示,CYFRA21-1 对于肺鳞癌的诊断价值与其他文献有出入,所以还

需收集更多数据,特别是有关鳞癌的,以得到更可靠的结论。总之,对于不明原因引起的怀疑是恶性胸腔积液且细胞学阴性者,特别是对于那些比较隐蔽且(或)不适合做胸膜穿刺的患者,肿瘤标志物的检测可作为一种可靠的辅助诊断方法。

参考文献

[1] Miedouge M, Rouzaud P, Salama G, et al. Evaluation of seven tumor markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions[J]. Br J Cancer, 1999, 81(5):1059-1065.

[2] 梅同华, 徐小杰. 四项肿瘤标志物测定对癌性结核性胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(6):814-816.

[3] Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer[J]. Chest 2005, 128(24):2298-2303.

[4] 黄芳, 王小莉, 杨莲, 等. 胸水和血清中 CEA、CYFRA21-1、TPS 联合检测对良恶性胸水及肺癌的诊断价值[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(4):370-372.

[5] Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis[J]. Thorax, 2008, 63(1):35-41.

[6] Lai RS, Chen CC, Lee PC, et al. Evaluation of cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1) as a tumor marker in malignant pleural effusion[J]. Jpn J Clin Oncol, 1999, 29(9):421-424.

[7] Kuralag F, Tokog Z, Comlekci A. Diagnostic usefulness of tumor marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin[J]. Clin Chim Acta, 2000, 300(1/2):43-45.

[8] Jones CM, Athanasiou T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests[J]. Ann Thorac Surg 2005, 79(1):16-20.

[9] Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature[J]. Oncologist, 2005, 10(7):501-507.

[10] Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions[J]. Lung Cancer, 2001, 31(1):9-16.

[11] Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature[J]. Oncologist, 2005, 10(7):501-507.

[12] 王火强, 苗积生. 胸水 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 联合测定对肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2002, 6(1):22-24.

(收稿日期:2013-01-18)

(上接第 1215 页)

参考文献

[1] Serhiiienko OV. Role of microelements in hemapoiesis and assessment of microelement spectre of erythrocytes of peripheral blood[J]. Lik Sprava, 2006(7):12.

[2] 邹旭美, 陆焱, 胡志刚. 抗-CPP 诊断类风湿关节炎的临床应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):120-121.

[3] Jeejeebhoy KN. Human zinc deficiency[J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(1):65-67.

[4] Matek Sarid M, Blanus M, Piasek M. Effect of dietary calcium on cadmium absorption and retention in suckling rats[J]. Bio Metals, 2002, 15(2):175.

[5] Kutina AV, Kuznetsova AA, Natochin IuV. Cations in the human blood serum[J]. Usp Fiziol Nauk, 2005, 36(3):3.

[6] Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature[J]. Am J Med, 2004, 116(Suppl 7A):S50-S57.

(收稿日期:2012-12-18)