

• 临床检验研究论著 •

常见自身免疫性疾病中血清 25-羟维生素 D 水平的差异^{*}

赵中建,蒋理,张巧娣,徐华国,凌芸,谢而付[△]

(南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏南京 210029)

摘要:目的 本研究的目的是调查常见自身免疫性疾病患者血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]的水平状况,以及不同自身免疫性疾病中是否存在差异。**方法** 本研究的调查对象为 2012 年 1 月至 2013 年 4 月来该院就诊的自身免疫性疾病患者共 137 例,其中风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)71 例,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)36 例,干燥综合征(Sjogren syndrome, SS)16 例和强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)14 例。使用罗氏电化学技术检测其血清 25(OH)D 的水平,比较不同自身免疫性疾病患者 25(OH)D 是否存在差异,同时统计分析不同种类疾病 25(OH)D 水平正常、不足和缺乏的比例是否存在差异。**结果** 不同自身免疫性疾病患者血清 25(OH)D 水平之间差异有统计学意义($P=0.006$),RA 组显著高于其他组;RA、SLE、SS 和 AS 组的 25(OH)D 缺乏的比例分别为 29.6%、52.8%、62.5% 和 57.1%,SLE、SS 和 AS 组显著高于 RA 组($P < 0.05$)。**结论** 常见自身免疫性疾病患者血清 25(OH)D 缺乏比较普遍,需加强维生素 D 补充。

关键词:25-羟维生素 D; 风湿性关节炎; 系统性红斑狼疮; 干燥综合征; 强直性脊柱炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)23-3168-03

Difference of serum 25-hydroxy vitamin D concentration level in common autoimmune diseases^{*}

Zhao Zhongjian, Jiang Li, Zhang Qiaodi, Xu Huaguo, Ling Yun, Xie Erfu[△]

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To investigate the serum concentration of 25-hydroxy vitamin D in the common autoimmune diseases and whether the differences of the 25-hydroxy vitamin D level exist in different autoimmune diseases. **Methods** 137 cases of autoimmune diseases, including 71 cases of rheumatoid arthritis(RA), 36 cases of systemic lupus erythematosus(SLE), 16 cases of Sjogren syndrome(SS) and 14 cases of ankylosing spondylitis(AS), in our hospital from January 2012 to April 2013 were selected as the respondents. The serum samples were collected for detecting the 25-hydroxy vitamin D level by the electrochemiluminescence method and comparing the differences of the 25-hydroxy vitamin D level among different autoimmune diseases. At the same time whether the differences in the proportion of the normal level, insufficiency and lack of 25-hydroxy vitamin D exist among different kinds of disease. **Results** The serum 25-hydroxy vitamin D concentration had statistically significant difference among the patients with different autoimmune diseases($P=0.006$), which in the RA group was significantly higher than that in the other groups; the proportion of 25-hydroxy vitamin D insufficiency in RA, SLE, SS and AS were 29.6%, 52.8%, 62.5% and 57.1% respectively, which in the SLE, SS and AS groups was significantly higher than that in the RA group($P < 0.05$). **Conclusion** The 25-hydroxy vitamin D insufficiency is general in common autoimmune diseases, the vitamin D supplements needs to be strengthened.

Key words:25-hydroxy vitamin D; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; Sjogren syndrome; ankylosing spondylitis.

维生素 D 是一组脂溶性类固醇衍生物,来自食物和自身皮肤合成的维生素 D 入血后先后经肝 25-羟化酶与肾 1 α -羟化酶的催化生成活性形式 1,25-二羟维生素 D,其中以 1,25 二羟维生素 D₃ 活性最强,是维生素 D 在体内发挥生物学作用的主要形式。维生素 D 的许多生物学功能都是通过维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)介导调节靶基因转录实现的^[1-2],而机体的每个细胞和组织均含有 VDR,包括脑、心脏、胰腺、皮肤和胃肠道等。因此维生素 D 与多种疾病的发生有关^[3-5]。维生素 D 在血液中主要以 25(OH)D 的形式运输^[6],其半衰期为 2 周左右,故检测血清 25(OH)D 的浓度是评价体内维生素 D 营养状况最为有效的指标^[7]。

传统认为,维生素 D 的主要生理作用是调节钙、磷代谢,促进肠道内钙的吸收和骨钙的动员,与甲状旁腺激素一起调控血浆钙、磷水平,维生素 D 缺乏导致骨质疏松症、骨软化症。补充维生素 D 和钙剂是预防骨质疏松和减少老年患者骨折风险的常规治疗建议。随着对维生素 D 生理机制的深入研究,发现维生素 D 在细胞增殖与分化以及免疫调节等方面起重要作用^[8]。

自身免疫性疾病的病因与环境和遗传因素相关,已经显示 T 细胞在自身免疫性疾病中扮演着主要角色。到目前为止最有意义的发现是活性维生素 D 及其类似物能够调节 T 细胞介导的疾病状态。这种作用在多种自身免疫性疾病的动物模型

* 基金项目:江苏省实验诊断学重点实验室基金资助项目(XK201114);国家自然科学基金资助项目(81101322);江苏高校优势学科建设工程资助项目。 作者简介:赵中建,男,检验技师,主要从事临床免疫学检测研究。 △ 通讯作者,E-mail:xieerfu791010@163.com。

中已得到证实,如多发性硬化症、RA、SLE、自身免疫性甲状腺炎等。研究发现,多种自身免疫性疾病患者体内维生素 D 水平显著减低^[9],提示维生素 D 可能与多种自身免疫性疾病的发生有关。并认为其可以作为一种新型的免疫调节剂,运用到多种免疫相关性疾病的治疗中。本研究的目的是调查常见自身免疫性疾病患者的血清 25-羟维生素 D(25OHD)的水平状况,以及不同自身免疫性疾病中是否存在差异,以作为补充维生素 D 的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的对象为 2012 年 1 月至 2013 年 4 月来本院就诊的自身免疫性疾病患者共 137 例;其中 RA 患者 71 例,年龄 20~88 岁;SLE 患者 36 例,年龄 14~68 岁;SS 患者 16 例,年龄 19~79 岁;AS 患者 14 例,年龄 19~56 岁。所有患者都为临床确诊病例,均排除服用钙剂和复合维生素。

1.2 方法 采集受试者禁食 12~14 h 的空腹静脉血 3 mL,放入真空干燥管中。3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,测定 25(OH)D。25(OH)D 测定采用电化学发光法,采用 Roche Modulare 170 电化学检测系统以及配套试剂进行测定,每批次

检测均检测高值和低值质控。

1.3 诊断标准 目前,对评估维生素 D 状态国内尚无统一标准,但多以血 25(OH)D 水平低于 25.0 nmol/L 定义为维生素 D 缺乏,25~50 nmol/L 为维生素 D 不足,25(OH)D 水平高于 50 nmol/L 为维生素 D 正常^[7]。

1.4 统计学处理 采用 STATA10.0 统计软件,不同的疾病组 25(OH)D 含量的差异采用 Kruskal-Wallis 非参数检验,不同组之间维生素 D 的缺乏率差异采用率的比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同自身免疫性疾病 25(OH)D 的含量分布 RA、SLE、SS 和 AS 组的 25(OH)D 水平见表 1,由表所示 4 种疾病的 25(OH)D 正常的比例分别为 19.7%、19.7%、25.0% 和 14.3%,4 种疾病 25(OH)D 缺乏的比例分别为 29.6%、52.8%、62.5% 和 57.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$),RA 低于 SLE、SS 和 AS,说明 RA 患者 25(OH)D 缺乏的严重程度要好于其他 3 种自身免疫性疾病。

表 1 不同自身免疫性疾病组 25(OH)D 水平的分布[% (n/n)]

| 25(OH)D 水平 | 不同自身免疫性疾病 | | | |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | RA 组(n=71) | SLE 组(n=36) | SS 组(n=16) | AS 组(n=14) |
| 正常 | 19.7(14/71) | 13.9(5/36) | 25.0(4/16) | 14.3(2/14) |
| 不是 | 50.7(36/71) | 33.3(12/36) | 12.5(2/16) | 28.6(4/14) |
| 缺乏 | 29.6(21/71) | 52.8(19/36) | 62.5(10/16) | 57.1(8/14) |

2.2 不同自身免疫性疾病患者血清 25(OH)D 水平的比较

不同自身免疫性疾病患者血清 25(OH)D 检测结果如表 2 所示,各组之间差异有统计学意义($P=0.006$),进一步两两比较结果显示 RA 组显著高于其他组($P < 0.05$)。

表 2 不同自身免疫性疾病患者血清 25(OH)D 浓度比较

| 疾病类型 | n | 25(OH)D(nmol/mL) | | P |
|------|----|------------------|------|-------|
| | | 浓度范围 | 中位浓度 | |
| RA | 71 | 9.8~132.0 | 34.0 | 0.006 |
| SLE | 36 | 9.5~78.2 | 23.6 | |
| SS | 16 | 10.0~61.8 | 20.4 | |
| AS | 14 | 10.1~62.7 | 22.8 | |

3 讨 论

很多研究认为,多种疾病患者存在维生素 D 缺乏,尤其自身免疫病患者^[10],但南京地区自身免疫病患者是否存在维生素 D 缺乏尚无相关报道。笔者首次对在南京医科大学第一附属医院住院治疗的自身免疫性疾病 25(OH)D 水平进行了初步分析。目前,低维生素 D 状态国内外尚无统一标准,但多以血 25(OH)D 水平低于 25 nmol/L 定义为维生素 D 缺乏,25~50 nmol/L 为维生素 D 不足,25(OH)D 水平>50 nmol/L 为维生素 D 正常^[11~12]。

影响维生素 D 营养状况的因素有纬度、季节、年龄、性别、膳食营养等。南京地区处北纬 31°,日照时间短,通过日照合成

的维生素 D 有限,可以通过食物补给。富含维生素 D 的食物不多,除了母乳、蛋黄、动物肝脏(如鱼肝油)和富含脂肪的海鱼(如三文鱼)等外,其他食物含维生素 D 量极少,植物性食物几乎不含维生素 D。

本研究结果显示 RA、SLE、SS 和 AS 组的 25(OH)D 缺乏的比例分别为 29.6%、52.8%、62.5% 和 57.1%,4 种自身免疫性疾病的维生素均有不同程度的缺乏。与以前研究结果一致^[9]。本研究结果表明,南京地区自身免疫病患者血 25(OH)D 水平明显偏低,流行病学的研究显示,维生素 D 不足的发生率为 30~60%。此外,本次入组的自身免疫性疾病患者中 SS 和 AS 患者数量较少,结果可能会有一些偏差,后续会增加这两种疾病的病例数。

不同自身免疫性疾病血清 25(OH)D 检测结果显示各组之间差异有统计学意义($P=0.006$),进一步两两比较结果显示 RA 组显著高于其他组。本研究首次报道了南京地区常见自身免疫性疾病患者 25(OH)D 水平分布状况,填补了南京地区该调查的空白。有研究报道,补充维生素 D 可通过免疫调节^[13],从而达到预防自身免疫性疾病的效果,也可用于指导自身免疫性疾病的治疗,特别是对 SLE、SS 和 AS 等疾病的治疗。本研究也证实南京地区该类疾病人群中普遍缺乏。同时,在治疗过程中对自身免疫性疾病患者进行 25(OH)D 检测,以评估 25(OH)D 补充效果也有重要的指导价值。

本研究是小样本量的分析,且只纳入 4 种常见的自身免疫性疾病,部分自身免疫性疾病入组病例较少,后续将增加自身

免疫性疾病的种类以及增加病例数量,唯有这样才能进一步完善本项研究,为自身免疫学疾病患者科学地补充维生素 D 提供更好的参考。

参考文献

- [1] Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease[J]. N Engl J Med, 1989, 320(15):980-991.
- [2] Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists[J]. Hum Immunol, 2009, 70(5):345-352.
- [3] Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function[J]. Kidney Int Suppl, 2005, 95(1):S37-42.
- [4] Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases-multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis [J]. Photochem Photobiol, 2005, 81(12): 1267-1275.
- [5] Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(5):820-825.
- [6] 史奎雄. 医学营养学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 1998: 65-67.

(上接第 3167 页)

癌及其癌前病变。因此,宫颈癌筛查需要组合筛查的模式,目的是最大限度地提高检出率,减少漏检率。现阶段,从全国范围来看,宫颈癌仍是妇科第一位恶性肿瘤,随着女性一般人群中宫颈 HPV 感染率的不断升高,且年轻化的趋势已逐步突显^[14-16]。环顾全球,宫颈癌防控的重点在发展中国家,亚洲地区是最重要的防控区域,中国是亚洲区域的防控龙头。如能采用五阶梯的筛查模式,把我国宫颈癌防控工作做好,将对亚洲地区,甚至全球的宫颈癌的防控工作具有非常重要的示范效应。

参考文献

- [1] Liu S, Semenciw R, Probert A, et al. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality[J]. Int J Gynecol Cancer, 2001, 11(1):24-31.
- [2] 耿建祥, 王旭波. 人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 381-427.
- [3] Heilman SA, Nordberg JJ, Liu Y, et al. Abrogation of the postmitotic checkpoint contributes to polypliodization in human papillomavirus E7-expressing cells[J]. J Virol, 2009, 83(20):2756-2764.
- [4] Prabhu S, Wilson D. Human papillomavirus and oral disease-emerging evidence: a review [J]. Aust Dent J, 2013, 58(1):2-10.
- [5] 董云灿, 耿建祥, 张劲松, 等. 1 722 例已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒基因的分型[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7):817-818, 820.
- [6] 邹琳, 兰建云, 耿建祥, 等. 47 例宫颈腺癌中人乳头瘤病毒感染基因型的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4):393-394.

- [7] Holick MF. The use and interpretation of assays for Vitamin D and its metabolites[J]. J Nutr, 1990, 120(suppl 11):1464-1469.
- [8] Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases-multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis [J]. Photochem Photobiol, 2005, 81 (11): 1267-1275.
- [9] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents[J]. Trends Mol Med, 2002, 8(2):174-179.
- [10] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxy Vitamin D for multiple health outcomes[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1):12-28.
- [11] Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(3):306-314.
- [12] Emerah AA, El-Shal AS. Role of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D level in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus[J]. Mol Biol Rep, 2013, 11(40):6151-6162.
- [13] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function[J]. Nutrients, 2013, 5(25):2502-2521.

(收稿日期:2014-04-25)

397.

- [7] 任晓惠,耿建祥,李海,等.某市 2109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1542-1544.
- [8] 龙秀荣,王志蕙,耿建祥,等.健康妇女及宫颈上皮瘤患者 HPV 感染基因型分布特征研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(24):2958-2959,2962.
- [9] 魏莲,耿建祥,朴正爱,等.已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染的基因分型研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5202-5205.
- [10] 王宏景,刘忠伦,耿建祥,等.苏州两医院女性宫颈 HPV 感染基因型别的对比研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):404-406.
- [11] Bocking A, Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma[J]. Cancer, 2004, 102(1):41-54.
- [12] 王刚,王莉,石松荔,等.DNA 倍体分析技术在宫颈癌早期筛查中的临床应用价值[J].中国肿瘤临床,2012,39(15):1639-1642.
- [13] 孔丽华,李春东,吕佳慧,等.未明确诊断意义的不典型子宫鳞状细胞伴 DNA 倍体异常的临床意义[J].中国妇产科临床杂志,2012,13(4):271-273.
- [14] 嵇慧珍,李德昌.液基细胞学联合 DNA 倍体分析在宫颈癌筛查中的应用[J].空军医学杂志,2013,29(4):212-214.
- [15] 余秀荣,刘勇,王旭,等.细胞 DNA 倍体定量分析技术在宫颈癌普查中的应用价值[J].诊断病理学杂志,2011,18(4):289-292.
- [16] 李海,耿建祥,张劲松,等.宫颈 HPV 感染基因型分布比较研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(19):2319-2320.

(收稿日期:2014-05-16)