

[8] Payne JL, Roy PS, Murphy-Eberenz K, et al. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder[J]. *Affect Disord*, 2007, 99(1/3): 221-229.

[9] Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, et al. Longitudinal population based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression[J]. *Am J Psychia*, 1998, 155(9): 1234-1240.

[10] Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 2(2): 586-590.

[11] Burt VK, Stein K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle[J]. *Clin Psychiatry*, 2002, 63(7): 9-15.

[12] Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome[J]. *Clin Nutr*, 2011, 93(15): 1080-1086.

[13] Steinberg SE. Mechanisms of folate homeostasis[J]. *Am J Physiol*, 1984, 246(9): 319-324.

[14] Appling DR. Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes[J]. *FASEB J*, 1991, 5(12): 2645-2651.

[15] McPherson RA, Pincus MR. Erythrocytic disorders. Henry's clinical diagnosis and management[J]. 21st ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2006.

[16] Kones R. Folic acid: an upgate, with new recommended daily allowances[J]. *South Med J* 1990, 83(12): 1454-1458.

(收稿日期: 2017-02-13 修回日期: 2017-04-18)

类风湿关节炎患者血清骨代谢标志物检测与分析

曹 贤¹, 曹青凤¹, 任水明²

(鄂尔多斯市中心医院: 1. 检验科; 2. 风湿免疫科, 内蒙古鄂尔多斯 017000)

摘要:目的 探讨骨代谢标志物与类风湿关节炎(RA)的关系。方法 根据制定的标准, 纳入 56 例 RA 患者及 40 例健康者(对照组), 检测血清骨代谢标志物水平, 以及股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位骨密度。比较不同关节功能分级组患者与健康者骨代谢指标及骨密度水平的差异。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析骨代谢标志物与骨密度的诊断效能。**结果** I 型前胶原氨基末端肽(P1NP)、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(β-CrossLaps)、骨钙素(N-MID)、25 羟基维生素 D(25-OHVD)水平, 以及股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位骨密度多组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 关节功能 II、III、IV 级组 P1NP、β-CrossLaps、N-MID、25-OHVD 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。P1NP、β-CrossLaps、N-MID、25-OHVD 的 ROC 曲线下面积分别为 0.872、0.764、0.766、0.868, 大于股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位骨密度的 ROC 曲线下面积(0.647、0.644、0.646)。**结论** 骨代谢标志物检测在 RA 患者关节功能及骨代谢水平评价方面具有较大的应用价值。

关键词: 骨代谢标志物; 类风湿关节炎; 骨密度; ROC 曲线

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)12-1680-03

类风湿关节炎(RA)是一种慢性发病的自身免疫性疾病, 表现为侵蚀性炎症性关节炎及关节变形和运动功能障碍。发病原因不明, 可能与感染、免疫紊乱、遗传等有关, 炎性因子、骨破坏和骨重建在疾病的发生发展中扮演重要角色。其病理表现主要有滑膜炎、血管炎、肉芽组织的形成及软骨和骨组织的破坏等。早期临床表现为对称性、持续性多关节炎, 小关节滑膜所致的关节肿痛, 继而软骨破坏、关节间隙变窄, 晚期因骨量严重流失、骨质破坏导致关节畸形、功能障碍。本病具有反复发作、致残率高、预后不良等特点。本病早期存在骨量丢失, 而随着疾病的进展骨质损害的程度亦有改变, 因此对 RA 患者进行骨代谢标志物的检测尤为重要。本文通过对 RA 患者骨代谢标志物的检测, 分析评估在不同关节功能分级下的骨代谢标志物水平, 为临床治疗干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 12 月至 2016 年 2 月于本院就诊的 RA 患者 56 例(实验组), 男 14 例、女 42 例, 年龄 22~68 岁。选取同期于本院体检健康者 40 例作为对照组, 男 10 例, 女 30 例, 年龄 21~68 岁。患者纳入标准: 符合美国风湿病学会(ACR)制定的相关诊断标准, 同时符合 2010 年 ACR/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)制定的 RA 分类标准。采用

DAS28 评分系统评价患者关节功能, 并根据评分分为 4 组: 关节功能完好, 日常任务完成无障碍, 判为关节功能 I 级(关节功能 I 级组); 1 个或多个关节活动受限或不适, 但能从事日常活动, 判为关节功能 II 级(关节功能 II 级组); 只能进行一般性任务或部分生活自理, 判为关节功能 III 级(关节功能 III 级组); 大部分或完全丧失活动能力, 自理不能生活, 判为关节功能 IV 级(关节功能 IV 级组)。实验组和对照组研究对象均排除其他自身免疫性疾病、肝肾功能不全、恶性疾病及代谢性疾病等, 近 3 个月未服用影响骨代谢的激素及药物。

1.2 仪器与试剂 瑞士 Roche 公司 Cobas 6000 电化学发光分析仪及配套 I 型前胶原氨基末端肽(P1NP)、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(β-CrossLaps)、骨钙素(N-MID)、25 羟基维生素 D(25-OHVD)检测试剂盒; 美国 GE 公司 Lunar DPX 型双能 X 线吸收仪。

1.3 方法 抽取研究对象空腹肘静脉血 3~5 mL, 3 500 r/min 离心 5 min, 分离血清后, 采用电化学发光法测定血清 P1NP、β-CrossLaps、N-MID、25-OHVD。采用 X 线吸收仪检测股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位骨密度(BMD)。检测前对仪器进行性能校正, 室内质控结果在实验室可接受范围内。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计

学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA 分析), 组间两两比较采用 t 检验。计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用卡方检验。判断诊断效能采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)。 $P < 0.05$ 为比较差异或分析参数有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 各实验组年龄和性别构成与对照组比较差异没有统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 骨代谢标志物检测结果 以关节功能分组, 单因素 ANOVA 分析结果显示, P1NP、 β -CrossLaps、N-MID、25-OHVD 水平, 以及股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位 BMD, 多组间比较差异有统计学意义($F = 40.681, P = 0.000; F = 10.325, P = 0.000; F = 7.891, P = 0.000; F = 41.881, P = 0.000; F =$

$2.846, P = 0.028; F = 3.036, P = 0.021; F = 3.005, P = 0.022$); 关节功能 II、III、IV 级组 P1NP、 β -CrossLaps、N-MID、25-OHVD 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2、3。

表 1 各组一般临床资料

组别	性别(男/女, n/n)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
对照组	10/30	42.2 ± 13.5
关节功能 I 级组	2/6	40.4 ± 9.8
关节功能 II 级组	6/18	41.1 ± 10.6
关节功能 III 级组	4/12	41.4 ± 12.1
关节功能 IV 级组	2/6	40.5 ± 11.7

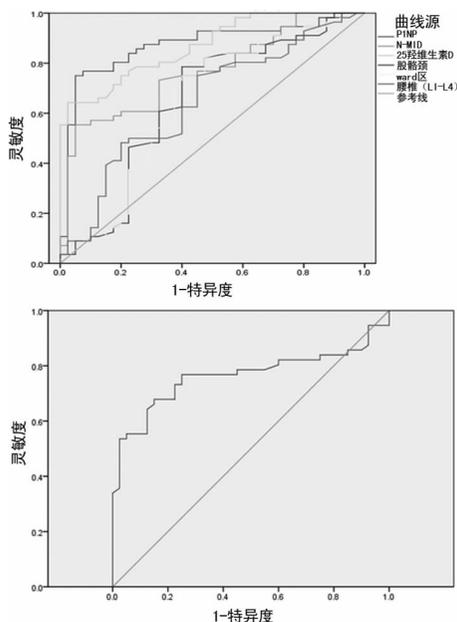
表 2 各组骨代谢标志物检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P1NP($\mu\text{g/L}$)	β -CrossLaps(pg/mL)	N-MID(ng/mL)	VD(ng/mL)
对照组	40	57.125 ± 8.517	467.65 ± 81.18	26.04 ± 9.16	39.01 ± 9.56
关节功能 I 级组	8	55.945 ± 7.259	479.50 ± 146.76	25.34 ± 4.57	36.20 ± 7.47
关节功能 II 级组	24	41.328 ± 12.408*	596.67 ± 189.72*	20.06 ± 6.27*	26.59 ± 9.52*
关节功能 III 级组	16	27.452 ± 8.582*	682.25 ± 158.69*	15.96 ± 6.14*	13.03 ± 2.90*
关节功能 IV 级组	8	24.781 ± 10.254*	701.00 ± 168.09*	14.67 ± 7.86*	10.11 ± 3.61*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 各组 BMD 检测结果($\bar{x} \pm s, \text{kg/cm}^2$)

组别	n	股骨颈	Ward 区	腰椎 L1-L4 正位
对照组	40	0.857 ± 0.159	0.779 ± 0.153	0.943 ± 0.143
关节功能 I 级组	8	0.836 ± 0.111	0.762 ± 0.139	0.938 ± 0.149
关节功能 II 级组	24	0.822 ± 0.130	0.748 ± 0.089	0.911 ± 0.112
关节功能 III 级组	16	0.784 ± 0.097	0.701 ± 0.096	0.847 ± 0.120
关节功能 IV 级组	8	0.686 ± 0.161	0.622 ± 0.140	0.797 ± 0.154



注: 上图为 P1NP、N-MID、25-OHVD, 以及股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位 BMD 诊断 RA 的 ROC 曲线; 下图为 β -CrossLaps 诊断 RA 的 ROC 曲线。

图 1 各指标诊断 RA 的 ROC 曲线

2.3 骨代谢标志物和 BMD 对 RA 的诊断价值 ROC 曲线分

析结果显示, P1NP、 β -CrossLaps、N-MID、25-OHVD 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.872、0.764、0.766、0.868, 股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位 BMD 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.647、0.644、0.646; P1NP、 β -CrossLaps、N-MID、25-OHVD 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积大于股骨颈、ward 区、腰椎 L1-L4 正位 BMD 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积。各指标诊断 RA 的 ROC 曲线见图 1, ROC 曲线下面积见表 4。

表 4 各指标诊断 RA 的 ROC 曲线下面积

指标	ROC 曲线下面积	标准误	P	95% 置信区间	
				下限	上限
P1NP	0.872	0.038	0.000	0.797	0.947
N-MID	0.766	0.048	0.000	0.672	0.860
25-OHVD	0.868	0.035	0.000	0.800	0.936
股骨颈 BMD	0.647	0.060	0.014	0.529	0.766
ward 区 BMD	0.644	0.061	0.017	0.525	0.763
腰椎 L1-L4 BMD	0.646	0.058	0.015	0.532	0.759
β -CrossLaps	0.764	0.050	0.000	0.665	0.862

3 讨论

骨代谢标志物包含骨吸收代谢物、骨合成代谢物及骨转换代谢物, 近年来随着检测方法学的提高, 现有骨代谢标志物可

检测至微克/升的水平,且性能稳定、可比性明显提升,当体内缺乏矿物质或影响矿物质形成骨骼的因素发生改变,即使微小的变化也可导致血清标志物水平的改变。虽然 BMD 仍为检测骨质疏松的“金标准”,但其不能及时反应体内骨代谢的水平,对 RA 的观察和治疗都存在滞后性。有研究表明^[1-3], BMD 在进行 HRT(双磷酸盐或激素替代治疗)治疗 1~2 年后才能观察到骨质变化情况,而骨代谢标志物可在治疗 3~6 个月后才出现明显变化,因此骨代谢标志物对于临床疗效监测更敏感及时。近年来越来越多的研究者认为早诊断早干预 RA,对 RA 的预后有很大帮助,因此美国 ACR 于 2012 年提出了 RA 早期诊断指南,RA 早期即存在骨质的改变,早期对其进行干预可有效改善患者状况。

骨基质的有机成分中, I 型胶原占 90%, 是骨组织中唯一的胶原成分。新骨形成时 I 型胶原发生沉积, P1NP 可作为骨形成标志物之一。RA 疾病过程中病理性骨吸收增强, I 型胶原的降解增加, 血中的 P1NP 含量也随之升高。有研究认为 P1NP 是新骨形成更为特异和敏感的指标。从表 2 中可以看到, RA 患者不同关节功能分级组 P1NP 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P > 0.05$), 且随着功能分级的增加, P1NP 水平逐渐下降, 提示新骨形成的能力越来越弱。

β -CrossLaps 是骨吸收标志物之一。骨成熟过程中 I 型胶原降解产物 C 端肽的 α -天冬氨酸转变成 β -CrossLaps, 因此 β -CrossLaps 是 I 型胶原降解的特异性产物, 其水平增高提示骨吸收程度增加, 从表 2 中可以看到不同关节功能分级组患者的 β -CrossLaps 水平高于对照组($P < 0.05$), 且 RA 患者关节功能分级越高, 骨吸收程度越大, 进行早期的干预治疗可有效抑制骨吸收程度。有研究认为经骨吸收抑制治疗数周后, RA 患者血清 β -CrossLaps 水平会逐渐恢复正常^[4]。

N-MID 由成骨细胞合成, 是一种依赖维生素 K 的钙结合蛋白, 参与骨基质的构成, 部分释放入血, 其在血液中的含量与骨转换率相关, 因此 N-MID 作为骨转换标志物, 从表 2 中可以看到不同关节功能分级组患者的 N-MID 水平低于对照组($P < 0.05$), 随着患者关节功能分级的增加, N-MID 水平逐渐下降, 提示成骨细胞活性下降, 骨转换率降低, 新骨生成减少, 与吕伟^[5]、金世红^[6]等研究结果一致。另有研究显示, 糖皮质激素治疗的 RA 患者发生骨骼病变时, 血清 N-MID 水平最早出现降低, 可早期提示发生骨质疏松的风险^[7]。

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素前体。轻度缺乏维生素 D 将导致食物钙的利用度下降, 致骨软化症、骨转换增加、骨量减少、骨折风险增加。有研究证实, 维生素 D 还有调节免疫应答和参与免疫反应的作用, 近年来的多项研究证实, 多种免疫因子参与了 RA 的发病^[8-10]。本研究也证实 25-OHVD 浓度降低可能是 RA 疾病发展的因素之一, 在治疗中适量补充维生素 D 有益于改善骨代谢。

受炎性因子等免疫因素的影响, RA 患者可发生骨代谢紊乱, 因此骨代谢标志物与疾病的发展有着密切的关系。本研究显示不同关节功能分级组骨代谢标志物水平与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 并呈递进式变化, 随着关节功能分级递增, 骨代谢标志物水平逐渐减少或增加。骨形成标志

物 P1NP 水平减低和骨吸收标志物 β -CrossLaps 水平增高, 提示骨转化率增加, 加之影响骨矿物质代谢的维生素水平发生变化, 表明骨生成速率降低。本研究发现骨代谢标志物诊断 RA 的 ROC 曲线下面积均高于影像学指标, 说明骨代谢标志物可及时、灵敏地反映骨转化率, 对判断 RA 患者骨质变化情况、评价骨量丢失程度、预测骨折发生风险等方面具有重要意义。因此, 骨代谢标志物检测在 RA 患者骨质损伤和关节功能评价方面有较大的应用价值。

参考文献

- [1] Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy[J]. *Bone*, 2000, 26(5):505-511.
- [2] Roux C, Garnero P, Thomas T, et al. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2005, 72(1):26-31.
- [3] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 16(11):1263-1272.
- [4] Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps one step ELISA. first application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from c-terminal telopeptides of type I collagen[J]. *Clin Chem*, 1998, 44(11):2281-2289.
- [5] 吕伟, 马艳, 厉小梅, 等. 类风湿关节炎患者骨密度与骨代谢指标的临床意义[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(1):35-39.
- [6] 金世红, 赵丽娟. 类风湿关节炎患者血清骨钙素的测定[J]. *中华全科医师杂志*, 2007, 6(9):536-538.
- [7] 葛金莲, 买买提伊明, 吐尔逊. 骨代谢生化指标在糖皮质激素诱导类风湿性关节炎骨质疏松症中的意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 8(2):1011-1013, 1014.
- [8] Boissier MC, Assier E, Biton J, et al. Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2009, 76(1):10-14.
- [9] Wen H, Luo J, Zhang X, et al. 1, 25(OH)2-Vitamin-D3 attenuates Th17-related cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells in patients with early-diagnosed rheumatoid arthritis[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2015, 54(4):317-321.
- [10] Alexoudi I, Kapsimali V, Vaiopoulos A, et al. Toll-like receptors pathways implication in common autoimmune diseases and therapeutic perspectives[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2015, 150(2):255-260.

(收稿日期:2017-01-25 修回日期:2017-03-29)