

• 短篇论著 •

绝经后女性血清 25-羟基维生素 D 水平与盆底功能障碍性疾病的相关性研究

杨 丹

(老河口市第一医院检验科,湖北襄阳 441800)

摘 要:目的 探讨血清 25-羟基维生素 D(25-OHD)水平在绝经后女性盆底功能障碍性疾病(PFD)发生中的作用,分析维生素 D 缺乏与绝经后女性 PFD 的相关性。方法 选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月在老河口市一医院就诊并已绝经的 84 例受试者作为研究对象,其中 44 例确诊为单纯盆腔器官脱垂(POP)、单纯女性压力尿失禁(SUI)、POP 合并 SUI 的绝经后女性患者纳入 PFD 组,40 例绝经后无 PFD 的健康体检者纳入对照组,通过对 84 例受试者的问卷调查,查阅病历以及电化学发光法检测受试者血清 25-OHD 水平进行分析。结果 PFD 组和对照组受试者血清 25-OHD 水平分别为 $(14.75 \pm 2.44) \mu\text{g/L}$ 和 $(22.38 \pm 16.35) \mu\text{g/L}$,PFD 组明显低于对照组($t=4.026, P=0.001$),PFD 组血清 25-OHD 异常率明显高于对照组($\chi^2=4.260, P=0.039$)。Logistic 回归分析发现绝经后女性血清 25-OHD 为 PFD 发病的相关危险因素($OR=3.049, 95\%CI:1.029 \sim 9.032, P=0.044$)。ROC 曲线选取 $16.85 \mu\text{g/L}$ 为预测 PFD 诊断阈值,ROC 曲线下面积为 0.894($P<0.05$),95%CI 为 (0.795, 0.993),灵敏度为 88.2%,特异度为 80.6%。结论 血清 25-OHD 水平与绝经后女性 PFD 发病相关,对绝经后女性 PFD 预防和治疗具有重要意义。

关键词:盆底功能障碍性疾病; 维生素 D; 绝经后; 盆腔器官脱垂; 压力性尿失禁

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.037

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)15-1917-04

文献标识码:B

盆底功能障碍性疾病(PFD)是一组中老年妇女常见疾病,盆底是腹腔底部一系列复杂结构的总称,主要包括腹膜、盆腔器官、盆内筋膜和韧带、肛提肌、尿生殖膈下筋膜和外阴部的肌肉等,通过盆底韧带结缔组织和肌肉的密切配合共同维持盆腔内脏器的正常解剖位置及功能,其中盆底骨骼肌和平滑肌均参与其中并发挥重要作用。妊娠、阴道分娩、长期负重等使腹压增高或绝经时盆底耻骨尾骨肌、肛门纵肌和肛提肌损伤或萎缩,结构的有机整体缺陷时即导致功能障碍,主要包括盆腔器官脱垂(POP)、女性压力尿失禁(SUI)和生殖道损伤等,严重影响中老年妇女的身心健康和生活质量。流行病学调查显示,年龄是 PFD 发病的独立危险因素,绝经前妇女 PFD 发病率为 24%,而绝经后则明显增高,达到 36%~49%^[1-3]。维生素 D 对肌肉生理机能具有直接的调节作用。因此,推测维生素 D 缺乏与绝经后女性 PFD 的发病相关,本研究通过对比分析绝经后女性 PFD 患者与正常绝经后女性血清 25-羟基维生素 D(25-OHD)的水平,探究血清 25-OHD 水平与绝经后女性 PFD 发病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月在本院就诊并已绝经的 84 例受试者,采用国际尿控协会(ICS)的诊断标准,当咳嗽、喷嚏、大笑、运动或体位改变时发生的自主漏尿为 SUI。POP 根据病史以

及体格检查确诊。其中 44 例在确诊为单纯 POP、单纯 SUI 和 POP 合并 SUI 的绝经后女性患者,纳入 PFD 组;同期 40 例绝经后健康体检者纳入对照组。研究的纳入标准:采血前 3 个月未口服维生素 D 和糖皮质激素。排除标准:心肺疾病、合并慢性肾脏疾病、甲状腺疾病、长期卧床不起患者以及恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 本研究采用面对面问卷的方式对受试者进行调查,以保证数据的真实性。问卷调查对象签署知情同意书后,由专业人员以问答形式填写,尽量减少人为误差。

1.2.2 血清 25-OHD 水平的检测 由于血清 25-OHD 半衰期较长,可以稳定反映体内维生素 D 水平,故选择血清 25-OHD 作为检测指标。采受试者外周血,3 500 r/min 离心 20 min(离心半径 15.2 cm),收集血清,按说明采用化学发光法(上海罗氏公司)检测 25-OHD 水平,先取 $15 \mu\text{L}$ 血清样本与预处理试剂共孵育,促使维生素 D 与维生素 D 结合蛋白(VDBP)分离;然后将预处理的样本与钉标记的维生素结合蛋白共孵育,使之相互结合形成复合物;再将链霉亲和素包被的磁珠微粒和生物素标记的 25-OHD 与上一步的钉标记的维生素 D 结合蛋白和生物素化的 25-OHD 复合物共孵育,进一步形成钉标记的维生素 D 结合蛋白和生物素化的 25-OHD 生物素复合物,再与链霉亲和素相互作用进一步结合至固相载体;最后将

反应液吸入测量池测得发光强度后通过标准品定量检测所得标准曲线得出 25-OHD 含量。根据血清 25-OHD 水平的检测标准值将受试者分为维生素 D 水平异常[包括维生素 D 缺乏(25-OHD<20 μg/L)、维生素 D 不足(25-OHD:20~30 μg/L)]和维生素 D 水平正常(25-OHD>30 μg/L)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理;用 检验分析 PFD 的危险因素,多因素 Logistic 回归分析相关影响因素;血清 25-OHD 水平的组间比较采用 *t* 检验;通过受试者工作特征曲线(ROC)判断 25-OHD 水平在 PFD 诊断中的灵敏度和特异度, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 问卷调查资料分析 两组受试者年龄、BMI、绝经时间、产次、初产年龄、新生儿体质量、经阴道分娩、吸烟酗酒史、子宫切除史、慢性咳嗽或长期便秘史比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。而 PFD 组受试者绝经时间长于对照组($\chi^2=6.719, P=0.010$),25-OHD 异常率高于对照组($\chi^2=4.260, P=0.039$)。见表 1。

表 1 两组受试者临床资料的比较[n(%)]				
项目	PFD 组 (n=44)	对照组 (n=40)	χ^2	<i>P</i>
年龄≥55 岁	39(88.6)	30(75.0)	2.656	0.103
BMI>25 kg/m ²	14(31.8)	11(27.5)	0.187	0.666
绝经>5 年	33(75.0)	19(47.5)	6.719	0.010
产次>3 次	34(77.3)	29(72.5)	0.255	0.614
初产年龄<20 岁	13(30.0)	11(27.5)	0.043	0.836
新生儿体质量>3 500 g	25(62.5)	23(52.7)	0.895	0.344
经阴道分娩	16(36.4)	14(35.0)	0.184	0.668
吸烟酗酒史	9(20.5)	5(12.5)	0.955	0.329
子宫切除史	5(11.4)	2(5.0)	1.111	0.292
慢性咳嗽或长期便秘	3(6.8)	1(2.5)	0.861	0.353
25-OHD<30 μg/L	38(86.4)	27(67.5)	4.260	0.039

2.2 PFD 组和对照组血清 25-OHD 水平 对照组明显高于 PFD 组(*P*<0.05),PFD 各组受试者血清 25-OHD 水平均低于正常参考值 30 μg/L,见表 2。

表 2 两组受试者 25-OHD 水平比较				
分组	<i>n</i>	25-OHD 水平(μg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
PFD 组	44	14.74±2.45	4.026	0.001
单纯 POP	21	14.61±2.40	3.007	0.011
单纯 SUI	16	14.93±2.47	2.562	0.026
POP 合并 SUI	7	14.24±2.08	2.410	0.037
对照组	40	22.39±16.34	—	—

注:—表示该项无数据,t 检验均为对于对照组比较

2.3 Logistic 回归分析 采用反向条件二元 Logistic 回归分析对 PFD 易感性与血清 25-OHD 水平关系进行分析,通过校正年龄、BMI、绝经时间等混杂因素后,结果见表 3。血清 25-OHD 为绝经后妇女 PFD 发病的相关危险因素,同时也是单纯 POP 组、单纯 SUI

组、POP 合并 SUI 组的相关危险因素。

表 3 两组 25-OHD 水平分布情况[n(%)]					
分组	<i>n</i>	正常	异常 (不足/缺乏)	OR	<i>P</i>
PFD 组	44	6(13.6)	38(86.4)	3.049(1.029~9.032)	0.044
单纯 POP 组	21	3(14.3)	18(85.7)	4.012(1.021~15.761)	0.047
单纯 SUI 组	16	2(12.5)	14(87.5)	5.056(1.027~24.895)	0.046
POP 合并 SUI 组	7	1(14.3)	6(85.7)	4.076(1.023~16.735)	0.043
对照组	40	13(32.5)	27(67.5)	—	—

注:OR 与 *P* 是反向条件二元 Logistic 回归分析 PFD 各组对对照组的 OR 与 *P*,—表示该项无数据

2.4 血清 25-OHD 水平对绝经后女性 PFD 诊断价值分析 血清 25-OHD 水平取诊断阈值为 16.85 μg/L,ROC 曲线下面积为 0.894(*P*<0.05),95%CI:0.795~0.993,灵敏度为 88.2%,特异度为 80.6%,见图 1。

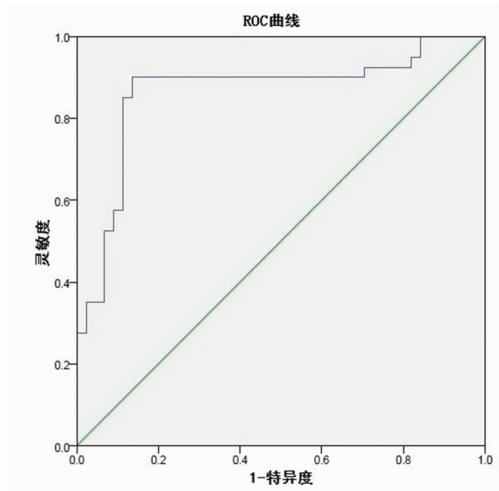


图 1 血清 25-OHD 水平预测绝经后女性 PFD 发病的 ROC 曲线

3 讨 论

有研究表明 50%~80%绝经后妇女存在维生素 D 缺乏^[2],因此维生素 D 不足或缺乏在绝经后妇女较为常见,而绝经后女性发生 PFD 风险较绝经前女性高,因此本研究着眼于探究绝经后女性 PFD 发病是否与维生素 D 水平降低相关。维生素 D 是一种环戊烷多氢菲类化合物,可通过维生素 D 原紫外照射后激活形成,维生素 D 均为不同的维生素 D 原经紫外照射后的衍生物。人体内的吸收的维生素 D 在肝脏微粒体中经单氧酶系统将 25 位羟基化形成 25-OHD,25-OHD 在肾线粒体单氧酶系统中经羧基化形成 1,25-二羟基维生素 D(1,25(OH)₂D),进而发挥生理作用。维生素 D 也称为类固醇衍生物,对肠道的作用可能抑制钙、磷的吸收从而影响骨骼强度,在骨骼生长及骨密度的维持中起重要作用^[9-12]。此外,有研究表明,维生素 D 与神经肌肉功能、肌肉强度以及姿态稳定性密切相关^[13]。维生素 D 受体(VDR)广泛分布于机体骨骼、骨骼肌等组织和细胞中^[14],主要通过其受体介

导发挥生物学作用。维生素 D 对肌肉功能作用的分子学机制包括两个方面。一方面,维生素 D 通过激活环腺苷酸、二酰甘油、三磷酸肌醇、花生四烯酸等第二信使或通过激活蛋白激酶 C 使钙释放进入胞质,通过 Ca^{2+} ATP 酶激活钙的内质网转运使钙储存增加,促进肌肉收缩。维生素 D 通过激活环腺苷酸、二酰甘油、三磷酸肌醇、花生四烯酸等第二信使或通过激活蛋白激酶 C 使钙释放进入胞质,通过 Ca^{2+} ATP 酶激活钙的内质网转运使钙储存增加,促进肌肉收缩。另一方面,1,25(OH) $_2$ D 通过与肌肉细胞上的受体结合,引起肌纤维的增殖分化相关蛋白质的合成。人骨骼肌细胞存在维生素 D 受体(VDR),且这种维生素 D 受体随年龄增高而明显下调^[7-8]。同时相关研究发现在人前列腺、胃肠道等内脏平滑肌中也存 VDR,且 1,25(OH) $_2$ D 和维生素 D 类似物可促进内脏平滑肌细胞增殖和分化^[9]。此外,体外研究证实,在人膀胱壁和膀胱颈上皮细胞和平滑肌细胞中均发现 VDR 表达^[10]。临床研究证实,维生素 D 水平与肌肉力量明显相关,补充维生素 D 摄入后可明显增强肌肉力量,改善肌肉功能^[11]。因此维生素 D 对肌肉生理机能具有直接的调节作用,维生素 D 缺乏与肌肉力量受损以及肌肉损耗密切相关。且盆底整体理论认为耻骨尾骨肌、肛门纵肌和肛提肌板在盆底解剖动力学中发挥主导作用,盆底的正常功能都决定于这些肌肉、筋膜和韧带之间的相互作用。妊娠、阴道分娩、长期负重(肥胖、便秘)、腹压增高或绝经时出现盆底支持结构的组织肌肉损失或萎缩等,有机整体缺陷而出现盆底功能障碍,因此盆底肌肉在维持盆底器官的正常位置和功能中发挥重要作用,肌肉强度和力量的减弱可促进女性 PFD 的发生。由于盆底支持组织肌肉主要是骨骼肌,而尿道及膀胱肌肉主要为平滑肌,因此我们猜测其强度及功能可能也受维生素 D 水平影响,并对绝经后女性 PFD 患者和健康绝经女性维生素 D 水平进行检测。虽然 1,25(OH) $_2$ D 是人体内维生素 D 的主要活性形式,但其不稳定,难以检测,而血清 25-OHD 是维生素 D 在体内最主要的循环形式,易于测定,半衰期长,约 15~20 d,其浓度与疾病相关性好等特点,常作为反映体内维生素 D 营养状况的指标^[15-16],因此,本研究采用血清 25-OHD 为检测指标来反应各研究对象的维生素 D 水平。进行检本实验通过对 44 例绝经后女性 PFD 患者和 40 例健康绝经后女性体检者血清 25-OHD 水平测,同时,因为 25-OHD 是维生素 D 半衰期约 15~20 d,并参照国内其他相关研究^[15]的纳入标准,明确要求每名纳入研究的对象三个月内未曾口服维生素 D 及糖皮质激素,并明确排除可能患影响维生素 D 水平疾病的患者。此外,为排除其他因素对实验结果的干扰,提高可信度,参照国外相关研究^[4],对比分析两组患者年龄、BMI、绝经时间、日照时间、糖尿病史等可能影响维生素 D 水平的相关因素以及产次、产后休息时间、生育间隔时间,相关手术史及疾病

史等,统计学结果表明两组患者间上述因素并无统计学差异。结果显示,健康绝经后女性体检者血清 25-OHD 水平明显高于绝经后女性 PFD 患者,但均低于正常参考值 30 $\mu\text{g/L}$,处于维生素 D 水平不足和缺乏,且 PFD 组中 POP 患者、SUI 患者和 POP 合并 SUI 患者 25-OHD 水平均较正常者明显降低(均 $P<0.05$)。同时,一项纳入 175 例绝经后老年女性和 175 例老年男性的研究表明,血清 25-OHD 水平不足或缺乏发生尿失禁的比例为 43%和 38%,明显高于血清 25-OHD 水平正常的患者(23%)^[17]。此外,采用高剂量维生素 D 联合局部雌激素治疗 55 例临床 I、II 期压力性尿失禁女性患者的研究表明,1/3 的患者尿失禁症状消失,剩下的 2/3 人有漏尿症状的患者中也有 2/3 尿失禁症状得到明显改善,联合使用维生素 D 效果明显优于单用雌激素局部治疗。由此可知本研究结果与上述国外的相关结果一致。

此外,本研究中采用 Logistic 分析两组患者血清 25-OHD 水平,结果显示血清 25-OHD 为绝经后妇女 PFD 发病的相关危险因素,因此维生素 D 缺乏是导致 PFD 发病的相关因素之一。同时,一项对 180 例孕妇进行研究,结果表明,产前存在血清 25-OHD 水平不足或缺乏的孕妇,产后盆底肌力明显低于血清 25-OHD 正常孕妇,因此维生素 D 水平降低不仅仅是绝经后女性 PFD 的发生的致病因素,也是产后或未绝经女性 PFD 发病因素之一。对本研究纳入对象的血清 25-OHD 水平进行 ROC 分析,结果显示,25-OHD 水平取临界值为 16.85 $\mu\text{g/L}$,ROC 曲线下面积为 0.894($P<0.05$),95%CI 为 0.795~0.993,灵敏度为 88.2%,特异度为 80.6%。

4 结 论

绝经后女性血清 25-OHD 水平普遍降低,但 PFD 患者降低更显著,绝经后女性血清 25-OHD 水平的下降使其发生 PFD 风险更高,且维生素 D 水平的降低可能通过影响女性盆底肌肉强度和力量参与 PFD 的发生。但本研究存在样本量小、且只纳入了绝经后女性,未研究绝经前女性维生素 D 水平与 PFD 发生关系的具体机制的联系,对阐明维生素 D 水平与女性 PFD 发生之间的关系仍需大样本进行研究。

参考文献

- [1] BADALIAN S S, ROSENBAUM P F. Vitamin D and pelvic floor disorders in women[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(4):795-803.
- [2] NAVANEETHAN P R, KEKRE A, JACOB K S, et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal women with pelvic floor disorders[J]. J Midlife Health, 2015, 6(2):66-69.
- [3] BOZKURT M Y A, SAHIN L. Pelvic floor dysfunction, and effects of pregnancy and mode of delivery on pelvic floor[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(4):452-458.
- [4] SILVA M E, OLIVEIRA D A, ROZA T H, et al. Study

on the influence of the fetus head molding on the biomechanical behavior of the pelvic floor muscles, during vaginal delivery[J]. J Biomech, 2015, 48(9):1600-1605.

[5] 高利红, 庞小芬. 维生素 D 与肌肉功能[J]. 医学综述, 2013, 19(18):3279-3281.

[6] 黄伟, 王天兵. 维生素 D 缺乏对骨骼肌肉系统的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(9):861-865.

[7] BISCHOFF H A, BORCHERS M, GUDAT F, et al. In situ detection of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue[J]. Histochem J, 2001, 33(1):19-24.

[8] BISCHOFF-FERRARI H A, BORCHERS M, GUDDAT F, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(2):265-269.

[9] CRESCIOLI C, MAGGI M, VANNELLI G B, et al. Effect of a vitamin D2analogue on keratinocyte growth factor-induced cell proliferation in benign prostate hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(7):2576-2583.

[10] CRESCIOLI C, MORELLI A, ADORINI L, et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(2):962-972.

[11] AYDOGMUS S, KELEKCI S, ET A L. AYDOGMUS H. Association of antepartum vitamin D levels with postpartum pelvic floor muscle strength and symptoms[J]. Int

Urogynecol J, 2015, 26(8):1179-1184.

[12] 白慧娟, 孙建琴, 陈敏. 维生素 D 对老年人肌肉减少症的作用及其机制的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(11):1254-1256.

[13] TANNER S B, HARWELL S A. More than healthy bones: a review of vitamin D in muscle health[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2015, 7(4):152-159.

[14] NOWAK R, SZOTA J, MAZUREK U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2012, 13:259.

[15] 李晓晨, 刘先胜, 徐永健, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者维生素 D 水平及其维生素 D 结合蛋白基因多态性的相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(4):303-307.

[16] 李冬梅, 张颖, 丁波, 等. 血清 25 羟维生素 D 缺乏与糖尿病肾病的关系[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11):970-974.

[17] VAUGHAN C P, TANGPRICHA V, MOTAHARFORD N, et al. Vitamin D and incident urinary incontinence in older adults[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(9):987-989.

(收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-03-16)

• 短篇论著 •

改良负压封闭引流对糖尿病足患者下肢动脉病变评分及相关血清炎症因子的影响

金晓明¹, 吴雁翔¹, 韩思佳²

(1. 解放军第四六三医院内分泌科, 沈阳 110046; 2. 中国医科大学附属盛京医院乳腺外科, 沈阳 110004)

摘要:目的 探讨改良负压封闭引流对糖尿病足患者下肢动脉病变评分及相关血清炎症因子的影响。方法 收集就诊于该院的糖尿病足患者 60 例, 随机分为观察组和对照组, 每组各 30 例。对照组给予基础治疗, 观察组在基础治疗上给予改良负压封闭引流。治疗 30 d。比较两组患者疗效, 治疗前后下肢动脉病变评分、血管内皮黏附分子-1 (VCAM-1)、成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2)、白介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hsCRP)。结果 观察组患者治疗总有效率为 93.3% 比对照组 (80.0%) 高 ($P < 0.05$); 治疗前, 两组患者下肢动脉病变评分、平均 VCAM-1、FGF-2、IL-6 及 hsCRP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组治疗前后平均下肢动脉病变评分、平均 VCAM-1、IL-6 及 hsCRP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组治疗后平均 FGF-2 低于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后平均下肢动脉病变评分、平均 VCAM-1、FGF-2、IL-6 及 hsCRP 均低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者平均下肢动脉病变评分、平均 VCAM-1、FGF-2、IL-6 及 hsCRP 均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 改良负压封闭引流可进一步改善糖尿病足患者的预后。这可能与改良负压封闭引流可改善下肢动脉病变及清除血清炎症因子有关。

关键词:糖尿病足; 改良负压封闭引流; 下肢动脉病变; 血清炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.038

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)15-1920-04

文献标识码:B

随着人类饮食结构和生活方式的改变, 糖尿病患者人数逐渐上升, 预计到 2030 年全球将有超过 5.52

亿的糖尿病患者^[1]。糖尿病足是糖尿病患者的主要并发症之一, 与长期的血糖控制不佳导致的糖尿病周