

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.006

文章编号: 1005-8982 (2020) 13-0027-04

血清 25-羟维生素 D 水平与类风湿性关节炎 疾病活动度的相关性分析 *

黄明德¹, 杨明峰², 吴华军¹

[嘉兴学院附属医院(嘉兴市第一医院) 1. 检验科, 2. 风湿科, 浙江 嘉兴 314000]

摘要: **目的** 探讨 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 与类风湿性关节炎(RA)患者疾病活动度的相关性。**方法** 收集 2015 年 1 月—2018 年 12 月嘉兴市第一医院收治的 RA 患者(456 例)作为 RA 组及同期健康体检者作为健康对照组(270 例),按照血中 25-(OH)D 浓度不同分为缺乏组(<20 ng/ml)、不足组(20 ~ <30 ng/ml)及正常组($\geq$ 30 ng/ml),记录各组患者压痛关节计数(TJC28)、肿胀关节计数(SJC28),用 28 处疾病活动度评分(DAS28)评估 RA 疾病活动度,分析比较 25-(OH)D 水平与 RA 患者的抗环瓜氨酸抗体(ACPA)阳性率、类风湿因子(RF)阳性率、D-二聚体、 Ca^{2+} 、血沉(ESR)、TJC28、SJC28 和 DAS28 的相关性。**结果** 两组 25-(OH)D 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),RA 组低于健康对照组;456 例 RA 患者中,25-(OH)D 正常组仅占 11.4% (52/456);正常组、不足组和缺乏组在 ACPA 阳性率、DAS28 $\geq$ 2.6 分的百分率、25-(OH)D、D-二聚体、 Ca^{2+} 、ESR、TJC28 及 SJC28 值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示:25-(OH)D 水平与 ESR、D-二聚体、ACPA 阳性率、SJC28、TJC28 和 DAS28 呈负相关(均 $P < 0.05$),与 Ca^{2+} 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** RA 患者的血清 25-(OH)D 水平普遍较低,与疾病的活动度相关,可作为 RA 患者疾病活动度的参考指标。

关键词: 类风湿性关节炎; 25-羟维生素 D; 抗环瓜氨酸多肽抗体

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

Correlation analysis between serum 25-(OH)D level and disease activity of rheumatoid arthritis*

Ming-de Huang¹, Ming-feng Yang², Hua-jun Wu¹

(1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Rheumatology and Immunology,
The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] and disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A retrospective study was carried out in the First Hospital of Jiaxing. From January 2015 to December 2018, 456 patients diagnosed with RA and 270 healthy controls were collected. According to different concentrations of 25-(OH)D, they were divided into deficiency group [25-(OH)D < 20 ng/ml], deficiency group [25-(OH)D: 20 to 30 ng/ml] and normal group [25-(OH)D $\geq$ 30 ng/ml]. Tenderness joints count (TJC28), the number of swollen joints count (SJC28) and using DAS28 (ESR) score to assess the RA disease activity were recorded, and then analysis the comparison between 25-(OH)D levels of RA patients with Anti CCP antibody (Anti-CCP antibody, ACPA) positive rate, rheumatoid factor (RF) positive rate, D-Dimer, Ca^{2+} , ESR, SJC28, TJC28 and DAS28 (ESR). **Results** The 25-(OH)D level of RA patients was significantly lower than that of the healthy control group ($P < 0.05$). Among the 456 RA patients, only 11.4% (52/456) were in the 25-(OH)D normal

收稿日期: 2020-01-13

* 基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目 (No: LQ19H010001)

group. There were statistically significant differences among the components of ACPA positive rate, 25-(OH)D, D-Dimer, Ca^{2+} , ESR, SJC28, TJC28 and DAS28 $\geq 2.6\%$ in the normal, deficient and deficient groups ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that 25-(OH)D level was negatively correlated with ESR, D-Dimer, ACPA positive rate, SJC28, TJC28 and DAS28 scores ($P < 0.05$), and positively correlated with Ca^{2+} ($P < 0.05$).

Conclusion The average serum level of 25-(OH)D in RA patients is generally low, which is related to the activity of the disease, and may be used as a reference index for disease activity in RA patients.

Keywords: arthritis, rheumatoid; 25-hydroxyvitamin D; cyclocitrulline polypeptide, antibodies

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的原因不明的慢性系统性自身免疫性疾病, 临床表现为对称性、进行性及侵蚀性的多关节炎, 严重者可致关节致畸形及功能丧失^[1]。故对 RA 患者及时进行病情评估和监测对 RA 的治疗、疾病进展及预后判断等有重要作用。RA 的诊断除靠临床表现和 X 射线检查外, 血液标志物检测也是其重要手段。机体维生素 D 的主要循环形式为 25-羟维生素 D[25-(OH)D]。血清中的 25-(OH)D 浓度可以作为人体维生素 D 含量的最佳指标, 不仅参与钙、磷、骨代谢, 而且在自身免疫性疾病尤其是 RA 的发生中起到一定的作用^[2-3]。本研究旨在探讨血清 25-(OH)D 与 RA 临床检验指标及疾病活动度的相关性, 为临床诊治 RA 提供更合理的诊疗依据。

1 资料与方法

1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2018 年 12 月嘉兴市第一医院收治的确诊为 RA 患者 456 例为 RA 组, 所有 RA 患者符合 2010 年美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病防治联盟 (EULAR) 修订的 RA 诊断标准^[4]。其中, 男性 112 例, 女性 344 例; 年龄为 21 ~ 67 岁, 平均 (54.0 ± 9.9) 岁。排除标准: 既往有心脏、肝脏、肾脏等重要器官及内分泌系统疾病者, 身体发育异常或畸形者, 口服或其他途径补充维生素 D 者, 有可引起 25-羟基维生素 D₃ 异常的患者, 如甲状腺功能亢进或减退、甲状旁腺亢进或减退。选取同期本院健康体检者 270 例作为对照组。其中, 男性 69 例, 女性 201 例; 年龄 22 ~ 69 岁, 平均 (52.1 ± 10.9) 岁。两组性别构成比、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 所有受试者清晨空腹抽取静脉血 5 ml。D-二聚体采用 STAGO 血凝仪及配套试剂测定; 抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA) 抗体采用雅培 i-2000 及配套试剂测

定; Ca^{2+} 、类风湿性因子 (rheumatoid factor, RF) 和 25-(OH)D 由罗氏 Cobas 8000 及 Cobas 6000 仪及配套试剂检测; 红细胞沉降率 (ESR) 采用全自动血沉仪及配套试剂测定。以上操作均严格按仪器标准作业程序 (SOP) 文件进行。

1.2.2 分组标准 按照血清 25-(OH)D 水平将 RA 组患者分为 3 组: 正常组 (25-(OH)D: ≥ 30 ng/ml) 280 例、不足组 (25-(OH)D $20 \sim <30$ ng/ml) 124 例和缺乏组 52 例 (25-(OH)D <20 ng/ml)^[5]。收集并记录所有 RA 患者性别、年龄、体重指数 (BMI)、肿胀关节计数 (SJC)、压痛关节数 (TJC)、疾病活动度及 X 射线摄片等资料。

1.2.3 RA 疾病活动评估 ① SJC28: 检查双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节共计 28 个关节, 得出肿胀与否的关节数; ② TJC28: 检查上述 28 个关节压痛与否的关节数; ③ 通过 TJC28、SJC28 和 ESR 计算 28 处疾病活动度评分 (DAS28), 以 DAS28 作为评价疾病的活动度。将 RA 患者按 DAS28 ≥ 2.6 和 <2.6 分为活动组和缓解组, 计算 DAS28 ≥ 2.6 分的百分率。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较采用方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用例或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 25-(OH)D 水平比较

RA 组与对照组 25-(OH)D 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 1)。RA 患者中 25-(OH)D 水平正常组 52 例, 占 11.4%, 不足组 124 例, 占 27.2%, 缺乏组 280 例, 占 61.4%; 对照者中 25-(OH)D 水平正常组 67 例, 占 24.8%, 不足组 118 例, 占 43.7%,

缺乏组 85 例, 占 31.5%。

2.2 3 组不同 25- (OH) D 水平的 RA 患者临床资料比较

3 组性别构成比、ACPA 阳性率、DAS28 ≥ 2.6 分的百分率、25- (OH) D、D- 二聚体、Ca²⁺、ESR、SJC28 及 TJC28 水平比较, 差异有统计学意义 (均 $P <$

表 1 两组 25- (OH) D 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男性	女性
RA 组	456	14.55 ± 8.21	12.38 ± 5.68 [†]
对照组	270	23.52 ± 8.56	21.37 ± 7.12 [†]
<i>t</i> 值		5.348	10.672
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注 : † 与同组男性比较, $P < 0.05$

0.05)。见表 2。

2.3 25- (OH) D 与 RA 疾病活动的相关性分析

将 456 例 RA 患者作为整体, 以 25- (OH) D 为应变量, 以年龄、BMI、血 Ca²⁺、ESR、D- 二聚体、ACPA 阳性率、RF 阳性率、SJC28、TJC28 和 DAS28 为自变量进行相关性分析。结果显示, RA 患者 25- (OH) D 水平与 ESR、D- 二聚体、ACPA 阳性率、SJC28、TJC28 和 DAS28 评分呈负相关 ($r = -0.323$ 、 -0.217 、 -0.436 、 -0.285 、 -0.312 和 -0.378 , $P = 0.002$ 、 0.023 、 0.000 、 0.008 、 0.002 和 0.001), 与 Ca²⁺ 呈正相关 ($r = 0.407$, $P = 0.000$), 而与年龄、BMI、RF 阳性率无关 ($r = -0.182$ 、 -0.155 和 -0.175 , $P = 0.067$ 、 0.162 和 0.083)。

表 2 3 组不同 25- (OH) D 水平的 RA 患者一般及临床资料比较

组别	<i>n</i>	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ACPA 阳性率 / %	RF 阳性率 / %	DAS28 ≥ 2.6 分 / %
缺乏组	280	52/228	53.5 ± 9.8	24.9 ± 1.3	74.9	80.7	67.9
不足组	124	40/84	54.3 ± 11.3	25.1 ± 1.1	66.3	77.4	45.8
正常组	52	20/32	56.3 ± 7.2	24.7 ± 1.5	60.1	76.9	17.8
χ^2 / F 值		14.809	1.784	2.029	6.849	0.788	52.669
<i>P</i> 值		0.001	0.169	0.133	0.033	0.674	0.000

组别	25- (OH) D / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	D- 二聚体 / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	Ca ²⁺ / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ESR / (mm/h, $\bar{x} \pm s$)	SJC28 / (个, $\bar{x} \pm s$)	TJC28 / (个, $\bar{x} \pm s$)
缺乏组	14.1 ± 4.0	2 301.3 ± 876.4	2.12 ± 0.10	47.5 ± 22.6	8.37 ± 5.86	13.28 ± 6.37
不足组	24.6 ± 2.4	1 557.8 ± 728.5	2.22 ± 0.06	37.1 ± 21.8	5.51 ± 3.47	9.04 ± 7.13
正常组	35.7 ± 4.9	1 317.6 ± 1034.0	2.31 ± 0.15	21.9 ± 8.4	3.22 ± 2.08	4.20 ± 3.21
χ^2 / F 值	886.382	50.034	22.833	35.907	30.993	54.218
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

目前诊断 RA 仍以临床表现为主要依据。其发病机制尚未完全阐明, 主要与免疫功能紊乱有关。已有许多研究发现 RA 普遍存在维生素 D 缺乏现象。

在 RA 的发病过程中, 以单核 / 巨噬细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞等免疫活性细胞及其产生的细胞因子起关键作用。维生素 D 是抑制胸腺基质树突状细胞分化成熟的最主要的因子, 进而抑制免疫反应, 还可以通过促进单核细胞向巨噬细胞的分化, 调节巨噬细胞的反应, 防止其释放炎症细胞因子^[6]。维生素 D 还可以抑制 T/B 淋巴细胞的增殖分化, 减少免疫球

蛋白分泌和自身抗体的产生, 同时促进 Th2 和 Treg 细胞增殖, 抑制白细胞介素 -2、白细胞介素 -17、 γ 干扰素等合成, 促进白细胞介素 -4、白细胞介素 -10 等分泌, 从而缓解 RA 的发展^[7]。有研究显示, 给 RA 等自身免疫性疾病患者口服维生素 D 可以增加患者的血钙水平, 改善 RA 患者的功能障碍^[8]。RAJAE 等^[9]研究发现, 初诊的 RA 患者维生素 D 水平与疾病严重程度呈正相关。LEE 等^[10]的研究也显示 RA 患者血清维生素 D 水平与疾病活动度相关。然而也有报道认为 25- (OH) D 水平与 DAS28 无关^[11]。

在我国 RA 男女患病比例约为 1 : 3^[12], 与本研究

收集的患者临床资料的男女比例基本相符,且女性患者的 25-(OH)D 水平较男性患者更低。本研究亦显示,RA 患者维生素 D 水平低于对照组,456 例 RA 患者仅有 52 例正常,占 11.4%。研究还发现,正常水平的维生素 D 在对照组中的比例也偏低,仅占 24.7%。这可能与人们维生素 D 摄入不足、缺少日晒、肤色等有关。本研究发现,不同 25-(OH)D 水平的 RA 患者 SJC28、TJC28、ESR 及 DAS28 有差异,25-(OH)D 缺乏组 SJC28 及 TJC28 高于 25-(OH)D 不足组及正常组。即随着患者的疾病活动度加重,血清 25-(OH)D 水平降低,说明 25-(OH)D 水平与 RA 疾病活动度的严重程度相关。本结果还显示,25-(OH)D 水平与 ESR、D-二聚体、ACPA 阳性率、SJC28、TJC28 和 DAS28 呈负相关,与 Ca^{2+} 呈正相关,而与年龄、BMI、RF 阳性率无关。提示 25-(OH)D 水平可能是 RA 疾病活动度相关的危险因素。

D-二聚体为纤维蛋白经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物。RA 患者关节腔内可有大量纤维蛋白沉积,其关节局部损伤可导致凝血酶原活化及全身凝血-纤溶系统激活,最终导致纤维凝块的形成,从而引起 D-二聚体升高。研究发现,RA 患者中存在血浆 D-DIMER 水平升高的现象^[13-14]。本研究发现,RA 患者 D-二聚体浓度随着 25-(OH)D 水平降低而逐渐增高,提示 D-二聚体在一定程度反映 RA 疾病的活动度。

综上所述,RA 患者 25-(OH)D 水平较健康者低,且随着 25-(OH)D 水平降低,RA 患者的 SJC28、TJC28 及 DAS28 活动百分率逐渐升高,25-(OH)D 水平与 ACPA 阳性率、D 二聚体、 Ca^{2+} 、ESR、SJC28、TJC28 及 DAS28 有关。提示 25-(OH)D 可能在 RA 疾病活动中起重要作用,可作为 RA 患者疾病活动度的参考指标。

参 考 文 献:

- [1] DEANE K D, HOLERS V M. The natural history of rheumatoid arthritis[J]. Clin Ther, 2019, 41(7): 1256-1269.
- [2] RAMU R, ARYA V, CHITKARA A, et al. Serum 25 hydroxy vitamin D levels in newly diagnosed rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity[J]. J Assoc Physicians India, 2018,

66(6): 38-41.

- [3] KHAJOEI S, HASSANINEVSI M, KIANMEHR N, et al. Serum levels of adiponectin and vitamin D correlate with activity of rheumatoid arthritis[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(2): 2505-2512.
- [4] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [5] VERRUSIO W, ANDREZZI P, RENZI A, et al. Association between serum vitamin D and metabolic syndrome in middle-aged and older adults and role of supplementation therapy with vitamin D[J]. Ann Ist Super Sanita, 2017, 53(1): 54-59.
- [6] BAE S C, LEE Y H. Vitamin D level and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a mendelian randomization[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37 (9): 2415-2421.
- [7] JIAO X T, WANG L, WEI Z Z, et al. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats[J]. Immunol Lett, 2019, 212(2019): 98-105.
- [8] SOUBRIER M, LAMBERT C, COMBE B, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(6): 1056-1060.
- [9] RAJAEI E, GHORBANI A, MOWLA K, et al. The relationship between serum level of vitamin D₃ and the severity of new onset rheumatoid arthritis activity[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): C28-C30.
- [10] LEE Y H, BAE S C. 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.
- [11] HAGA H, SCHMEDES A, NADERI Y, et al. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D₃ 25-(OH)-D₃ is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis[J]. Clinical Rheumatology, 2013, 32(5): 629-633.
- [12] 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.
- [13] 吴茜, 孙英焕, 刘芳, 等. 25-羟维生素 D₃、D-二聚体与类风湿性关节炎疾病活动的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 825-828.
- [14] 王忠慧, 施英娟, 保芳, 等. D-二聚体在自身抗体阴性类风湿关节炎中的临床价值 [J]. 江苏医药, 2017, 43(22): 1621-1624.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 黄明德, 杨明峰, 吴华军. 血清 25-羟维生素 D 水平与类风湿性关节炎疾病活动度的相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 27-30.