

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.005

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.005>

类风湿性关节炎患者血清 1,25-二羟基维生素 D₃ 水平及其临床意义

吴晓丹，沈洪远，涂爽，张铖泱

(南京医科大学附属无锡第二人民医院检验科，江苏 无锡 214002)

[摘要] 目的：探讨类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血清1,25-二羟基维生素D₃的水平及其临床意义。方法：选取2018年3月至2019年2月南京医科大学附属无锡第二人民医院(以下简称本院)风湿科150例RA患者作为病例组，根据28个关节的疾病活动度评分(Disease Activity Score in 28 joints, DAS28)标准将RA组再分为缓解组34例、低度组35例、中度组45例和高度组36例，同时收集本院健康体检者100例作为对照组。检测所有受检者血清1,25-二羟基维生素D₃的水平，进行组间比较。同时，将RA患者血清1,25-二羟基维生素D₃水平分别与性别，年龄，病程，BMI，抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)，CRP，ESR，纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)，D-二聚体，纤维蛋白(原)降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)，DAS28评分，视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)及健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)评分进行相关性分析。结果：RA患者血清1,25-二羟基维生素D₃水平[(11.66±2.37) ng/mL]明显低于对照组[(18.47±3.58) ng/mL, (P<0.01)]。RA缓解组、低度组、中度组、高度组的1,25-二羟基维生素D₃水平成逐渐下降趋势，缓解组、低度组分别与中度组、高度组两两比较，差异有统计学意义(P<0.05)，缓解组与低度组相比差异无统计学意义(P>0.05)。RA患者的1,25-二羟基维生素D₃水平与其一般临床资料(性别、年龄、病程、BMI指数)没有相关性(P>0.05)；与疾病活动性指标CRP，ESR，FIB，D-二聚体和FDP呈负相关(P<0.05)，与CCP和RF没有相关性(P>0.05)；与DAS28评分、VAS评分和HAQ评分呈负相关(P<0.01)。结论：RA患者血清1,25-二羟基维生素D₃水平普遍偏低，且与疾病活动度相关，可作为RA病情活动度的监测指标，对RA的诊疗有指导意义。

[关键词] 类风湿性关节炎；1,25-二羟基维生素D₃；病情活动度

Serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels in rheumatoid arthritis patients and its clinical significance

WU Xiaodan, SHEN Hongyuan, TU Shuang, ZHANG Chengyang

(Department of Laboratory Medicine, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214002, China)

Abstract **Objective:** To investigate serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels in rheumatoid arthritis (RA) patients and its

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-09

通信作者 (Corresponding author): 吴晓丹, Email: wxd19880106@126.com

clinical significance. **Methods:** From March 2018 to February 2019, 150 patients with RA in the department of rheumatology in our hospital were collected as the case group. According to the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) scoring standard, the RA group was divided into the remission group (34 cases), the low group (35 cases), the moderate group (45 cases) and the high group (36 cases). And the 100 healthy patients in our hospital were collected as the healthy control group. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels were measured for comparison between groups. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in RA patients was used for correlation analysis with gender, age, disease course, BMI, anti-CCP, rheumatoid factor (RF), CRP, ESR, fibrinogen (FIB), D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), DAS28 scores, visual analogue scale (VAS) scores and health assessment questionnaire (HAQ) scores. **Results:** The serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in RA patients [(11.66±2.37) ng/mL] was significantly lower than that in the healthy control group [(18.47±3.58) ng/mL, $P<0.01$]. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in the remission group was (13.82±1.48) ng/mL, the low group was 13.39±0.96 ng/mL, the moderate group was (11.09±0.95) ng/mL, and the high group was (8.64±1.57) ng/mL, which showed a gradual decline. The remission group and the low group were respectively compared with the moderate group and the high group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the difference between the remission group and the low group had no significance ($P>0.05$). The serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in RA patients was not correlated with the general clinical data (gender, age, disease course, BMI) ($P>0.05$), but negatively correlated with the disease activity indicators (CRP, ESR, FIB, D-dimer and FDP) ($P<0.05$), DAS28 scores, VAS scores and HAQ scores ($P<0.01$), excluding CCP and RF ($P>0.05$). **Conclusion:** Serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in RA patients was generally lower and was correlated with disease activity. It can be used as a monitoring indicator of the RA disease activity and has guiding significance for the diagnosis and treatment of RA.

Keywords rheumatoid arthritis; 1,25-dihydroxyvitamin D₃; disease activity

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性炎症性自身免疫性疾病,患者常以关节滑膜慢性炎症、关节软骨及骨组织破坏为主要病理表现,严重可导致关节畸形及功能丧失^[1]。RA的病因及发病机制尚不完全清楚,可能是环境因素、遗传易感因素、免疫系统失调等综合作用的结果,其中,免疫系统失调可能在疾病发生过程中起到了关键作用^[2-3]。1,25-二羟基维生素D₃是一种人体必需的类固醇激素,其主要生理功能是调节体内钙、磷代谢,促进骨骼生长发育。近年来研究^[4]发现,1,25-二羟基维生素D₃还具有免疫调节和抗炎的功能,其缺乏与许多自身免疫性疾病如RA,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),混合型结缔组织病,多发性硬化症,I型糖尿病,炎症性肠病等相关。尤其在RA中,其免疫调节效率最高。本研究主要分析血清1,25-二羟基维生素D₃在RA患者中的水平变化及其与疾病活动度的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究

选取2018年3月至2019年2月由无锡市第二人民医院风湿科收治入院的RA患者150例(RA组)作为研究对象,均符合2010年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)联合欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)修订的RA诊断标准^[5]。排除标准:1)合并其他风湿性疾病或慢性疾病如高血压、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等;2)血清转氨酶、肌酐、尿素氮升高≥1.5倍标准值或有明显血液学指标异常;3)感染、肿瘤等引起的疼痛或有髋部及腰部骨折史;4)1年内服用过维生素D制剂或可能影响骨代谢、内分泌代谢的药物。RA患者中男28例,女122例,年龄32~88(62.5±11.0)岁。根据28个关节的疾病活动度评分(Disease Activity Score in 28 joint, DAS28)(总分<2.6为缓解期,

2.6~3.2分为低度疾病活动期, 3.2~5.1分为中度疾病活动期, >5.1分为高度疾病活动期)进行分组^[6]。其中缓解组34例, 男10例, 女24例, 年龄(66.0±8.7)岁; 低度组35例, 男7例, 女28例, 年龄(56.8±8.4)岁; 中度组45例, 男8例, 女37例, 年龄(63.7±12.4)岁; 高度组36例, 男3例, 女33例, 年龄(63.4±11.7)岁。同时收集本院体检中心健康体检者100例作为对照组, 其中男20例, 女80例, 年龄31~73(51.2±13.8)岁。本研究经无锡市第二人民医院医学伦理委员会批准, 均取得受试对象的知情同意。

1.2. 实验室指标检测

采集所有对象空腹静脉血, 采用罗氏电化学发光仪Cobas 8000检测1,25-二羟基维生素D₃; 采用酶联免疫吸附法检测抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体, 浓度≥25 U/mL的样品被认为是阳性; 类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和CRP采用贝克曼全自动生化仪AU5421检测; ESR采用魏式法检测; 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)采用全自动血凝分析仪ACL TOP700检测。

1.3. 临床资料收集

患者身高、体重、病程、DAS28评分、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)评分均通过查找电子病历获得。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析, 1,25-二羟基维生素D₃水平服从正态分布, 采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, RA组与健康对照组比较采用两独立样本t检验, 不同疾病活动期各组两两比较采用单因素方差分析, 相关性分析采用Pearson或Spearman检验, 以相关系数(r)表示两资料间的相关性, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA组与健康对照组之间1,25-二羟基维生素D₃水平的比较

与健康对照组相比, RA组1,25-二羟基维生素D₃水平显著降低, 差异有统计学意义($P<0.01$, 表1)。

表1 RA组与健康对照组1,25-二羟基维生素D₃水平比较

Table 1 Comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels between RA group and control group

组别	<i>n</i>	1,25-二羟基维生素D ₃ /(ng·mL ⁻¹)
RA组	150	11.66 ± 2.37
健康对照组	100	18.47 ± 3.58
<i>t</i>		15.0
<i>P</i>		<0.01

2.2 RA患者不同疾病活动期1,25-二羟基维生素D₃水平的比较

RA缓解组、低度组、中度组、高度组的1,25-二羟基维生素D₃水平成逐渐下降趋势, 缓解组和低度组分别与中度组、高度组两两比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 缓解组与低度组相比差异没有统计学意义($P>0.05$, 表2)。

表2 RA患者不同疾病活动期1,25-二羟基维生素D₃水平比较

Table 2 Comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels in RA patients at different stages of disease activity

组别	<i>n</i>	1,25-二羟基维生素D ₃ /(ng·mL ⁻¹)
缓解组	34	13.82 ± 1.48 ^{*#&}
低度组	35	13.39 ± 0.96 ^{*#}
中度组	45	11.09 ± 0.95 [*]
高度组	36	8.64 ± 1.57
<i>F</i>		128.54
<i>P</i>		<0.001

与高度组比较, ^{*} $P<0.05$; 与中度组比较, [#] $P<0.05$; 与低度组比较, [&] $P>0.05$ 。

Compared with high group, ^{*} $P<0.05$; compared with moderate group, [#] $P<0.05$; compared with low group, [&] $P>0.05$.

2.3 RA患者1,25-二羟基维生素D₃水平与其一般临床资料和疾病活动性指标的相关性分析

RA患者的1,25-二羟基维生素D₃水平与其一般临床资料(性别, 年龄, 病程, BMI)无相关性($P>0.05$, 表3); 与疾病活动性指标CRP, ESR, FIB, D-二聚体和FDP呈负相关($P<0.05$), 与CCP和RF没有相关性($P>0.05$); 与DAS28评分、VAS评分和HAQ评分呈负相关($P<0.01$)。

表3 RA患者1,25-二羟基维生素D₃水平与其临床资料的相关性分析**Table 3 Correlation analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level and the clinical data in RA patients**

指标	r	P
性别	-0.142	0.083
年龄/岁	-0.081	0.324
病程/年	-0.109	0.184
BMI/(kg·m ⁻²)	-0.064	0.434
CCP/(U·mL ⁻¹)	-0.143	0.082
RF/(U·mL ⁻¹)	-0.129	0.116
CRP/(mg·L ⁻¹)	-0.458	0.006
ESR/(mm·h ⁻¹)	-0.357	0.025
FIB/(g·L ⁻¹)	-0.428	0.015
D-二聚体/(μg·mL ⁻¹)	-0.546	<0.001
FDP/(μg·mL ⁻¹)	-0.324	0.03
DAS28评分	-0.579	<0.001
VAS评分	-0.441	0.008
HAQ评分	-0.495	0.005

3 讨论

维生素D是一种脂溶性类固醇激素前体，主要由皮肤经光照后产生。维生素D本身无生物活性，必须在肝和肾经过两步连续的羟化过程成为有生物活性的1,25-二羟基维生素D，其中，1,25-二羟基维生素D₃是维生素D在体内的主要循环形式^[7]。一直以来，它作为骨代谢标志物广泛应用于临床，然而最近的一些研究^[7]表明：1,25-二羟基维生素D₃还能通过与T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞等表面的维生素D受体(vitamin D receptors, VDRs)结合，调节免疫细胞的增殖分化，抑制炎症因子的释放，促进抗炎因子的产生等方式来调节机体的免疫功能并发挥抗炎作用，这种免疫调节作用在RA等自身免疫性疾病中有重要价值。

本研究发现：RA组血清1,25-二羟基维生素D₃水平明显低于健康对照组，差异有统计学意义($P<0.001$)，与国内外报道^[8-10]一致，提示1,25-二羟基维生素D₃的不足或缺乏可能是RA发病的危险因素。DAS28评分是评估RA患者疾病活动性的常用方法，根据DAS28评分将RA患者分为缓解组、

低度组、中度组和重度组。本研究结果显示：缓解组、低度组、中度组和重度组的1,25-二羟基维生素D₃水平呈逐渐下降趋势，但缓解组与低度组相比差异无统计学意义($P>0.05$)，当患者进展为中度、重度时，1,25-二羟基维生素D₃水平显著下降($P<0.05$)，相关性分析也显示，RA患者血清1,25-二羟基维生素D₃水平与DAS28评分呈负相关($P<0.01$)，充分说明血清1,25-二羟基维生素D₃水平与RA病情的活动性密切相关。然而1,25-二羟基维生素D₃水平与RA病程并无相关性($P>0.05$)，提示其不足或缺乏可能贯穿整个疾病的始终。1,25-二羟基维生素D₃水平与炎症性指标CRP，ESR呈负相关($P<0.05$)，推测可能由于1,25-二羟基维生素D₃有抑制炎症因子释放的作用，随着其水平的下降，其抗炎作用明显减弱，导致病情加重。炎症因子的激活还会下调骨保护素，使骨密度降低，继而引发骨质疏松和破坏^[11]。除此之外，研究^[12-13]发现1,25-二羟基维生素D₃缺乏还会导致弥漫性疼痛和肌无力，严重影响患者的日常生活，限制其户外运动时间，光照减少，又进一步导致1,25-二羟基维生素D₃合成减少。本研究中1,25-二羟基维生素D₃水平与VAS评分和HAQ评分呈负相关($P<0.01$)也进一步证实了以上观点。研究^[14]显示：在RA患者活动期血小板活化，大量炎症细胞浸润，各种炎症因子释放导致凝血系统激活，FIB，D-二聚体和FDP增高，血栓形成，形成的血栓又可能继发纤溶亢进，导致血栓溶解，血管通透性增强，当变性的血管再灌注时，可导致血管损伤，这也是RA患者血管炎形成的原因之一。本研究结果显示：FIB，D-二聚体和FDP与1,25-二羟基维生素D₃水平呈负相关($P<0.01$)，间接提示其与疾病的活动度呈正相关，对临床判断病情可提供有力的帮助。另外，本研究发现1,25-二羟基维生素D₃水平与CCP和RF无相关性($P>0.05$)，与Abourazzak等^[9]的结果一致，其机制有待进一步深入研究。

综上所述，RA患者血清1,25-二羟基维生素D₃水平普遍降低，并贯穿RA的整个病程，且与疾病活动度密切相关，血清1,25-二羟基维生素D₃可作为监测RA病情活动度的新指标，对RA的诊疗有重要的指导意义。近年来，陆续有研究^[15-17]报道：在RA患者的常规治疗方案中加用维生素D制剂患者晨僵、关节压痛、骨质疏松情况均有明显改善，可见补充1,25-二羟基维生素D₃有望成为一种新的有效的免疫治疗手段，延缓RA的发展，改善RA的预后。当然，RA的发生、发展还受到其他因素的影响，如遗传、环境等。因此，对于RA的管理，

除重视补充活性维生素D外，还需要控制其他危险因素，尤其是那些1,25-二羟基维生素D₃缺乏与疾病严重程度不相符的患者。

参考文献

1. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide[J]. Drugs Aging, 2019, 36(12): 1061-1072.
2. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(1): 3-18.
3. Aslam MM, John P, Bhatti A, et al. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 3494937.
4. Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, et al. Assessment of vitamin D in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity[J]. J Nat Sci Biol Med, 2018, 9(1): 54-58.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
6. van Riel PL. The development of the Disease Activity Score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28)[J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32(5 Suppl 85): S65-74.
7. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and immunomodulator[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1656.
8. 洪琼, 徐建华, 徐胜前, 等. 类风湿关节炎患者血清25羟维生素D水平变化及其临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(3):159-163.
- HONG Qiong, XU Jianhua, XU Shengqian. Changes and clinical significance of serum 25-hydroxy-vitamin D levels in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2013, 17(3): 159-163.
- Abourazzak FE, Talbi S, Aradoini N, et al. 25-Hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(2): 353-357.
- Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, et al. Assessment of vitamin D in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity[J]. J Nat Sci Biol Med, 2018, 9(1): 54-58.
- Schett G, Redlich K, Smolen JS. The role of osteoprotegerin in arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2003, 5(5): 239-245.
- Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2170.
- Gunton JE, Girgis CM. Vitamin D and muscle[J]. Bone Rep, 2018, 8:163-167.
- Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis[J]. Reumatologia, 2019, 57(1): 27-36.
- 史晓飞, 武新峰, 田亚伟, 等. 1,25 二羟维生素D₃在老年类风湿关节炎治疗中的作用[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(3): 212-215.
- SHI Xiaofei, WU Xinfeng, TIAN Yawei, et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ in treatment of elderly rheumatoid Aarthritis[J]. Journal of Henan University of Science and Technology (Medical Science), 2019, 37(3): 212-215.
- Lourdudoss C, Wolk A, Nise L, et al. Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study[J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e016154.
- Straube S, Derry S, Straube C, et al. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(5): CD007771.

本文引用: 吴晓丹, 沈洪远, 涂爽, 张铖泱. 类风湿性关节炎患者血清1,25-二羟基维生素D₃水平及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3116-3120. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.005

Cite this article as: WU Xiaodan, SHEN Hongyuan, TU Shuang, ZHANG Chengyang. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels in rheumatoid arthritis patients and its clinical significance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(12): 3116-3120. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.005