

# 维生素 D 与类风湿关节炎疾病活动度的关系分析

杨孝兵 孙颖慧 蒋峰

**【摘要】目的** 探讨血清 25-羟-维生素 D[25(OH)D]与类风湿关节炎(RA)疾病活动度的关系及补充活性维生素 D 对 RA 疾病活动度的影响。**方法** 检测 118 例 RA 患者血清 25(OH)D 水平,将 25(OH)D 低下的 89 例 RA 患者按随机数字表法分为研究组 45 例和对照组 44 例,均进行标准治疗,其中研究组在此基础上口服阿法骨化醇胶丸(每次 0.25 $\mu$ g $\times$ 2 粒,1 次/d),观察期为 12 个月。在入组前(基线)、3、6 及 12 个月时均测定患者血清 25(OH)D、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)及进行 28 关节疾病活动度(DAS28)评估。分析血清 25(OH)D 与 DAS28、ESR、CRP 的相关性,比较两组 25(OH)D 水平、DAS28 评分的差异。**结果** 与基线比较,两组患者 12 个月时血清 25(OH)D 水平均上升、DAS28 评分均下降(均  $P < 0.05$ )。研究组 6、12 个月时血清 25(OH)D 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或 0.01),但 DAS28 评分比较差异无统计学意义。在 RA 疾病本身基础状态下血清 25(OH)D 与 DAS28 评分呈负相关( $r = -0.403, P < 0.05$ )。将各观察点的血清 25(OH)D 水平与 DAS28 评分进行总体相关分析,均呈负相关( $r = -0.534, -0.691, -0.639$ , 均  $P < 0.001$ )。**结论** RA 患者中有 75.42%(89/118)血清 25(OH)D 降低;血清 25(OH)D 与 DAS28 评分、ESR、CRP 值呈负相关;补充活性维生素 D 对降低 DAS28 评分有一定的作用,但不显著。

**【关键词】** 类风湿关节炎 疾病活动度 25 羟维生素 D

Association of vitamin D with disease activity of rheumatoid arthritis YANG Xiaobing, JIANG Feng, SUN Yinghui. Department of Rheumatology, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China

**【Abstract】Objective** To investigate the association between vitamin D and disease activity of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Eighty-nine RA patients with vitamin D deficiency were divided into trial group ( $n=45$ ) and control group ( $n=44$ ) randomly. Two groups received standardized treatment while the trial group received additional  $\alpha$ -calcidol (0.5 $\mu$ g q.d.) treatment for 12 months. Patients were evaluated by the Disease Activity Score (DAS28) at baseline and 3, 6 and 12 months of treatment; blood 25-hydroxyvitamin D, ESR, CRP levels were also measured. **Results** Compared with baseline level, DAS28 scores were decreased and 25-hydroxyvitamin D levels were increased at 12 month of treatment in both groups ( $P < 0.05$ ). The 25-hydroxyvitamin D levels in trial group was significant higher than those in control group at 6 month and 12 month of treatment ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). The scores of DAS28 was not significantly different between two groups ( $P > 0.05$ ). The 25-hydroxyvitamin D levels were negatively correlated with DAS28 at all time points ( $r = -0.403, -0.534, -0.691$  and  $-0.639, P < 0.05$  or  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The 25-hydroxyvitamin D level is negatively correlated with the disease activity of rheumatoid arthritis, but the effect of 25-hydroxyvitamin D administration is uncertain in improving disease activity of RA patients.

**【Key words】** Rheumatoid arthritis Disease activity score (DAS28) 25-hydroxyvitamin D

类风湿关节炎(RA)是以关节滑膜炎为特征的,以慢性进行性、多发性外周关节炎为表现的全身性自身免疫病,其病因和发病机制尚不明确,目前认为 RA 是多因素作用的结果,可能与遗传、性别、免疫紊乱等多因

素相关<sup>[1]</sup>,病理机制以细胞免疫所导致的关节损伤为主。近年来研究表明,RA 患者多存在维生素 D 缺乏,而国外有研究表明维生素 D 具备免疫调节的功能,可能与 RA 的发病及疾病活动度相关<sup>[2-4]</sup>。25-羟-维生素 D[25(OH)D]是维生素 D 的活性成分,笔者探讨血清 25(OH)D 水平与 RA 疾病活动度的相关性,以及补充活性维生素 D 对 RA 疾病活动度的影响,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014 年 6 月至 2016 年 5 月在我院风

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2016-1301

基金项目:湖州市科技局课题(2013GYB09)

作者单位:313000 湖州市第三人民医院风湿免疫科(杨孝兵、蒋峰),耳鼻咽喉科(孙颖慧)

通信作者:杨孝兵, E-mail:yx0516@126.com

湿免疫科门诊和住院确诊的 RA 患者共 118 例,男 42 例,年龄 30~50(44±6)岁,平均病程(2.13±1.10)年。女 76 例,年龄 22~51(46±6)岁,平均病程(2.85±2.81)年。诊断标准采用 1987 年美国风湿病学会(ACR)的 RA 分类标准和(或)2010 年美国风湿病学会和欧洲风湿病联盟(ACR/EULAR)分类标准<sup>[5]</sup>。根据 25(OH)D 水平筛选出 89 例患者,按随机数字表法分为研究组 45 例和对照组 44 例,两组患者性别、年龄、病程的比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),详见表 1。

表 1 两组患者基线时一般情况的比较

组别	n	男/女(n)	年龄(岁)	病程(年)
研究组	45	15/30	48±4	2.42±2.43
对照组	44	16/28	44±6	2.57±3.14

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有 RA 均为新确定病例,之前未使用慢作用抗风湿药;(2)所有 RA 患者的治疗按照 ACR、ACR/EULAR 及中华医学会《类风湿关节炎诊疗草案》进行。标准方案:口服甲氨蝶呤片(上海医药有限公司信谊制药总厂生产,2.5mg/片)2.5mg×4 片,每周 1 次和羟氯喹片(上海中西制药有限公司生产,0.1g/片)0.1g×2 片,2 次/d。甲氨蝶呤禁忌者可用来氟米特片(大连美罗大药厂生产,10mg/片)10mg 1 次/d 替代。对症治疗按照常规处理。(3)所有研究对象,男性均在 50 岁以下,女性尚未绝经。排除标准:(1)长期卧床或不能到户外接受阳光照射;(2)不能正常饮食;(3)存在肿瘤、糖尿病、肝肾疾病;(4)RA 病情加重或存在严重并发症或合并其他严重疾病,需采用非常规治疗;(5)不能配合观察及自动退出者。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.3 方法 所有 RA 患者在入组前均测定血清 25(OH)D 水平,25(OH)D<20ng/ml 认为维生素 D 缺乏<sup>[6]</sup>。两组患者均采用标准治疗方案,研究组在此基础上补充维生素 D 类药物,选用阿尔法骨化醇胶丸(南通华山药业有限公司生产)0.25μg×2 粒,1 次/d,连续补充 12 个月。

1.4 观察指标 观察入组时(基线)和入组后 3、6、12 个月时血清 25(OH)D、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平,并进行 28 关节疾病活动度(DAS28)评分(DAS28 为 0~9.4,其临床意义为临床缓解<2.6,低活动性≤3.2,中度活动性>3.2 且 ≤5.1,高活动性>5.1)<sup>[7]</sup>。分析血清 25(OH)D 与 DAS28、ESR、CRP 的相关性,比较两组患者 25(OH)D 水平、DAS28 评分的差异。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料

以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。组内多重比较采用方差分析,方差齐时采用  $F$  检验,Bonferroni 法;方差不齐时采用 Welch 近似  $F$  检验,多重比较采用 Dunnett's  $T_3$  法。相关分析采用 Pearson 相关。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者不同时点 25(OH)D 水平和 DAS28 评分的比较 研究组 25(OH)D 水平、DAS28 评分均低于对照组,差异均无统计学意义( $t=0.999,0.433$ ,均  $P > 0.05$ )。两组患者 3 个月时 25(OH)D 水平差异无统计学意义( $t=2.384, P > 0.05$ ),6、12 个月时差异均有统计学意义( $t=2.519,3.057$ ,均  $P < 0.01$ )。两组患者 3、6、12 个月时 DAS28 评分比较差异均无统计学意义( $t=1.016,1.792,1.964$ ,均  $P > 0.05$ )。

两组患者 25(OH)D 水平在基线与 3、6、12 个月时比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ ),DAS28 评分在基线与 3 个月时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与 6、12 个月时比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ );研究组 3 个月 25(OH)D 水平、DAS28 评分与 6、12 个月时比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ ),对照组 6 个月 25(OH)D 水平与 12 个月时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者 6 个月 25(OH)D 水平、DAS28 评分与 12 个月时比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或 0.01),详见表 2。

表 2 两组患者不同时点 25(OH)D 与 DAS28 的比较

组别	时间	25(OH)D(ng/ml)	DAS28(分)
研究组	基线	9.60±2.66	5.82±0.83
	3 个月	12.13±2.30	5.64±0.60
	6 个月	14.78±1.86	4.65±0.37
	12 个月	16.16±2.27	3.56±0.42
对照组	基线	9.39±1.30	5.98±0.61
	3 个月	11.18±1.35	5.78±0.73
	6 个月	13.86±1.55*	4.82±0.47
	12 个月	14.61±2.49 <sup>△</sup>	3.75±0.48

注:与研究组 6 个月比较,\* $P < 0.05$ ;与研究组 12 个月比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$

2.2 RA 患者血清 25(OH)D 与 ESR、CRP 及 DAS28 评分的相关性分析 对两组共 89 例 RA 患者基线、3、6、12 个月时血清 25(OH)D 水平与 ESR、CRP 及 DAS28 评分进行 Pearson 相关性分析检验显示,RA 患者血清 25(OH)D 水平与 DAS28 评分、ESR、CRP 之间均呈负相关,详见表 3。

表 3 血清 25(OH)D 与 ESR、CRP 及 DAS28 评分值的相关分析

项目	基线		3个月		6个月		12个月	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
ESR	-0.218	<0.05	-0.4	<0.05	-0.476	<0.05	-0.591	<0.05
CRP	-0.365	<0.05	-0.362	<0.05	-0.413	<0.05	-0.583	<0.05
DAS28	-0.403	<0.05	-0.534	<0.05	-0.691	<0.05	-0.639	<0.05

### 3 讨论

维生素 D 是一种类固醇衍生物,以前认为是一种脂溶性维生素,现在认为它也是一种类固醇激素<sup>[8]</sup>。传统认为维生素 D 主要作用是促进钙及磷的吸收,有利于新骨的生成和钙化。它受 PTH 调节,血钙浓度影响 PTH 分泌。

随着医学的发展,尤其是免疫学的进步,逐渐认识到维生素 D 不仅具备促进钙磷吸收的作用,更具备免疫调节的能力。在固有免疫应答及 T、B 的适应性免疫应答中均发挥作用<sup>[9-12]</sup>。而 RA 是一种自身免疫病,由多种免疫因素参与,近年维生素 D 参与 RA 的免疫过程成为了研究的热点,国内外研究表明活性维生素 D 在免疫系统中发挥免疫调节、免疫抑制的作用<sup>[13-14]</sup>。

本研究结果发现,89 例 RA 患者各期血清 25(OH)D 水平与 DAS28 评分、ESR、CRP 均呈负相关,说明血清 25(OH)D 与 DAS28 呈负相关;12 个月时两组患者血清 25(OH)D 值较基线均升高,DAS28 值均下降,差异有统计学意义;研究组血清 25(OH)D 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),说明在标准治疗基础上补充活性维生素 D 能显著提高血清 25(OH)D 水平。两组患者 3、6、12 个月时 DAS28 评分比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );但研究组 12 个月时 DAS28 值低于对照组( $P > 0.05$ ),说明补充活性维生素 D 对降低 DAS28 评分有一定作用,但差异无统计学意义,造成此结果的可能原因有:活性维生素 D 剂量偏小、疗程短,血清 25(OH)D 水平未能达到理想的浓度,样本量较少等。有研究表明补充维生素 D 并达到血清浓度  $> 38\text{ng/ml}$  对 RA 具有抑制作用<sup>[15]</sup>。

本研究结果表明,RA 患者血清 25(OH)D 水平多降低,118 例 RA 患者中有 89 例(75.42%)血清 25(OH)D 水平下降;血清 25(OH)D 与 DAS28 评分、ESR、CRP 值呈负相关关系;补充活性维生素 D 能够提高血清 25(OH)D 水平,但对降低 DAS28 评分的作用不显著。

### 4 参考文献

- [1] 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 风湿病学[M]. 2 版. 北京:华夏出版社, 2004:697-738.
- [2] Ishikawa L L W, Colavite P M, Fraga-Silva T F C, et al. Vitamin D

- Deficiency and Rheumatoid Arthritis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 52(3):373-388. doi:10. 1007/s12016-016-8577-0.
- [3] Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity[J]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2016, 45(6):439-447. doi: 10. 3109/03009742. 2016. 1151072.
- [4] Buondonno I, Rovera G, Sassi F, et al. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study[J]. PLoS One, 2017, 12(6):e017-8463. doi:10. 1371/journal. pone. 0178463.
- [5] 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. doi:10. 1002/art. 27584.
- [6] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-ferrari H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-1930. doi:10. 1171/jc. 2011-0385.
- [7] Franssen J, Creemers M C, Van Riel P L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria[J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(10):1252-1255. doi:10. 1093/rheumatology/keh297.
- [8] Vieth R. Why "Vitamin D" is not a hormone, and not a synonym for 1, 25-dihydroxy-vitamin D, its analogs or deltanoids[J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2004, 89-90 (4-5):571-573. doi:10. 1016/j. jsmb. 2004. 03. 037.
- [9] Jeffery L E, Wood A M, Qureshi O S, et al. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses[J]. Journal of Immunology, 2012, 189(11):5155-5164. doi:10. 4049/jimmunol. 1200786.
- [10] Urry Z, Chambers E S, Xystrakis E, et al. The role of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL10 + CD4 + T cells[J]. European Journal and Immunology, 2012, 42(10):2697-2708. doi:10. 1002/eji. 201242370.
- [11] Bikle D D. Vitamin D regulation of immune function [J]. Vitamins and Hormones, 2011, 8(6):1-21. doi:10. 1016/B978-0-12-386960-9.00001-0.
- [12] Wang H, Chen W, Li D. Vitamin D and Chronic Diseases[J]. Aging Dis, 2017, 8(3):346-353. doi:10. 14336/AD. 2016. 1021.
- [13] Marques C D, Dantas A T, Fragoso T S, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases[J]. Rev Bras Reumatol, 2010, 50(1):67-80. doi.org/10. 1590/S0482-50042010000100007.
- [14] Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus[J]. PLoS One, 2010, 5(2):e9193. doi:10. 1371/journal. pone. 0009193.
- [15] Kerr G S, Sabahi J, Richards J S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity[J]. Rheumatology, 2011, 38(1): 53-59. doi:10. 3899/jrheum. 100516.

(收稿日期:2016-08-16)

(本文编辑:严玮雯)