

· 临床研究 ·

结缔组织病患者骨代谢的变化及云克对类风湿关节炎骨代谢的影响

芮金兵, 史敦绘, 裘影影, 王燕茹, 李晶, 汤郁*

江苏大学附属医院风湿免疫科, 江苏 镇江 212001

[摘要] 目的:通过测定骨密度和骨代谢指标了解结缔组织病患者骨质疏松的发生情况和骨代谢的变化情况,并评价云克治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)对骨代谢的影响。方法:选取2016年2月—2017年2月于江苏大学附属医院风湿免疫科住院患者共280例,其中系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)75例,原发性干燥综合征(primary Sjogren syndrome, pSS)45例,RA 160例。采用双能X线法测定患者腰椎和髌部骨密度,采用电化学发光免疫分析法检测骨钙素(osteocalcin, OC)、I型原胶原N端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)和I型胶原C端肽交联(C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX)。分别分析骨代谢指标OC、PINP和CTX与患者年龄、病程、体重指数(body mass index, BMI)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、补体C3、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、骨密度以及激素使用程度等因素的相关性。有70例RA患者给予云克治疗4个月,统计分析云克治疗前后骨代谢指标的差异。结果:280例结缔组织病患者骨量减少的发生率为27.7%,骨质疏松的发生率为21.5%。与SLE组比较,OC、PINP以及CTX水平在pSS组和RA组呈升高趋势;同时,pSS和RA患者的OC、PINP以及CTX水平在骨量正常组、骨量减少组和骨质疏松组呈逐渐升高的趋势。相关性分析发现,pSS患者骨代谢指标与RF呈显著正相关(OC: $r=0.570, P=0.002$; PINP: $r=0.752, P<0.001$; CTX: $r=0.660, P<0.001$);SLE患者OC、PINP与髌部骨密度呈显著负相关(OC: $r=-0.382, P=0.028$; PINP: $r=-0.527, P=0.002$);pSS患者OC、CTX与髌部骨密度呈显著负相关(OC: $r=-0.471, P=0.013$; CTX: $r=-0.422, P=0.028$)。与治疗前比较,云克治疗4个月后RA患者OC水平上升($P<0.05$),ESR水平下降($P<0.05$);而PINP、CTX、CRP和骨密度无明显变化。结论:结缔组织病患者存在不同程度的骨代谢异常,骨质疏松发生率较高。骨代谢指标可早期预测骨量丢失情况。云克治疗有助于改善RA患者骨代谢。

[关键词] 结缔组织病;骨质疏松;骨代谢指标

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-983-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190707

Bone metabolism changes of patients with connective tissue diseases and effects of YunKe on the patients with rheumatoid arthritis

Rui Jinbing, Shi Dunhui, Qiu Yingying, Wang Yanru, Li Jing, Tang Yu*

Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the prevalence of osteoporosis and the changes of bone metabolic markers in patients with connective tissue disease (CTD) by measuring bone mineral density and bone metabolism index, and evaluate the effect of YunKe on the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** In the study, 280 patients with connective tissue disease in the Affiliated Hospital of Jiangsu University from February 2016 to February 2017 were recruited. Among them, there were 75 cases of systemic lupus erythematosus (SLE), 45 cases of primary Sjogren syndrome (pSS) and 160 cases of RA. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine L1-L4 and the proximal femur were measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in all patients. The bone metabolic markers, serum osteocalcin (OC), N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) and C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) were also detected by electro chemiluminescence immunoassay. The bone metabolism index OC, PINP and CTX were

[基金项目] 国家自然科学基金(81571582);2017年高层次卫生人才“六个一工程”项目(LGY2017101);江苏省“333”工程项目;江苏大学“5123”计划项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1739833926@qq.com

analyzed respectively with age, duration, body mass index (BMI), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte deposition rate (ESR), complement C3, rheumatoid factor (RF), bone density, and hormone usage. Seventy RA patients were treated with YunKe for 4 months and the effect of YunKe on the bone metabolic markers was evaluated. **Results:** A total of 280 patients had a mean age of (53.96 ± 14.10) years, mean duration of (94.88 ± 108.40) months and mean BMI of (21.84 ± 2.27) kg/m², in which 27.7% patients showed osteopenia and 21.5% patients showed osteoporosis. Compared with the SLE patients, OC, PINP and CTX levels gradually increased in pSS and RA patients. OC, PINP and CTX levels in pSS and RA patients also gradually increased in the osteopenia group and the osteoporosis group. There were significant differences between normal bone mass group and osteoporosis group ($P < 0.05$). OC, PINP and CTX levels in pSS were positively correlated with serum RF (OC: $r_1=0.570, P=0.002$; PINP: $r_2=0.752, P=0.000$; CTX: $r_3=0.660, P=0.000$); OC and PINP levels in SLE were negatively correlated with BMD of hip (OC: $r_1=-0.382, P=0.028$; PINP: $r_2=-0.527, P=0.002$); OC and CTX levels in pSS were negatively correlated with BMD of hip (OC: $r_1=-0.471, P=0.013$; CTX: $r_3=-0.422, P=0.028$). The level of OC was significantly increased ($P < 0.05$) and the level of ESR was significantly decreased ($P < 0.05$) after treated with YunKe. The differences of OC and ESR were statistically significant, while the levels of PINP, CTX, CRP and BMD were no significant differences between before and after 4 months of the treatment. **Conclusion:** Osteoporosis in connective tissue disease patients is common and there are different degrees of bone metabolism changes. Bone metabolic markers can probably predict bone loss in the early stage. YunKe has good effect on bone metabolism for RA.

[Key words] connective tissue disease; osteoporosis; bone metabolic marker

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(07): 983-987, 999]

引起骨质疏松的原因很多,包括疾病、药物、器官移植等,其中结缔组织病(connective tissue disease, CTD)导致的骨量丢失是普遍存在的^[1]。骨密度(bone mineral density, BMD)下降30%~50%以上X线才能发现骨质疏松,双能X线骨密度仪具有准确、快速、精确度高的优势,但它仍不能早期预测骨质疏松。骨代谢的生物学变化往往早于全身骨质疏松。目前,人们常利用骨代谢的生化标志物来反映成骨细胞与破骨细胞的活性,骨代谢生化标志物的测定能够了解骨形成和骨吸收的动态信息,对早期预测骨量丢失具有重要的临床意义^[2]。为此,我们观察了3种结缔组织病患者骨量的变化,通过检测骨密度、骨代谢指标,分析骨代谢指标和各种危险因素的相关性,探讨CTD患者骨代谢的变化情况以及云克治疗对骨代谢的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2016年2月—2017年2月于江苏大学附属医院风湿免疫科住院且资料完整的结缔组织病患者280例,其中系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)75例,原发性干燥综合征(primary Sjogren syndrome, pSS)45例,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)160例。所有患者均符合欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会(EULAR/ACR)疾病分类标准,排除各种感染包括病毒性肝

炎、结核及肿瘤等疾病。临床资料包括患者性别、年龄、病程、体重指数(body mass index, BMI)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、补体C3、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、BMD。平均每天使用糖皮质激素超过2.5 mg(按泼尼松剂量折算)且时间超过1个月,定义为使用糖皮质激素,通过询问病史确定糖皮质激素使用情况。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查

散射比浊法测定RF和C3,电化学发光免疫分析法检测骨钙素(osteocalcin, OC)、I型原胶原N端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)和I型胶原C端交联肽(C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX)。

1.2.2 骨密度测定

应用GE Lunar DPX-NT型双能X线骨密度仪测定腰椎(L1~L4)前后位、左侧股骨近端(包括股骨颈、Ward三角、大转子)的BMD,并与中国同性别/年龄健康成人的峰值BMD比较,得出T值。双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)是目前国际学术界公认的诊断骨质疏松的金标准,即T值 ≥ -1.0 为正常, $-1.0 < T值 < -2.5$ 为骨量减少,T值 ≤ -2.5 为骨质疏松症。本研究中每例患者均同时测量了腰椎和左腕部的BMD,故将腰椎T值或左腕部T值中任一项 ≥ -1.0 定义为骨量正常; $-1.0 < T值 < -2.5$ 定义为

骨量减少;T值 ≤ -2.5 定义为骨质疏松症。

1.2.3 云克治疗

云克A剂和B剂各4支,临用前在无菌操作条件下将A剂5 mL注入到B剂瓶中,充分振摇,使冻干粉溶解,室温静置5 min,即制得锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐,加入0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,每日1次,每月连续治疗10 d,共计4个月。

1.3 统计学方法

应用SPSS16.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的数据采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间比较采用方差分析(ANOVA),云克治疗前后计量资料的比较采用配对t检验,骨代谢指标OC、PINP和CTX分别与患者年龄、病程、BMI、CRP、ESR、补体C3、RF、BMD以及激素使用程度等因素的单因素相关性分析采用Pearson

相关性分析。采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

共纳入CTD患者280例,其中SLE 75例,pSS 45例,RA 160例。所有患者中男22例,女258例,平均年龄(53.96 ± 14.10)岁,平均病程(94.88 ± 108.40)个月,BMI(21.84 ± 2.27)kg/m²。在3种CTD患者中,骨量减低发生率分别为SLE 23.7%、RA 26.2%、pSS 42.5%;骨质疏松发生率分别为SLE 22.0%、RA 31.0%、pSS 35.0%,pSS和RA患者骨质疏松发生率明显高于SLE患者($P < 0.05$,表1)。

2.2 骨代谢

与SLE组比较,OC、PINP以及CTX水平在pSS组和RA组呈升高的趋势($P < 0.05$);同时,pSS和

表1 3种结缔组织病患者的临床资料

Table 1 Clinical data of 3 kinds of patients with connective tissue disease

| 临床资料 | SLE(n=75) | pSS(n=45) | RA(n=160) |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|
| 年龄(岁) | 46.01 \pm 12.06 | 57.12 \pm 12.08 | 59.30 \pm 13.77 |
| 性别(男/女) | 3/42 | 0/75 | 19/121 |
| 病程(月) | 108.91 \pm 87.00 | 83.53 \pm 53.48 | 106.39 \pm 137.54 |
| BMI(kg/m ²) | 21.95 \pm 3.26 | 20.15 \pm 4.37 | 22.10 \pm 5.06 |
| CRP(mg/L) | 8.26 \pm 18.03 | 6.12 \pm 16.33 | 25.52 \pm 31.68 |
| ESR(mm/h) | 37.00 \pm 30.43 | 46.14 \pm 33.20 | 51.47 \pm 35.22 |
| 补体C3(g/L) | 0.55 \pm 0.22 | 0.85 \pm 0.20 | 1.00 \pm 0.24 |
| RF(U/mL) | 31.71 \pm 38.72 | 326.37 \pm 442.27 | 299.08 \pm 513.78 |
| 激素使用情况 | | | |
| 正在使用[n(%)] | 45(100.0) | 25(33.3) | 64(45.7) |
| 每天用量[mg, M(P ₂₅ , P ₇₅)] | 6.99(4.93, 9.86) | 0.00(0.00, 4.87) | 0.00(0.00, 5.00) |
| 累计用量[g, M(P ₂₅ , P ₇₅)] | 12.82(7.65, 36.00) | 0.00(0.00, 9.87) | 0.00(0.00, 3.87) |
| 骨量正常(%) | 54.2 | 22.5 | 42.8 |
| 骨量减少(%) | 23.7 | 42.5 | 26.2 |
| 骨质疏松(%) | 22.0 | 35.0 [#] | 31.0 [#] |

与SLE组比较,[#] $P < 0.05$ 。

RA患者的OC、PINP以及CTX水平在骨量正常组、骨量减少组和骨质疏松组呈逐渐升高的趋势($P < 0.05$,表2)。

2.3 骨代谢相关危险因素分析

相关性分析发现,pSS患者骨代谢指标与RF呈显著正相关(OC: $r=0.570$, $P=0.002$;PINP: $r=0.752$, $P < 0.001$;CTX: $r=0.660$, $P < 0.001$);SLE患者OC、PINP与腕部BMD呈显著负相关(OC: $r=-0.382$, $P=0.028$;PINP: $r=-0.527$, $P=0.002$);pSS患者OC、CTX

与腕部BMD呈显著负相关(OC: $r=-0.471$, $P=0.013$;CTX: $r=-0.422$, $P=0.028$,表3)。

2.4 云克治疗前后比较

与治疗前比较,云克治疗4个月后RA患者OC水平上升($P < 0.05$),ESR水平下降($P < 0.05$);而PINP、CTX、CRP和BMD无明显变化。RA患者云克治疗前后骨代谢指标见表4。

2.5 云克的安全性和耐受性

70例接受云克治疗的患者未见严重不良反应发

表2 3种结缔组织病骨代谢指标的比较

Table 2 Comparison of bone metabolism indexes of 3 kinds of connective tissue diseases ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | OC($\mu\text{g/L}$) | PINP($\mu\text{g/L}$) | CTX(ng/L) |
|------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| SLE组 | | | |
| 骨量正常 | 8.54 \pm 4.70 | 31.67 \pm 20.70 | 287.62 \pm 182.74 |
| 骨量减少 | 11.79 \pm 5.35 [#] | 47.71 \pm 20.87 [#] | 428.55 \pm 271.95 [#] |
| 骨质疏松 | 9.93 \pm 4.02 | 41.79 \pm 44.76 | 309.96 \pm 182.85 |
| pSS组 | | | |
| 骨量正常 | 12.16 \pm 4.78 [*] | 37.01 \pm 16.08 [*] | 470.98 \pm 169.14 [*] |
| 骨量减少 | 15.11 \pm 6.37 [*] | 40.69 \pm 20.99 | 350.58 \pm 173.98 |
| 骨质疏松 | 17.02 \pm 8.39 [#] | 51.31 \pm 20.46 [#] | 556.17 \pm 171.75 [#] |
| RA组 | | | |
| 骨量正常 | 14.17 \pm 6.96 [*] | 46.37 \pm 28.85 [*] | 437.45 \pm 189.42 [*] |
| 骨量减少 | 17.89 \pm 7.68 [*] | 64.05 \pm 57.50 [*] | 608.99 \pm 322.16 [#] |
| 骨质疏松 | 19.01 \pm 9.30 [#] | 64.12 \pm 42.39 [#] | 500.27 \pm 181.57 [*] |

与相同骨量间SLE组比较,^{*}*P* < 0.05;同一种CTD组内与骨量正常组的比较,[#]*P* < 0.05。

生。轻微不良反应包括:乏力(3例),疲劳(1例),失眠(1例),均可耐受,停药1 d后不良反应症状均消失。

3 讨论

我们检测了3种结缔组织病患者的BMD,结果发现结缔组织病患者继发骨量丢失十分常见,骨量减少的发生率为27.7%,骨质疏松的发生率为21.5%。国外研究报道,RA在疾病早期有骨量减少,随着年龄增加和病程延长,骨量丢失进一步增加^[3-4]。RA患者骨质疏松的发生率是正常人的2倍,其腰椎骨质疏松发生率17%~32%,髌部骨质疏松发生率15%~36%^[5]。地中海地区女性SLE骨量减低发生率28%~46%,骨质疏松发生率3%~9%^[6]。Jacobs等^[7]随访SLE患者6年发现,SLE骨量减低发生率39.7%,骨质疏松发生率6.3%。Tim Both等^[8]报道,干燥综合征患者骨密度值较健康人明显下降。本

表3 各种危险因素与CTD患者骨代谢指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of various risk factors and bone metabolism indexes in patients with CTD (*r*)

| 危险因素 | SLE | | | pSS | | | RA | | |
|----------|---------------------|---------------------|--------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------|
| | OC | PINP | CTX | OC | PINP | CTX | OC | PINP | CTX |
| 年龄 | -0.045 | 0.060 | 0.040 | -0.090 | -0.124 | 0.142 | -0.053 | -0.008 | -0.095 |
| 病程 | 0.111 | 0.520 | 0.572 | 0.255 | 0.098 | -0.068 | 0.284 [#] | 0.298 [#] | 0.013 |
| BMI | -0.182 | -0.346 | -0.511 | -0.176 | -0.187 | -0.063 | -0.176 | -0.187 | -0.063 |
| CRP | -0.149 | -0.046 | -0.087 | -0.313 | -0.202 | -0.077 | -0.088 | -0.007 | -0.021 |
| ESR | -0.188 | -0.062 | -0.187 | 0.187 | 0.088 | 0.168 | 0.000 | -0.006 | 0.047 |
| 补体C3 | -0.089 | -0.002 | -0.007 | -0.311 | -0.335 | -0.378 | 0.023 | 0.022 | -0.009 |
| RF(U/mL) | -0.094 | -0.071 | 0.127 | 0.570 [#] | 0.752 [#] | 0.660 [#] | -0.068 | -0.064 | -0.025 |
| 激素(每天用量) | -0.245 | 0.095 | -0.359 | -0.327 | -0.297 | -0.203 | -0.160 | -0.144 | -0.111 |
| 激素(累计用量) | 0.044 | 0.707 [#] | 0.347 | 0.039 | -0.014 | -0.103 | -0.067 | 0.060 | -0.057 |
| 腰椎BMD | -0.154 | -0.370 [#] | -0.096 | -0.325 | -0.317 | -0.516 [#] | -0.181 | -0.061 | -0.215 |
| 髌部BMD | -0.382 [#] | -0.527 [#] | -0.124 | -0.471 [#] | -0.363 | -0.422 [#] | -0.257 | 0.031 | 0.013 |

[#]*P* < 0.05。

表4 RA患者云克治疗前后骨代谢指标的比较

Table 4 Comparison of bone metabolism indexes of RA patients before and after YunKe treatment

| 骨代谢指标 | 治疗前 | 治疗后 |
|--------------------------|---------------------|--------------------------------|
| OC($\mu\text{g/L}$) | 15.38 \pm 6.50 | 18.22 \pm 8.49 [*] |
| PINP($\mu\text{g/L}$) | 54.71 \pm 42.11 | 61.14 \pm 37.56 |
| CTX(ng/L) | 528.95 \pm 248.97 | 518.63 \pm 217.07 |
| CRP(mg/L) | 25.72 \pm 30.69 | 19.38 \pm 23.37 |
| ESR(mm/h) | 56.21 \pm 37.30 | 41.33 \pm 29.60 [*] |
| 腰椎BMD(g/cm^2) | 0.94 \pm 0.23 | 0.96 \pm 0.17 |
| 髌BMD(g/cm^2) | 0.75 \pm 0.13 | 0.74 \pm 0.12 |

与治疗前比较,^{*}*P* < 0.05。

研究结果与上述文献报道是一致的,即不同类型的CTD患者均有不同程度的骨量丢失,骨质疏松发生率分别为SLE 22.0%、RA 31.0%、pSS 35.0%,pSS和RA患者骨质疏松发生率明显高于SLE患者。研究发现,在CTD患者中RA、系统性硬化(systemic sclerosis, SSc)、混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)、pSS患者骨质疏松发生率均超过30%,而SLE患者骨质疏松发生率仅5.5%,这些差异可能与CTD发病年龄有关,RA、SSc、MCTD、pSS好发于中老年人,而SLE患者以年轻女性多见。

OC、PINP和CTX分别是评价骨形成和骨吸收的骨代谢指标。OC和PINP由成骨细胞合成,骨形成阶段产生比例极高,反映成骨细胞生物学活性,可以作为骨形成的良好指标,CTX是破骨细胞降解骨胶原蛋白产生的生物肽,并被释放入血液循环,目前被认为是骨吸收的特异性指标^[9]。我们检测了3种结缔组织病的骨代谢指标,结果发现,OC、PINP以及CTX水平在pSS和RA呈升高趋势,提示pSS和RA的骨代谢处于骨形成和骨破坏高转运状态,同时,pSS和RA患者随着骨密度的减少,OC、PINP和CTX水平呈现出逐渐升高的趋势,提示pSS和RA患者的骨质疏松和脆性骨折的风险较大。结缔组织病的临床指标、放射学改变以及炎症指标对判断骨量改变缺少特异性和敏感性,而双能X线法BMD测定也不能早期预测骨质疏松,因此骨代谢指标的检测对评价骨代谢的变化具有十分重要的临床意义,它能早期、快速、动态了解骨代谢平衡,指导骨质疏松的诊治^[9]。本研究发现,随着BMD的下降,结缔组织病患者骨量正常组、骨量减少组和骨质疏松组3组内血清OC、PINP和CTX浓度逐渐升高,而且骨量正常组和骨质疏松组比较有显著性差异,表明3种结缔组织病均存在骨吸收和骨形成的不平衡,骨破坏增加,可能是骨丢失的主要原因。相关性分析发现,pSS患者骨代谢指标与RF呈显著正相关($P < 0.05$),提示RF可能参与了pSS的骨代谢过程,有研究发现未经治疗的早期类风湿关节炎患者高滴度的RF与系统性骨量丢失密切相关^[10],但我们的研究在RA患者未见类似的相关性,具体原因尚不清楚,可能需要进一步的分层研究。此外,我们发现,骨代谢指标与腰椎骨密度和髌部骨密度呈正相关,提示骨代谢的变化能够早期预测骨量丢失,对骨质疏松的防治具有重要的临床指导价值。

云克即锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐,是由锝^[99Tc]与亚甲基二膦酸形成的络合物。云克对骨组织有良好的靶向性,静脉输注后被骨关节迅速摄取、蓄积,能促进成骨细胞分裂增殖,减缓骨质破坏,具有抗骨质疏松的作用^[11],治疗RA可以快速改善临床症状和实验室指标^[12]。本研究结果发现,云克治疗后RA患者血清OC水平明显升高($P < 0.05$)、ESR水平明显下降($P < 0.05$),CRP水平也有所下降但无统计学意义($P > 0.05$),表明云克可能通过促进成骨细胞活性,降低炎症水平从而改善骨代谢。治疗4个月时,RA患者CTX无明显下降、BMD无明显增加,与治疗前相比差异无统计学意义,表明云克对RA

患者骨破坏和骨形成的作用程度不对等,抑制骨破坏的作用可能弱于促进骨形成的作用,BMD的变化有待于长期监测比较。

总之,结缔组织病患者骨质疏松发生率较高,存在不同程度的骨代谢异常,pSS和RA患者骨代谢呈现出骨形成与骨破坏高转运状态。RF可能是pSS患者骨代谢异常的危险因素。云克治疗有助于改善RA患者骨代谢。

[参考文献]

- [1] Maruotti N, Corrado A, Cantatore F. Osteoporosis and rheumatic diseases [J]. *Reumatismo*, 2014, 66(1): 125-135
- [2] Hebert WSC, Bruna FGA, Brunna VCF, et al. The use of biomarkers in clinical osteoporosis [J]. *Rev Assoc MED BRAS*, 2016, 62(4): 368-376
- [3] Szentpetery A, McKenna MJ, Murray BF, et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(5): 653-662
- [4] Jensen TW, Hansen MS, Horslev-Petersen K, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1123-1129
- [5] Hauser B, Riches PL, Wilson JF, et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(10): 1759-1766
- [6] Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Munoz-Ortego J, et al. Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a Mediterranean region [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(3): 509-515
- [7] Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(6): 1827-1833
- [8] Tim Both M, Carola Z, Ewout J, et al. Bone mineral density in Sjo'gren syndrome patients with and without distal renal tubular acidosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98: 573-579
- [9] Eastell R, Pigott T, Gossiel F. Bone turnover markers: are they clinically useful? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(1): R19-R31
- [10] Serena B, Laura B, Barbara V, et al. Anti-citrullinated pro-

(下转第999页)

药物维持控制治疗。NLR 是中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,是提示中性粒细胞增加或淋巴细胞减少的重要指标。炎症反应时,中性粒细胞增加,能够抵抗病原体和病毒入侵。本研究中观察组 AECOPD 患者治疗前 NLR 水平显著高于治疗后及对照组($P < 0.01$)。治疗后炎症反应降低,故 NLR 降低;李广生等^[10]报告显示,NLR 水平会随着 AECOPD 患者病情变化而发生变化,好转时则降低,反之亦然。

CAT 是反映 AECOPD 患者咳嗽咳痰、胸闷气喘、睡眠精力等主要症状的量表。本研究发现患者治疗前 CAT 评分显著高于治疗后,提示 CAT 能反映治疗效果,预测相关信息。本研究还发现 CAT 与 ACE2、NLR 水平显著正相关,患者治疗前炎症反应强,ACE2、NLR 水平高,CAT 评分也高,治疗后症状得到改善,ACE2、NLR 水平与 CAT 评分均降低。但本研究仍存在一定局限性,即只参照了健康体检者的 CAT 评分,没有 AECOPD 患者加重期之前稳定期的 CAT 评分情况,今后应当完善此数据,以更好地评估 AECOPD 的病情变化、严重程度及预后水平。

综上所述,AECOPD 患者的 ACE2 和 NLR 水平以及 CAT 评分与病情严重程度密切相关,且 ACE2、NLR 水平与 CAT 呈显著正相关,通过检测 ACE2 和 NLR 水平,评估 CAT 评分可反映患者治疗效果与病情变化,对临床有较高的指导意义。

[参考文献]

[1] 师美娟,沈 聪,梁志冉,等. 基于体素的 COPD 表型研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2019,40(2):203-207,217

[2] Rosjo J, Christensen H, Torbjorn G, et al. The influence of heart failure co-morbidity on high-sensitivity troponin T levels in COPD exacerbation in a prospective cohort study: data from the Akershus cardiac examination (ACE) 2 study[J]. Biomarkers, 2016, 21(1/8): 173-179

[3] 沙正凯,钱 江,张祥杰,等. 降钙素原与中性粒细胞淋巴细胞计数比值在 COPD 急性加重期细菌感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5401-5403, 5406

[4] 陈秀丽,孙培莉,尤玲燕,等. CAT 量表与稳定期 COPD 患者健康状态的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(4): 511-514

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-80

[6] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 187(5): 324-326

[7] Apaioannou AI, Bartziokas K, Tsirikia S, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalized COPD exacerbations[J]. Eur Respir J, 2018, 21(4): 815-823

[8] 王树越,吴 娟,贾一扬,等. ACE 和 ACE2 基因多态性与冠心病的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(16): 3963-3965

[9] 安 莹,王艳玲. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者短期预后预测模型的建立[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(1): 42-46

[10] 李广生,李月川. 血小板平均体积及中性粒细胞/淋巴细胞比率联合检测在老年 AECOPD 近期预后中的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 928-932

[收稿日期] 2018-11-29

(上接第 987 页)

tein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 226-233

[11] 高乐女,钟 兵,王 勇. 锝^{99m}亚甲基二膦酸盐治疗骨

质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1094-1099

[12] 刘爱学,王慧凤,李中文,等. 云克联合辛伐他汀治疗类风湿性关节炎骨质疏松疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(4): 340-343

[收稿日期] 2018-03-25