

· 临床研究 ·

膝骨关节炎合并骨质疏松患者的维生素 D 及骨代谢特点

王学宗¹, 路雨¹, 丁道芳², 郑显新¹, 曹月龙^{1,3}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院石氏伤科医学中心, 上海 201203; 2. 上海中医药大学康复医学研究所, 上海 201203; 3. 上海市中医药研究院骨伤科研究所, 上海 201203)

【摘要】目的:探讨膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)合并骨质疏松(osteoporosis, OP)患者的维生素 D(Vitamin D, VitD)及骨代谢特点。**方法:**回顾性分析 2019 年 3 月至 2024 年 3 月骨伤科收治的 240 例患者。依据病种不同分 4 组。单纯 KOA 组(KOA 组)90 例,男 13 例,女 77 例,年龄 50~91(68.48±8.96)岁。单纯 OP 组(OP 组)90 例,男 7 例,女 83 例,年龄 52~88(69.60±8.94)岁。KOA 合并 OP 组 30 例,男 1 例,女 29 例,年龄 51~91(69.03±7.93)岁。体检组 30 例,男 5 例,女 25 例,年龄 53~79(64.93±6.51)岁。观察各组一般资料和骨钙素(osteocalcin, OC)、 β -骨胶原(β -CrossLaps)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、VitD 的水平。**结果:**VitD 水平, KOA 合并 OP 组(19.62±10.38) ng·ml⁻¹和 OP 组(20.65±10.50) ng·ml⁻¹, 低于体检组(27.46±8.00) ng·ml⁻¹及 KOA 组(24.01±9.11) ng·ml⁻¹, 差异有统计学意义($P<0.05$)。4 组间 β -CrossLaps 和 PTH 水平差异有统计学意义($P<0.001$, $P=0.019$), 而 OC 水平差异无统计学意义($P=0.763$)。与 2 个单纯疾病组相比, KOA 合并 OP 组的 β -CrossLaps 水平(0.81±0.30) ng·ml⁻¹更高, 差异有统计学意义($P<0.001$)。单纯 KOA 组 β -CrossLaps(0.54±0.22) ng·ml⁻¹和 PTH(46.03±18.08) pg·ml⁻¹, 与体检组(0.44±0.19) ng·ml⁻¹、(36.65±9.63) pg·ml⁻¹比较, 差异有统计学意义($P=0.038$, $P=0.006$)。单纯 OP 组 PTH(43.85±14.30) pg·ml⁻¹与体检组比较, 差异有统计学意义($P=0.004$)。KOA 合并 OP 组的 Kallgren-Lawrence(K-L)分级与 KOA 组比较, 差异有统计学意义($P=0.006$)。KOA 合并 OP 组, 不同 K-L 分级间 β -CrossLaps 和 VitD 水平比较, 差异有统计学意义($P=0.016$)。不同 VitD 水平下, KOA 合并 OP 组的 OC、 β -CrossLaps 和 PTH 水平差异均有统计学意义($P=0.013$, $P=0.033$, $P=0.046$)。**结论:** KOA 合并 OP 患者可存在骨代谢紊乱和 VitD 下降, 其中以 β -CrossLaps 尤为明显, 所以在终末期 KOA 伴骨质流失的患者当中及时监测和纠正骨代谢和补充 VitD 可成为缓解病情的有益措施。

【关键词】 膝骨关节炎; 骨质疏松; 维生素 D; 骨代谢

中图分类号: R684.3

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240743

Vitamin D and bone metabolism characteristics in knee osteoarthritis with osteoporosis patients

WANG Xue-zong¹, LU Yu¹, DING Dao-fang², ZHENG Yu-xin¹, CAO Yue-long^{1,3} (1. Shi's Center of Orthopaedics and Traumatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Institute of Rehabilitation Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Institute of Orthopaedics and Traumatology, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT Objective To investigate the characteristics of Vitamin D (VitD) and bone metabolism in patients with knee osteoarthritis (KOA) concurrent with osteoporosis (OP). **Methods** A retrospective analysis was performed on 240 patients who were admitted to the orthopedics department between March 2019 and March 2024. Patients were stratified into four distinct groups according to their respective disease categories. There were 90 patients in the simple KOA group, comprising 13 males and 77 females, age ranged from 50 to 91 years old with an average of (68.48±8.96) years old. There were 90 patients in the simple OP group, comprising 7 males and 83 females, age ranged from 52 to 88 years old with an average of (69.60±8.94) years old. There were 30 patients in the KOA with OP group, comprising 1 male and 29 females, age ranged from 51 to 91 years old with an average of (69.03±7.93) years old. There were 30 patients in the physical examination group, comprising 5 males and 25 females, age ranged from 53 to 79 years old with an average of (64.93±6.51) years old. The general data and the levels

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82174406; 82274553); 上海市重中之重临床重点学科建设项目(编号: 2017ZZ02024); 上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(编号: 20MC1920600)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 82174406; 82274553)

通信作者: 曹月龙 E-mail: ningtcm@126.com

Corresponding author: CAO Yue-long E-mail: ningtcm@126.com

of osteocalcin (OC), β -CrossLaps, parathyroid hormone (PTH) and VitD in each group were observed. **Results** The level of VitD in KOA with OP group (19.62 ± 10.38) ng·ml⁻¹ and OP group (20.65 ± 10.50) ng·ml⁻¹ was lower than that in physical examination group (27.46 ± 8.00) ng·ml⁻¹ and KOA group (24.01 ± 9.11) ng·ml⁻¹ ($P < 0.05$). There were significant differences in β -CrossLaps and PTH levels among the four groups ($P < 0.001$, $P = 0.019$, respectively), while there was no significant difference in OC levels ($P = 0.763$). Compared with the two simple disease groups, the KOA with OP group had higher levels of β -CrossLaps (0.81 ± 0.30) ng·ml⁻¹ ($P < 0.001$). There were significant differences in β -CrossLaps and PTH between the simple KOA group (0.54 ± 0.22) ng·ml⁻¹, (46.03 ± 18.08) pg·ml⁻¹ and the physical examination group (0.44 ± 0.19) ng·ml⁻¹, (36.65 ± 9.63) pg·ml⁻¹ ($P = 0.038$; $P = 0.006$). There was a significant difference in PTH between the OP group (43.85 ± 14.30) ng·ml⁻¹, and the physical examination group, $P = 0.004$. There was a significant difference in Kallgren-Lawrence grading between KOA with OP group and KOA group ($P = 0.006$). Within KOA with OP group, the differences of β -CrossLaps and VitD levels among different K-L grades were statistically significant ($P = 0.016$). The level of OC, β -CrossLaps and PTH within KOA with OP group was significantly different at different VitD levels ($P = 0.013$, $P = 0.033$, $P = 0.046$). **Conclusion** Patients with KOA complicated by OP exhibit greater disturbances in bone metabolism and reduced VitD levels, particularly reflected by elevated β -CrossLaps. These findings underscore the importance of early monitoring of bone turnover and VitD supplementation in advanced-stage KOA with bone loss.

KEYWORDS Knee osteoarthritis; Osteoporosis; Vitamin D; Bone metabolism

目前,膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)合并骨质疏松(osteoporosis, OP)的患者逐渐增多, KOA 与 OP 性骨折均具有较高的致残率,可导致劳动力下降,造成社会经济巨大负担^[1-2]。在患有骨质流失的 KOA 或 OP 患者中发现两者相互作用并最终形成恶性循环,这是患者关节疼痛和工作能力丧失的主要原因之一。大多数研究都支持 KOA 和 OP 之间有很强的相关性^[3]。KOA 和 OP 都与衰老正相关,并且这两种疾病都依赖于骨代谢平衡。维生素 D(Vitamin D, VitD)对骨骼健康的作用被大家熟知。目前,有关 KOA、OP 和 VitD 的关系缺乏统一认知。本研究通过对 KOA 合并 OP 患者、单纯 KOA 患者、单纯 OP 患者、健康体检者 4 组人群的骨代谢指标和 VitD 水平的比较进一步认识两种疾病共存所带来的严重性,以期对疾病的干预提供帮助。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 (1)KOA 诊断标准。采用中国骨关节炎诊疗指南(2018 年版)制定的 KOA 诊断标准^[4]:①近 1 个月内反复的膝关节疼痛。②X 线片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成。③年龄 ≥ 50 岁。④晨僵 ≤ 30 min。⑤关节活动时有关响声。符合①+(②、③、④、⑤条中的任意 2 条)即可诊断为 KOA。

(2)OP 诊断标准。采用骨密度仪器(美国 GE-Lunar 公司生产的 iDXA 型 DXA 设备)对患者腰椎、颈、Wards 三角区、大粗隆、股骨干进行测定,根据 WHO 标准^[5],OP 定义为骨密度(bone mineral density, BMD)等于或低于同性别、同种族健康成人的骨峰值 2.5 个标准差以下, T 值 ≤ -2.5 , 即 BMD 的 T 值 ≤ -2.5 。

1.1.2 纳入标准 (1)体检组需有骨代谢检测,包括骨钙素(osteocalcin, OC)、 β -骨胶原(β -CrossLaps)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和 VitD。(2)符合 KOA 诊断标准和 OP 诊断标准 1 者中任意 1 项或 2 项患者。

1.1.3 排除标准 (1)患有风湿或类风湿性关节炎的自身免疫性疾病者。(2)合并影响 VitD 水平的甲状旁腺功能亢进/甲减、慢性胃肠道疾病患者。(3)恶性肿瘤或肝肾功能异常者。

1.2 临床资料

样本来自上海中医药大学附属曙光医院 2019 年 3 月至 2024 年 3 月骨伤科住院患者(智慧医院 V6.0 版,上海复高科技技术有限公司),选取依托上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(编号:20MC1920600)收集纳入患者的病历资料以及生化检测指标。依据病种不同分 4 组共纳入 240 例,其中 KOA 合并 OP 组 30 例、单纯 OP 组 90 例、单纯 KOA 组 90 例以及从体检科筛选的 30 例年龄匹配的体检人员(体检组)。单纯 KOA 组男 13 例,女 77 例,年龄 50~91(68.48 ± 8.96)岁;单纯 OP 组男 7 例,女 83 例,年龄 52~88(69.60 ± 8.94)岁;KOA 合并 OP 组男 1 例,女 29 例,年龄 51~91(69.03 ± 7.93)岁;体检组男 5 例,女 25 例,年龄 53~79(64.93 ± 6.51)岁。4 组的性别、年龄和病程分布差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性,见表 1。

1.3 观察项目与方法

(1)一般资料及病史资料。一般资料包括性别、年龄、病程。病史资料包括是否患有类风湿关节炎、甲状旁腺功能异常、慢性胃肠道疾病、恶性肿瘤、肝肾功能异常情况。

(2)影像学资料。调阅膝关节部位的 X 线-DR

表 1 各组受试者一般资料比较
Tab.1 Comparison of general data of subjects in each group

组别	例数	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程[$M(Q1, Q3)$]/年
		男	女		
KOA 组	90	13	77	68.48±8.96	4.0(3.0, 6.0)
OP 组	90	7	83	69.60±8.94	4.0(3.0, 5.0)
KOA 合并 OP 组	30	1	29	69.03±7.93	4.0(2.0, 5.0)
体检组	30	5	25	64.93±6.51	—
检验值		$\chi^2=4.760$		$F=2.268$	$H=1.906$
P 值		0.196		0.081	0.386

注：“—”代表无数据。

摄片(检查仪器:SIEMENS DR),利用 KELLGREN 等^[6]制定的 Kellgren–Lawrence(K–L)评分系统评估分级:0 级(正常),没有骨赘、关节间隙正常;Ⅰ级(可疑),有少量骨赘;Ⅱ级(明显),能观察到有明显骨赘以及关节间隙变窄;Ⅲ级(中度),中等程度骨赘、关节间隙变窄较为明确;Ⅳ级(严重),大块骨赘并伴有严重关节间隙狭窄。

(3)骨代谢指标和 VitD。骨代谢(OC、 β -CrossLaps、PTH)、VitD 用电化学发光法检测,试剂盒由罗氏诊断产品有限公司提供(仪器为罗氏 E602)。OC 为骨形成标志物,浓度升高则提示骨形成速率加快,参考范围健康女性绝经后:15~46 ng·ml⁻¹,女性骨质疏松症为 13~48 ng·ml⁻¹,健康男性 50~70 岁为 14~46 ng·ml⁻¹。 β -CrossLaps 为骨吸收标志物,反映溶骨性变化,其升高程度与破骨细胞活性增高的程度相一致,参考范围 0~0.6 ng·ml⁻¹。PTH 为骨代谢调节指标,促进骨吸收和骨转换,动员骨钙入血,血钙升高,对骨形成和骨吸收具有双重效应,参考范围 15.00~65.00 pg·ml⁻¹^[7]。Vit D 为 25-羟基维生素 D。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25 软件进行统计学分析。定量资料

若符合正态分布则用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析和 *t* 检验;若不符合则用中位数 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用非参数检验。定性资料用例和百分比表示,组间比较采用非参数检验。以 $P<0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 VitD 和骨代谢水平的比较

VitD 平均水平从低到高依次为 KOA 合并 OP 组、单纯 OP、单纯 KOA、体检组,各组差异有统计学意义($P=0.001$),两两比较得到 KOA 合并 OP 组与体检组和单纯 KOA 组差异均有统计学意义($P<0.05$),与单纯 OP 组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。4 组间 OC 水平差异无统计学意义($P=0.763$), β -CrossLaps 和 PTH 水平差异均有统计学意义(分别为 $P<0.001, P=0.019$)。KOA 合并 OP 组 β -CrossLaps 水平最高,体检组 β -CrossLaps、PTH 水平降低。与 2 个单纯疾病组相比, KOA 合并 OP 组的 β -CrossLaps 水平更高,差异有统计学意义($P<0.001$)。相较于体检组,单纯 KOA 组 β -CrossLaps 和 PTH 差异有统计学意义($P=0.038, P=0.006$),单纯 OP 组 PTH 差异有统计学意义($P=0.004$),见表 2。

2.2 KOA 合并 OP 组与单纯 KOA 组 K–L 分级的比较

两组 K–L 分级比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明合并组的影像学分级程度更为严重。见表 3。

2.3 不同 K–L 分级下 KOA 合并 OP 组骨代谢和 VitD 的比较

不同分级间 β -CrossLaps 和 VitD 水平差异有统计学意义($P=0.016, P<0.001$),而 OC 和 PTH 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.4 在不同的 VitD 水平下 KOA 合并 OP 组骨代谢的比较

根据我国 2023 年《人群维生素 D 缺乏筛查方

表 2 各组 VitD 和骨代谢水平比较
Tab.2 Comparison of serum vitamin D levels and bone metabolism among four groups

组别	例数	VitD($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)	OC($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)	β -CrossLaps($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)	PTH($\bar{x}\pm s$)/(pg·ml ⁻¹)
KOA 组	90	24.01±9.11 ^{a2}	16.82±6.76	0.54±0.22 ^{a5a8}	46.03±18.08 ^{a10}
OP 组	90	20.65±10.50 ^{a7}	16.68±6.45	0.52±0.23 ^{a4}	43.85±14.30 ^{a9}
KOA 合并 OP 组	30	19.62±10.38	17.54±7.56	0.81±0.30	48.55±18.71
体检组	30	27.46±8.00 ^{a1}	15.72±5.84	0.44±0.19 ^{a3}	36.65±9.63 ^{a6}
F 值		5.304	0.386	14.977	6.045
P 值		0.001	0.763	<0.001	0.019

注:采用单因素方差分析和 LSD 事后检验,与 KOA 合并 OP 组比较,^{a1} $P=0.033$,^{a2} $P=0.002$,^{a3} $P<0.001$,^{a4} $P<0.001$,^{a5} $P<0.001$,^{a6} $P<0.001$;与体检组比较,^{a7} $P=0.001$,^{a8} $P=0.038$,^{a9} $P=0.004$,^{a10} $P=0.006$ 。Vit D,维生素 D;OC,骨钙素; β -CrossLaps, β -骨胶原;PTH,甲状旁腺激素。下同。

表 3 KOA 组与 KOA 合并 OP 组 Kallgren–Lawrence 分级的比较

Tab.3 Comparison of Kellgren–Lawrence grade between KOA alone and KOA with OP groups					
组别	例数	Kellgren–Lawrence 分级/例			
		I 级	II 级	III 级	IV 级
KOA 组	90	17	51	21	1
KOA 合并 OP 组	30	5	8	13	4
Z 值		-2.757			
P 值		0.006			

法》中的推荐^[8],按照 VitD 水平将 KOA 合并 OP 组分为 3 组:缺乏(VitD<12 ng·ml⁻¹)、不足(12 ng·ml⁻¹≤ VitD<20 ng·ml⁻¹)、正常(VitD≥20 ng·ml⁻¹)。在不同的 VitD 水平下,OC、β–CrossLaps 和 PTH 骨代谢指标差异均有统计学意义(分别为 P=0.013, P=0.033, P=0.046),见表 5。

3 讨论

3.1 KOA 合并 OP 背景

KOA 和 OP 是骨科领域两大常见病症。KOA 的病理变化包括关节软骨的损失和破坏、软骨下骨增厚、骨赘形成、膝关节韧带和半月板变性以及关节囊肥大等,目前对其治疗的有效手段只有疼痛管理和终末期的膝关节置换术。一般来说,KOA 发展到终末期需要数十年,并且存在一系列相关风险因素,说明 KOA 可能具有一些预防治疗策略。与 KOA 一样,OP 也是一种常见的年龄相关性骨骼疾病,OP 可定义为一种以低骨量和骨组织微结构退化为特征的疾病,会导致骨脆性增强和随之而来的骨折风险增加。本研究纳入 30 例合并 OP 组患者,说明随着人们寿命延长和检测手段的提高,KOA 合并 OP 的现象可能会越来越普遍。

3.2 KOA 合并 OP 的 VitD 特点

在全球许多人群中,VitD 缺乏是大部分未被认识的流行病。有许多研究探讨 VitD 与 KOA 和 OP 的

关系,因为 VitD 可能在骨代谢相关事件中发挥作用,如钙代谢、成骨效率、骨化和软骨更新^[9]。本研究通过 4 组间 VitD 水平的比较,发现 KOA 合并 OP 组和单纯 OP 组存在明显的 VitD 匮乏情况。而单纯的 KOA 患者没有明显异常,这表明 KOA 合并 OP 的出现可能会导致 VitD 水平更下降。补充 VitD 通常被认为有益于预防和治疗 OP。然而,结果是有争议的。在 17 项临床研究中,大多数没有发现差异,2 项发现 BMD 降低,只有 2 项记录了骨密度或相关变量增加^[10]。所以,在患 OP 的人群(含 KOA 合并 OP)中补充 VitD 以及如何补充应得到进一步的确认。此外,合并病症的影像分级更为严重,且 VitD 水平随着影像分级的升高而下降。然而研究探索单纯 KOA 不同影像学与 VitD 的相关性中,并未发现 VitD 水平对 KOA 的严重程度有显著影响^[11–12],这可能说明了 OP 的合并出现,对 KOA 的 VitD 水平是存在影响的。另外,KOA 合并 OP 患者一般为终末期患者,说明终末期患者可能存在更为严重的 VitD 匮乏,对终末期的治疗与预防更有指导意义。

3.3 KOA 合并 OP 的骨代谢特点

骨代谢包括骨形成和骨吸收,即成骨和破骨过程,2 个过程紧密耦合并联合发挥作用。KOA、OP 疾病与骨代谢异常息息相关。骨代谢标志物是从血液、尿液中可检测出的骨代谢生化产物或相关激素,它可反映骨代谢状态,是协助代谢性骨病的诊断、鉴别诊断、治疗以及疗效评价的重要指标^[13–14],当前有 19 种指标^[6]。β–CrossLaps 由成熟 I 型胶原部分降解产生,因此,它是骨吸收的特异性和稳定标志物^[15]。有研究显示骨转换标志物与 BMD 的相关性相似,并提示血清 β–CrossLaps 是识别具有最高骨质流失率和骨质疏松风险的最一致和显著的骨吸收标志物^[16]。笔者发现患 KOA 或 OP 会引发 β–CrossLaps 和 PTH 异常,合并症出现则会引发 β–CrossLaps 更为异常,且合并症患者膝关节影像学分级越严重越会导致 β–CrossLaps 代谢异常。HUEBNER 等^[17]观察

表 4 KOA 合并 OP 组不同 K–L 分级的骨代谢和 VitD 比较

Tab. 4 Comparison of bone metabolism and vitamin D among different K–L grades of patients inKOA with OP group

分级	例数	OC($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)	β–CrossLaps($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)	PTH($\bar{x}\pm s$)/(pg·ml ⁻¹)	VitD($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)
I 级	5	12.92±11.46	0.34±0.27	34.98±7.74	35.79±7.74
II 级	8	16.44±6.35	0.37±0.17	40.93±13.04	30.94±11.69
III 级	13	17.65±6.27	0.62±0.27 ^{h1}	49.75±19.23	17.25±6.60 ^{h3/7}
IV 级	4	24.68±6.13	1.78±0.75 ^{h2/3/4}	90.27±38.24	13.10±11.60 ^{h4/8}
F 值		1.893	5.865	2.697	9.083
P 值		0.195	0.016	0.105	<0.001

注:采用单因素方差分析和 LSD 事后检验,与 I 级比较,^{h1}P=0.043,^{h2}P<0.001,^{h3}P=0.003,^{h4}P=0.003;与 II 级比较,^{h5}P<0.001,^{h6}P=0.002,^{h7}P=0.002;与 III 级比较,^{h8}P<0.001。

表 5 不同 VitD 水平下 KOA 合并 OP 组骨代谢的比较
Tab.5 Comparison of bone metabolism in KOA with OP group among different vitamin D levels

VitD 水平	例数	OC($\bar{x}\pm s$)/ (ng·ml ⁻¹)	β -CrossLaps ($\bar{x}\pm s$)/(ng·ml ⁻¹)	PTH($\bar{x}\pm s$)/ (pg·ml ⁻¹)
缺乏	19	22.54±6.24	0.47±0.17	65.25±35.42
不足	6	15.77±7.39 ^{a1}	0.42±0.20	43.70±19.62
正常	5	12.82±7.56 ^{a2}	0.27±0.14 ^{a3}	38.27±13.53 ^{a4}
F 值		5.102	3.881	3.465
P 值		0.013	0.033	0.046

注:采用单因素方差分析和 LSD 事后检验,与 VitD 缺乏比较,^{a1}P=0.047,^{a2}P=0.004,^{a3}P=0.013,^{a4}P=0.018。

到疾病进展(由关节间隙狭窄和骨赘特征定义)与 β -CrossLaps 水平相关,与本研究一致,这可能也验证了上面所说 β -CrossLaps 可作为更灵敏的骨代谢指标^[16]。但是骨代谢标志物与疾病的关系仍需更多的研究以确认,有研究^[18]指出 KOA 合并 OP 患者 OC、 β -CrossLaps 水平高于单纯 OP 患者,而 KOA 患者则低于 OP 患者;另一项研究^[19]指出 KOA 合并 OP 患者的 OC 水平均显著高于单纯 KOA 患者和体检人群,KOA 合并 OP 患者的血清 β -CrossLaps 水平与单纯 OP 患者相当,但高于单纯 KOA 患者和体检人群。

3.4 KOA 合并 OP 患者 VitD 与骨代谢的相关性

VitD 水平越高,3 种骨代谢指标越低,尤其是缺乏和正常亚组水平之间。说明在一定程度下,VitD 匮乏会影响骨代谢。有研究^[20]证实了 VitD 对骨骼系统代谢过程存在影响,而且对 VitD 水平变化最敏感的指标是 OC,这与本研究得到结果一致。在生理条件下,当血钙、血磷水平过高时,VitD 的活性形式 1,25-二羟基维生素 D 能促进成骨细胞表达 OC 受体^[21]。PTH 也会刺激维生素 D 转化为 1,25-二羟基维生素 D。这种转化有助于提高血钙水平,因为 1,25-二羟基维生素 D 会增加肠道从饮食中吸收的钙量。VitD 状态从缺乏或不足改善到正常的组中,3 种骨代谢指标减少,说明维持适量 VitD 水平有助于促进骨骼健康。

3.5 VitD 的补充

VitD 对维持机体内的矿物质平衡至关重要。科学发现,人体中几乎每个细胞都有一个 VitD 受体^[22]。VitD 有 VitD3 和 VitD2 两种常见类型。VitD2 的天然来源是植物和真菌,而在人类和动物中,VitD3 是天然存在的在紫外线辐射下产生的 VitD 形式。VitD3 在肝脏中转化为 25-羟基维生素 D,这是可在血液测试中测量的 VitD 的形式。在肾脏中

1,25-羟基维生素 D 转化为 VitD 的活性形式 1,25-二羟基维生素 D。1,25-二羟基维生素 D 可促进肠道吸收钙和磷酸盐,帮助骨矿化和改善肌肉功能^[23]。在低 VitD 状态下,小肠可吸收约 10%~15%的膳食钙;当 VitD 水平充足时,膳食钙的肠道吸收则会增加一倍以上即 30%~40%^[24]。因此当 VitD 水平较低时,钙吸收不足以满足需求而导致影响骨骼健康。欧洲骨质疏松和骨关节炎临床及经济学协会(European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO)建议 20 ng·ml⁻¹ 作为人群水平的最低 VitD 浓度,在 OP 患者中为 30 ng·ml⁻¹,以确保最佳骨骼健康^[25]。目前,中国营养学会设定的我国人群 VitD 的推荐摄入量:65 岁以前人群是 10 μ g(400 IU),65 岁以后是 15 μ g^[26]。此外,我国 VitD 检测缺乏标准为 12 ng·ml⁻¹,与国际上通用的 20 ng·ml⁻¹ 不同,并且目前设定的 VitD 参考值范围,是否需要强调补充 VitD 也是一个值得深究的问题。

3.6 优势与不足

本研究不仅包括与健康人群的对比还包含了与单一疾病的对比,能够摸索出两种疾病的差异和相关性,支持 KOA 和 OP 会导致一些骨代谢异常和 VitD 匮乏;另外本研究探索了两疾病共存状态下 VitD 水平对骨代谢的影响,这可为终末期 KOA 伴骨质流失患者的治疗或预防提供思路,例如及时纠正 VitD 水平可减少骨折风险和疾病进展。本研究存在以下不足:合并症患者资料过少,只筛选到 30 例合并症患者,样本量过小会增加统计误差的风险;骨代谢生化标志物多达 19 种^[6],由于骨代谢这一生理过程的复杂性,使得在探讨骨代谢特点方面不够全面和准确;本研究属于回顾性的病例对照研究,因果论证关系不强。

综上,KOA 和 OP 存在着差异和相似,与体检人群相比 KOA 和 OP 可能都存在一定程度的骨代谢异常,包括了 β -CrossLaps 和 PTH,但未发现 OC 的异常。通过对 KOA 合并 OP 患者 VitD 和骨代谢特点的探讨发现,不仅与体检人群相比,且与单纯疾病相比,KOA 合并 OP 存在 VitD 匮乏以及 β -CrossLaps 的异常。此外,KOA 合并 OP 的膝关节影像学分级越严重, β -CrossLaps 水平越高,VitD 水平越低;而患者的 VitD 水平越低,OC、 β -CrossLaps 和 PTH 均越低且差异有统计学意义,说明三者之间存在一定关联性,它们的因果关系仍需要更多的研究来探究。本研究认为 KOA 合并 OP 相较于单一疾病可能存在骨代谢更加紊乱和 VitD 下降,其中以 β -CrossLaps 较为明显,所以在终末期 KOA 伴骨质流失的患者当中

及时监测和纠正骨代谢和补充 VitD 可成为缓解病情的有益措施。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] CROSS M, SMITH E, HOY D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1323–1330.
- [2] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010–2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1929–1937.
- [3] LIU Y, WANG B, HU W, et al. Osteoarthritis of the knee and osteoporosis therapy advances in Chinese medicine[J]. *Front Med Sci Res*, 2023, 5(6): 106–113.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705–715. JOINT SURGERY GROUP OF THE ORTHOPEDIC BRANCH OF THE CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2018 edition)[J]. *Chin J Orthop*, 2018, 38(12): 705–715. Chinese.
- [5] SALARI N, GHASEMI H, MOHAMMADI L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 609.
- [6] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of osteoarthrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494–502.
- [7] 《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组, 张萌萌, 马倩倩, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2023 修订版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(4): 469–476. CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS BONE METABOLISM EXPERT GROUP, ZHANG M M, MA Q Q, et al. Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism (2023 Revision)[J]. *Chin J Osteoporos*, 2023, 29(4): 469–476. Chinese.
- [8] 中国营养学会健康管理分会. 维生素 D 营养状况评价及改善专家共识[J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17(4): 245–252. CHINESE NUTRITION SOCIETY HEALTH MANAGEMENT BRANCH, TANG SQ, YANG YX, SHENG ZF, et al. Expert consensus on evaluation and improvement of vitamin D nutritional status[J]. *Chin J Health Manag*, 2023, 17(4): 245–252. Chinese.
- [9] ÖZLER K. Effect of vitamin D deficiency on osteoarthritis and bone mineral density in elderly patients[J]. *Cukurova Med J*, 2019, 44: 375–382.
- [10] MURAKI S, DENNISON E, JAMESON K, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2011, 19(11): 1301–1306.
- [11] LINDE K N, PUHAKKA K B, LANGDAHL B L, et al. Bone mineral density is lower in patients with severe knee osteoarthritis and attrition[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 101(6): 593–601.
- [12] ELBASHIR M, SHUBAYR N, ALGHATHAMI A, et al. Investigation of vitamin D status, age, and body mass index as determinants of knee osteoarthritis severity using the kellgren–Lawrence grading system in a Saudi Arabian cohort: a cross-sectional study[J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e47523.
- [13] 陈德才, 廖二元, 徐苓, 等. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4): 283–293. CHEN D C, LIAO E Y, XU L, et al. Guidelines for clinical application of biochemical markers of bone metabolism[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2015, 8(4): 283–293. Chinese.
- [14] LOTZ M, MARTEL–PELLETIER J, CHRISTIANSEN C, et al. Republished: value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives[J]. *Postgrad Med J*, 2014, 90(1061): 171–178.
- [15] 陆金春, 张红焯, 骆峻. 医学检验报告速查手册[M]. 南京: 东南大学出版社, 2019. LU J C, ZHANG H Y, LUO J. Manual for Quick Check of Medical Inspection Reports[M]. Nanjing: Southeast University Press, 2019. Chinese.
- [16] NIHAL S, MASOOD S H, MEMON A S, et al. Study to compare serum beta crosslaps levels between premenopausal and postmenopausal women[J]. *Med Forum*, 2013, 24(10): 6–10.
- [17] HUEBNER J L, BAY–JENSEN A C, HUFFMAN K M, et al. Alpha C-telopeptide of type I collagen is associated with subchondral bone turnover and predicts progression of joint space narrowing and osteophytes in osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9): 2440–2449.
- [18] 尹伟, 杨斌辉, 张波, 等. 骨质疏松症合并膝骨性关节炎患者骨密度及血清骨代谢指标、炎症因子水平研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8): 1121–1124. YIN W, YANG B H, ZHANG B, et al. Study of bone mineral density, serum bone metabolism indexes, and inflammatory factors in osteoporotic patients with osteoarthritis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2019, 25(8): 1121–1124. Chinese.
- [19] 胡楠, 王沛, 张竞, 等. 骨质疏松型膝骨关节炎患者骨代谢及生活质量评估[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(6): 832–839. HU N, WANG P, ZHANG J, et al. Evaluation of bone metabolism and quality of life in patients with osteoporotic knee osteoarthritis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2023, 29(6): 832–839. Chinese.
- [20] ZHUMALINA A K, KIM I S, DELYAGIN W M. Vitamin D level and indicators of bone tissue metabolism in Kazakh infants[J]. *Russ Fam Dr*, 2023, 27(3): 23–29.
- [21] 余元勋, 尚希福, 何光远, 等. 中国分子骨质疏松症学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2016. YU Y X, SHANG X F, HE G Y, et al. Molecular Osteoporosis in China[M]. Hefei: Anhui Science & Technology Publishing House, 2016. Chinese.
- [22] MARINOV D, HRISTOVA D. Supplementation with vitamin d-current recommendations[J]. *J IMAB*, 2021, 27(1): 3554–3556.
- [23] HUXHAGEN K. Advancing your practice: Vitamin D-an overview[J]. *AJP: The Australian Journal of Pharmacy*, 2022, 103(1223): 60–64.
- [24] BOUILLON R, NORMAN A W, LIPS P. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1980–1981.
- [25] CHEVALLEY T, BRANDI M L, CAVALIER E, et al. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in patients operated for an osteoporotic fracture[J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(10): 1921–1935.
- [26] 杨月欣, 葛可佑. 中国营养科学全书[M]. 第 2 版上. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 9. YANG Y X, GE K Y. Chinese Nutrition Science Encyclopedia[M]. 2nd up edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2019: 9. Chinese.

(收稿日期: 2024–12–07 本文编辑: 朱嘉)