

维生素 D 受体在类风湿关节炎患者血清中的表达及临床相关性*

周雨亭¹ 石连杰^{2,3} 杨菊¹ 戴菊华⁴ 李江涛¹

(1. 宜宾市第一人民医院风湿免疫科, 四川 宜宾 644000; 2. 北京大学国际医院风湿免疫科, 北京 102206; 3. 北京大学首钢医院风湿免疫科, 北京 100144; 4. 北京大学国际医院检验科, 北京 102206)

【摘要】 目的 探讨维生素 D 受体(VDR)在类风湿关节炎(RA)患者血清中的表达水平及潜在临床意义。方法 选取2021年4月—2022年4月于北京大学国际医院风湿免疫科就诊的120例RA患者作为观察组,另选取同期年龄性别匹配的健康体检人群30例作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测RA患者和对照组血清VDR水平,探讨VDR表达水平与RA患者临床特征及实验室指标的相关性。结果 观察组血清VDR的水平显著高于对照组($P < 0.05$);血清阳性RA患者血清VDR显著高于对照组($P < 0.05$);类风湿因子(RF)和抗瓜氨酸抗体(抗CCP抗体)均阳性组血清VDR显著高于对照组($P < 0.05$),RF阴性但抗CCP抗体阳性组、RF和抗CCP抗体均阴性组血清VDR水平与对照组无统计学差异($P > 0.05$);红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)均升高组、ESR升高CRP正常组、ESR正常CRP升高组、ESR和CRP均正常组血清VDR水平均显著高于对照组($P < 0.05$);病情处于高度及中度活动度的RA患者血清VDR水平均显著高于对照组($P < 0.05$),病情处于低度活动期及缓解期的RA患者血清VDR水平与对照组无统计学差异($P > 0.05$);男性与女性RA患者、eRA与RA患者、血清阴性与血清阳性RA患者血清VDR水平无统计学差异($P > 0.05$);合并系统性红斑狼疮(SLE)的RA患者血清VDR高于未合并SLE的RA患者($P < 0.05$);合并与未合并干燥综合征(SS)、骨关节炎(OA)、间质性肺疾病(ILD)、甲状腺疾病(TGD)、骨质疏松(OP)、高血压、糖尿病(DM)的RA患者血清VDR水平无统计学差异($P > 0.05$);RA患者血清VDR水平与ESR、CRP、RF、IgA、IgM、IgG、DAS28-CRP呈正相关,与C4呈负相关($P < 0.05$);与年龄、病程、身高、体重、BMI、晨僵时间、压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC)、抗CCP抗体、C3、PLT无相关性($P > 0.05$)。结论 VDR在RA患者血清中表达明显升高,且与RA疾病活动相关,可作为RA活动的血清标记物。

【关键词】 维生素 D 受体;类风湿关节炎;类风湿因子;抗环瓜氨酸抗体

【中图分类号】 R593.22 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.024

The expression of serum vitamin D receptor in rheumatoid arthritis patients with different characteristics and its association with disease activity

ZHOU Yuting¹, SHI Lianjie^{2,3}, YANG Ju¹, DAI Juhua⁴, LI Jiangtao¹

(1. Department of Rheumatology and Immunology, The First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of serum vitamin D receptor (VDR) in rheumatoid arthritis (RA) with different characteristics, and analyze its association with disease activity. **Methods** 120 RA patients from September 2021 to September 2022 in department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital and 30 health controls were enrolled. The expression of VDR were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the correlation between the expression of VDR and clinical characteristics and laboratory tests in RA

基金项目:北京大学国际医院内科研基金立项课题(YN2020ZD01);宜宾市科学技术局科技计划自筹经费项目(2021SF007)

通信作者:李江涛, E-mail: hxyyljt@163.com

引用本文:周雨亭,石连杰,杨菊,等.维生素 D 受体在类风湿关节炎患者血清中的表达及临床相关性[J].西部医学,2025,37(3):440-446. DOI:

10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.024

patients was explored. **Results** The serum levels of VDR in RA patients was significantly higher than that in the control group; The levels of VDR in seropositive RA patients was significantly higher than that in the control group. The levels of VDR in RF-positive and anti-CCP positive RA patients was significantly higher than that in the control group, no difference between RF-negative and anti-CCP antibody positive group, or RF-negative and anti-CCP antibody negative group and control group. The levels of VDR in both increased ESR and CRP group, increased ESR and normal CRP group, normal ESR and increased CRP group and both normal ESR and CRP group RA patients were significantly higher than that in control group; The levels of VDR in high and moderate activity were significantly higher than that in control group. However, no difference was found in low disease activity, stable disease activity compared with control group. There were no differences between male and female RA patients, between eRA and RA patients, between seronegative and seropositive RA patients in serum level of VDR; The levels of VDR in RA overlap with systemic lupus erythematosus (SLE) were higher than those without SLE. In addition, the serum VDR levels in RA patients with and without complications including Sjogren's syndrome (SS), Osteoarthritis (OA), interstitial pneumonia disease (ILD), thyroid gland diseases (TGD), Osteoporosis(OP), hypertension and Diabetes mellitus (DM) showed no differences. The level of serum VDR were significantly positively correlated with erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), rheumatoid factor(RF), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG), and DAS28-CRP, and negatively correlated with Complement 4 (C4) in RA patients. **Conclusion** Serum VDR is elevated in RA patients and correlated with disease activity.

【Key words】 Vitamin D receptor; Rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor; Anti-cyclic citrullinated peptide

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以持续性的滑膜炎和全身炎症反应为特点的一种慢性、侵蚀性炎症性疾病,可导致患者活动受限、躯体残疾、生活质量严重下降及期望寿命减低^[1]。流行病学调查显示,RA 全球患病率为 0.5%~1%^[2],中国大陆地区患病率为 0.42%,男女发病比例约为 1:4,全国 RA 患病人数约为 500 万以上^[3]。早期诊断、尽早治疗是减轻 RA 对患者生活质量及生存寿命影响的关键。然而 RA 病因及发病机制尚不明确,目前研究认为 T 淋巴细胞在 RA 的发生发展中起着重要作用。维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)是亲核蛋白,通过与维生素 D 的活性形式 1,25-二羟维生素 D₃[1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃]结合而被激活,被激活的 VDR 可调节机体炎症反应及免疫应答^[4]。近年来,国内外均有研究发现 RA 患者的外周血维生素 D 及其受体呈现高表达^[5],但均未进一步探索 RA 患者血清 VDR 水平升高的临床价值。基于此,本研究应用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测 RA 患者及健康人群血清 VDR 的表达水平,并探讨其在不同临床特征的 RA 患者中的表达及临床相关性,为临床诊断及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取北京大学国际医院风湿免疫科 2021 年 4 月—2022 年 4 月收治的 RA 患者 120 例为观察组[包括 39 例发病<24 个月的早期 RA (Early RA, ERA)患者]。纳入标准:①所有患者均符合 2010 年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿联盟

(EULAR)RA 分类标准^[6]。②临床资料完整。排除标准:①合并恶性肿瘤者。②合并肺结核、肝炎活动期的患者。③合并急性细菌或病毒感染者。另选取同期体检科性别与观察组匹配的健康体检人群 30 例为对照组。本研究所有患者及健康体检人群均已签署知情同意书,已通过北京大学国际医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 ELISA 法检测血清水平 收集所有研究对象血清样本并保存在-70℃下直到分析。采用人 VDR ELISA 检测血清水平(SEA475Hu, USCN, Life Science Inc., Wuhan, Hubei)。操作严格按照制造商的说明进行。酶标仪购自美国 PerkinElmer。浓度以单位每毫升表示,参考 ELISA 试剂盒提供的标准曲线。

1.2.2 RA 患者临床病例资料收集 ①一般资料:年龄、性别、病程、合并症[间质性肺疾病(Interstitial pneumonia disease, ILD)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)、系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)、甲状腺疾病(thyroid gland diseases, TGD)、骨质疏松(Osteoporosis, OP)、骨关节炎(Osteoarthritis, OA)、糖尿病(Diabetes mellitus, DM)、高血压]、压痛关节炎数(Tender joint count, TJC)、肿胀关节数(Swollen joint count, SJC)等。②采血时的实验室指标:血常规、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(Rheumatoid factor, RF)、抗瓜氨酸肽抗体(Anti-cyclic citrullinated peptide, 抗 CCP)、免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M

(Immunoglobulin M, IgM)、补体 3 (Complement 3, C3)和补体 4 (Complement 4, C4)等。③通过基于 CRP 的 28 个关节疾病活动度评分(Disease Activity Score for 28 joints based on the C-reactive protein level, DAS28-CRP)评估 RA 疾病活动度, DAS28 > 5.1 为高度活动期, 5.1 ≥ DAS28 > 3.2 为中度活动期, 3.2 ≥ DAS28 > 2.6 为低度活动期, DAS28 ≤ 2.6 为缓解期^[7]。④RF 及抗 CCP 抗体均为阴性患者被称为血清阴性 RA, RF 及抗 CCP 抗体均为阳性患者被称为血清阳性 RA^[8]。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 进行统计学分析,所有资料采用 Shapiro-Wilk 进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,差异性比较采用独立样本 *t* 检验,多重比较采用 Bonferroni 法;不符合正态分布的计量资料采用 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示,差异性比较采用 Wilcoxon Mann-Whitney 秩和检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料采用例数和百分比(%)表示,差异性比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。采用 Graphpad Prism 8 制作图形。

2 结果

2.1 RA 患者一般资料 120 例 RA 患者基本信息、临床特征及实验室指标见表 1。

2.2 血清 VDR 表达情况 观察组血清 VDR 的水平显著高于对照组[(1.311 ± 1.611) ng/mL vs (0.097 ± 0.354) ng/mL; *t* = 7.560, *P* < 0.001]。

2.3 RA 患者血清 VDR 水平与临床及实验室指标的相关性分析 RA 患者血清 VDR 水平与 ESR、CRP、RF、IgA、IgM、IgG、DAS28-CRP 呈正相关(均 *P* < 0.05),与 C4 呈负相关(*P* < 0.05);与年龄、性别、病程、身高、体重、BMI、晨僵时间、TJC、SJC、抗 CCP、C3、PLT 无相关性(均 *P* > 0.05),见表 2。

2.4 不同临床及实验室特征 RA 患者血清 VDR 水平比较

2.4.1 不同性别和病程 RA 患者血清 VDR 水平比较 女性与男性 RA 患者血清 VDR 水平无统计学差异[(1.228 ± 1.1592) ng/mL vs (1.626 ± 1.674) ng/mL; *t* = -1.012; *P* = 0.273]; eRA 与 RA 患者血清 VDR 水平无统计学差异[(1.241 ± 1.504) ng/mL vs (1.344 ± 1.668) ng/mL; *t* = 0.329, *P* = 0.743]。

2.4.2 RA 患者与对照组血清 VDR 比较 血清阳性与血清阴性 RA 患者血清 VDR 水平无统计学差异[(1.354 ± 1.633) ng/mL vs (0.829 ± 1.320) ng/mL; *t* = 0.987, *P* = 0.325],但血清阳性 RA 患者血清 VDR

表 1 RA 患者一般资料 [*n*(×10⁻²), ($\bar{x} \pm s$), *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]

Table 1 Demographic characteristics of RA patients

项目	数值
性别	
(男/女)	25(20.83)/95(79.17)
年龄(岁)	58.29 ± 14.17
病程(月)	97.88 ± 115.96
身高(cm)	159.99 ± 20.09
体重(Kg)	61.07 ± 12.37
BMI(kg/m ²)	23.18 ± 4.27
晨僵时间(h)	0.95 ± 1.25
TJC(<i>n</i>)	7.66 ± 8.29
SJC(<i>n</i>)	5.31 ± 5.81
DAS28-CRP(分)	4.66 ± 1.89
疾病活动度	
(HDA/MDA/LDA/Stable)	56(46.7)/35(29.2)/7(5.8)/22(18.3)
血清学	
(阳性/阴性)	110(91.67)/10(8.33)
合并症	
ILD	16(13.3)
SS	16(13.3)
SLE	6(5.0)
TGD	33(27.5)
OP	45(37.5)
OA	34(28.3)
DM	17(14.2)
高血压	23(19.2)
ESR(mm/h)	41.49(13.00, 70.05)
CRP(mg/L)	27.81(2.56, 41.92)
RF(IU/mL)	233.09(27.93, 300.25)
抗 CCP 抗体(U/mL)	283.89(91.74, 444.73)
IgA(g/L)	3.22(2.05, 3.91)
IgM(g/L)	1.36(0.93, 1.59)
IgG(g/L)	14.31(11.34, 16.55)
C3(g/L)	1.24 ± 0.32
C4(g/L)	0.21(0.17, 0.26)
PLT(×10 ⁹ /L)	272.20(199.5, 327.5)
VDR(ng/mL)	1.311 ± 1.611

注:HDA. 高疾病活动度;MDA. 中等疾病活动度;LDA. 低疾病活动度;Stable. 缓解期。

表 2 RA 患者血清 VDR 水平与临床及实验室指标的相关性分析

Table 2 Correlation between serum VDR levels and RA patient clinical/immunological features

指标	血清 VDR	
	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.021	0.816
性别	-0.104	0.257
病程	-0.114	0.217
身高	0.077	0.509
体重	-0.141	0.225
BMI	-0.204	0.077
晨僵时间	0.138	0.311
TJC	0.128	0.202
SJC	0.178	0.075
ESR	0.231	0.014
CRP	0.200	0.030
RF	0.445	<0.001
抗 CCP	-0.100	0.916
IgA	0.223	0.027
IgM	0.287	0.004
IgG	0.284	0.005
C3	-0.075	0.463
C4	-0.275	0.006
PLT	0.025	0.788
DAS28-CRP	0.204	0.026

显著高于对照组[(1.354±1.633) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL; $t=7.464, P<0.001$],血清阴性 RA 患者与对照组血清 VDR 水平无统计学差异[(0.829±1.320) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL; $t=1.734, P=0.115$](图 1A)。进一步根据血清 RF 和抗 CCP 抗体是否阳性分为以下 4 组:RF 和抗 CCP 抗体均阳性组[(1.464±1.675) ng/mL],RF 阴性但抗 CCP 抗

体阳性组[(0.248±0.494) ng/mL],RF 和抗 CCP 抗体均阴性组[(0.829±1.320) ng/mL],RF 阳性但抗 CCP 抗体阴性组只有一例患者故未纳入进一步分析。结果表明,RF 和抗 CCP 抗体均阳性组血清 VDR 显著高于对照组[(1.464±1.675) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL; $P<0.001$],其余各组血清 VDR 水平与对照组无统计学差异(均 $P>0.05$),见图 1B。

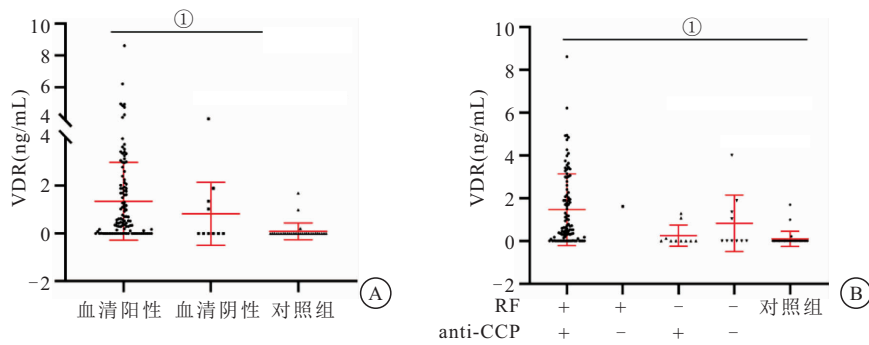


图 1 RA 患者与对照组血清 VDR 水平

Figure 1 Serum VDR levels in RA patients and control group

注:A.血清阴性与血清阳性患者与对照组血清 VDR 水平比较;B.不同抗体 RA 患者与对照组血清 VDR 水平比较。两组比较,① $P<0.001$ 。

2.5 RA 患者血清 VDR 水平与疾病活动相关指标之间的相关性

2.5.1 不同 ESR 及 CRP 水平的患者与对照组血清 VDR 水平比较

根据 CRP 和 ESR 水平将 RA 患者分为 4 组:ESR 和 CRP 均升高组、ESR 升高 CRP 正常组、ESR 正常 CRP 升高组、ESR 和 CRP 均正常组。4 组血清 VDR 水平均显著高于对照组 [(1.508±1.715) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL, $P<0.001$; (0.958±1.389) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL, $P=0.039$; (1.476±1.414) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL, $P=0.048$; (1.075±1.594) ng/mL

vs (0.097±0.354) ng/mL, $P=0.010$],见图 2A。

2.5.2 不同疾病活动度 RA 患者与对照组血清 VDR 水平比较

根据 DAS25-CRP 将 RA 患者分为 4 组:缓解期组、低度活动期组、中度活动期组、高度活动期组。结果表明病情处于高度及中度活动期的 RA 患者血清 VDR 水平均显著高于对照组 [(1.486±1.662) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL, $P<0.001$; (1.335±1.610) ng/mL vs (0.097±0.354) ng/mL, $P=0.008$],病情处于低度活动期 [(1.060±1.725) ng/mL] 及缓解期 [(0.904±1.461) ng/mL] 的 RA 患者血清 VDR 水平与对照组无差异(均 $P>0.05$),见图 2B。

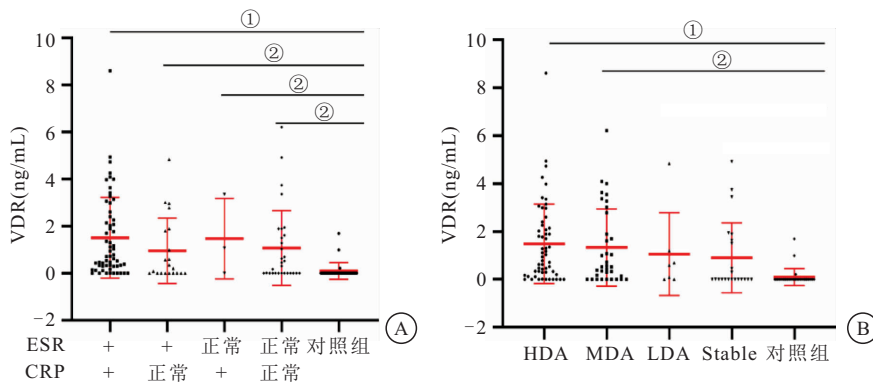


图 2 RA 患者与对照组血清 VDR 水平

Figure 2 The levels of VDR in RA patients and control group

注:A.不同 ESR 及 CRP 水平的患者与对照组血清 VDR 水平比较;B.不同疾病活动度 RA 患者与对照组血清 VDR 水平比较。两组比较,① $P<0.001$;② $P<0.05$ 。

2.6 不同合并症 RA 患者血清 VDR 水平的差异

合并 SLE 的 RA 患者血清 VDR 高于未合并 SLE 的

RA 患者 ($P<0.05$);合并与未合并 SS、OA、ILD、TGD、OP、高血压、DM 的 RA 患者血清 VDR 水平无

统计学差异($P>0.05$),见表 3。

表 3 不同合并症 RA 患者血清 VDR 水平的差异[M(P_{25} , P_{75}), ng/mL]

Table 4 Serum VDR levels in patients with different complications of RA

变量	分组	VDR	Z	P
SLE	有	3.567(2.303,4.243)	-2.605	0.009
	无	0.531(0,1.898)		
SS	有	1.818(0.044,3.581)	-1.433	0.152
	无	0.531(0,1.896)		
OA	有	0.396(0,1.768)	-0.931	0.352
	无	0.708(0,2.173)		
ILD	有	0.628(0.022,3.581)	-0.654	0.513
	无	0.583(0,1.898)		
TGD	有	0.345(0,1.801)	-1.183	0.237
	无	0.720(0.005,2.141)		
OP	有	0.437(0,2.433)	-0.593	0.553
	无	0.697(0.005,1.947)		
DM	有	0.292(0,0.976)	-1.552	0.121
	无	0.697(0,2.077)		
高血压	有	0.306(0,1.7)	-1.533	0.125
	无	0.626(0.051,2.109)		

3 讨论

RA 是与遗传、环境等因素相关的自身免疫性疾病,其具体发病机制尚未明确。VDR 是 $1, 25-(OH)_2D_3$ 的唯一受体,主要存在于皮肤、肾脏、骨骼、胃肠道等靶器官,也表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等免疫细胞,并在炎症等刺激条件下可进一步增加 VDR 表达^[4,9]。目前国内关于 VDR 基因多态性与临床疾病的相关性研究越来越多,已有研究证实 VDR 基因多态性与某些恶性肿瘤及自身免疫性疾病如 RA、SLE、乳腺癌、糖尿病等密切相关^[10]。同时 Harrison 等^[11]研究发现 RA 患者 T 淋巴细胞、巨噬细胞、软骨细胞和滑膜细胞中均存在 VDR,维生素 D 与 VDR 结合通过调控 T 细胞分化、增殖,参与 RA 患者免疫调节。以上研究均表明 VDR 可能与 RA 的发病机制密切相关,但目前鲜有 VDR 在 RA 患者中的表达水平及其与临床特征关系的研究报道。

本研究将血清 VDR 水平与 RA 患者的临床特征及活动度联系起来,比较了 RA 患者与健康对照组血清中 VDR 的表达水平,结果显示 RA 患者血清中 VDR 水平显著高于健康对照组,提示血清 VDR 水平可能与 RA 具有相关性。目前研究认为 VDR 在 RA 患者血清中升高与免疫耐受相关,维生素 D 与 T 淋巴细胞表达的 VDR 受体结合,抑制 T 细胞的激活和增殖,调节 T 淋巴细胞分化^[12],增加免疫耐受,降低促炎性细胞因子水平。Sakalyte 等^[13]研究发现 TNF- α 激活靶细胞 NF- κ B 信号通路和 JNK 信号通路介导和加剧 RA 炎症反应,同时发现给予 TNF- α 刺激后可上调

VDR 表达。Gomez-Vaquero 等^[14]发现 VDR 可通过抑制淋巴细胞增殖、抗体产生及终止细胞周期等作用机制来参与机体的细胞免疫应答过程,从而有效预防和减轻 RA 的发生或临床症状。然而,目前对于 RA 患者血清中 VDR 表达水平说法不一,黄土艺^[5]对广东地区 RA 患者与健康对照研究发现,RA 患者外周血 VDR mRNA 表达水平明显高于健康对照组患者,且随着疾病活动度增加,外周血 VDR mRNA 表达水平增高。而 Cavalcanti 等^[15]对巴西多地区 RA 患者与健康对照者的全血及外周血单核细胞的测定发现,RA 患者外周血中 VDR 表达量均下调;同时发现 RA 患者外周血 VDR 的表达与病情活动度存在相关性,高度活动期 RA 患者全血与单核细胞与中 VDR mRNA 的表达量均较缓解期下调。吕成银等^[16]研究发现 RA 患者外周血 VDR mRNA 表达水平明显低于健康对照组。但上述研究均为基因转录水平,一方面转录后调控和翻译及翻译后调控都对于最后蛋白的表达量起作用,另一方面 VDR mRNA 的降解、蛋白的降解、修饰折叠等因素都可能导致 VDR mRNA 丰度与蛋白表达水平不一致。

本研究显示 RA 患者血清 VDR 水平与 ESR、CRP、DAS28-CRP 呈正相关。这提示 VDR 可能参与了 RA 的发生发展,与 RA 疾病活动和机体炎症状态具有关联性,可作为评估 RA 病情活动程度的血清标志物。既往研究表明 VDR 参与调节 TNF 介导的关节炎^[17],而 RA 的主要标志之一正是过度产生的 TNF- α 导致关节炎。Zwerina 等^[18]发现 VDR 在 RA 小鼠模型的炎症的控制上具有重要作用,RA 炎症越明显,VDR 表达越多以控制炎症,而 VDR 信号系统缺失可诱发促炎性单核细胞的浸润,加剧炎症反应、软骨损伤和骨侵蚀。此外,本研究还显示 RA 患者血清 VDR 水平与 RF、IgA、IgM、IgG 呈正相关,提示血清 VDR 水平与 RA 体液免疫疾病活动度相关,其机制可能为 T 细胞激活淋巴细胞及产生大量促炎细胞因子,机体为防止过度免疫反应损伤机体,通过调控 VDR 高表达以调控免疫稳态。

大量研究表明,RA 患者血清中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞显著高于普通人群,B 淋巴细胞可分泌 RF、抗 CCP 抗体等自身抗体作用于机体内的巨噬细胞,继而释放促炎因子造成免疫损害^[19-20]。本研究显示血清阳性 RA 患者血清 VDR 显著高于对照组,进一步以 RF 和抗 CCP 抗体进行双因素分组结果表明,RF 和抗 CCP 抗体均阳性组血清 VDR 显著高于对照组,其余各组血清 VDR 水平与对照组无差异,进一步支持 VDR 水平与 RA 体液免疫产生抗体

相关。

由于在 RA 活动期,CRP、ESR 显著升高,ESR 和 CRP 也被作为最常用的反应 RA 疾病活动度的实验室指标。本研究中相关分析可见 VDR 与 CRP 和 ESR 具有相关性,而本研究对 ESR、CRP 进行双因素分析发现各组 RA 患者血清 VDR 水平均显著高于对照组,且 CRP 升高组 RA 患者血清 VDR 水平升高更加明显,其原因可能为 ESR 不仅受肾功、进食、免疫球蛋白水平等因素影响,而且对理化环境过于敏感,导致对 RA 疾病活动性评价劣于 CRP,CRP 升高组更能反应 RA 疾病活动性 VDR 水平升高更加明显^[21]。为进一步分析血清 VDR 水平与疾病活动情况间的关系,本研究按疾病活动度基表 DAS28-CRP 进行分组发现病情处于中度及高度活动期的 RA 患者血清 VDR 水平均显著高于对照组,且呈逐渐升高趋势;而疾病处于缓解期及低度活动期的 RA 患者血清 VDR 水平与对照组无差异,这与相关性分析中血清 VDR 水平与疾病活动度指标 DAS28-CRP 呈正相关基本一致,也与黄土艺^[5]研究一致,随着 RA 患者疾病活动度增高,外周血 VDR mRNA 表达水平增高。提示 VDR 水平与疾病活动度相关,可能成为评估 RA 病情控制情况的血清学指标。

RA 是一种弥漫性结缔组织病。除了关节表现,还可以出现关节外表现。本研究发现,合并 SLE 的 RA 患者血清 VDR 水平显著升高,这与既往研究一致。Meza-Meza 等^[22]研究表明 SLE 患者 VDR 的表达量高于健康对照组,且活动期 VDR 的表达高于缓解期。 $1,25-(OH)_2D_3$ 与 VDR 结合可能抑制 $CD4^+$ T 细胞的活化,减轻 SLE 的免疫应答;同时 $1,25-(OH)_2D_3$ 和 VDR 调节多种凋亡因子或介质的表达降低 SLE 的免疫刺激作用^[23]。此外既往研究表明维生素 D 与 VDR 结合后在获得免疫和肺固有免疫功能中均具有重要意义,且维生素 D 水平降低导致金属蛋白酶调节失衡,导致肺纤维化^[24],VD/VDR 反应减弱导致调节性 T 淋巴细胞受损及减少 $CD8^+$ T 细胞损害自我耐受,从而导致 SS 发病^[25],骨髓干细胞上的 VDR 促进骨髓基质细胞分化为破骨细胞,参与免疫调节作用^[26],VDR 抑制 IL-17 来缓和适应性免疫反应并减少 T1DM 发病风险,与 $1,25-(OH)_2D_3$ 结合参与血压调节、参与甲状腺疾病的发病^[27-28],但本研究均未发现合并与未合并 ILD、SS、OA、ILD、TGD、OP、DM、高血压的 RA 患者血清 VDR 水平差异,考虑血清中 VDR 水平与上述疾病发病并无相关性。

综上所述,本研究初步表明,VDR 在 RA 患者血清中表达明显增高,可能参与了 RA 的发生发展,且与

RA 炎性活动及免疫活动呈正相关,有助于更加深入理解 RA 的发病机制;同时由于 RA 患者机体自我免疫调控可能通过调节 VDR 受体高表达以调控免疫稳态,所以 RA 患者补充 VitD 可与 VDR 结合发挥作用,进一步提高机体调控免疫能力维持免疫稳态,有助于 RA 疾病的改善和缓解,也可能为 RA 的治疗靶点提供新的方向。本研究仍有许多不足,包括样本量较少,不同亚组间 RA 患者的活动性和自身抗体基线未能进一步分层,且大多为体外实验,关于 VDR 在 RA 患者中的表达情况仍需大样本、多中心临床研究来验证;其次 VDR 水平与 RA 之间的因果关系仍不清楚,有待更加深入的分子机制研究,以尽可能阐明 RA 患者血清 VDR 升高的机制。

4 结论

VDR 在 RA 患者血清中表达明显升高,且与 RA 疾病活动相关,可作为 RA 活动的血清标记物。

【参考文献】

- [1] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [2] FINCKH A, GILBERT B, HODKINSON B, *et al.* Global epidemiology of rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2022,18(10): 591-602.
- [3] 董荣生. 生物制剂治疗类风湿关节炎合理用药中国专家共识 [J]. 中国新药杂志, 2022,31(21): 2174-2184.
- [4] CARLBERG C, RACZYK M, ZAWROTNA N. Vitamin D: A master example of nutrigenomics [J]. Redox Biol, 2023, 62: 102695.
- [5] 黄土艺. 初诊类风湿关节炎患者外周血维生素 D 及其受体 mRNA 的水平和诊断意义 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(20).
- [6] 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.
- [7] BAKER J F, ENGLAND B R, GEORGE M, *et al.* Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2021,80(5): 566-572.
- [8] 胡钰镔,陈德丽,施月娟,等. 外周血单个核细胞 miR-146a 和微管相关蛋白 1 轻链 3 及红细胞沉降率与类风湿关节炎疾病活动的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(1): 68-71.
- [9] ADAMS J S, RAFISON B, WITZEL S, *et al.* Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014,144 Pt A: 22-27.
- [10] 罗雄燕,陈龙,袁国华. 维生素 D 受体基因多态性与系统性红斑狼疮研究进展 [J]. 实用医院临床杂志,2011,8(2):48-51.
- [11] HARRISON S R, LI D, JEFFERY L E, *et al.* Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis [J]. Calcif Tissue Int, 2020,106(1): 58-75.

- [12] 赵明远, 武希润. 维生素 D 介导的免疫调节在肝纤维化中的作用机制[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 837-840.
- [13] SAKALYTE R, DENKOVSKIJ J, BERNOTIENE E, *et al.* The Expression of Inflammasomes NLRP1 and NLRP3, Toll-Like Receptors, and Vitamin D Receptor in Synovial Fibroblasts From Patients With Different Types of Knee Arthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767512.
- [14] GOMEZ-VAQUERO C, FITER J, ENJUANES A, *et al.* Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(9): 1823-1826.
- [15] CAVALCANTI C A, SILVA J A, PITA W B, *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and expression profile in rheumatoid arthritis Brazilian patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(1): 41-51.
- [16] 吕成银, 张缪佳, 谈文峰. 类风湿关节炎患者外周血维生素 D 及其受体的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2016, 42(11): 1231-1234.
- [17] JEFFERY L E, RAZA K, HEWISON M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(4): 201-210.
- [18] ZWERINA K, BAUM W, AXMANN R, *et al.* Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 1122-1129.
- [19] PALA O, DIAZ A, BLOMBERG B B, *et al.* B Lymphocytes in Rheumatoid Arthritis and the Effects of Anti-TNF- α Agents on B Lymphocytes: A Review of the Literature[J]. *Clinical Therapeutics*, 2018: 1034-1045.
- [20] DAVIS J R, CROWSON C S, KNUTSON K L, *et al.* Longitudinal relationships between rheumatoid factor and cytokine expression by immunostimulated peripheral blood lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis: New insights into B-cell activation[J]. *Clin Immunol*, 2020, 211: 108342.
- [21] 叶彩霞, 翟承荟. 风湿炎症指标检测在类风湿关节炎临床辅助诊断中的效能分析[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14(4): 416-419.
- [22] MEZA-MEZA M R, VIZMANOS B, RIVERA-ESCOTO M, *et al.* Vitamin D Receptor (VDR) Genetic Variants: Relationship of FokI Genotypes with VDR Expression and Clinical Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11).
- [23] HE X J, DING Y, XIANG W, *et al.* Roles of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ and Vitamin D Receptor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus by Regulating the Activation of CD4 $^+$ T Cells and the PKCdelta/ERK Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3-4): 743-756.
- [24] RAMIREZ A M, WONGTRAKOOL C, WELCH T, *et al.* Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor β 1 in lung fibroblasts and epithelial cells[J]. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2010, 118(3): 142-150.
- [25] BALDINI C, DELLE SEDIE A, LUCIANO N, *et al.* Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes?[J]. *Rheumatology International*, 2014, 34(8): 1159-1164.
- [26] GOLTZMAN D. Vitamin D action: Lessons learned from genetic mouse models[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1192: 145-152.
- [27] ZHAO R, ZHANG W, MA C, *et al.* Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 574967.
- [28] 刘晴晴, 李岫森, 邓秉权, 等. 维生素 D 受体: 新发现和临床转化新视角[J]. 中国血液净化, 2021, 20(2): 107-110.
- (收稿日期: 2023-07-18; 修回日期: 2024-11-25; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 439 页)

- [23] 王艳艳, 吴丽娟. 高原低氧环境对驻训人员外周血血细胞的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(19): 2817-2818.
- [24] 李培兵, 聂鸿靖, 刘卫, 等. 减压低氧暴露建立高原红细胞增多症大鼠模型的研究[C]. 中华医学会第七次全国高原医学学术会议暨中国病理生理学学会第九次全国缺氧和呼吸病理生理学学术会议论文集. 2014: 73-74.
- [25] 邓勇, 马晓峰, 王红, 等. 世居高原人群红细胞生理指标变化与冠心病的相关性研究[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(1): 28-32.
- [26] GREENBERG G, ASSALI A, VAKNIN-ASSA H, *et al.* Hematocrit level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(4): 435-440.
- (收稿日期: 2023-10-24; 修回日期: 2024-12-26; 编辑: 刘灵敏)