

# 粪乳铁蛋白、维生素D水平与克罗恩病患者骨质疏松的相关性

郑鑫辉<sup>1</sup>, 崔慧丽<sup>2</sup>, 杨铁毅<sup>3</sup>, 邵进<sup>3</sup>, 孔德策<sup>3</sup>

(1.宁夏医科大学研究生院, 宁夏 银川 750004;

2.郑州大学第一附属医院神经内科, 河南 郑州 450000;

3.上海市浦东新区公利医院骨科, 上海 200135)

**摘要:**目的 评估肠道炎症的严重程度与克罗恩病(CD)患者骨密度(BMD)之间的关系以及维生素D对克罗恩病患者骨密度的影响。方法 选取2020年1月~10月在我院就诊的46例克罗恩病患者作为病例组, 另外选取同期20例健康体检者作为健康对照组, 利用经典CDAI评分标准评估克罗恩病患者的病情严重程度, Lunar Prodigy双能X射线骨密度仪及酶联免疫法评估并比较两组的骨密度、粪乳铁蛋白及维生素D水平, 分析克罗恩病患者粪乳铁蛋白水平与CDAI指数, 骨密度与粪乳铁蛋白、维生素D水平的相关性。结果 病例组粪乳铁蛋白水平高于健康对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 病例组骨密度、维生素D水平低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 克罗恩病患者骨密度与粪乳铁蛋白、维生素D水平无相关性。结论 粪乳铁蛋白含量可以作为反映肠道炎症严重程度, 克罗恩病患者易出现骨密度下降, 其机制可能与维生素D吸收不良有关。

**关键词:** 克罗恩病; 粪乳铁蛋白; 骨密度; 维生素D

中图分类号: R574

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.032

文章编号: 1006-1959(2021)05-0114-04

## Correlation Between Fecal Lactoferrin, Vitamin D Levels and Osteoporosis in Crohn's Disease

ZHENG Xin-hui<sup>1</sup>, CUI Hui-li<sup>2</sup>, YANG Tie-yi<sup>3</sup>, SHAO Jin<sup>3</sup>, KONG De-ce<sup>3</sup>

(1. Graduate School, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China;

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China;

3. Department of Orthopedics, Gongli Hospital, Pudong New Area, Shanghai 200135, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the relationship between the severity of intestinal inflammation and the patient's bone density (BMD) and the effect of vitamin D on the bone density of patients with Crohn's disease (CD). Methods A total of 46 patients with Crohn's disease who were treated in our hospital from January to October 2020 were selected as the case group, and 20 healthy subjects were selected as the healthy control group during the same period. The classic CDAI scoring standard was used to assess the severity of Crohn's disease. The Lunar Prodigy dual-energy X-ray bone densitometer and enzyme-linked immunoassay were used to assess and compare the bone density, fecal lactoferrin and vitamin D levels of the two groups. Analyze the correlation between fecal lactoferrin level and CDAI index, bone density and fecal lactoferrin and vitamin D levels in patients with Crohn's disease. Results The lactoferrin level in the case group was higher than that in the healthy control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); The bone density and vitamin D levels of the case group were lower than those of the healthy control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); There was no correlation between bone density and the level of fecal lactoferrin and vitamin D. Conclusion The content of fecal lactoferrin can be used as a reflection of the severity of intestinal inflammation. Patients with Crohn's disease are prone to decrease in bone density, and the mechanism may be related to malabsorption of vitamin D.

**Key words:** Crohn's Disease; Fecal lactoferrin; Bone mineral density; Vitamin D

骨质疏松症(osteoporosis)是以骨量低和骨组织的微结构退化为特征, 导致脆性骨折和骨折易感性增加的全身性骨骼疾病。影响骨质疏松的因素有很多, 其中炎性肠病(IBD)是主要的因素之一。IBD常伴有慢性炎症, 吸收不良, 体重减轻和药物副作用, 这些都是降低骨密度(BMD)的重要危险因素。据报道, IBD患者的骨质疏松症患病率为11%~62%<sup>[1]</sup>。IBD是一种慢性反复发作, 非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。据以

往研究表明, 克罗恩病导致骨密度下降比溃疡性结肠炎的发生率更高<sup>[2]</sup>。粪乳铁蛋白与克罗恩病的严重程度指数有显著相关性<sup>[3,4]</sup>, 能够反映克罗恩病的严重程度分级。另一方面, 肠道炎症伴有维生素D、钙等吸收不良是导致患者并发骨质疏松的重要因素<sup>[5]</sup>。维生素D在促进肠道钙、磷等吸收和骨骼发育方面起到重要作用。肠道炎症与患者的BMD相关性及其维生素D对克罗恩病患者的BMD的影响均值得进一步探讨。本文拟研究粪钙卫蛋白和维生素D与克罗恩病患者骨密度之间的潜在关系, 进一步了解影响骨质疏松的危险因素, 为预防和早期治疗骨质疏松提供新的研究思路。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月~10月在上海市浦

基金项目: 上海市浦东新区临床特色学科项目(编号: PWYts2018-03)

作者简介: 郑鑫辉(1991.7-), 男, 河南许昌人, 硕士研究生, 主要从事骨质疏松相关机制的研究

通讯作者: 杨铁毅(1964.5-), 男, 上海人, 本科, 硕士生导师, 主任医师, 主要从事骨质疏松发病机制研究

东新区公利医院诊断为克罗恩病的 46 例患者作为病例组,其中男性 22 例,女性 24 例,年龄 60~87 岁,平均年龄( $70.87 \pm 7.67$ )岁。另选取体检健康人员 20 例作为健康对照组,其中男性 10 例,女性 10 例,年龄 60~85 岁,平均年龄( $71.15 \pm 7.62$ )岁。

## 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》;②符合《中国人骨质疏松建议诊断专家共识》中相关诊断标准,确诊为骨质疏松症;③年龄均在 60 岁以上。

1.2.2 排除标准 ①除克罗恩病之外患有其他炎症类型肠道疾病;②伴有内分泌或自身免疫性相关疾病;③已经服用治疗骨质疏松症的相关药物;④肠道手术史患者。

## 1.3 方法

1.3.1 CDAI 评分 使用经典 CDAI 评分标准对克罗恩病患者进行评分,指导患者填写 CDAI 评分表,根据过去 1 周内全身健康状况进行自我评分,包括排便次数、腹痛程度和有无关节痛等。 $<150$  分为克罗恩病缓解期, $150 \sim 450$  分为克罗恩病活动期, $>450$  分为克罗恩病极严重期。

1.3.2 骨密度测定 采用 Lunar Prodigy 双能 X 射线骨密度仪(美国 GE 公司),测量腰椎  $L_2 \sim L_4$  密度的平均值。根据骨密度结果(T 值)进行判定: $T > -1.0$  s 为正常; $-2.5$  s  $< T < -1.0$  s 为骨量减少; $T < -2.5$  s 为骨质疏松。

1.3.3 粪乳铁蛋白检测 采集粪便样品,用粪乳铁蛋白检测试剂盒(EuroProxima,荷兰)通过酶联免疫法

(ELISA)检测粪便乳铁蛋白浓度,分析粪乳铁蛋白浓度在疾病评估中的作用及其与骨质疏松严重程度的关系。

1.3.4 血浆 25 羟维生素  $D_3$  检测 采集血液样品,使用 ELISA(R&D 美国)进行检测,操作步骤遵循产品说明。比较病例组维生素 D 指标和健康对照组间的差异,分析病例组患者骨密度和维生素 D 的关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;使用 Spearman 相关分析对两连续变量进行相关性分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病例组与健康对照组一般资料、粪乳铁蛋白水平比较 病例组与健康对照组年龄、性别分布比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );不同严重程度克罗恩病患者的粪乳铁蛋白含量水平均高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );亚组分析显示,不同严重程度克罗恩病患者的粪乳铁蛋白含量水平比较, ( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 病例组与健康对照组骨密度、粪铁蛋白和维生素 D 水平 病例组骨密度、维生素 D 水平低于健康对照组,粪乳铁蛋白水平高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 克罗恩病患者骨密度和粪乳铁蛋白、血浆维生素 D 水平的相关性 以骨密度作为依赖变量,分析与粪乳铁蛋白、血浆维生素 D 水平的相关性,结果显示,克罗恩病患者粪乳铁蛋白、血浆维生素 D 水平与骨密度均不存在相关性,见表 3。

表 1 病例组与健康对照组一般资料、粪乳铁蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	病例组			健康对照组 ( $n=20$ )
	缓解期( $n=11$ )	活动期( $n=25$ )	极严重期( $n=10$ )	
性别(男/女)	4/7	14/11	4/6	10/10
年龄(岁)	$74.45 \pm 8.87$	$69.64 \pm 7.30$	$70.00 \pm 6.65$	$71.15 \pm 7.62$
粪乳铁蛋白(mg/kg)	$69.68 \pm 15.87$	$79.00 \pm 28.65$	$81.76 \pm 27.64$	$5.71 \pm 1.29$

表 2 病例组与健康对照组骨密度、粪铁蛋白和维生素 D 水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	骨密度(s)	粪乳铁蛋白(mg/kg)	维生素 D( $\mu\text{g/L}$ )
病例组	46	$-1.91 \pm 1.24$	$77.38 \pm 25.83$	$46.00 \pm 16.22$
健康对照组	20	$-0.41 \pm 0.46$	$5.71 \pm 1.29$	$55.10 \pm 17.12$

表 3 克罗恩病患者的骨密度与粪乳铁蛋白、血浆维生素 D 水平的相关性

项目	骨密度	
	$r$	$P$
粪乳铁蛋白	-0.259	0.083
维生素 D	0.267	0.073

## 3 讨论

诸多研究认为,炎症性肠病患者患有骨质疏松的风险增加,且相关的骨折风险也增加。在不同的炎症性肠病中,骨质疏松的严重程度似乎不同。在克罗恩病中,由于疾病活动引起的骨质流失的病理因素是多方面的,包括细胞炎症因子、肠道吸收不良等<sup>[6,7]</sup>。因此

检查肠道是否存在炎症是预防骨质疏松的关键。内窥镜检查是克罗恩病诊断的主要手段,对评估克罗恩病活动性和监测治疗很有价值。但是由于内窥镜价格昂贵,且为侵入性,可能对肠道内膜造成影响,所以检测粪便标志物可能成为方便快捷的方式。粪乳铁蛋白是由活化肠道的中性粒细胞分泌,能抵抗酶的降解,当发生肠道炎症时,中性粒细胞分泌就会增加,故其表达水平能够反映肠道粘膜病变程度<sup>[9]</sup>。据报道,粪乳铁蛋白与克罗恩病的内窥镜检查的严重程度评分有显著相关性,可以用来表征肠道炎症的病变程度<sup>[3,4]</sup>。本研究结果显示,与健康对照组相比,克罗恩病患者的粪乳铁蛋白含量较高,表明粪乳铁蛋白可反映克罗恩病患者存在肠道炎症改变。为了进一步研究肠道炎症与克罗恩病的严重程度是否存在相关性,本研究进行了亚组比较,发现不同分期克罗恩病患者的粪乳铁蛋白含量基本一致,表明粪乳铁蛋白的含量不能用于评估克罗恩病分期。既往研究表明,粪乳铁蛋白的含量与结肠镜判定克罗恩病分级相互联系,可以反映克罗恩病的肠道炎症的严重程度<sup>[9]</sup>。因此造成本结果的原因可能是由于样本量较小。

肠道炎症是诱发骨质疏松的主要因素<sup>[10]</sup>,克罗恩病常伴有骨质疏松症,活动性炎症和营养不良可能是造成这种情况的原因<sup>[11]</sup>,因此肠道炎症指标与骨质疏松可能存在潜在关系。本次结果显示,克罗恩病患者的骨密度水平与健康对照组相比下降,一方面验证了肠道炎症患者患有骨质疏松风险的这一理论,另一方面也说明活动性炎症可以促进骨质疏松的发展。因此,骨质疏松的严重程度可能与粪乳铁蛋白的含量之间相互联系,但本次结果显示骨密度与粪乳铁蛋白之间并无相关性。骨质疏松作为克罗恩病的主要并发症之一,随着病情的发展逐渐加重。但克罗恩病患者有活动期和缓解期等不同阶段,在不同阶段的粪乳铁蛋白指标是不定的,因此不能仅用粪乳铁蛋白水平反映骨密度改变。

众所周知,维生素D是钙稳态的调节剂,它有助于调节成骨细胞的分化、骨骼基质成分的产生,同时还可以促进胃肠道对钙的吸收以及肾脏中钙和磷酸盐的重吸收。既往研究表明,炎症肠病患者常伴有骨密度改变,包括骨量减少、骨质疏松,而炎症肠病人群的骨质改变具有多种原因,包括运动量减少,炎症相关的矿物质吸收不足和维生素D缺乏,遗传因素,免疫信号相互作用,类固醇治疗等<sup>[12]</sup>。本研究与上述理论一致,克罗恩病患者的骨密度和维生素D水平与健康对照组不同,提示肠道炎症的改变导致此类患者维生素D水平下降,可能使钙、磷等营养物质吸收减少,造成骨质疏松。患有克罗恩病的

患者由于需要卧床休息,暴露在日光下的时间有限,黏膜炎症或肠切除导致的维生素D吸收减少,都容易导致维生素D缺乏<sup>[13]</sup>。炎症肠病患者骨质变化发生率很高,尤其是克罗恩病患者,血清维生素D水平降低是其重要的危险因素<sup>[14]</sup>。为了进一步明确维生素D与骨质疏松之间的关系,本研究对两者间的相关性进行分析,结果表明维生素D与骨质疏松之间不存在相关性,说明维生素D对骨质疏松的影响因素可能是有限的。既往多个研究表明骨密度与维生素D之间并无相关性<sup>[15]</sup>,与本研究一致。但由于设计存在局限性,样本量少,观察时间短等原因,该结果可能存在偏差,关于维生素D与BMD之间的相互联系还需进一步研究。

综上所述,粪乳铁蛋白可作为诊断肠道炎症的辅助指标,且克罗恩病患者容易患骨质疏松,肠道炎症造成的维生素D缺乏可能是导致骨质疏松的重要机制。

#### 参考文献:

- [1]Schüle S,Rosell JB,Frey D,et al.Widely differing screening and treatment practice for osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in the Swiss IBD cohort study [J].*Medicine*,2017,96(22):e6788.
- [2]Ewid M,Al Mutiri N,Al Omar K,et al.Updated bone mineral density status in Saudi patients with inflammatory bowel disease [J].*World Journal of Gastroenterology*,2020,26(35):5343-5353.
- [3]Rubio MG,Amo-Mensah K,Gray JM,et al.Fecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease [J].*World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*,2019,10(5):54-63.
- [4]Kraemer A,Bulgakova T,Schukina O,et al.Automated Fecal Biomarker Profiling - a Convenient Procedure to Support Diagnosis for Patients with Inflammatory Bowel Diseases [J].*Clinical Laboratory*,2020,66(7).
- [5]Locantore P,Del Gatto V,Gelli S,et al.The Interplay between Immune System and Microbiota in Osteoporosis [J].*Mediators of Inflammation*,2020(2020):3686749.
- [6]Mena Bares LM,Benitez Cantero JM,Iglesias Flores E,et al.Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhea and Crohn's disease [J].*Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*,2019,111(1):40-45.
- [7]Rivera ED,Coffey JC,Walsh D,et al.The Mesentery, Systemic Inflammation, and Crohn's Disease [J].*Inflammatory Bowel Diseases*,2019,25(2):226-234.
- [8]Hanafy AS,Monir MH,Abdel Malak H,et al.A Simple Non-invasive Score Predicts Disease Activity and Deep Remission in Ulcerative Colitis [J].*Inflammatory Intestinal Diseases*,2018,3(1):16-24.

(下转第123页)

(上接第 116 页)

[9] Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, et al. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity [J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2015, 26 (8): 623-627.

[10] Karnsund S, Lo B, Bendtsen F, et al. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26 (35): 5362-5374.

[11] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2018, 11 (1): 1-10.

[12] Sgambato D, Gimigliano F, Musis C de, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases [J]. *World Journal of Clinical Cas-*

*es*, 2019, 7 (15): 1908-1925.

[13] Kotze LM d S, Costa CT, Cavassani MF, et al. Alert for bone alterations and low serum concentrations of vitamin D in patients with intestinal inflammatory disease [J]. *Revista da Associação Medica Brasileira* (1992), 2017, 63 (1): 13-17.

[14] Cantorna MT, Rogers CJ, Arora J. Aligning the Paradoxical Role of Vitamin D in Gastrointestinal Immunity [J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2019, 30 (7): 459-466.

[15] Nygaard L, Skallerup A, Olesen SS, et al. Osteoporosis in patients with intestinal insufficiency and intestinal failure: Prevalence and clinical risk factors [J]. *Clinical Nutrition*, 2018, 37 (5): 1654-1660.

收稿日期: 2020-11-09; 修回日期: 2020-12-22

编辑/钱洪飞