

强直性脊柱炎患者的骨密度变化

陶庆文 阎小萍 王庭仲 马海波 张卫 秦林林

【摘要】 目的 评价强直性脊柱炎患者的骨密度变化,探讨其骨代谢改变的病因和发病机理。方法 采用前瞻性健康对照研究方法,对 67 例强直性脊柱炎患者以双能 X 线吸收法测定腰椎、股骨颈、股骨粗隆和 Ward 三角区骨密度,同时检测骨钙素、降钙素、血钙及炎症急时相反应指标,与健康对照组进行比较。结果 强直性脊柱炎骨密度与对照组比较:股骨颈、股骨粗隆和 Ward 三角区骨密度显著降低,早期患者的腰椎骨密度显著降低;血清骨钙素水平较对照组显著降低;骨密度指标与炎症急时相反应指标呈负相关。结论 强直性脊柱炎患者的骨密度降低,其原因应是免疫炎症反应、运动受限等多种因素作用的结果。

【关键词】 强直性脊柱炎; 骨质疏松症; 骨密度; 骨钙素

Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis TAO Qingwen, YAN Xiaoping, WANG Tingzhong, et al. Sino-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective To evaluate bone mineral density (BMD) in patients with ankylosing spondylitis (AS), and explore the etiology and pathogenic mechanism of changes in bone metabolism. **Methods** In the prospective controlled study, BMD were determined by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at hip and spine in 67 cases of AS. Meanwhile, bone glycoprotein, human calcitonin, serum calcium and inflammatory indices of acute phase reactants in the patients with AS were examined, and compared with healthy controls. **Results** Patients with AS had significantly reduced BMD in femoral neck, Ward's triangle and trochanter. Compared with controls, patients with early AS had significant reduced BMD of the lumbar spines. The patients had significantly lower mean serum bone glycoprotein than the controls. **Conclusions** BMD is reduced in patients with AS. The reason is multiple including immune inflammatory reaction and limitation of movement.

【Key words】 Ankylosing spondylitis; Osteoporosis; Bone mineral density; Bone Gla protein

为了解强直性脊柱炎病人的骨代谢变化,我们于 2002 年 1 月至 2003 年 1 月以双能 X 线吸收法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) 测量了 67 例病人的骨密度,与健康对照组进行对照研究,同时检测骨钙生化代谢指标。

材料和方法

1. 病例选择:强直性脊柱炎 67 例(以下简称疾病组),来自北京中日友好医院中医风湿病科 2002 年 1 月至 2003 年 1 月的门诊和住院病人,以 DEXA 方法(美国 LUNAR 公司生产的 DPX-L 型骨密度仪,腰椎精确度误差 < 1/1000;股骨颈精确度误差 < 3/1000)测定腰椎、股骨颈、股骨粗隆和 Ward 三角区

骨密度(Bone Mineral Densitometry, BMD),检测血沉、C 反应蛋白、血清碱性磷酸酶、肌酸磷酸激酶、HLA-B27、血钙、血磷、免疫球蛋白 G、A、M、血清降钙素、血清骨钙素、血清补体 C₃、C₄、CH50 等项目,疾病组体征检查:枕墙距、颌柄距、指地距、Schober 试验、脊柱活动度、胸廓活动度等。健康对照组 681 例(以下简称对照组)来自同期同医院健康人骨密度检查者,DEXA 方法测定腰椎、股骨颈、股骨粗隆和 Ward 三角区骨密度;其中 32 例进行了骨钙生化指标检测。

2. 病例纳入标准:所有患者全部符合以下标准:年龄 20~45 岁者;符合西医诊断标准(依据美国风湿病学会 1984 年修订的纽约标准)。病例排除标准:女性已绝经者,或月经出现明显紊乱者;曾使用激素患者;妊娠或哺乳期妇女及精神病患者;酒精依赖者;内分泌疾病患者;合并有重度营养不良、或伴有心、脑、肾、造血系统严重损害者。

3. 骨质疏松症诊断标准:依据《中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组制订的中国人骨质疏松症建议诊断标准》(第二稿),采用骨矿含量诊断标准(以DEXA为手段制定)和峰值骨密度丢失百分率及分级标准。

4. 脊柱功能状态分期标准^[1]:Schober 试验 > 5 cm 者为早期, Schober 试验 ≤ 5 cm 者为晚期。

5. 统计方法:应用 SPSS V10.0 软件进行统计分析。计量资料采用 t 检验、单因素方差分析,构成差异比采用卡方检验等。

结 果

1. 病例一般情况分析:强直性脊柱炎患者 67 例,其中男性 52 例,女性 15 例,男女之比 3.46:1;平均年龄(32.79 ± 7.63)岁;平均起病年龄(23.27 ± 9.87)(12~38)岁;平均病程(8.345 ± 4.42)年;HLA-B27 阳性者 62 例,阳性率 92.57%;骶髂关节相分级,Ⅱ级 9 例(13.43%),Ⅲ级 34 例(50.75%),Ⅳ级 24 例(35.82%)。颌柄距、枕墙距、指地距、胸廓活动度、脊柱活动度(向前)和 Schober's 分别为(3.2 ± 2.98) cm、(5.56 ± 5.4) cm、(25.68 ± 15.7) cm、(3.12 ± 1.73) cm、(32.59 ± 15.74)°和(4.31 ± 2.41) cm。对照组与疾病组在年龄和性别组成上差异无显著性,两组具有可比性。

2. 强直性脊柱炎病人骨密度变化:强直性脊柱炎病人符合骨质疏松诊断标准者 28 例(41.79%),符合骨质减少诊断标准者 24 例(35.82%)。强直性脊柱炎骨密度与对照组比较见表 1,根据脊柱功能状态分期分为早、晚期强直性脊柱炎腰椎骨密度见表 2,强直性脊柱炎骨密度与临床体征检查的相关性见表 3,强直性脊柱炎骨钙生化指标与对照组 32 例相比见表 4, BGP、H-CT 与年龄等一般因素、脊柱

功能状态、其他免疫生化指标等无显著相关。

表 1 强直性脊柱炎不同部位骨密度变化($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	例数	腰椎	股骨颈	三角区	股骨粗隆
疾病组	67	1.035 ± 0.175	0.847 ± 0.131**	0.744 ± 0.149**	0.695 ± 0.191**
对照组	681	1.12 ± 0.101	0.954 ± 0.133	0.901 ± 0.193	0.837 ± 0.092

注:与对照组比较, **P < 0.01

表 2 不同脊柱功能状态分期的腰椎骨密度($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	例数	腰椎
早期	38	0.947 ± 0.13**
晚期	29	1.062 ± 0.088
对照组	681	1.12 ± 0.101

注:与对照组比较, **P < 0.01

表 3 各部位骨密度相关性检测

项目	腰椎	股骨颈	三角区	股骨粗隆
性别	0.483	-0.011	0.143	0.014
年龄	0.127	-0.127	-0.254*	-0.09
病程	-0.038	-0.257*	-0.393**	-0.153
骶髂关节相分级	0.121	-0.371**	-0.367**	-0.309*
颌柄距	-0.014	-0.285*	-0.3*	-0.279*
枕墙距	-0.022	-0.37*	-0.368*	-0.302*
指地距	-0.041	-0.327*	-0.334**	-0.341**
胸廓活动度	0.113	0.346**	0.287*	0.267*
脊柱活动度	-0.111	0.24	0.217	0.189
Schober	-0.546**	0.025	0.004	-0.054
ESR	-0.315*	-0.379**	-0.398**	-0.291*
CRP	-0.37**	-0.307*	-0.317**	-0.231*
ALP	0.44	0.167	-0.113	-0.171
CK	0.02	0.205	0.21	0.173
HLA-B27	0.156	0.142	0.142	0.102
Ca	-0.15	0.088	0.092	0.088
P	-0.074	0.173	0.107	0.311
IgM	-0.194	-0.238	-0.03	-0.203
IgG	0.126	-0.192	-0.094	-0.034
IgA	0.106	-0.205	-0.121	-0.117
C ₃	-0.007	-0.025	-0.037	-0.039
C ₄	0.08	0.176	0.212	0.157
CH50	0.146	-0.019	-0.042	0.005
BGP	0.317*	0.259*	0.05	0.263*
H-CT	0.14	0.058	0.113	0.068

注:不同部位 BMD 与各项目相关性比较, *P < 0.05, **P < 0.01

表 4 强直性脊柱炎骨钙生化指标

组别	例数	Ca(mg/dl)	P(ng/dl)	BGP(μg/ml)	H-CT(pg/ml)	ALP(IU/L)	CK(IU/L)
疾病组	67	9.164 ± 0.404	3.596 ± 0.419	1.124 ± 0.762*	16.34 ± 20.785	92.134 ± 29.599	80.696 ± 34.014
对照组	32	9.231 ± 0.494	3.603 ± 0.398	1.488 ± 1.021	10.397 ± 17.405	89.412 ± 27.031	83.475 ± 30.423

注:与对照组比较, *P < 0.05

讨 论

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎性风湿性疾病,主要表现为骶髂关节受累、韧带硬化和脊柱关节强直。本病发病年龄较早,男性占优势,并与 HLA-B27 呈强相关。本文 AS 病人男

女之比 3.46:1;平均年龄(32.79 ± 7.63)岁;平均起病年龄(23.27 ± 9.87)(12~38)岁;平均病程(8.345 ± 4.42)年;HLA-B27 阳性者 62 例,阳性率 92.57%;与既往报道相仿^[2,3]。骨质疏松是伴随 AS 的一种有明显放射学异常的合并症^[4],以骨密度降低为主要标志,过去曾认为仅限于晚期 AS 病人^[5],最近的

研究发现在本病早期即已出现明显的骨质疏松^[6]。伴随骨质疏松的一个严重并发症是脊柱骨折,并有一定的致死率和神经病学发病率^[7]。本文 AS 病人骨质疏松和骨质减少的总发生率为 41.79% 和 35.82%,在腰椎和股骨颈的发生率分别为 26.87%、11.94% 和 32.84%、29.85%,略高于文献报道^[8],这一差异可能与采用的骨质疏松诊断标准不同和人群种族的峰值骨量差异有关。

OP 的诊断评估方法包括 X-ray、SPA、DPA、QCT、DEXA、Q-MRI 等等多种方法,目前 DEXA 方法以其实用性强、准确度高、精确度误差小、扫描时间短、辐射危害低等优点被认为是测量评价脊柱 BMD 的最好方法之一^[9]。但是 DEXA 后前位测量腰椎 BMD 的范围内仍有一定量的皮质骨,其检出值又可能受 AS 尤其是晚期病人的脊柱韧带钙化和强直的干扰而偏高^[10]。本组 AS 组病人股骨近端 BMD 与健康对照组相比出现了显著降低,而腰椎 BMD 未显示显著差异;按脊柱功能状态将 AS 分期(早期:Schober > 5 cm;晚期:Schober ≤ 5 cm),发现早期组 AS 病人腰椎 BMD 较对照组显著降低,而晚期组无显著差异,晚期组 AS 病人的脊柱强直和韧带钙化可能影响了后前位 DEXA 的测量结果,使 BMD 值出现“假性偏高”。对晚期 AS 病人腰椎(T₃)进行侧位扫描应是进一步研究评估晚期 AS 病人腰椎 BMD 的方法。

AS 所致骨质疏松的发病机制不祥,并存在一定争议。在骨代谢方面,既有认为骨生成降低(低骨钙素水平)^[11],也有认为骨吸收增加(高骨吸收指标水平)^[8]。正常情况下,骨生成和骨吸收代谢之间处于一种紧密的平衡状态,这种平衡调节机制的打破导致了骨生成和骨吸收速率的改变,影响了 AS 病人的骨量(对于年轻人可能影响峰值骨量),造成骨量丢失^[11]。局部或系统的免疫炎症反应可能抑制了成骨细胞活性,造成 BGP 水平降低,从而降低 AS 病人的骨沉积^[11,12];炎症反应也可能刺激了 AS 病人的破骨细胞活性,使骨吸收增加,而导致骨量减少^[8]。此外,由于 AS 病人脊柱运动功能受限、活动减少所致的废用性骨质疏松也是 OP 发展的一个重要因素^[13]。本组 AS 病人 BGP 显著降低,BGP 与腰椎、股骨颈和粗隆 BMD 降低呈正相关关系,腰椎和股骨 BMD 与炎性活动指标 ESR、CRP 呈负相关关系,但是 BGP 与 ESR、CRP、BMD 与 H-CT、Ca、P 等其他骨生化指标未显示相关,说明 AS 病人的炎性反

应造成了骨量丢失,并至少以骨生成减少为标志,可能骨量丢失是由炎症反应直接抑制了成骨细胞活性,致血骨钙素水平下降而造成骨量减少。AS 病人腰椎 BMD 与 Schober 试验,股骨近端 BMD 与病程、髌髌关节像分级、颌柄距等脊柱功能状态指标,股骨三角区 BMD 与年龄的负相关说明:AS 病人的脊柱功能活动受限程度越重,BMD 越低;年龄越高,骨量丢失也越多。因此,废用可能是 AS 病人骨质疏松的一个不容忽视的因素。本文同时排除了激素药物、酒精、内分泌及妇科等因素的影响,因此可以认为 AS 造成 OP 的原因应是免疫炎症反应、运动受限等多种因素的作用。

参 考 文 献

- 1 Lee YSL, Schlotzhauer T, Susan M, et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med*, 1997, 103: 233-241.
- 2 Feldtkeller E. Erkrankungsalter und diagnoseverzögerung bei spondylarthropathien. *Z Rheumatol*, 1999, 58: 21-30.
- 3 曾庆余, 黄少漪, 陈韧, 等. 汕头地区风湿病流行病学调查 10 年小结. *中华内科杂志*, 1997, 36: 193-197.
- 4 Hunter T, Dubo HIC. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long term study. *Arthritis Rheum*, 1983, 26: 751-759.
- 5 Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Rel Res*, 1971, 74: 59-64.
- 6 Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis: a comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*, 1992, 35: 1062-1067.
- 7 Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1993, 52: 174-176.
- 8 Maghraoui AE, Borderie D, Cherruau B, et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 1999, 26: 2205-2209.
- 9 Mazess RB. Bone densitometry of the axial skeleton. *Orthop Clin North Am*, 1990, 21: 51-63.
- 10 Broson WD, Walker SE, Hillman LS, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 1998, 25: 929-935.
- 11 Donnelly S, Dogle DV, Denton A, et al. Bone mineral density and vertebral compress rates in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 1994, 53: 117-121.
- 12 Mitra D, Elvins DM, Collins AJ, et al. testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol*, 1999, 26: 2414-2417.
- 13 Meillefert JF, Aho LS, Maghraoui AE, et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int*, 2001, 12: 605-609.

(收稿日期:2004-06-09)