

10年前后RA患者骨质疏松发生情况的横断面对比研究

裴必伟 邓娟 徐胜前 刘童 陈晨

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)04-0309-04

摘要:目的 横断面对比10年前后类风湿关节炎(RA)患者骨密度(BMD)的变化和骨质疏松(OP)的发生情况,分析其发生的原因。方法 采用DEXA法测定2011年确诊的120例RA患者和120例正常人股骨和腰椎部位BMD,详细记录RA患者各临床及实验室资料。同时与2001年53例RA患者的BMD等资料进行横断面对比。结果 ①正常人、2001年RA及2011年RA患者3组间OP发生率有明显差别(15.0%、22.6%、34.2%; $\chi^2=17.218$, $P=0.002$)。②2001年53例RA患者中,非OP患者的年龄(43.73 ± 15.06 vs 59.25 ± 14.75 , $t=3.154$, $P=0.003$)、CRP(35.35 ± 31.91 vs 58.74 ± 31.81 , $t=2.235$, $P=0.030$)明显低于OP组。③2011年120例RA患者中,非OP患者的年龄(48.94 ± 11.98 vs 56.66 ± 14.26 , $t=3.135$, $P=0.002$)、HAQ(1.39 ± 0.67 vs 1.66 ± 0.73 , $t=2.067$, $P=0.041$)明显低于OP组。④2001年发生OP与非OP的RA患者中,服用糖皮质激素的患者比例无差别($P>0.05$)。2011年发生OP的RA患者中服用糖皮质激素的患者比例为73.2%(30/41),明显高于非OP患者中的53.2%(42/79)($\chi^2=4.501$, $P=0.034$)。⑤与2001年RA相比,2011年RA患者的DAS28更低(6.77 ± 1.38 vs 5.97 ± 1.30 , $t=3.613$, $P<0.0001$)、关节功能更好(1:18:22:12 vs 9:57:50:3, $\chi^2=20.690$, $P<0.0001$),但关节X线分期更差(7:26:12:8 vs 13:27:53:23, $\chi^2=13.302$, $P=0.004$)。⑥Logistic Regression分析发现:年龄($OR=1.093$, $P=0.010$,95% CI:1.022~1.169)和CRP($OR=1.025$, $P=0.037$,95% CI:1.002~1.48)为2001年RA患者发生OP的危险因素;年龄($OR=1.047$, $P=0.012$,95% CI:1.010~1.085)和HAQ评分($OR=2.040$, $P=0.046$,95% CI:1.013~4.111)为2011年RA患者发生OP的危险因素。结论 10年前后的横断面对比研究提示,RA患者OP发生率明显高于正常人,且呈上升趋势;高龄和RA疾病活动性是两个不同年度的横断面资料中RA患者发生OP的相同的危险因素。RA患者中糖皮质激素的使用比例的增高,可能是其关节炎症表现好转,但关节X线分期更差及OP发生率更高的原因之一。

关键词: 类风湿关节炎;骨质疏松;骨密度

Comparison of osteoporosis status in patients with rheumatoid arthritis in 10 years: a cross-sectional study PEI Biwei, DENG Juan, XU Shengqian, et al. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: XU Shengqian, Email:xsqian-1112@163.com

Abstract: Objective To compare cross-sectionally the change of bone mineral density (BMD) and the incidence of osteoporosis (OP) in 10 years in patient with rheumatoid arthritis (RA), and to analyze the possible cause of the change. **Methods** BMD of the proximal femur and the lumbar vertebrae (L_{2-4}) in 120 patients with RA, diagnosed in 2011, and in 120 healthy control subjects were measured using dual energy X-ray absorptiometry. The clinical and laboratory data were also recorded in details simultaneously and compares with those of 53 RA patients collected 10 years ago. **Results** (1) The incidence of OP among normal group (15.0%), RA patients of 2001 (22.6%), and RA patients of 2011 (34.2%) differed significantly ($\chi^2=17.218$, $P=0.002$). (2) Among 53 RA patients of year 2001, the age (43.73 ± 15.06 vs 59.25 ± 14.75 , $t=3.154$, $P=0.003$) and CRP (35.35 ± 31.91 vs 58.74 ± 31.81 , $t=2.235$, $P=$

作者单位: 230032 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿科

通讯作者: 徐胜前,Email:xsqian-1112@163.com

0.030) were significantly lower in patients without OP than those with OP. (3) Among 120 RA patients of year 2011, the age (48.94 ± 11.98 vs 56.66 ± 14.26 , $t = 3.135$, $P = 0.002$) and HAQ score (1.39 ± 0.67 vs 1.66 ± 0.73 , $t = 2.067$, $P = 0.041$) were significantly lower in patients without OP than those with OP. (4) The percentage of RA patients taking corticosteroid in patients with OP is similar to that in patients without OP ($P > 0.05$) in 2001. However, OP incidence was significantly higher in patients taking corticosteroid (73.2%) than in patients without taking corticosteroid (53.2%) in RA patients in 2011 ($\chi^2 = 4.501$, $P = 0.034$). (5) Comparing to those in 2001, RA patients in 2011 had lower DAS28 (6.77 ± 1.38 vs 5.97 ± 1.30 , $t = 3.613$, $P < 0.0001$) and better joint function (1:18:22:12 vs 9:57:50:3, $\chi^2 = 20.690$, $P < 0.0001$), but worse X-ray stage (7:26:12:8 vs 13:27:53:23, $\chi^2 = 13.302$, $P = 0.004$). (6) Logistic regression analysis showed that age (OR = 1.093, $P = 0.010$, 95% CI 1.022 ~ 1.169) and CRP (OR = 1.025, $P = 0.037$, 95% CI 1.002 ~ 1.48) were risk factors for OP in RA patients in 2001, and age (OR = 1.047, $P = 0.012$, 95% CI 1.010 ~ 1.085) and HAQ score (OR = 2.040, $P = 0.046$, 95% CI 1.013 ~ 4.111) were risk factors for OP in RA patients in 2011. **Conclusion** The 10-year cross-sectional study shows that the incidence of OP is significantly higher in patients with RA than in healthy subjects, and the increase trend continues. High age and RA activity are risk factors for osteoporosis in both cross-sectional year data. The higher proportion of corticosteroid use in RA patients may lead to a better RA outcome, but worse X-ray status and higher incidence of OP.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; BMD

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以外周关节受累为主的多系统性、炎症性、自身免疫性疾病,其特征性的症状为对称性、多个周围关节的慢性炎症,病变持续反复发作,其关节与骨的损害特点为局部骨侵蚀/破坏和全身骨质疏松,这也是RA患者致残的主要原因。为了探讨10年前后,RA患者骨密度(Bone Mineral Density, BMD)的变化和骨质疏松(Osteoporosis, OP)的发生情况及RA患者OP发生的危险因素,本研究对2001年53例RA患者、2011年120例RA患者及120例正常人的BMD进行横断面比较,并结合临床资料分析两个时间段RA患者OP发生的危险因素。结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2011年确诊的RA患者120例及同期年龄、性别匹配的健康人群120例,RA患者均符合1987年ACR关于RA的分类标准。同时调阅本课题组2001年收集的RA患者53例临床及实验室资料,病例组与对照组均对本研究签署知情同意。

1.2 方法

所有RA患者和正常人的BMD测定均采用GE Lunar Prodigy 双能X线骨密度仪进行,测定部位为股骨(股骨颈、Ward区、大转子)和腰椎(腰椎2、3、4),同时与本课题组2001年测定的53例RA患者的BMD等资料进行横断面对比。

1.3 OP诊断标准

参照中国人OP推荐诊断标准^[1],如有1个或1个以上部位BMD值低于正常同性别峰值2.5个标准差则诊断为OP。

1.4 临床资料

详细记录每个RA患者的临床与实验室指标,包括:晨僵时间、关节肿胀数、关节肿胀指数、关节压痛数、关节压痛指数、日常生活能力(HAQ)、休息痛、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、疾病活动性积分(DAS28)、类风湿因子(RF)等,以及服用糖皮质激素(简称激素)和改变病情抗风湿药(DMARD)使用情况。

1.5 统计分析

不同组间临床和实验室指标的比较采用方差分析(多组间均数比较)或 t 检验(两组间均数的比较)或 χ^2 检验(组间率的比较),RA患者OP发生的危险因素分析采用二项分类的多元回归分析Logistic Regression(Backward LR法)进行,所有统计均采用SPSS 13.0统计软件进行。

2 结果

2.1 正常人、2001及2011年RA患者OP发生率的比较

如表1所示,3组中OP发生率分别为15.0%(18/120)、22.6%(12/53)、34.2%(41/120),差别有显著统计学意义($\chi^2 = 17.218$, $P = 0.002$)。

表 1 正常对照组、2001 年及 2011 年 RA 患者 OP 发生率的比较(方差分析)

组别	例数	非 OP	OP	发生率	χ^2	P
正常人	120	102	18	15%		
2001 年 RA 组	53	41	12	22.6%	17.218	0.002
2011 年 RA 组	120	79	41	34.2%		

2.2 RA 患者中发生 OP 和非 OP 组间临床指标比较

2001 年 53 例 RA 患者中,非 OP 患者(41 例)的年龄($P=0.003$)、CRP($P=0.030$)明显低于 OP 组(12 例);而病程、关节肿胀数、关节压痛数、DSA28、HAQ、RF、关节功能、X 线分期等在两组间无明显差别($P>0.05$);见表 2。2011 年 120 例 RA 患者中,非 OP 患者(79 例)的年龄($P=0.002$)、HAQ($P=0.041$)明显低于 OP 组(41 例),其余指标在两组间无明显差别($P>0.05$);见表 3。

表 2 2001 年 RA 患者中 OP 与非 OP 间临床指标的比较

指标	非 OP(n=41)	OP(n=12)	t/χ^2	P
年龄(岁)	43.73 ± 15.06	59.25 ± 14.75	3.154	0.003
CRP(mg/l)	35.35 ± 31.91	58.74 ± 31.81	2.235	0.030
病程(年)	3.96 ± 5.36	6.54 ± 10.48	1.155	0.253
关节肿胀数	10.83 ± 6.87	10 ± 5.53	0.351	0.727
关节压痛数	17.51 ± 9.39	20.17 ± 8.12	0.886	0.380
DAS28	6.73 ± 1.46	6.90 ± 1.14	0.381	0.705
HAQ	1.22 ± 0.88	1.67 ± 0.83	1.574	0.122
RF	51.63 ± 60.84	61.42 ± 66.68	0.480	0.634
关节功能				
I: II: III: IV	1: 17: 16: 7	0: 1: 6: 5	6.042	0.110
X 线分期				
I: II: III: IV	6: 21: 9: 5	1: 5: 3: 3	1.498	0.683

表 3 2011 年 RA 患者中 OP 与非 OP 间临床指标的比较

指标	非 OP(79)	OP(41)	t/χ^2	P
年龄(岁)	48.94 ± 11.98	56.66 ± 14.26	3.135	0.002
HAQ	1.39 ± 0.67	1.67 ± 0.73	2.067	0.041
病程(年)	5.81 ± 5.72	7.72 ± 5.27	1.779	0.078
关节肿胀数	8.28 ± 5.03	9.31 ± 6.47	1.085	0.280
关节压痛数	11.21 ± 6.56	17.97 ± 10.59	1.493	0.138
DAS28	5.93 ± 1.20	6.03 ± 1.19	0.397	0.692
RF	108.87 ± 86.98	80.40 ± 67.76	1.081	0.074
关节功能				
I: II: III: IV	8: 38: 32: 1	1: 19: 18: 2	3.641	0.303
X 线分期				
I: II: III: IV	9: 23: 32: 13	4: 4: 21: 10	6.183	0.103

2.3 RA 患者中服用激素情况

2001 年发生 OP 的 RA 患者 12 例,其中服用激素的患者比例为 75.0%(9/12),非 OP 患者中服用激素的患者比例为 46.3%(19/41),两组间无明显差别($P>0.05$)。2011 年发生 OP 的 RA 患者 41 例,其中服用激素的患者比例为 73.2%(30/41),明显高于非 OP 患者中服用激素的患者比例 53.2%

(42/79)($\chi^2=4.501, P=0.034$)。

2.4 2001 年和 2011 年 RA 患者疾病状况比较

与 2001 年 RA 相比,2011 年 RA 患者的 DAS28 更低(6.77 ± 1.38 vs 5.97 ± 1.30, $t=3.613, P<0.0001$)、关节功能更好(1:18:22:12 vs 9:57:50:3, $\chi^2=20.690, P<0.0001$),但关节 X 线分期更差(7:26:12:8 vs 13:27:53:23, $\chi^2=13.302, P=0.004$),其他如年龄、性别、病程、CRP、RF 等指标无差别($P>0.05$)。

2.5 Logistic Regression 分析

以性别、年龄、病程、ESR、CRP、DAS28、HAQ、RF、CCP、关节功能、X 线分期为自变量,以是否发生 OP 为应变量(0 = 无 OP, 1 = 有 OP),采用二项分类的 Logistic Regression (Backward LR 法)分析,结果发现:年龄(OR = 1.093, $P=0.010$, 95% CI: 1.022 ~ 1.169)和 CRP(OR = 1.025, $P=0.037$, 95% CI: 1.002 ~ 1.48)为 2001 年 RA 患者发生 OP 的危险因素;年龄(OR = 1.047, $P=0.012$, 95% CI: 1.010 ~ 1.085)和 HAQ 评分(OR = 2.040, $P=0.046$, 95% CI: 1.013 ~ 4.111)为 2011 年 RA 患者发生 OP 的危险因素。

3 讨论

OP 是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致骨质疏松性增加和易于骨折的代谢性骨病,可由某些代谢性疾病或全身性疾病引起。按病因可分为原发性和继发性两类。RA 是一种累及全身多系统,并可造成关节破坏、畸形、功能障碍的一种炎性关节病,是继发性 OP 的重要病因之一。局部骨破坏(骨侵蚀)和全身骨丢失(骨质疏松)是 RA 骨与关节损伤的主要特点,也是造成我国人群丧失劳动力和致残的主要原因^[2]。

很早就有文献证实 RA 患者 OP 的发生率明显高于普通人群, Haugeberg 等^[3]于 2000 年首次进行大样本的研究中报道 RA 患者骨质疏松的发生率在股骨颈为 14.7%,在腰椎为 16.8%,约为正常人群的 2 倍。而土耳其 Sivas F 等^[4]于 2006 年的一项研究也显示,RA 患者的右前臂和右髌部的 BMD 较正常人明显减低。RA 的 OP 发生与多种因素相关,尤其年龄、是否绝经、疾病活动性及糖皮质激素的使用情况等。Oelzner P 等^[5]在 2008 年的一项大样本研究显示,在 343 名绝经和 100 名未绝经的 RA 患者中,绝经前 OP 的发生率为 18%,明显低于绝经后的 50.5%,并且年龄和糖皮质激素的累积剂量均是 RA

患者发生 OP 的危险因素。Sivas F 等^[4]的研究同时显示,在 RA 患者前臂 BMD 与 CRP 水平明显相关。我国黄晓莲等^[6]一项 60 例 RA 患者的研究显示,其中发生 OP 例数达 16,OP 发生率为 26.67%,在这些患者中,股骨颈 BMD 与病程、关节肿胀数、关节压痛数、ESR、CRP 及 X 线分期等均呈负相关。而本研究组此前通过对 53 例 RA 患者 BMD 与临床指标的分析也显示,RA 患者中 OP 组较非 OP 组的年龄更大,HAQ 平均积分更高,双手平均握力更低,关节功能更差^[7]。

糖皮质激素应用于 RA 的治疗已有 50 多年的历史,其控制炎症的效果确切,尤其是伴有系统损害的患者,其使用则更有必要。研究认为,小剂量糖皮质激素(相当于泼尼松 7.5mg/d)即可导致 BMD 降低,剂量越大,骨量丢失越多^[8]。美国风湿病学院 2010 年关于糖皮质激素诱发 OP 的治疗指南^[9]认为,糖皮质激素对于骨代谢的影响没有最低安全剂量。我国王彦焱^[10]等的研究结果显示,随着糖皮质激素剂量的增加,服用时间的延长,OP 的发生率也呈明显的上升趋势。糖皮质激素作为治疗 RA 的一把双刃剑,其在临床的使用必须正规。

本研究结果显示,无论现在还是 10 年前,RA 患者 OP 的发生率均较正常人明显升高,约为 2 倍左右,此与 Haugeberg 等^[3]的研究结果相吻合。同时证实,随着年龄的增长,OP 的发生率也呈上升趋势,且 OP 的发生与 CRP、HAQ 评分呈负相关,显示疾病活动性越高,发生 OP 的风险在增加。多元回归的分析结果显示,除年龄外,CRP 或 HAQ 等疾病活动性指标亦是 OP 发生的独立危险因素。虽然目前 RA 的治疗较 10 年前有了较大的进展,特别是生物制剂的临床应用,使阻止 RA 患者病情进展甚至修复骨破坏成为可能,但是通过本次研究,我们仍然遗憾地发现,RA 患者 OP 的发生率仍然偏高,与 10 年前相比,其 OP 的发生率不仅没有下降,反而由 2001 年的 22.6% 进一步上升至 2011 年的 34.2%。同时,进一步的分析发现,2011 年发生 OP 的 RA 患者中糖皮质激素的使用比例明显高于非 OP 组,而 10 年前 RA 患者中,发生 OP 与非 OP 组服用糖皮质激素的比例无明显差别,提示糖皮质激素的使用可能

是 2011 年 RA 患者疾病活动状况好于 2001 年,但关节 X 线分期更差及 OP 发生率更高的原因。这表明临床上可能仍然存在糖皮质激素的不正规使用,提醒我们在今后的 RA 治疗上应进一步规范糖皮质激素的使用,这将有利于降低 RA 患者 OP 的发生。

OP 作为 RA 在骨代谢方面的改变,普遍存在于 RA 患者,并贯穿着疾病的始终,最终可导致骨折等并发症。年龄、疾病活动性及糖皮质激素的使用是三个 OP 的危险因素,其防治需在积极控制疾病活动性的基础上减少糖皮质激素的使用,对于高龄患者,更应加强抗 OP 治疗。

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚. 国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.
- [2] Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, et al. Cytomegalovirus-induced infectious Mononucleosis-like syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate and infliximab. Intern Med, 2010,49(10):937-940.
- [3] Haugeberg C, Uhlig T, Filch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: result from 394 patients in the oslo county rheumatoid arthritis register. Arthritis Rheum, 2000,43(3):522-530.
- [4] Sivas F, Baröa N, Onder M, et al. The relation between joint erosion and generalized osteoporosis and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int, 2006,26(10):896-899.
- [5] Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int, 2008,28(11):1143-1150.
- [6] 黄晓莲,刘军,王琼康,等. 类风湿关节炎患者继发骨质疏松症的临床研究. 宁夏医学杂志,2009,31(12):1158-1159.
- [7] 陆竟秋,张林杰,徐胜前,等. 类风湿关节炎患者的骨质疏松及其相关影响因素. 临床军医杂志,2008,36(4):499-501.
- [8] McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. J Rheumatol, 2000,27(9):2222-2226.
- [9] Jennifer M. Grossman, Rebecca G, et al. Arthritis Care & Research, 2010,62(11):1515-1526.
- [10] 王彦焱,贾娜,魏丽. 类风湿关节炎患者并发骨质疏松的临床研究. 中国骨质疏松杂志,2010,16(11):863-868.

(收稿日期:2011-10-08)