

绝经后女性类风湿关节炎患者骨质疏松影响因素的回顾性研究

李芳菲 林小军* 蔡小燕 唐菀 叶静华 李伟念 何志翔

广州市第一人民医院风湿免疫内科, 广州 510180

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0801-06

摘要: **目的** 通过分析绝经后女性类风湿性关节炎(RA)患者骨密度与临床资料的相关性,探讨影响骨密度的相关因素。**方法** 收集 64 例绝经后女性 RA 患者一般临床资料、腰椎及股骨的平均骨密度(BMD)、骨代谢指标、实验室检查指标,根据骨密度分为骨质疏松组和非骨质疏松组,比较临床资料并分析可能影响骨密度的因素。**结果** 64 例患者平均年龄(58.47 ± 5.81)岁,平均病程 5.5(2.0,12.0)年。骨质疏松比例为 62.5% (40/64)。骨质疏松组的绝经时间、ESR、纤维蛋白原、DAS28 高于非骨质疏松组,绝经年龄、体重、BMI、ALB、DMARDs 及抗骨吸收药物使用率低于非骨质疏松组,病程 2 年以上的患者骨质疏松发病率较高,其炎症指标亦高于同病程非骨质疏松组。简单相关分析提示 BMD 与绝经年龄、体重、BMI、ALB 正相关,与 DAS28 负相关。Logistic 回归分析提示绝经年龄(OR = 4.750, 95% CI: 1.302-17.327, $P = 0.018$)是影响绝经后女性 RA 患者 BMD 的独立因素。多重线性回归方程提示 BMD 与 BMI 正相关,与 DAS28 负相关。**结论** 绝经后 RA 患者 BMD 受绝经年龄、BMI、DAS28 的影响。绝经年龄是影响绝经后女性 RA 患者 BMD 的独立因素。

关键词: 类风湿关节炎;绝经后;骨质疏松;骨密度

Factors associated with osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: A retrospective study

LI Fangfei, LIN Xiaojun, CAI Xiaoyan, TANG Chun, YE Jinghua, LI Weinian, HE Zhixiang

Department of Rheumatology, The First People's Hospital in Guangzhou, Guangzhou 510180, China

Corresponding author: LIN Xiaojun, Email: junnylam@126.com

Abstract: Objective The present study is to explore the factors associated with bone mineral density (BMD) by analyzing the correlation between BMD and clinical data in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The participants were 64 postmenopausal women with RA. General clinical data, serum levels of bone metabolism index, and clinical manifestations were collected. BMD of the lumbar vertebrae and femur were measured using dual energy X-ray absorptiometry. The patients were divided to osteoporotic group and non osteoporotic group according to their BMD. The data were compared and potential related factors were analyzed. **Results** The mean age of the patients was 58.47 ± 5.81 years and the duration of the disease was 5.5 (2.0, 12.0) years. 62.5% (40/64) of patients had osteoporosis. Patients in osteoporotic group had higher ESR, fibrinogen, and DAS28, and longer menopausal years than those in non-osteoporotic group. They also had younger menopause age, lower body mass index (BMI), weight, albumin, utilization ratio of DMARDs and anti-resorptive medication. Patients with more than two years RA duration had a higher incidence of osteoporosis, and their inflammation indexes were higher than those in non-osteoporotic patients. Simple correlation analysis showed that BMD was positively correlated with menopause age, weight, BMI, and albumin, but negatively correlated with DAS28. Logistic regression showed that menopause age (OR = 4.750, 95% CI: 1.302 - 17.327, $P = 0.018$) was an independent factor to BMD in postmenopausal women with RA. The linear regression model showed that BMD was positively correlated with BMI but negatively correlated with DAS28. **Conclusion** BMD is associated with menopause age, BMI, and DAS28 in postmenopausal women with RA. Menopause age is an independent factor to BMD in postmenopausal women with RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Postmenopausal; Osteoporosis; Bone mineral density

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性炎症性、破坏性的疾病,发病高峰累及在40-60岁,女性患病率是男性的2到3倍。RA增加骨质疏松风险,造成关节残疾及严重的社会经济影响^[1]。骨质疏松(Osteoporosis, OP)以骨强度受损、骨折危险增加为特征,分为原发性和继发性。绝经是女性原发性OP的独立危险因素,RA在继发性OP病因中占重要地位^[2]。对于绝经后女性RA患者来说,OP发生率远大于普通人群,病程、炎症指标、体力活动减少、糖皮质激素的使用、营养水平及心理因素与OP的发生关系密切^[3]。

骨密度(Bone mineral density, BMD)是目前衡量骨质疏松的一个客观的量化指标,通过双能X线吸收骨密度仪(Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)进行骨密度测定,所得的骨密度值与正常成人的骨量峰值比较得出T值。世界卫生组织根据T值的高低分为骨量正常、骨量减少、骨质疏松三个标准。

本研究拟通过分析绝经后RA患者BMD与临床资料的相关性,探讨影响绝经后女性RA患者骨密度变化的相关因素,为此类患者骨质疏松的预防、治疗提供一定的临床依据。

1 对象与方法

1.1 病例资料

64例绝经后女性RA患者,选自广州市第一人民医院风湿免疫内科2012年9月-2014年1月住院患者,符合1987年ACR^[4]或2010年ACR/EULAR的RA分类标准^[5],年龄46-70岁,平均年龄(58.47±5.81)岁,病程0.06-20年,平均病程5.5(2.0,12.0)年。绝经时间0.5-19年,平均绝经时间7.0(3.0,13.0)年,绝经年龄44-58岁,平均绝经年龄(50.68±3.01)岁。采用回顾性分析的方法,收集临床一般资料包括年龄、身高、体重、绝经时间、绝经年龄、病程、体重指数(body mass index, BMI)、骨折史、跌倒外伤史,收集患者住院前半年的用药记录,包括钙剂和/或维生素D、抗骨吸收药物、抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、生物制剂及糖皮质激素使用情况(使用抗骨吸收药物的患者均确诊骨质疏松或骨量减少)。所选取病例无使用雌激素或选择性雌激素受体调节剂如雷诺昔芬等药物史,无吸烟、饮酒史,无

严重肝肾功能损害,无长期服用雌激素、雄激素、抗凝剂及影响骨代谢的药物史,无Cushing综合征、2型糖尿病、甲状腺及甲状旁腺疾病史,无卵巢切除及长期卧床史。

1.2 骨代谢、检验指标、疾病活动度及健康评估

骨代谢指标:反映破骨细胞活性的骨吸收指标:血清I型胶原羧基端肽交联(carboxy-telopeptide of type I collagen, β -CTX),反映成骨细胞活性的骨形成指标:I型胶原端前胶原肽(procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)。

检验指标:血清离子钙(calcium, Ca)、血清离子磷(phosphorus, P)、血清离子钠(sodium, Na)、血清离子氯(chlorine, Cl)、血清总碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清白蛋白(albumin, ALB)、血清纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血清甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血清骨钙素(osteocalcin, OCN)、血清雌二醇(estradiol, eE2)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptides, CCP)抗体、葡萄糖6-磷酸异构酶(glucose-6-phosphate isomerase, GPI)、抗RA33抗体(anti hnRNP A2/RA33 antibody)。

疾病活动度及健康评估:28个关节疾病活动度评分(Disease Activity Score in 28 joints, DAS28)、健康评价表(Health Assessment Questionnaire, HAQ),通过电话联系、门诊随访等对RA患者进行日常生活能力评估。

1.3 骨密度测定

采用双能量X线骨密度仪(法国DMS公司),测量腰椎1-4前后位以及左侧股骨颈、大转子、小转子骨矿含量(BMD),以 g/cm^2 表示。骨质疏松症判断标准:参照中国人骨质疏松症推荐诊断标准,如有1个或以上部位BMD值低于正常同性别峰值1.0个标准差则诊断为骨量减少,低于正常同性别峰值2.5个标准差则诊断为骨质疏松症。

取腰椎1-4前后位以及左侧股骨颈、大转子、小转子BMD的平均值,分别代表腰椎BMD及左侧股骨BMD,并得出对应T值,腰椎和股骨不同部位BMD对应T值的绝对值选其最大值命名为 T_{max} 。

1.4 统计学分析

采用 SPSS11.0 软件包做统计分析,正态分布数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布数据用中位数(四分位数间距) [M(P25, P75)] 表示,两组间计量资料比较采用 t 检验或非参数检验;计数资料以率表示,组间率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,等级资料间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。关联性分析采用 Pearson 相关系数及 Spearson 秩相关系数,多项分类资料回归分析采用 Logistic Regression 分析,多重线性回归分析采用 Linear Regression 分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

本研究中 64 例绝经后女性 RA 患者骨质疏松比例 62.5% (40/64),骨量减少比例 28.13% (18/64),骨量正常比例 9.38% (6/64)。将患者分为骨质疏松组 (T 值 ≤ -2.5) 和非骨质疏松组 (T 值 > -2.5 组)。骨质疏松组的绝经时间、ESR、纤维蛋白原、DAS28、RF 阳性率、ESR 阳性率高于非骨质疏松组,而绝经年龄、体重、BMI、ALB 低于非骨质疏松组(表 1)。骨质疏松组的抗骨质疏松药物使用率及 DMARDS 药物低于非骨质疏松组,糖皮质激素使用时间、剂量两组比较无统计学意义。病程 2 年以上患者的骨质疏松发生率高于病程 2 年之内患者骨质疏松的发生率,并且病程 2 年以上骨质疏松组 DAS28 (6.31 ± 1.47 VS 4.99 ± 1.12 , $P = 0.011$)、FIB (3.88 ± 1.14 VS 2.90 ± 0.58 , $P = 0.01$) 显著高于同病程非骨质疏松组;病程 2 年之内骨质疏松组和非骨质疏松组之间比较, DAS28 和 FIB 两组之间无统计学意义。

2.2 两组腰椎和股骨的 BMD、T 值及 T_{\max} 比较

两组腰椎和股骨的 BMD、T 值及 T_{\max} 进行比较均有统计学意义。两组的椎骨 BMD 均显著高于同组的股骨 BMD (表 2)。此外,全部病例的椎骨 BMD 显著高于股骨 BMD [0.73 ($0.62, 0.86$), 0.61 ($0.52, 0.76$), $P < 0.01$]。

2.3 腰椎和股骨骨密度与临床资料的相关性

以骨质疏松组和非骨质疏松组数据为基础,采用 Pearson 相关系数及 Spearson 秩相关系数分析,研究腰椎 BMD、股骨 BMD 与临床资料的相关性,发现腰椎 BMD 和股骨 BMD 均与体重、BMI 正相关,此外,腰椎 BMD 与 ALB 正相关,与 DAS28 负相关(表 3)。腰椎 BMD 和股骨 BMD 正相关 ($r = 0.628$ $P =$

0.000)。两组腰椎 BMD 和股骨 BMD 与 PTH、OCN、eE2、 β -CTX、total-I PINP 无明显相关。

2.4 绝经后女性 RA 患者骨密度的多因素 Logistic 回归分析

将任何一处测定部位的 BMD 对应的 T 值 ≤ -2.5 作为反应变量(0 代表 T 值 ≤ -2.5 , 1 代表 T 值 > -2.5),根据表 1、2、4,选择可能影响骨密度的因素作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析方法,分析绝经后女性 RA 患者骨密度减少的原因。自变量依据实际临床数据和统计学要求进行分组,包括:绝经年龄(0 代表 $44 - \leq 50$ 岁, 1 代表 $50 - \leq 58$ 岁)、体重(0 代表 ≤ 50 kg, 1 代表 $50 - \leq 60$ kg, 2 代表 > 60 kg), BMI(0 代表 ≤ 20 kg/m², 1 代表 $20 - \leq 25$ kg/m², 2 代表 > 25 kg/m²), 病程(0 代表 ≤ 2 年, 1 代表 $2 - \leq 10$ 年, 2 代表 > 10 年)、Fib、ESR、ALB (0 代表正常, 1 代表异常升高), DAS28 (0 代表 ≤ 5.1 , 1 代表 > 5.1), 激素使用情况(0 代表未使用过激素, 1 代表曾使用过小剂量激素, 2 代表服用激素 ≥ 7.5 mg 大于半年)。Logistic 回归分析结果显示,绝经年龄 (OR 值 4.750, 95% CI: 1.302 - 17.327, $P = 0.018$) 是绝经后女性 RA 患者骨密度的独立保护因素,回归系数为正值,说明绝经年龄越大,骨质疏松发生率越小。绝经年龄在 $50 - \leq 58$ 岁的女性 RA 患者,其骨密度的优势比是绝经年龄在 $44 - \leq 50$ 岁的 4.75 倍(表 4)。

2.5 绝经后女性 RA 患者骨密度的多重线性回归方程

根据表 3、4,选择绝经年龄、BMI、DAS28、ALB 等指标作为自变量, 1/腰椎 BMD、股骨 BMD 作为反应变量,排除存在多重共线性的自变量 (BMI 与体重),采用多重线性回归分析,得出多重线性回归方程(表 5)。

3 讨论

骨质疏松是 RA 常见的临床并发症,其发生机制与疾病活动、活动受限、糖皮质激素的大量使用及多种炎性因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-11、IL-17 等有关^[6]。在绝经后 RA 女性患者中,除了雌激素水平下降,高龄、体力活动减少、营养水平低下等都导致骨密度降低,增加骨质疏松发病率^[3]。本研究中绝经后女性 RA 患者骨质疏松发生率 62.5%,显著高于我国 50 - 89 岁女性骨质疏松的发生率 (31%)^[7]。本研究发现绝经年龄是影响绝经后女性 RA 患者骨密度的独立因素,绝经年龄在 50 -

表1 骨质疏松组与非骨质疏松组的临床资料比较{ $(\bar{x} \pm s)$ 、 $[M(P25, P75)]$ }

Table 1 Comparison of clinical data between osteoporotic group and non osteoporotic group.

项目	骨质疏松组	非骨质疏松组	P
	Osteoporotic group (n = 40) $\bar{x} \pm s / M(P25, P75)$	Non osteoporotic group (n = 24) $\bar{x} \pm s / M(P25, P75)$	
年龄(岁) Age(years)	58.88 ± 6.24	56.00(54.00, 59.00)	
身高(cm) Height(cm)	156.00(152.50, 158.00)	157.58 ± 4.66	
体重(kg) Weight(kg)	51.50 ± 6.62*	59.84 ± 7.75	0.000
绝经时间(年) Menopause years(years)	8.00(3.75, 14.00)*	3.00(1.50, 6.00)	0.003
绝经年龄(年) Menopause age(years)	49.71 ± 2.56*	52.89 ± 3.02	0.000
病程(年) Disease duration(years)	7.75(3.38, 15.00)	4.00(2.00, 10.00)	
病程 ≤ 2(19/64)	20.00%(8/40)	45.83%(11/24)	
病程 > 2(45/64)	80.00%(32/40)#	54.17%(13/24)	0.029
腰椎 Lumbar BMD BMD (g/cm ²)	0.69(0.61, 0.76)*	0.85 ± 0.19	0.002
股骨 Femur BMD (g/cm ²)	0.58(0.51, 0.71)*	0.72 ± 0.16	0.006
BMI(kg/m ²)	21.65 ± 3.06*	24.06 ± 2.63	0.006
BMI < 20(过轻)	22.50%(9/40)	8.33%(2/24)	
20 ≤ BMI < 25(适中)	65.00%(26/40)	62.50%(15/24)	
25 ≤ BMI < 30(过重)	10.00%(4/40)	29.17%(7/24)	
BMI ≥ 30(肥胖)	2.50%(1/40)	0(0/24)	
骨折史发生率 Incidence of fracture	17.50%(7/40)	12.50%(3/24)	
脊椎(包括压缩性) Spine (including compression fracture)	12.50%(5/40)	4.17%(1/24)	
非脊椎 Non spine	5.00%(2/40)	8.33%(2/24)	
跌倒外伤史发生率 Incidence of fall	10.00%(4/40)	8.33%(2/24)	
钙剂和/或维生素 D 使用率 Calcium/vitamin D usage	72.50%(29/40)	62.50%(15/24)	
抗骨吸收药物使用率 Anti bone resorption drug usage	22.50%(9/40)*	58.33%(14/24)	0.007
降钙素 Calcitonin	10.00%(4/40)	25.00%(6/24)	
二磷酸盐 Bisphosphonates	12.50%(5/40)	33.33%(8/24)	
DMARDs 使用率 DMARDs usage	65.00%(26/40)*	91.67%(22/24)	0.019
生物制剂使用率 Biological agents usage	5.00%(2/40)	20.83%(5/24)	
糖皮质激素使用率 Glucocorticoid usage			
未使用 unuesd	42.50%(17/40)	62.50%(15/24)	
< 7.5 mg 小于 6 个月 < 7.5 mg less than 6 month	22.50%(9/40)	25.00%(6/24)	
≥ 7.5 mg 大于 6 个月			
≥ 7.5 mg more than 6 months	35.00%(14/40)	12.50%(3/24)	
PINP(15 - 59 ng/ml)	54.26 ± 31.57	45.8(36.61, 60.53)	
β-CTX (0 - 0.56 ng/ml)	0.61 ± 0.18	0.50 ± 0.22	
Ca (2 - 2.6 mmol/L)	2.22(2.11, 2.28)	2.21 ± 0.13	
P (0.96 - 1.62 mmol/L)	1.22 ± 0.19	1.25 ± 0.26	
Na (136 - 145 mmol/L)	141.75(138.90, 143.15)	142.13 ± 1.78	
Cl (96 - 108 mmol/L)	103.47 ± 3.49	105.32 ± 2.84	
ALP (36 - 115 U/L)	87.00(68.75, 106.25)	79.00 ± 19.29	
Hb (110 - 150 g/L)	112.50(104.50, 120.00)	111.32 ± 12.52	
ALB (34 - 54 g/L)	32.37 ± 4.20*	35.00 ± 4.31	0.009
Fib (2 - 4 g/L)	3.99 ± 1.19*	3.04 ± 0.71	0.002
BUN (2.9 - 7.1 mmol/L)	4.75(4.08, 6.03)	5.35 ± 1.62	
SCr (40 - 140 mmol/L)	61.81 ± 21.07	63.90(53.40, 69.00)	
PTH (15 - 65 pg/ml)	34.84(30.59, 48.17)	39.49(24.59, 52.22)	
OCN (13 - 46)	29.60 ± 8.33	31.36 ± 13.87	
eE2 (0 - 118 pmol/L)	69.53(43.31, 99.94)	73.80(43.31, 129.99)	
RF 阳性率(> 15IU/ml) RF positive rate(> 15IU/ml)	90.00%(36/40)*	58.33%(14/24)	0.005
RF 数值 RF value	144.50(74.90, 288.25)	142.00(10.80, 335.00)	
CRP 阳性率(> 6 mg/L) CRP positive rate(> 6 mg/L)	67.50%(27/40)	50.00%(12/24)	
CRP 数值 CRP value	13.05(5.03, 38.73)	9.06(4.36, 19.4)	
ESR 阳性率(> 20 mm/h) ESR positive rate(> 20 mm/h)	77.50%(31/40)*	50.00%(12/24)	0.023
ESR 数值 ESR value	57.00(27.25, 97.50)*	30.00(20.00, 53.00)	0.011
GPI 阳性率 GPI positive rate	35.00%(14/40)	29.17%(7/24)	
抗 RA33 抗体阳性率 Anti RA33 antibody positive rate	10.00%(4/40)	25.00%(6/24)	
DAS28	6.30 ± 1.39*	5.38 ± 1.2	0.02
HAQ	1.51 ± 0.35	1.32 ± 0.42	
失访率 Lost rate	17.50%(7/40)	12.50%(3/24)	

: 与非骨质疏松组比较, $P < 0.05$; #: 与骨质疏松组病程 ≤ 2 年比较, $P < 0.05$ 。 compared with non osteoporotic group, $P < 0.05$; # compared with osteoporotic group in 2 years duration, $P < 0.05$.

表 2 骨质疏松组与非骨质疏松组腰椎骨密度、股骨骨密度、T 值和 T_{max} 比较

Table 2 Comparison of BMD, T values, and T_{max} values of the lumbar vertebrae and femur between osteoporotic group and non osteoporotic group

	BMD		T 值		T _{max}	
	$\bar{x} \pm s/M(P25, P75)$		$\bar{x} \pm s/M(P25, P75)$		$\bar{x} \pm s/M(P25, P75)$	
	椎骨 Lumbar	股骨 Femur	椎骨 Lumbar	股骨 Femur	椎骨 Lumbar	股骨 Femur
骨质疏松 Osteoporotic group (n=40)	0.69(0.61,0.76) *#	0.58(0.51,0.71) *	-2.68 ± 0.82 *	-2.65(-3.20, -2.30) *	-3.46 ± 0.82 *	-3.18 ± 0.86 *
非骨质疏松 Non osteoporotic group(n=24)	0.85 ± 0.18#	0.72 ± 0.16	-1.00(-1.40,0.20)	-0.80 ± 1.05	-1.40(-1.90,0.10)	-1.60(-2.00,0.10)

*: 与非骨质疏松组比较, P < 0.01; #: 两组椎骨 BMD 与同组股骨 BMD 比较, P < 0.01。

*: compared with non osteoporotic group, P < 0.01; #: Lumbar BMD compared with femur BMD in the same group, P < 0.01.

表 3 腰椎和股骨骨密度与临床资料的相关性

Table 3 Correlations between BMD and clinical data

变量	腰椎 BMD r(P) Lumber BMD r(P)	股骨 BMD r(P) Femur BMD r(P)
绝经年龄 Menopause age	0.334(0.014)	0.331(0.015)
BMI	0.464(0.000)	0.332(0.015)
体重	0.399(0.003)	0.305(0.026)
ALB	0.286(0.038)	—
DAS28	-0.303(0.027)	—

表 4 绝经后女性 RA 患者骨密度的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of BMD among postmenopausal women with RA.

	B 回归系数	SE	P	OR	95.0% CI	
					lower	upper
绝经年龄(50 - ≤58) Menopause age (50 - ≤58) years	1.558	0.660	0.018	4.750	1.302	17.327
Constant	-1.558	0.550	0.005	0.211		

表 5 绝经后女性 RA 患者骨密度的多重线性回归方程

Table 5 Regression equations of BMD among postmenopausal women with RA

线性回归方程 Regression equations	R	R ² adjusted	P
腰椎 Lumbar BMD = 1/[1.891 - 0.037 × (BMI) + 0.055 × (DAS28)]	0.489	0.209	0.001
股骨 Femur BMD = 0.275 + 0.016 × (BMI)	0.341	0.099	0.013

≤58 岁的骨密度优势比是绝经年龄在 44 - ≤50 岁的骨密度的 4.75 倍。早期有报道提出雌激素缺乏和老龄导致绝经后的快速骨质流失,而提早出现的更年期和绝经前雌激素缺乏更加速骨质疏松的发生^[8]。本研究中骨质疏松组患者绝经年龄均数 49.71 岁,低于非骨质疏松患者(52.89 岁),且绝经时间较长,其绝经年龄的提前可能与服用抗风湿药物、激素等因素有关。

本研究中骨质疏松患者的 ESR、DAS28 及 Fib 较高,体重、BMI 和白蛋白较低,多重线性回归方程

发现骨密度与 DAS28 负相关,与 BMI 正相关,提示绝经后 RA 患者的炎症指标和营养水平与骨密度密切相关。Fib 属于急性期反应蛋白,既往文献报道大部分 RA 患者血浆 Fib 明显增高,并且与 ESR、CRP 相关^[9]。ESR、DAS28、Fib 反映 RA 疾病活动。在疾病活动期间,滑膜液中的炎症因子如 TNF-α、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-17 等生成增多,一方面诱导滑膜组织中的单核/巨噬细胞分化成破骨细胞增加局部骨吸收^[6],另一方面释放到血液通过调节骨保护素、细胞核因子 κb 受体活化因子(RANK)及细胞核

因子 κ b 受体活化因子配体 (RANKL) 所形成的 OPG/RANKL/RANK 环路信号传导影响全身骨代谢,从而加重局部及全身的骨量丢失^[10]。本研究中病程 2 年以上患者的骨质疏松发生率较高,并且 DAS28、Fib 等炎性指标在 RA 长病程的骨质疏松病人中更加突出,提示 RA 患者的骨质疏松与疾病的活动程度及病程密切相关。除了 RA 疾病活动,年龄增加、体力活动减少、糖皮质激素的大量及不规范使用和营养水平低下等多种原因导致患者 BMI、体重和 ALB 等指标下降。BMI 的适中范围在 20 - 25 kg/m²,本研究中共有 11 例患者 BMI 小于 20 kg/m²,骨质疏松组占 81.82% (9/11)。既往多项研究发现 RA 合并骨质疏松患者的 BMI 低于 RA 非骨质疏松患者^[11, 12],2013 年日本学者对 9000 余例 RA 患者髌部骨折发生率的危险因素进行前瞻性队列研究,发现低 BMI 与髌部骨折的发生相关^[13]。

本研究未发现骨质疏松与激素使用相关,可能与本研究中部分病例疾病高度活动、激素治疗剂量小及使用时间短有关,与既往研究结论相合^[12, 14]。骨质疏松组的抗骨质疏松药物及 DMARDs 药物使用率低于非骨质疏松组,原因可能与患者既往未规范治疗及不规律就诊、服药有关。骨代谢指标与骨密度无统计学意义,不排除与入选病例多为低骨量患者有关,提示疾病早期骨代谢指标的检查对预测骨量减少可能更有临床意义。本研究结果提示股骨较椎骨更易发生骨量丢失,但原因未明,尚需进一步研究证实。有研究报道长期使用激素的 RA 患者中只有不到 40% 接受了骨密度检查^[15],进一步加强 RA 患者骨密度的监测有利于骨质疏松的提早诊治。

总之,本研究发现绝经后 RA 患者骨密度受绝经年龄、BMI、DAS28 的影响。绝经年龄是影响绝经后女性 RA 患者骨密度的独立因素。一方面,RA 患者绝经年龄的提前加速骨质流失,另一方面,RA 病情活动未控制,持续破坏骨质,此外,病程、年龄增加、体力活动减少、糖皮质激素大量及不规范使用、营养水平低下等诸多因素,均导致绝经后女性 RA 患者骨密度降低。因此,对于绝经后女性 RA 患者,积极治疗原发病,控制病情活动,保持正常的 BMI,定期监测骨密度,有助于保护骨质,减少骨质疏松的发病率。

【参 考 文 献】

[1] Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology

(Oxford),2012,51 Suppl 5:v3-v11.

- [2] Ono K, Ohashi S, Tanaka S. Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. Therapeutic intervention of rheumatoid arthritis bone loss [J]. Clin Calcium, 2013,23(9):1345-1352.
- [3] Coulson K A, Reed G, Gilliam B E, et al. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry [J]. J Clin Rheumatol,2009,15(4):155-160.
- [4] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum,1988,31(3):315-324.
- [5] 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.
- [6] Goldring S R, Gravalles E M. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications [J]. Arthritis Res,2000,2(1):33-37.
- [7] Cheng Xiaoguang, Yang Dingzhuo, Zhou Qi, et al. Age-related bone mineral density, bone loss rate, prevalence of osteoporosis and reference database of women at multiple centers in China [J]. Chin J Osteoporos,2008,14(4):221-228.
- [8] Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis [J]. Am J Med,1991,90(1):107-110.
- [9] Arvidson N G, Larsson A, Larsen A. Disease activity in rheumatoid arthritis: fibrinogen is superior to the erythrocyte sedimentation rate [J]. Scand J Clin Lab Invest,2002,62(4):315-319.
- [10] Kwan T S, Padrines M, Theoleyre S, et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology [J]. Cytokine Growth Factor Rev,2004,15(1):49-60.
- [11] Sarkis K S, Salvador M B, Pinheiro M M, et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study [J]. Sao Paulo Med J,2009,127(4):216-222.
- [12] Mobini M, Kashi Z, Ghoobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis [J]. Caspian J Intern Med,2012,3(3):447-450.
- [13] Furuya T, Inoue E, Hosoi T, et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study [J]. Osteoporos Int,2013,24(4):1257-1265.
- [14] Zhou Huiqiong, Yao Ruyu, RK Will. Factors associated with bone loss in postmenopausal women with rheumatoid arthritis [J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital,2007(03):131-134.
- [15] Ledwich L J, Clarke K. Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multispecialty practice [J]. J Clin Rheumatol,2009,15(2):61-64.