

· 临床研究 ·

类风湿性关节炎患者骨密度及骨代谢生化标志物的变化

高洁 刘小娟 孔瑞娜 吉连梅 庞亚飞 徐美娟 徐霞 赵东宝*

第二军医大学附属长海医院风湿免疫科,上海 200433

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 09-1119-04

摘要: **目的** 通过测定骨密度和骨代谢指标了解类风湿性关节炎(RA)患者骨质疏松的发生情况、骨代谢指标的变化及其影响因素。**方法** 应用双能X线吸收法(DXA)测定110例(男28例,女82例)RA患者和120例(男30例,女90例)正常人腰椎L1-4和股骨近端骨密度,骨代谢指标血清I型胶原氨基末端肽(NTX-1)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)及相关临床指标。**结果** RA组男性、绝经前及绝经后女性各组腰椎骨密度均较对照组减低($P < 0.05$),以绝经后女性下降显著($P < 0.01$);RA骨质疏松组患者(26例,23.6%)股骨颈骨密度值与病程、关节肿胀数、关节压痛数、ESR、CRP、X线分期负相关($P < 0.05$),与RF无明显相关性($P > 0.05$)。NTX-1水平在RA患者骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组依次升高,且组间两两比较差异有显著性($P < 0.05$);与骨质疏松组比较,骨量正常组和骨量减少组的ESR、CRP水平显著降低($P < 0.05$),B-ALP显著增加($P < 0.05$),而这两组间的B-ALP、ESR、CRP水平差异无显著性($P > 0.05$)。RA患者NTX-1与CRP水平呈正相关($P < 0.05$)。**结论** RA继发骨质疏松十分常见,骨代谢指标NTX-1及B-ALP测定可作为早期活动性指标。

关键词: 类风湿性关节炎;骨质疏松;骨密度;I型胶原氨基末端肽;骨碱性磷酸酶

Changes of bone mineral density and bone metabolic biochemical markers in patients with rheumatoid arthritis

GAO Jie, LIU Xiaojuan, KONG Ruina, JI Lianmei, PANG Yafei, XU Meijuan, XU Xia, ZHAO Dongbao

Department of Rheumatology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zhao Dongbao, Email: dongbaozhao@163.com

Abstract: Objective To investigate the prevalence of osteoporosis, the changes of bone metabolic biochemical markers, and the related factors in the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Bone mineral density (BMD) of lumbar spine L1-4 and the proximal femur were measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in 110 RA patients (28 males and 82 females) and 120 normal people (30 males and 90 females). The bone metabolic biochemical markers, serum procollagen type I amino terminal peptide (NTX-I) and bone alkaline phosphatase (B-ALP), and related clinical indicators were also measured. **Results** BMD of the lumbar spine in men, premenopausal and postmenopausal women in RA group were lower than that in the control group ($P < 0.05$), and it decreased most significantly in postmenopausal women ($P < 0.01$). BMD of the hip in osteoporosis patients in RA group (26 cases, 23.6%) was negatively correlated with disease duration, number of swollen joints, tender joint count, ESR, CRP, and X-ray stage ($P < 0.05$), but was not significantly correlated with RF ($P > 0.05$). NTX-I level gradually increased in RA patients in normal bone mass group, osteopenia group, and osteoporosis group, and there were significant differences between any two groups ($P < 0.05$). Compared with those in osteoporosis group, the levels of ESR and CRP were significantly decreased in normal bone mass group and osteopenia group ($P < 0.05$), but the level of B-ALP was significantly increased ($P < 0.05$). There were no significant differences between the normal bone mass group and osteopenia group in the levels of B-ALP, CRP, and ESR. The level of NTX-1 was positively correlated with the level of CRP ($P < 0.05$). **Conclusion** Osteoporosis in RA is common. Bone metabolic biochemical markers NTX-1 and B-ALP may be measured as an activity index in the early stage.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Bone mineral density; Collagen type I N-terminal peptide; Bone alkaline phosphatase

基金项目: 上海市科委基础研究重点课题(12DZ1931003);中华医学会临床医学科研专项资金(12040750375)

* 通讯作者: 赵东宝, Email: dongbaozhao@163.com

本文作者高洁和刘小娟为并列第一作者

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以全身性骨丢失、受累关节周围骨丢失和关节破坏为特征,可导致全身性骨质疏松^[1]。骨代谢指标的变化往往先于全身骨质疏松和局部关节畸形的发生,明确疾病过程中骨代谢指标变化及其机制,对预防、延缓骨丢失有重要意义^[2]。为此,我们检测 RA 患者血清中骨代谢生化标志物的变化,并进一步了解其与临床相关指标的关系,以了解 RA 患者骨代谢的异常改变及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2012年1月-2012年10月在第二军医大学长海医院风湿免疫科住院的病历资料完整的 RA 患者110例(男28例,女82例,43±11岁)。所有 RA 患者均未经正规治疗,3个月内未服用慢作用药物。所有研究对象均排除感染、肿瘤、糖尿病和其他风湿性疾病。对照组为120例我院门诊健康体检者(男30例,女90例,41±13岁),选择年龄、性别与 RA 患病组匹配者。

1.2 诊断标准及活动性判定

RA 患者均符合美国风湿病学会1987年 RA 诊断标准或2009年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的新 RA 诊断标准。记录患者的病程、关节肿胀数、关节压痛数、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、X线分期以判定 RA 活动性及严重程度。

1.3 骨密度测定

应用 GE Lunar Prodigy 型双能 X 线骨密度仪测定腰椎(L1~L4)前后位、股骨近端(包括股骨颈、Ward 三角、大转子)的骨密度,并与同性别的峰值骨密度比较,得出 T 值。双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)是目前国际学术界公认的诊断骨质疏松的金标准,即 T 值≥-1.0 为正常,-1.0<T 值<-2.5 为骨量减少,T 值≤-2.5 为骨质疏松症,T 值≤-2.5 并伴有脆性骨折为严重的骨质疏松症。

1.4 放射学检查

RA 患者拍双手像、腰椎正侧位像、骨盆像,并根据双手像结果按照美国风湿病学会的 X 线分期标准(分4期)进行分期。

1.5 实验室检查

采用酶联免疫吸附方法检测患者骨代谢标志物血清 I 型胶原氨基末端肽(NTX-1)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)、甲状旁腺素(PTH)、25 羟基维生素 D。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件,多组计量资料比较采用单因素方差分析 F 检验,多个均数之间两两比较采用 *q* 检验。单因素相关分析采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 骨密度检测结果

RA 组男性、绝经前及绝经后女性各组腰椎、股骨颈、Ward 区、大转子骨密度值均较对照组低($P < 0.05$),以绝经后女性下降显著($P < 0.01$) (见表1)。将110例 RA 患者分成3组:骨质疏松组(26例,23.6%),其中股骨颈骨折3例,腰椎压缩性骨折2例;骨量减少组(38例,34.5%),骨量正常组(46组)。

2.2 RA 骨质疏松相关因素分析

RA 骨质疏松组(26例)股骨颈骨密度值与病程、关节肿胀数、关节压痛数、ESR、CRP、X 线分期的相关系数分别为 -0.502、-0.683、-0.479、-0.510、-0.665、-0.587($P < 0.05$),与 RF 无明显相关性($r = 0.182, P > 0.05$)。

2.3 RA 患者骨代谢生化指标检测结果

NTX-1 水平在 RA 患者骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组依次升高,且组间两两比较差异有显著性($P < 0.05$);与骨质疏松组比较,骨量正常组和骨量减少组的 ESR、CRP 水平显著降低($P < 0.05$),B-ALP 显著增加($P < 0.05$),而骨量正常组和骨量减少组间的 B-ALP、ESR、CRP 水平差异无显著性($P > 0.05$)。

2.4 RA 患者骨代谢生化指标与血沉、CRP、RF 之间的相关性

RA 患者血清 NTX-1 与 CRP 水平正相关($r = 0.385, P < 0.05$),与 ESR、RF 无明显相关性($P > 0.05$);RA 患者血清 B-ALP、PTH、25 羟基维生素 D 与 ESR、CRP、RF 水平无明显相关性($P > 0.05$) (见表3)。

表 1 RA 组患者骨密度的检测结果($g/cm^2, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The results of BMD in RA patients ($g/cm^2, \bar{x} \pm s$)

Group	Cases	L1-4	Femoral neck	Ward region	Greater trochanter
RA group (male)	28	0.932 ± 0.119 [#]	0.832 ± 0.116 [#]	0.679 ± 0.078 [#]	0.728 ± 0.068 [#]
Control group	30	1.314 ± 0.112	1.112 ± 0.134	0.894 ± 0.087	0.875 ± 0.086
RA group (premenopausal)	40	1.067 ± 0.104 [#]	0.893 ± 0.212 [#]	0.809 ± 0.146 [#]	0.696 ± 0.056 [#]
Control group	44	1.236 ± 0.093	0.995 ± 0.096	0.866 ± 0.063	0.773 ± 0.089
RA group (postmenopausal)	42	0.872 ± 0.057 ^{##}	0.637 ± 0.102 ^{##}	0.494 ± 0.112 ^{##}	0.572 ± 0.083 ^{##}
Control group	46	1.134 ± 0.084	0.792 ± 0.095	0.768 ± 0.118	0.719 ± 0.079

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 RA 患者骨代谢生化指标的检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The results of bone metabolic biochemical markers in RA patients ($\bar{x} \pm s$)

Group	Cases	NTX-1 (ng/ml)	B-ALP (U/L)	PTH (ng/ml)	25-OH Vitamin D (ng/ml)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	RF (IU/ml)
RA group								
normal bone mass	46	22.6 ± 6.6	27.8 ± 9.5	34.5 ± 7.8	6.9 ± 2.1	10.4 ± 4.2	4.7 ± 2.5	31.6 ± 11.7
Osteopenia group	38	30.4 ± 10.5 [#]	26.6 ± 10.5	38.3 ± 9.5	6.7 ± 4.5	11.8 ± 5.8	5.8 ± 4.5	32.5 ± 14.5
Osteoporosis group	26	39.1 ± 11.6 ^{##*}	18.3 ± 12.7 ^{##*}	41.3 ± 7.9	6.5 ± 3.4	66.1 ± 27.5 ^{##*}	25.5 ± 16.7 ^{##*}	78.5 ± 16.7 ^{##*}

与骨量正常组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与骨量减少组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Compared with normal bone mass group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Compared with osteopenia group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 RA 患者骨代谢生化指标与 ESP、CRP、RF 的相关性

Table 3 Correlation between bone metabolic biochemical markers and ESR, CRP, and RF

Index	ESR	CRP	RF
B-ALP	-0.105	-0.245	-0.195
NTX-1	0.265	0.385 [*]	0.208
PTH	-0.166	-0.302	-0.089
25-OH Vitamin D	0.246	0.286	0.258

* $P < 0.05$

3 讨论

X 线片在骨密度下降 30% ~ 50% 以上才能察觉,不能早期诊断骨质疏松。DXA 法准确、快速、放射性小、精确度高。我们选择两个骨折的好发部位—腰椎和股骨颈了解骨质疏松发生情况。结果表明 RA 患者继发骨质疏松并不少见,发生率为 23.6%;且随着病程的增加、疾病的活动和病情的严重程度的增加而增加,但与 RF 无相关性。国外学者报道^[3,4] RA 在疾病早期有骨量减少,随着病程的增加,骨质丢失进一步增加,骨质疏松的发生率在股骨颈为 14.7%,腰椎为 16.8%,骨质疏松的发生率比正常对照组高 2 倍。

研究发现,反映 RA 疾病活动性的临床、生物学参数、炎症及放射学改变对评价其骨改变缺少敏感性、特异性。骨生化标志物的检测是评价炎症性骨

关节炎骨代谢的一种有前景的非侵袭技术,NTX-1、B-ALP 分别是评价骨吸收和骨形成的特异性骨生化标志物。近年来,以骨吸收为基础的 I - 型胶原标志物研究取得了较大进展,NTX-1 是其代表之一。NTX-1 通过组织蛋白酶 K 产生,而非 MMPs^[5],其血清浓度变化与由于破骨细胞活性增强导致的全身性骨吸收增加显著相关^[6],也包括局部骨破坏。本研究发现,随着骨密度的改变,RA 患者血清 NTX-1 浓度逐渐升高,炎症因子急性时相反应物 CRP 也明显升高,RA 骨质疏松患者表现为炎症因子升高炎症指标升高和骨吸收增强。RA 骨量正常组、骨量减少组两组间 B-ALP 差异无显著性,但均高于 RA 骨质疏松组,表明 RA 骨质疏松患者有显著的骨形成障碍。说明 RA 患者表现为骨吸收和骨形成的不平衡,即骨吸收增加,骨形成正常或降低,这可能是其骨丢失的主要原因。本研究发现 RA 患者 NTX-1 与 CRP 水平正相关,这种相关性说明炎症增强可能是 RA 骨吸收增加的主要原因^[7]。

总之,RA 患者继发骨质疏松并不少见,骨代谢异常可能是导致 RA 患者全身骨缺失及局部关节破坏的主要原因。NTX-1 是判断 RA 患者骨吸收的敏感指标,检测血清 NTX-1、B-ALP 水平,对判断 RA 病情活动性亦有一定的参考价值。降低类风湿关节炎的炎症反应,可能有助于改善 RA 的骨缺失状态。

【参 考 文 献】

- [1] Murariu RV, Macovei LA, Brujbu IC. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2013, 117 (2): 394-403.
- [2] Fardellone P, Sejourne A, Paccou J, et al. Bone remodeling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*, 2014; 2014: 484280.
- [3] Szentpetery A, McKenna MJ, Murray BF, et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2013, 40(5): 653-662.
- [4] Jensen TW, Hansen MS, Horslev-Petersen K, et al. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular

glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1123-1129.

- [5] Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(3): 522-530.
- [6] Denarie D, Constant E, Thomas T, et al. Could biomarkers of bone, cartilage or synovium turnover be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients? *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 537324.
- [7] Bertoldi I, Filippou G, Scire CA, et al. Disease Activity and Bone Mineral Density of MCP Joints in Patients with Rheumatoid and Psoriatic Arthritis: Is There a Correlation? A Study in Patients Treated with Methotrexate and an Anti-TNF α Agent. *ISRN Rheumatol*, 2013; 2013: 708323.

(收稿日期:2014-12-15)

(上接第 1118 页)

阳性发现。其表现为弥漫性骨髓水肿,边界不清,范围较大,异常信号区可累及股骨头、股骨颈、股骨干上段,常伴有关节积液。MRI 增强检查,可显示水肿对应区域有强化效应,可能与骨髓水肿伴有轻度纤维化、血管充血和间质出血有关。MRI 对于 TOH 的早期诊断有着重要的帮助,充分认识并掌握的典型 TOH 影像学特征,结合患者的临床表现,有助于 TOH 的诊断。

3.3 与股骨头缺血性坏死的鉴别诊断

临床上 TOH 曾被认为是股骨头缺血坏死的早期表现^[10]。现认为 TOH 和股骨头缺血坏死可能是缺血时间和程度不同而形成的两种疾病。TOH 是股骨头充血、脱钙造成的股骨头软骨下骨折(SFFH),其典型病理结果为无坏死骨及脂肪组织。所以确诊需依靠骨髓穿刺活检做细胞学和病理学检查, MRI 随访和临床对症治疗对两者的诊断和鉴别有重要帮助^[11]。

TOH 的临床误诊误治率较高,医生熟练掌握 TOH 的临床特点、影像学特征、诊断及鉴别诊断要点,有助于疾病的早期诊断,减少误诊、误治率。

【参 考 文 献】

- [1] Guerra J J, Steinberg M E. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77: 616-624.
- [2] 孙刚,姜庆军,刘训伟,等. 髌部一过性骨质疏松症的 MRI 表现及与股骨头缺血性坏死的鉴别 [J]. *医学影像学杂志*, 2009, (19)11: 1454-1456.
- Sun gang, Jiang Qingjun, Liu Xunwei. The MR imaging features of TOH and its differential diagnosis with AVN [J]. *Journal of*

medical imaging, 2009, (19)11: 1454-1456.

- [3] Steinberg ME, Steinberg DR. osteoporosis of the hip: summary and conclusions [J]. *Semin Arthroplasty*, 1991, 2: 241-249.
- [4] 李剑锋,闫金玉. 股骨头骨髓水肿综合征的诊治及其与股骨头缺血性坏死的鉴别诊断 [J]. *中国骨伤*, 2009, 22(9): 697-699.
- Li Jianfeng, Yan Jinyu. Diagnosis and treatment of bone marrow edema syndrome of the hip and differential diagnosis from avascular necrosis of femoral head [J]. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2009, 22(9): 697-699.
- [5] 张雪哲,洪闻,王武,等. 暂时性骨质疏松的 MRI 表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(7): 714-716.
- Zhang Xueze, Hong Wen, Wang Wu. MRI findings in transient osteoporosis of the hip [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2004, 38(7): 714-716.
- [6] Fotoberg PK. Osteonecrosis, transient osteoporosis, and transient bone marrow edema [J]. *Radio Clin North Am*. 1996, 34: 273-291.
- [7] Sharif SS, Baghla DP, Clark C, et al. Transient osteoporosis of the foot [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2009, 70(7): 402-405.
- [8] Curtiss PH, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy: a report of three cases [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1959, 41: 1327-1333.
- [9] Miyaniishi K, Kaminomachi S, Hara T. A subchondral fracture in osteoporosis of the hip [J]. *Skeletal Radiol*, 2007, 36: 677-80.
- [10] Lakhaupal S, Ginsburg WW, Luthra H, et al. Transient regional osteoporosis: a study of 56 cases and review of the literature [J]. *Am Intern Med*, 1987, 106: 444-450.
- [11] 李刚,刘伟,孟凯. 髌关节一过性骨质疏松与股骨头缺血性坏死的影像学鉴别 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2004, 2(3): 229-231.

Li Gang, Liu Wei, Meng Kai. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the MR imaging [J]. *Chinese Imaging Journal of Interated Traditional and Western Medicine*, 2004, 2(3): 229-231.

(收稿日期:2014-12-18)