

风湿活动度预测绝经后女性类风湿关节炎患者骨密度的研究

郁新迪 张育 李国青 李慧 贾捷婷 孟德芳 魏华*

江苏省苏北人民医院 风湿免疫科

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0556-04

摘要: **目的** 探讨能够预测绝经后女性类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis RA)患者骨质疏松的指标。**方法** 收集 100 例绝经后女性 RA 患者一般临床资料包括年龄、病程、血沉、C 反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、关节疼痛数目、关节肿胀数目,采用双能量 X 线骨密度仪测量腰椎、股骨及全身总的平均骨密度,比较临床资料并分析可能影响骨密度的因素。**结果**

1. 绝经后女性类风湿关节炎患者骨质疏松比例为 33%,骨量减少比例 47%,骨量正常比例 20%。2. 骨质疏松组的年龄、病程、血沉、关节疼痛数目、DAS28 均高于非骨质疏松组,且有统计学意义。3. 采用 Logistic 回归分析结果显示,年龄和 DAS28 是绝经后女性 RA 患者骨密度的独立危险因素。4. 骨密度 T 值为诊断骨质疏松的金标准绘制受试者工作曲线,计算 DAS28、年龄诊断骨质疏松的切点为 5.3 分和 59.5 岁。**结论** 风湿活动度和年龄对于绝经后女性 RA 患者有较强的骨质疏松预警作用。

关键词: 绝经后;类风湿关节炎;骨密度;DAS28;年龄

The study of the prediction of osteoporosis with rheumatoid arthritis activity in postmenopausal women

YU Xindi, ZHANG Yu, LI Guoqing, LI Hui, JIA Jieting, MENG Defang, WEI Hua

Department of Rheumatology, People's Hospital in Subei, Jiangsu, China

Corresponding author: YU Xindi, Email: yuxindi2007@163.com

Abstract: **Objective** To explore the factors that can predict osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The general clinical data of 100 postmenopausal women with RA were collected, including age, course of disease, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factors (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody, the number of joint pain, and the number of joint swelling. Bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae and the hip were measured using dual energy X-ray absorptiometry. The data were compared and the potential related factors were analyzed. **Results** (1) The ratio osteoporosis, osteopenia, and normal bone mass in postmenopausal women with RA were 33%, 47%, and 20%, respectively. (2) Patients in osteoporotic group had older age, longer course, more joint pain, and higher ESR and DAS28 than those in non-osteoporotic group. (3) Logistic regression analysis showed that age and DAS28 were independent factors of BMD in postmenopausal women with RA. (4) Based on the ROC curve, the optimal cut-point of DAS28 related to osteoporosis was 5.3. The cut-point of age was 59.5 years old. **Conclusion** DAS28 and age have strong predictive effect on osteoporosis in postmenopausal women with RA.

Key words: Postmenopausal; Rheumatoid arthritis; Bone mineral density; DAS28; Age

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致脆性增加和易于骨折的代谢性骨病,按病因可分为原发性和继发性两类。绝经后女性具有雌激素减少、年龄大活动

减少、饮食营养失衡等多种特殊的发生原发性骨质疏松的危险因素。而类风湿关节炎在继发性骨质疏松病因中占重要地位^[1]。对于绝经后女性类风湿关节炎患者来说,面临着原发性 OP 和 RA 继发性 OP 的双重风险,其骨质疏松的发生率远大于普通人群^[2],病程、炎症指标、体力活动减少、糖皮质激素

*通讯作者: 魏华, Email: yuxindi2007@163.com

的使用、营养水平及心理因素与骨质疏松的发生关系密切^[3]。

本研究拟通过分析绝经后女性类风湿关节炎患者骨密度 (Bone mineral density, BMD), 与临床资料的相关性, 探讨能够预测绝经后女性类风湿关节炎患者骨质疏松的指标, 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 研究对象

选取江苏省苏北人民医院风湿免疫科 2014 年 4 月至 2015 年 7 月住院患者, 符合 1987 年 ACR 或 2010 年 ACR/EULAR 的类风湿关节炎分类标准, 均为绝经后女性, 年龄 44 - 83 岁, 平均年龄 (58 ± 9.8) 岁, 病程 0.2 - 40 年, 平均病程 8.11 (6.45, 11.01) 年, 绝经时间 0.5 - 25 年, 平均时间 7.55 (3.56, 14.52) 年, 共收集病例 100 例。

1.2 研究方法

1.2.1 入选方法: 采用回顾性分析的方法, 收集临床一般资料包括年龄、病程、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体 (cyclic citrullinated peptides, CCP)、关节疼痛数目、关节肿胀数目, 采用双能量 X 线骨密度仪测量腰椎 1-4 前后位、股骨颈以及全身总骨矿含量 (BMD), 以 g/cm² 表示。所得的骨密度值与正常成人的骨量峰值比较得出 T 值。

1.2.2 排除标准: 所选取病例无吸烟、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、甲状腺及甲状旁腺疾病史, 无卵巢切除及长期卧床史。未接受钙剂、维生素 D 类似物 (阿法骨化醇、骨化三醇) 及双磷酸盐类药物的治疗。

1.2.3 诊断标准: 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, 对于绝经后妇女要求使用 T 值, 以 T 值 ≤ -2.5 定义为骨质疏松, 以 -2.5 < T 值 < -1 定义为骨量减少, 以 T 值 ≥ -1 为骨量正常。

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)。

1.3 统计学方法

应用 Epidata3.1 建立数据库, 数据采用双份录入, 核对后进行数据锁定。使用 SPSS18.0 进行数据统计分析。正态分布数据用均数 ± 标准差表示, 应

用 t 检验进行分析; 非正态分布数据用中位数 (四分位数间距) 表示, 应用非参数检验进行分析。多项分类资料回归分析采用二元逐步回归分析。应用受试者工作曲线 (ROC 曲线) 确定 DAS28、年龄骨质疏松的诊断界点, 并对比其曲线下面积的差异。检验水准 P = 0.05。

2 结果

2.1 一般临床状况分析

本研究 100 例绝经后女性类风湿关节炎患者骨质疏松比例为 33%, 骨量减少比例 47%, 骨量正常比例 20%。将患者分为非骨质疏松组 (T 值 > -2.5) 和骨质疏松组 (T 值 ≤ -2.5)。骨质疏松组的年龄、绝经时间、绝经年龄、病程、血沉、关节疼痛数目、DAS28 均高于非骨质疏松组, 且有统计学意义。余 C 反应蛋白、类风湿因子、CCP、关节肿胀两组间无统计学差异 (见表 1)。

表 1 骨质疏松组与非骨质疏松组的一般情况比较 { (x̄ ± s)、[M (P25, P75)] }

Table 1 Comparison of clinical data between patients in osteoporosis and non-osteoporosis group.

指标	非骨质疏松 Osteoporotic group	骨质疏松 non-osteoporotic group	P
N	67 (67%)	33 (33%)	
年龄 (年)	55.43 ± 8.97	64.71 ± 9.44	0.001
绝经时间 (年)	3 (1.73, 6.92)	13 (5.34, 20.12)	0.001
绝经年龄 (年)	52.79 ± 3.12	50.21 ± 2.58	0.005
病程 (年)	7.31 (5.72, 9.84)	9.65 (7.12, 12.60)	0.001
ESR (mm/h)	44.95 ± 24.50	63.71 ± 20.04	0.001
CRP (mg/L)	17.63 (12.53, 23.32)	25.18 (15.94, 36.07)	0.196
RF (IU/ml)	129.56 (101.23, 157.09)	108.54 (71.18, 153.13)	0.694
CCP (U/ml)	272.62 (228.41, 319.97)	273.33 (205.54, 338.53)	0.896
关节疼痛	7.41 ± 5.36	9.54 ± 6.17	0.048
关节肿胀	3.13 (2.22, 4.19)	5.11 (3.29, 7.04)	0.079
DAS28	5.09 ± 1.18	5.88 ± 0.90	0.002

2.2 骨密度状况分析

非骨质疏松组的全身总 BMD、全身总 T 值、股骨颈 T 值、腰椎 T 值均显著高于骨质疏松组, 且有统计学意义。组内比较, 非骨质疏松组的腰椎骨 T 值高于股骨颈 T 值, 且有统计学意义; 骨质疏松组的腰椎骨 T 值有高于股骨颈 T 值的趋势, 但无统计学意义, 可能与样本量较少有关 (见表 2)。

2.3 绝经后女性 RA 患者骨密度的二元 Logistic 逐步回归分析

将骨质疏松作为因变量 (0 代表非骨质疏松, 1 代表骨质疏松), 将表 1 中的年龄、病程、血沉、关节

疼痛数目、DAS28 作为协变量,采用 Logistic 回归分析结果显示,年龄(OR 值 1.068,95% CI:1.011 – 1.129,P=0.019)和 DAS28(OR 值 1.707,95% CI: 1.017 – 2.866,P=0.043)是绝经后女性 RA 患者骨密度的独立危险因素。

表 2 骨质疏松组与非骨质疏松组的骨密度比较 $\{(\bar{x} \pm s), [M(P25, P75)]\}$
Table 2 Comparison of bone mineral density between patients in osteoporosis and non-osteoporosis group

组别	总 BMD	总 T 值	股骨颈 T 值	腰椎 T 值
非骨质疏松	0.87 ± 0.13	-0.81 (-0.56, -1.05)	-0.79 (-0.50, -1.06)	-0.71 (-0.39, -0.99)
骨质疏松	0.65 ± 0.11	-2.52 ± 0.78	-2.52 ± 0.77	-2.50 ± 0.73
P	0.001	0.001	0.001	0.001

2.4 年龄、DAS28 诊断绝经后女性 RA 患者骨密度的 ROC 曲线

以双能量 X 线骨密度仪测量的骨密度 T 值为诊断骨质疏松的“金标准”,绘制 ROC 曲线,计算 DAS28、年龄诊断骨质疏松的切点。在 DAS28 评分为 5.3 分,年龄在 59.5 岁的绝经后女性类风湿关节炎患者开始有骨质疏松的风险,建议此类患者行骨密度检查(见表 3、图 1)。

表 3 DAS28、年龄诊断骨质疏松的切点
Table 3 The cut-points of DAS28 and age for the diagnosis of osteoporosis

项目	DAS28	年龄
切点	5.30 分	59.5 岁
敏感性	71.9%	68.8%
特异性	65.2%	71.2%
AUC	0.697	0.743
95% CI	0.586 – 0.808	0.635 – 0.851

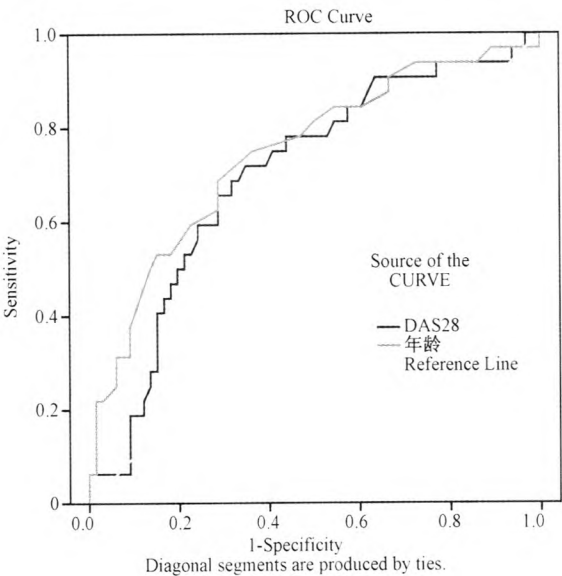


图 1 DAS28、年龄诊断骨质疏松的切点

3 讨论

类风湿关节炎是以对称性多关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病,40 – 50 岁女性是类风湿性关节炎的高发人群^[4]。RA 患者经常会伴有慢性滑膜炎,使受累骨关节发生骨侵或破坏,同时也会造成全身性骨量丢失,诱发骨质疏松症的发生^[5]。当 RA 病变侵及软骨下骨及骨组织时会造成骨量减少,可并发骨质疏松^[6]。目前,临床上对 RA 合并 OP 的防治重视不足。本研究对象为从未进行过抗骨松治疗的绝经后女性 RA 患者,平均年龄为 58 岁,RA 患者的骨密度在腰椎和股骨区明显降低,其中骨质疏松比例为 33%,骨量减少比例 47%,骨量正常比例仅为 20%,可见在从未进行过抗骨松治疗的绝经后女性 RA 患者中,有 80% 的患者需要进行抗骨质疏松治疗,而临床中被忽视。这与既往多项研究结果相似^[7-9],RA 患者中骨密度降低和骨质疏松的发生率较健康人显著增高,严重者可发生骨质疏松性骨折。

骨密度(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(DEXA)进行骨密度测定,是测量骨密度的金标准。但由于 DEXA 并未在中小医院普及,且检查费用较高,导致在临床工作中较难被推广,且研究报道显示 RA 患者中只有不到 40% 接受了骨密度检查^[10]。因此,采用简单易行且准确性高的骨质疏松诊断方法是 RA 合并 OP 防治工作中的重要需求。

本研究中经 Logistic 回归分析显示,年龄、风湿活动度是绝经后女性 RA 患者骨质疏松的独立危险因素。骨质疏松组患者年龄均数为 64.71 岁,高于非骨质疏松患者的平均年龄 55.43 岁,同时骨质疏松组患者绝经年龄提前(50.21 岁 vs 52.79 岁),绝经时间更长(9.65 年 vs 7.31 年),其绝经年龄的提前可能与服用抗风湿药物、激素等因素^[11]。年龄的

增长是原发性 OP 和 RA 继发性 OP 相同的影响因素,加重绝经后女性 RA 患者的 OP 程度。较多的研究^[12,13]提示:RA 患者的骨质疏松与疾病的病程及活动程度呈正相关,本研究中的骨质疏松组的 BMD 与代表疾病活动的多个指标(包括血沉、关节疼痛数目、DAS28 等)均高于非骨质疏松组。RA 患者的滑膜组织有丰富的单核/巨噬细胞,在疾病活动期间,能分化成破骨细胞而导致局部骨吸收增加,滑膜液中的炎症因子如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 可通过调节骨保护素、细胞核因子 κ b 受体活化因子及细胞核因子 κ b 受体活化因子配体所形成的 OPG/RANKL/RANK 环路信号传导而影响全身的骨代谢^[11,14]。本研究结果还显示 CRP、RF、CCP 与肿胀数等指标均与 OP 的发生无统计学意义,虽然 RF、CCP 水平对类风湿关节炎具有诊断价值,但不能反应疾病的活动程度。

绝经后 RA 患者骨密度受年龄、风湿活动度的影响,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^[15]。我们将年龄和 DAS28 作为能够预测绝经后女性 RA 患者骨质疏松的指标。通过 ROC 曲线计算出在 DAS28 评分为 5.3 分,年龄在 59.5 岁的绝经后女性 RA 患者开始有骨质疏松的风险,两者的曲线下面积均在 0.7 左右,显示 DAS28 和年龄有较强的骨质疏松预警作用。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,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] 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.
- [2] Mobini M, Kashi Z, Ghobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis [J]. Caspian J Intern Med, 2012, 3(3): 447-450.
- [3] 王明霞, 黄建林, 罗敏琪, 等. 类风湿关节炎患者骨质疏松及其相关因素的初步调查[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(4): 253-257.
- [4] Chazi M, Koha S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids[J]. Osteoporos Int, 2012, 23: 581-587.
- [5] 邓娟, 裴必伟, 徐胜前, 等. 类风湿关节炎患者全身骨质疏松和局部骨侵蚀的关系研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 10(16): 674-678.
- [6] Kriekaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, et al. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patient with rheumatoid arthritis: a cohort study [J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(3): 547-553.
- [7] 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.
- [8] Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 421-433.
- [9] Lee SG, Park YE, Park SH, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(3): 289-96.
- [10] Ledwith LJ, 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.
- [11] 李芳菲, 林小军, 蔡小燕, 等. 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[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 801-806.
- [12] Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, et al. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity[J]. Ann Rheum Dis, 2013.
- [13] Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2010, 54: 123.
- [14] Nobuyuki Udagawa, Higeru Kotake, Aoyuki Kamatani, et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res. 2002, 4(5): 281-289.
- [15] Avouac J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(12): 1871-8.

(收稿日期: 2015-12-12)