

早期强直性脊柱炎骨密度分析

甘晓维¹ 金玥¹ 朱笑夏¹ 陶庆文² 张英泽² 罗静² 杨文雪¹ 卢文昭² 孔维萍^{2*} 阎小萍^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 中日友好医院中医风湿病科, 免疫性疾病北京市重点实验室, 北京 100029

中图分类号: R681.51 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 08-0962-04

摘要: 目的 探讨早期强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者骨密度(bone mineral density, BMD)及 BMD 与其他临床指标的相关性。方法 回顾性研究调查 2006 年 3 月至 2014 年 12 月中日友好医院中医风湿病科确诊为早期 AS 患者 120 例, 其中女性 57 例, 平均年龄(31.02 ± 5.94)岁; 男性 63 例, 平均年龄(29.79 ± 6.87)岁。健康人 107 例, 其中女性 48 例, 平均年龄(32.97 ± 6.47)岁; 男性 59 例, 平均年龄(29.58 ± 6.65)岁。双光能 X 线法检测腰椎、股骨颈、股骨粗隆的 BMD 与年龄、病程、疾病活动性指标、影像学指标进行相关分析。结果 (1) 早期 AS 男性患者各部位的 BMD 均较健康人减低($P < 0.01$), 而女性患者则和健康人无统计学差异。(2) 早期 AS 患者骨质疏松(osteoporosis, OP)6 例(5%), 骨量减少(osteopenia, OT)36 例(21.67%)。其中男性早期 AS 患者腰椎 OP 者 5 例(7.93%), OT 者 29 例(46.03%)。早期 AS 患者中, 男性腰椎部位 OP、OT 发生率较女性高($P < 0.05$), 股骨颈及股骨粗隆部位 OP/OT 发生率无差异。(3) 中、低年龄组中, 早期 AS 患者的腰椎和股骨颈 BMD 较健康人显著减低, 差异有统计学差异($P < 0.01$)。(4) 男性早期 AS 患者腰椎 BMD 与年龄呈显著负相关($P < 0.01$)。结论 早期 AS 男性患者即可出现显著 BMD 下降, OP 发生率为 7.93%, OT 发生率为 46.03%。其中腰椎部位 BMD 减低及 OT 发生率更为突出。早期 AS 患者 BMD 的下降与疾病活动指标无关联。对于男性 AS 患者, 在疾病早期即需要重视 OT 及 OP 的诊断与防治。

关键词: 强直性脊柱炎; 骨密度; 骨质疏松

Bone mineral density in early ankylosing spondylitis patients

GAN Xiaowei¹, JIN Yue¹, ZHU Xiaoxia¹, TAO Qinwen², ZHANG Yingze², LUO Jing², YANG Wenxue¹, LU Wenchao², KONG Weiping^{2*}, YAN Xiaoping^{2*}

1. Beijing University of TCM, Beijing 100029

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing key Lab for Immue-Mediated inflammatory Disease, Beijing 100029, China

Corresponding author: KONG Weiping, Email: kongweiping75@126.com; YAN Xiaoping, Email: yanxiaoping1688@126.com

Abstract: **Objective** To study bone mineral density (BMD) and its association with relevant clinical factors in patients with early Ankylosing Spondylitis (AS). **Methods** Patients diagnosed with AS in the China-Japan Friendship Hospital from March 2006 to December 2014 were retrospectively surveyed, and 120 early AS patients and 107 healthy controls were included in this analysis. BMD of lumbar spine, femoral neck, and trochanter were measured using dual energy X-ray absorptiometry. Correlation analyses with age, disease duration, disease activity index and radiological indicators were performed. **Results** (1) Male early AS patients had significant lower BMD at the lumbar spine, femoral neck, and trochanter than healthy controls ($P < 0.01$), whereas in females there were no significance differences. (2) Among the 120 early AS patients, 6 had osteoporosis (OP) and 36 osteopenia (OT). The prevalence of OP and OT defined using lumbar spine BMD was significant higher in males than in females, whereas there were no gender differences if using femoral neck or trochanter BMD to define OP and OT. (3) In middle and younger age groups, BMD of the lumbar spine and femoral neck in early AS patients was significant lower than that of healthy controls ($P < 0.01$). (4) Correlation analyses showed that in patients with AS, there were no significant correlations between BMD and ESR, CRP and disease duration. BMD at lumbar spine in male patients was negatively correlated with age. **Conclusion** Early AS male patients had significant BMD reduction, especially at lumbar spine. The prevalence of OP and OT in male patients was 7.93% and

基金项目: 北京市科技计划课题(Z131107002213091); 中日友好医院青年科技英才课题(2014-QNYC-B-02)

* 通讯作者: 孔维萍, Email: kongweiping75@126.com; 阎小萍, Email: yanxiaoping1688@126.com

46.03%, respectively. There were not significant correlations between BMD and ESR, CRP and disease duration. Our findings suggest that male AS patients should receive more attention in the diagnosis and treatment of OP and OT.

Key words: Ankylosing spondylitis; Bone mineral density; Osteoporosis

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以中轴关节慢性炎症为主的全身性疾病,病变主要累及骶髂关节,常发生椎间盘纤维化及其附近韧带钙化和骨性强直^[1],多发生于40岁以下,20~30岁为高发年龄。男女发病比例为5:1~10:1。AS在疾病过程中同时存在成骨溶解(osteoclasts, OC)和新骨生成(osteoblasts, OB)两个病理过程^[2]。本研究通过早期AS患者与健康人骨密度(bone mineral density, BMD)对比,并与年龄、病程、疾病活动性指标、影像学指标进行相关分析,以探讨早期AS患者BMD的特点。

1 资料和方法

1.1 病例来源

120例AS患者均来自2006年3月至2014年12月中日友好医院中医风湿病科确诊为早期AS的门诊及住院患者。其中男性63例,女性57例,男性早期AS患者平均年龄(29.79 ± 6.87)岁,平均病程(6.65 ± 4.35)年,女性早期AS患者平均年龄(31.02 ± 5.94)岁,平均病程(5.94 ± 4.03)年。两组年龄、病程差异无统计意义,具有可比性($P > 0.05$)。107例健康人,其中男59例,女48例,男性平均年龄(29.58 ± 6.65)岁,女性平均年龄(32.97 ± 6.47)岁。AS患者和健康人年龄、性别差异无统计意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 AS诊断标准:根据美国风湿病学会1984年修订的AS诊断标准^[3]。

1.2.2 早期AS诊断标准:符合AS诊断标准,双侧骶髂关节炎Ⅱ级,Schober评分 ≥ 5 分。腰椎无韧带骨赘,双髋关节无影像学改变^[4-5]。

1.2.3 骶髂关节X线分级^[1]:0级:正常骶髂关节。Ⅰ级:可疑或极轻微的骶髂关节炎。Ⅱ级:轻度骶髂关节炎(关节边缘模糊,近关节区域硬化,关节间隙轻度变窄)。Ⅲ级:中度骶髂关节炎(关节边缘模糊,近关节区域硬化,关节间隙轻度变窄,骨质破坏明显)。Ⅳ级:骶髂关节融合或完全强直,伴或不伴硬化。

1.2.4 骨质疏松症(osteoporosis, OP)及骨量减少(osteopenia, OT)诊断标准:依据世界卫生组织推荐的基于双能X线吸收法(dual energy X-ray

absorptiometry, DEXA)的诊断标准^[6]:BMD值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值不足1个标准差属于正常;降低1~2.5个标准差之间为OT;降低程度大于2.5个标准差为OP;BMD降低程度符合OP诊断标准同时伴有1处或多处骨折时为严重OP。BMD通常用T-Score(T值)表示, $T \text{ 值} = (\text{测定值} - \text{骨峰值}) / \text{正常成人BMD标准差}$ 。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准:符合上述早期AS诊断标准,男女均可,年龄在20~45岁。健康人纳入标准:男女均可,年龄在20~50岁。

1.3.2 排除标准:(1)年龄 < 20 岁, > 45 岁者;(2)女性已绝经者;(3)妊娠或哺乳期妇女及精神病患者;(4)内分泌疾病患者或其他可引起OP的血清阴性脊柱关节病及风湿性疾病患者;(5)合并有重度营养不良,或有其他系统疾病严重损害者;(6)酒精依赖者。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 BMD:观察DEXA法检测的AS患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆BMD,观察DEXA法检测的健康人腰椎、股骨颈、股骨粗隆BMD,使用仪器为美国LUNAR公司生产的IDXA型BMD仪。腰椎精确度误差 $< 1/1000$,股骨颈精确度误差 $< 3/1000$ 。其中腰椎取(L1-4)平均值。

1.4.2 实验室检查:观察血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)水平。

1.4.3 其他指标:观察两组AS患者BATH功能指数(BASFI)^[7]、疾病活动指数(BASDAI)^[8]、指地距^[9]、枕墙距^[9]、Schober试验^[9]、胸廓活动度^[9]。

1.4.4 统计学分析:使用SPSS17.0软件进行统计处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计学方法采用秩和检验;计数资料采用半分率表示,组间比较采用方差分析;计数资料用 χ^2 检验;相关分析采用Pearson、spearman相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 早期AS患者BMD及OP、OT发生率

男性早期AS患者各部位BMD较健康人显著减少($P < 0.01$)。女性各部位BMD与健康人比较无差异($P > 0.05$)。见表1、2。

表 1 早期 AS 患者与健康人 BMD 比较 (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of BMD between early AS patients and healthy controls (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

类别	n	腰椎 BMD	股骨颈 BMD	股骨粗隆 BMD
健康人	107	1.20 ± 0.13	0.99 ± 0.14	0.79 ± 0.12
早期 AS 患者	120	1.11 ± 0.16 **	0.95 ± 0.16 **	0.76 ± 0.13 **

注:早期 AS 患者与健康人比较, ** $P < 0.01$ 。

早期 AS 患者 OP 6 例 (5%), OT 36 例 (21.67%)。其中男性组腰椎 OP、OT 分别为 5 例 (7.93%) 和 29 例 (46.03%)。女性组腰椎 OP、OT 分别为 1 例 (1.75%) 和 7 例 (12.28%)。男性组

OT 发生率较女性显著增高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 不同性别早期 AS 患者与健康人 BMD 比较 (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BMD between early AS patients and healthy controls by gender (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

类别	n	腰椎 BMD	股骨颈 BMD	股骨粗隆 BMD
健康人	男 59	1.20 ± 0.14	1.04 ± 0.14	0.84 ± 0.10
	女 48	1.21 ± 0.12	0.95 ± 0.16	0.74 ± 0.10
早期 AS 患者	男 63	1.05 ± 0.20 **	0.93 ± 0.14 **	0.76 ± 0.13 **
	女 57	1.17 ± 0.18	0.97 ± 0.19	0.75 ± 0.13

注:早期 AS 患者与健康人比较, ** $P < 0.01$ 。

表 3 不同性别早期 AS 患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆部位 OP、OT 情况

Table 3 The number of OP and OT defined using lumbar spine, femoral neck or trochanter BMD in male and female early AS patients

性别	腰椎 BMD		股骨颈 BMD		股骨粗隆 BMD	
	OP	OT	OP	OT	OP	OT
男性 (n = 63)	5 (7.93%)	29 (46.03%)	0 (0%)	14 (22.22%)	1 (1.59%)	20 (23.81%)
女性 (n = 57)	1 (1.75%)	7 (12.28%)	0 (0%)	8 (14.03%)	1 (1.75%)	9 (15.79%)
总数 (n = 120)	6 (5.00%)	26 (21.67%)	0 (0%)	22 (18.34%)	2 (1.67%)	29 (24.17%)

2.2 各年龄段男女早期 AS 患者与健康人 BMD 比较

中、低年龄组中,早期 AS 患者的腰椎及股骨颈 BMD 较健康人显著减少 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 不同年龄段早期 AS 患者与健康人 BMD 比较 (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of BMD between early AS patients and healthy controls by age groups (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

年龄组	n	腰椎 BMD	股骨颈 BMD	股骨粗隆 BMD
低年龄组 (20 ~ 29 岁)	健康人 61	1.20 ± 0.14	1.02 ± 0.13	0.81 ± 0.13
	早期 AS 患者 64	1.14 ± 0.17	0.96 ± 0.14	0.77 ± 0.14
中年年龄组 (30 ~ 39 岁)	健康人 29	1.24 ± 0.95	0.99 ± 0.13	0.79 ± 0.11
	早期 AS 患者 43	1.07 ± 0.16 **	0.92 ± 0.12 **	0.76 ± 0.11
高年龄组 (40 ~ 45 岁)	健康人 17	1.16 ± 0.15	0.91 ± 0.12	0.77 ± 0.11
	早期 AS 患者 13	1.11 ± 0.19	1.01 ± 0.31	0.72 ± 0.13

注:早期 AS 患者与健康人比较, ** $P < 0.01$ 。

2.3 年龄、病程、体征、疾病活动指标与早期男女 AS 患者 BMD 相关性分析

男性早期 AS 腰椎 BMD 与年龄呈显著负相关 ($P < 0.01$), 股骨粗隆 BMD 与枕墙距呈显著负相关 ($P < 0.01$)。女性腰椎及股骨颈 BMD 均与指地距呈正相关 ($P < 0.01$)。见表 5。

3 讨论

AS 的病理生理过程是成骨作用和破骨作用失去平衡, 表现为局部新骨形成和全身性骨量减少^[2]。骨量减少可导致骨折, 有研究表明^[10], AS 患者骨质疏松、骨量减少的发生率比较普遍, 腰椎和股骨颈的低 BMD 率分别为 54% 和 51%, 腰椎 OP、OT 发生率分别为 16% 与 39%, 股骨颈 OP、OT 发生率为 13% 及 38%。本研究分析早期 AS 患者的骨密

度, 结果证实早期 AS 患者即可出现骨质疏松、骨量减少, OP 发生率为 5%, OT 发生率为 21.67%。并且本研究发现早期 AS 患者骨密度性别之间有差异, 男性患者的 BMD 差异尤为突出。研究表明男性患者 OP、OT 的发生率分别为 7.93% 和 46%, 而股骨颈的 OP、OT 发生率分别为 0 和 22%。本研究中女性各部位 BMD 均与健康人无差异, 说明女性早期 AS 患者骨量减少不明显, 原因可能与雌性激素水平有关。有研究^[11]证明雌激素对人体骨代谢平衡有显著作用。Seitz 等^[12]的研究发现卵泡刺激素能增加骨形成, 这都证明了雌激素对维持骨吸收与骨形成有重要平衡作用。Beak 等^[13]研究表明 AS 轻症患者腰椎部位 BMD 较股骨颈等部位降低较为显著。本研究发现早期 AS 患者腰椎 OT 发生率较其他部位高, 其原因可能为本病侵犯中轴关节有关。

表 5 年龄、病程、体征、疾病活动指标与不同性别早期 AS 患者 BMD 的相关性分析($\bar{x} \pm s$)
Table 5 The correlation between BMD and age, disease duration, symptoms, disease activity index and radiological indicators in men and women with early AS ($\bar{x} \pm s$)

	腰椎 BMD		股骨颈 BMD		股骨粗隆 BMD	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
年龄(岁)	-0.517 **	0.199	-0.236	0.135	-0.241	-0.03
病程(年)	-0.243	0.143	-0.102	0.277 *	0.079	0.209
枕墙距(cm)	-0.221	-0.038	-0.214	0.037	-0.352 **	-0.026
指地距(cm)	-0.235	0.302 *	-0.234	0.269 *	-0.157	0.188
颌柄距(cm)	-0.133	-0.001	-0.164	-0.04	-0.084	0.057
胸廓活动(cm)	0.168	-0.026	0.052	0.035	0.130	0.038
Schober(cm)	0.136	0.236	0.219	0.197	0.131	0.350 **
ESR(mm/h)	0.081	-0.147	0.087	-0.073	0.122	-0.021
CRP(mg/dl)	0.060	0.098	0.108	0.085	0.196	0.059

注:数值为 Pearson 或 spearman 相关系数 r , * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

本研究中男性早期 AS 患者腰椎 BMD 与年龄呈负相关,其原因有待研究。本研究没有发现 BMD 与 ESR、CRP 等炎症活动指标的相关性。但是有研究发现低 BMD 的 AS 患者的 ESR、CRP 等炎症活动指标的值在较高水平。有研究表明男性(男性多于女性)、年龄、低体重、低 BMD、病程、广泛韧带骨赘形成、mSASSS 得分、疾病活动度、外周关节受累、运动脊柱限制程度以及枕墙距增加与 AS 椎体骨折相关^[14-18],而炎症与骨量减少的关系需要更多的研究去证实。

综上,研究提示男性早期 AS 患者即可出现各部位 BMD 降低,以腰椎部位最为突出,腰椎部位具有较高的 OP、OT 发生率。因此 AS 患者应早期开始监测骨密度,积极防治骨质疏松,骨量减少。

【参 考 文 献】

[1] Zhao YP. Division of rheumatology, diagnosis and treatment of routine. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 85.
[2] Shaw AT, Gravalles EM. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. Semin Cell Dev Biol, 2015, 49: 2-10.
[3] vander Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum, 1984, 27(4): 361-368.
[4] Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, et al. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. Rheumatology, 2000, 39(1): 85-89.
[5] Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, et al. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol, 1991, 30(5): 330-335.
[6] Society of osteoporosis and bone mineral research, Chinese Medical Association. Guideline for treatment in Primary osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis and bone Mineral Research, 2011, 4(1): 2-17.
[7] Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining

functional ability in ankylosing spondylitis; the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2281-2285.
[8] Garrett S, Jenkinson TR, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath AS disease activity Index. J Rheumatol, 1994, 21(12): 2286-2291.
[9] Zhang NZ. Clinical Rheumatology. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999.
[10] van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. Clin Rheumatol, 2012, 31(11): 1529-1535.
[11] Weber TJ. Battle of sex steroids in the male skeleton: and the winner is... J Clin Invest, 2016, 126(3): 829-832.
[12] Seitz SI, Keller J, Schilling AF, et al. Pharmacological estrogen administration causes a FSH-independent osteo-anabolic effect requiring ER alpha in osteoblasts. PLoS One, 2012, 7(11): e50301.
[13] Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, et al. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. Rheumatol Int, 2005, 26(1): 30-34.
[14] Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. J Rheumatol, 2001, 28(8): 1856-1861.
[15] Vosse D, Feldtkeller E, Eriendsson J, et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol, 2004, 31(10): 1981-1985.
[16] Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, et al. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int, 2006, 26(3): 234-239.
[17] Vosse D, Heijde DVD, Landewe R, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis, 2006, 65(5): 770-774.
[18] Weijden MACVD, Denderen JCV, Lems WF, et al. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. Clin Rheumatol, 2011, 30(4): 497-503.

(收稿日期: 2016-05-17)