

HLA-B27 阳性与阴性强直性脊柱炎患者骨密度的对比分析

朱笑夏¹ 陶庆文² 金玥¹ 张英泽² 张楠² 赵淑欣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, 北京 100029

中图分类号: R681

文献标识码: A

文章编号: 1006-7108(2016) 10-1230-07

摘要: **目的** 探讨 HLA-B27 阳性和阴性 AS 患者 BMD 的特点, 及两组 BMD 与其他指标的相关性分析。 **方法** 回顾性调查 2006 年 3 月至 2014 年 12 月中日友好医院中医风湿病科确诊为 AS 的患者, 其中 HLA-B27 阳性 AS 患者 352 例, HLA-B27 阴性 AS 患者 99 例, 双光能 X 线法检测腰椎、股骨颈、股骨粗隆的 BMD, 并与年龄、病程、疾病活动性指标、影像学指标、体征进行相关分析。 **结果** ①HLA-B27 阳性 AS 患者各部位 BMD 较阴性组显著降低; 阳性 AS 患者 OP 及 OT 率 66.76%, 显著高于阴性组 OP 及 OT 率 41.41%; 阳性 AS 患者腰椎 OP 发生率、股骨颈、股骨粗隆 OT 发生率高于阴性组 ($P < 0.01, 0.01, 0.05$)。②低年龄组 (20~29 岁) HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎、股骨颈 BMD 低于阴性组; 高年龄组 (40~45 岁) HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎 BMD 显著低于阴性组。病程 <5 年, HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎 BMD 低于阴性组; 5~10 年, 阳性 AS 患者各部位 BMD 显著低于阴性组 ($P < 0.05, 0.01, 0.05, 0.01$)。③HLA-B27 阳性 AS 患者各部位 BMD 与年龄、体征具有显著相关性 ($P < 0.01$)。 **结论** HLA-B27 阳性 AS 患者 OP 及 OT 的发生率较阴性患者高, 各部位 BMD 下降程度更明显, 尤其是腰椎 BMD; HLA-B27 阳性 AS 患者在青年阶段、发病早中期即可出现骨密度的下降, 且随着骨密度的下降, 功能活动减退。所以对 HLA-B27 阳性患者更要重视及早进行 OP 及 OT 的筛查、预防和诊治, 尤其要注重腰椎 BMD 的检查。

关键词: 强直性脊柱炎; 骨密度; 人类白细胞抗原

Analysis of BMD in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis

ZHU Xiaoxia¹, TAO Qingwen², JIN Yue¹, ZHANG Yingze², ZHANG Nan², ZHAO Shuxin², KONG Weiping², YAN Xiaoping²

1. Beijing University of TCM, Beijing, 100029, China

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, China

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

Abstract: **Objective** The objective of this study, in which the correlation analyses among two BMD datasets and other clinical indicators were conducted in parallel, is to explore the characteristics of BMD in HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis (AS) patients. **Methods** Patients diagnosed with AS in China-Japan Friendship Hospital from March 2006 to December 2014, including 652 HLA-B27 positive patients and 99 HLA-B27 negative patients, were retrospectively surveyed. BMD of the lumbar spine, femoral neck, and trochanter were measured by dual energy X-ray absorptiometry. Correlation analyses with age, disease duration, disease activity index, radiological indicators and other clinical signs were performed. **Results** ①BMD of lumbar spine, femoral neck, and trochanter in HLA-B27 positive AS patients were significantly lower than that in the negative patients ($P < 0.01$). The total incidence of OP and OT in HLA-B27 positive AS patients (66.76%) was significantly higher than that of the negative patients (41.41%). The incidence of OP at lumbar spine and OT at femoral neck and trochanter in HLA-B27 positive AS patients were significantly higher than that of the negative patients ($P < 0.01, 0.01, 0.05$). ②In the younger age group (20~29 years old), BMD of the lumbar spine and femoral neck were lower in HLA-B27 positive AS patients than in the negative patients.

基金项目: 北京市科技计划课题“首都临床特色应用研究”专项 (Z131107002213091); 中日友好医院青年科技英才计划 (2014-QNTC-B-02)

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

In the older-age group (40–45 years old), BMD of the lumbar spine were significantly lower in HLA-B27 positive AS patients than in the negative group. In patients who had AS for 5 years or less, BMD of the lumbar spine were lower in HLA-B27 positive AS patients than in the negative patients. In patients who had AS for 5 to 10 years, the total BMD was significantly lower in HLA-B27 positive AS patients than in the negative group ($P < 0.05$, 0.01 , 0.05 , 0.01). ③ The total BMD in HLA-B27 positive AS patients was closely related with age and clinical signs ($P < 0.01$). **Conclusion** The incidence of OP and OT was higher in the HLA-B27 positive AS patients, especially at lumbar spine, which showed obvious decrease of BMD. HLA-B27 positive AS patients showed a reduction of BMD at young-age, early onset and middle term, which could lead to function decline of the body. HLA-B27 positive AS patients should pay more attention to the screening, prevention and treatment of OP and OT, especially the examination of lumbar spine BMD.

Key words: Ankylosing spondylitis; Bone mineral density; HLA-B27

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种慢性进行性疾病, 主要侵犯骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节, 并可伴发关节外表现。AS 病因未明, 已证实 AS 的发病和 HLA-B27 密切相关, 并有明显家族发病倾向, 我国 AS 患者的 HLA-B27 (the histocompatibility cell wall antigen, 人类白细胞抗原) 的阳性率达 90%^[1]。近年来国外研究显示骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降在强直性脊柱炎中普遍存在^[2], 严重影响了患者的病情进展, 增加了强直性脊柱炎患者脊柱畸形、骨折的危险性。本研究通过对比 HLA-B27 阳性和阴性患者的骨密度, 并与年龄、病程、疾病活动度、体征等进行相关性分析, 以探讨 HLA-B27 阳性和阴性 AS 患者骨密度的特点。

1 材料和方法

1.1 一般资料

451 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 AS 的门诊及住院患者。其中 HLA-B27 阳性 AS 患者 352 例, HLA-B27 阴性 AS 患者 99 例。HLA-B27 阳性 AS 患者平均年龄 (30.8 ± 6.7) 岁, 平均病程 (6.4 ± 4.3) 年, 男性 232 例, 女性 120 例; HLA-B27 阴性 AS 患者平均年龄 (29.6 ± 6.2) 岁, 平均病程 (6.0 ± 4.1) 年, 男性 55 例, 女性 44 例。两组年龄、病程、性别组成差异无统计意义, 具有可比性 ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 AS 诊断标准: 依据美国风湿病学会 1984 年修订的强直性脊柱炎纽约分类标准^[3]。

1.2.2 骨质疏松、骨量减少诊断标准^[4]: 参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的基于 DXA 测定的诊断标准: BMD 值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值不足 1 个标准差属正常; 降低 1~2.5 个标准差之间为骨量减少 (osteopenia, OT); 降低程度等于和大于

2.5 个标准差为骨质疏松 (osteoporosis, OP); BMD 降低程度符合 OP 诊断标准同时伴有一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 AS 诊断标准, 男女均可, 年龄在 20~45 岁。

1.3.2 排除标准: 绝经妇女、妊娠或哺乳期妇女及精神病患者, 内分泌疾病患者, 使用激素患者, 合并有其它风湿病的患者。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 一般资料: 记录患者的年龄、性别、病程等。

1.4.2 实验室指标: 于清晨空腹采集两组 AS 患者肘静脉血, 检测血沉 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP) 水平。

1.4.3 体征: 枕墙距^[5] (cm), 颌柄距^[5] (cm), 指地距^[5] (cm), 胸廓活动度^[5] (cm), Schober 征^[5] (cm)。

1.4.4 骨密度: 用双能 X 线法 (DXA) 检测 AS 患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆骨密度, 使用仪器为美国 LUNAR 公司生产的 IDXA 型骨密度仪, 腰椎精确度误差 $< 1/1\,000$, 股骨颈精确度误差 $< 3/1\,000$ 。其中腰椎骨密度取 (L_{1-4}) 平均值。

1.5 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件建立数据库并统计分析, 计量资料以均数标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分率表示, 计量资料符合正态分布的采用 t 检验, 不符合正态分布的采用非参检验, 计数资料采用卡方检验, 相关性分析采用 pearson、spearman 检验。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者疾病活动度、体征

通过比较发现,HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 ESR、CRP、枕墙距、颌柄距、胸廓活动度、Schober 征存在显著差异,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者疾病活动度、体征比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical signs and disease activity index between HLA-B27 positive and negative patients with AS($\bar{x} \pm s$)

组别 (group)	例数 N	ESR (mm/h)	CRP (mg/dL)	枕墙距 (cm) (occiput-wall distance)	指地距 (cm) (finger-floor distance)	颌柄距 (cm) (stem- jawdistance)	胸廓活动度 (cm) (thoracic activity level)	Schober 征 (cm)
阳性 (positive)	352	39.10 $\pm$ 27.61 **	2.44 $\pm$ 3.15 **	2.54 $\pm$ 3.76 **	20.49 $\pm$ 17.21	1.92 $\pm$ 1.83 **	3.72 $\pm$ 1.59 **	4.76 $\pm$ 1.85 **
阴性 (negative)	99	27.65 $\pm$ 26.17	1.41 $\pm$ 1.60	0.92 $\pm$ 1.94	16.62 $\pm$ 15.19	1.23 $\pm$ 1.66	4.41 $\pm$ 1.45	5.56 $\pm$ 1.80

注:与阴性组比较,** $P < 0.01$

2.2 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 及 OP、OT 发生率

2.2.1 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 比较:通过比较发现,HLA-B27 阳性 AS 患者各部位 BMD 均较阴性 AS 患者减低,差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

2.2.2 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 OP、OT 发生率:HLA-B27 阳性 AS 患者 OP 者 100 例(28.41%),OT 者 135 例(38.35%),OP 及 OT 共 235 例(66.76%)。HLA-B27 阴性 AS 患者 OP 者 12 例(12.12%),OT 者 29 例(29.29%),OP 及 OT 共 41 例(41.41%),两组 OP 发生率有显著差异($P <$

0.01)。HLA-B27 阳性 AS 患者腰椎 OP 者 81 例(23.01%),OT 者 103 例(29.26%);股骨颈 OP 者 19 例(5.04%),OT 者 103 例(29.26%);股骨粗隆 OP 者 34 例(9.66%),OT 者 112 例(31.82%)。HLA-B27 阴性 AS 患者腰椎 OP 者 8 例(8.08%),OT 者 21 例(21.21%);股骨颈 OP 者 2 例(2.02%),OT 者 15 例(15.15%);股骨粗隆 OP 者 6 例(6.06%),OT 者 21 例(21.21%)。HLA-B27 阳性患者腰椎 OP 发生率、股骨颈、股骨粗隆 OT 发生率高于阴性 AS 患者,差异有统计学意义($P < 0.01, 0.01, 0.05$)。见表 2。

表 2 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆部位 BMD、OP 及 OT 发生率比较

Table 2 Comparison of BMD and diagnosis of OP and OT at lumbar spine, femoral neck, and trochanter between HLA-B27 positive and negative patients with AS

组别 (group)	例数 N	腰椎 BMD (lumbar spine BMD)			股骨颈 BMD (femoral neck BMD)			股骨粗隆 BMD (trochanter BMD)		
		BMD(g/cm ²)	OP	OT	BMD(g/cm ²)	OP	OT	BMD(g/cm ²)	OP	OT
阳性 (positive)	352	1.03 $\pm$ 0.18 **	81 (23.01%) **	103 (29.26%)	0.90 $\pm$ 0.15 **	19 (5.04%)	103 (29.26%) **	0.71 $\pm$ 0.15 **	34 (9.66%)	112 (31.82%) *
阴性 (negative)	99	1.12 $\pm$ 0.18	8 (8.08%)	21 (21.21%)	0.97 $\pm$ 0.21	2 (2.02%)	15 (15.15%)	0.76 $\pm$ 0.14	6 (6.06%)	21 (21.21%)

注:与阴性组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.3 不同性别、年龄、病程的 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 比较(见表 3)

2.3.1 不同性别 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 比较:男性 HLA-B27 阳性 AS 患者腰椎 BMD 较阴性 AS 患者明显减低($P < 0.01$),股骨颈 BMD 较阴性 AS 患者减低($P < 0.05$);女性 HLA-B27 阳性 AS 患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆 BMD 较阴性 AS 患者减低,差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

2.3.2 不同年龄的 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 比较:低年龄组,HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎、股骨颈 BMD 低于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);中年组,两组患者的各部位 BMD 均无明显差异($P > 0.05$);高年龄组,HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎 BMD 低于阴性组,差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

2.3.3 不同病程的 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者

BMD 比较:病程 <5 年,HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎 BMD 低于阴性组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);5 ~ 10 年,HLA-B27 阳性 AS 患者的腰椎、股

骨颈、股骨粗隆 BMD 低于阴性组,差异显著有统计学意义 ($P < 0.01$);病程 >10 年,两组患者的各部位 BMD 均无明显差异 ($P > 0.05$)。

表 3 不同性别、年龄、病程的 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 比较($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of BMD in HLA-B27 positive and negative AS patients among different gender, age and disease duration groups($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

类别 (category)		HLA-B27	例数 N	腰椎 BMD (lumbar spine BMD)	股骨颈 BMD (femoral neck BMD)	股骨粗隆 BMD (trochanter BMD)
性别 (gender)	男 (male)	阳性 (positive)	232	1.00 ± 0.18 **	0.89 ± 0.17 *	0.71 ± 0.16
		阴性 (negative)	44	1.06 ± 0.17	0.94 ± 0.15	0.76 ± 0.16
	女 (female)	阳性 (positive)	120	1.10 ± 0.16 **	0.91 ± 0.12 *	0.70 ± 0.12 **
		阴性 (negative)	44	1.20 ± 0.17	1.01 ± 0.25	0.76 ± 0.12
年龄(岁) (group)	(低年龄) (young-age group) 20 ~ 29	阳性 (positive)	169	1.09 ± 0.13 $\Delta\Delta$	0.93 ± 0.15 Δ	0.74 ± 0.16
		阴性 (negative)	58	1.16 ± 0.18	0.99 ± 0.20	0.77 ± 0.14
	(中年龄) (middle-age group) 30 ~ 39	阳性 (positive)	138	1.00 ± 0.17	0.87 ± 0.14	0.70 ± 0.14
		阴性 (negative)	29	1.05 ± 0.19	0.91 ± 0.14	0.75 ± 0.16
	(高年龄) (older-age group) 40 ~ 45	阳性 (positive)	45	0.94 ± 0.21 $\Delta\Delta$	0.85 ± 0.15	0.67 ± 0.16
		阴性 (negative)	12	1.11 ± 0.15	1.00 ± 0.32	0.73 ± 0.11
病程(年) (disease duration year)	<5	阳性 (positive)	125	1.07 ± 0.19 Δ	0.91 ± 0.16	0.71 ± 0.15
		阴性 (negative)	42	1.15 ± 0.20	0.97 ± 0.24	0.76 ± 0.16
	5 ~ 10	阳性 (positive)	190	1.03 ± 0.16 $\Delta\Delta$	0.90 ± 0.14 $\Delta\Delta$	0.72 ± 0.13 $\Delta\Delta$
		阴性 (negative)	49	1.10 ± 0.16	0.98 ± 0.19	0.76 ± 0.13
	>10	阳性 (positive)	37	0.97 ± 0.21	0.83 ± 0.19	0.67 ± 0.19
		阴性 (negative)	8	1.05 ± 0.18	0.93 ± 0.13	0.73 ± 0.15

注:与同性别阴性组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与同年龄组阴性组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与同病程阴性组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.4 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 与年龄、病程、性别、髌髁 CT、ESR、CRP、枕墙距、指地距、颌柄距、胸廓活动度、Schober 征的相关性分析

HLA-B27 阳性 AS 患者各部位 BMD 与年龄、枕墙距、指地距、颌柄距呈显著负相关 ($P < 0.01$),与胸廓活动度、Schober 征呈显著正相关 ($P < 0.01$);

腰椎 BMD 与病程、性别、髌髁 CT 呈显著负相关 ($P < 0.01$);股骨颈 BMD 与髌髁 CT 呈负相关 ($P < 0.05$);股骨粗隆 BMD 与 CRP 呈显著正相关 ($P < 0.01$)。

HLA-B27 阴性 AS 患者腰椎、股骨粗隆 BMD 与枕墙距呈负相关 ($P < 0.05$);腰椎 BMD 与性别、髌

髌 CT、CRP 呈显著负相关($P < 0.01$),与 ESR 呈负相关($P < 0.05$);股骨粗隆 BMD 与颌柄距呈负相关($P < 0.05$),与 Schober 征呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者 BMD 与年龄、病程、性别、髌髌 CT、疾病活动度、体征的相关性分析
Table 4 The correlation of BMD with age, disease duration, gender, radiological indicators, clinical signs and disease activity index in HLA-B27 positive and negative AS patients

项目 (project)	腰椎 BMD (lumbar spine BMD)		股骨颈 BMD (femoral neck BMD)		股骨粗隆 BMD (trochanter BMD)	
	阳性 (positive)	阴性 (negative)	阳性 (positive)	阴性 (negative)	阳性 (positive)	阴性 (negative)
	r	r	r	r	r	r
病程(年) (disease duration, year)	-0.187 **	-0.113	-0.091	0.093	-0.024	0.020
年龄(岁) (age, year)	-0.281 **	-0.180	-0.214 **	-0.122	-0.215 **	-0.062
性别 (gender)	-0.306 **	-0.423 **	-0.066	-0.127	-0.032	-0.041
髌髌 CT (radiological indicators)	-0.179 **	-0.269 **	-0.113 *	-0.098	-0.048	-0.109
ESR(mm/h)	-0.060	-0.211 *	0.049	-0.048	0.051	-0.023
CRP(mg/dl)	-0.022	-0.339 **	0.096	-0.039	0.170 **	-0.061
枕墙距(cm) (occiput-wall distance)	-0.219 **	-0.244 *	-0.146 **	-0.152	-0.114 **	-0.234 *
指地距(cm) (finger-floor distance)	-0.250 **	-0.002	-0.176 **	-0.113	-0.140 **	-0.176
颌柄距(cm) (stem-jawdistance)	-0.136 **	-0.135	-0.136 **	-0.155	-0.101 **	-0.218 *
胸廓活动度(cm) (thoracic activity level)	0.178 **	0.197	0.190 **	0.157	0.181 **	0.146
Schober 征(cm)	0.246 **	0.106	0.205 **	0.173	0.259 **	0.238 *

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

3 讨论

AS 目前病因尚未完全阐明,多数认为与遗传、环境、免疫、感染等因素有关^[6,7]。HLA-B27 是目前发现的最主要的免疫遗传标记抗原。1973 年, Brewerton 等^[8]报道了 AS 与遗传因素有关,他们发现 AS 患者 HLA-B27 阳性率显著高于正常人群,认为 HLA-B27 是其相关基因。后有研究^[9]用转基因小鼠进行研究,得出 HLA-B27 转基因拷贝数与 AS 的发病有关。国内文献^[10]报道确诊 AS 患者的 HLA-B27 阳性率约为 90%。本研究发现 HLA-B27 阳性 AS 患者的疾病活动度、体征均较阴性患者严重,差异有显著统计学意义($P < 0.01$),这可能与 HLA-B27 参与 AS 发病机制有关,与既往研究一致^[11,12]。

近年研究发现 AS 存在普遍的骨量丢失,所导致的 OP、OT 发生率大约在 50% ~ 92%^[13],AS 引起的 OT、OP 甚至骨折造成了患者的疼痛、疲劳、功能

障碍,增加了残疾率和死亡率^[14]。HLA-B27 与 AS 患者骨密度减少的关系的研究目前国内外均少见,本研究选取了较大样本,发现 HLA-B27 阳性 AS 患者 OP、OT 发生率均高于阴性 AS 患者,阳性组腰椎 OP 发生率、股骨颈、股骨粗隆 OT 发生率高于阴性组,阳性组各部位 BMD 均较阴性组减低,差异有统计学意义($P < 0.01$ 、 0.01 、 0.05)。说明 HLA-B27 阳性 AS 患者骨密度下降程度普遍较阴性 AS 患者严重,与我们既往研究一致^[15]。然而目前对于 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者骨密度的差异研究观点不一,Feldtkeller 等^[16]对 1071 例 AS 患者研究发现,HLA-B27 阴性 AS 患者的椎体骨折发生率大于阳性患者(9.9% vs4.8%),Nisha Nigil Haroon 等^[17]的研究表示 HLA-B27 阴性 AS 患者的骨小梁参数、骨强度均低于阳性患者。另一项研究^[18]却显示 HLA-B27 阳性 AS 患者骨密度降低、脊椎骨折的风险高于阴性患者,但无统计学意义。也有研究^[19]认为 HLA-B27 与低骨密度之间并无相关性。这可能

与各项研究的样本量、不同地区环境有关。

HLA-B27 与 AS 的发病密切相关。有研究者^[20]曾提出 AS 患者可能存在一种与 HLA-B27 有关的“骨密度基因”,这种基因影响了正常峰值骨量的获得。Rauner 等^[21]研究了 HLA-B27 转基因大鼠骨量的变化,发现有疾病倾向的 HLA-B27 大鼠骨量减少,骨组织中核因子- κ B 受体活化因子配基(receptor activator of nuclearfactor kappa. B ligand, RANKL)mRNA 表达水平增高,导致 RANKL/OPG(osteoprotegerin,骨保护素)比值升高。他们还发现 HLA-B27 转基因大鼠骨量的降低是由于破骨细胞形成和骨吸收的增加^[22]。这为我们的研究发现提供了证据,从一定程度可以表示 HLA-B27 阳性 AS 患者的骨密度下降水平应高于阴性患者。

尽管临床上 HLA-B27 阳性以男性多见,且既往研究^[23]表明男性 OP 及 OT 发生率较女性高,而我们的研究中发现女性 HLA-B27 阳性 AS 患者各部位 BMD 较同性别阴性患者减低,这提示我们对于女性、HLA-B27 阳性 AS 患者也应重视骨密度筛查。人类骨量随年龄的增长可分为骨量增长期(出生至 20 岁)、骨量缓慢增长期(20~30 岁)、骨量峰值相对稳定期(30~40 岁)、骨量丢失前期(女性从 40~49 岁、男性从 40~64 岁)、骨量快速丢失期(以绝经后女性为主,男性无快速丢失期)、骨量缓慢丢失期(65 岁以后)共 6 个时期^[23],因女性进入绝经期后骨量丢失迅速,故本观察选取年龄 20~45 岁的 AS 患者,根据骨量的不同时期,分低中高年龄组对比 HLA-B27 阳性和阴性患者骨密度的差异。通过对比不同年龄、病程的 HLA-B27 阳性与阴性 AS 患者,我们发现低年龄(20~29 岁)、病程早中期(<10 年)的 HLA-B27 阳性 AS 患者 BMD 下降较阴性 AS 患者明显,说明 HLA-B27 阳性 AS 患者在青年阶段、发病早中期即有骨密度的下降。通过相关性分析,可以发现 HLA-B27 阳性 AS 患者各部位 BMD 与年龄、枕墙距、指地距、颌柄距呈显著负相关,与胸廓活动度、Schober 征呈显著正相关,说明 HLA-B27 阳性 AS 患者随着骨密度的下降,脊柱、髋关节等部位的活动度下降、功能减退。

另外,在我们的研究中发现 HLA-B27 阳性 AS 患者腰椎的 OP 发生率高于其余部位,腰椎 BMD 降低程度更为突出,可能与 AS 主要累及中轴脊柱关节,导致腰椎骨量减少更为普遍有关,有研究^[18]表明腰椎 BMD 的降低是脊椎骨折的重要危险因素,这些骨折常常无症状或因轻微创伤诱发,可导致严重

的神经系统合并症,大大影响了患者的生活质量和寿命,应引起重视。

综上所述,HLA-B27 阳性 AS 患者 OP 及 OT 的发生率较阴性患者高,各部位 BMD 下降程度更明显,尤其是腰椎 BMD;HLA-B27 阳性 AS 患者在青年阶段、发病早中期即可出现骨密度的下降,且随着骨密度的下降,功能活动减退。所以对 HLA-B27 阳性患者更要重视及早进行 OP 及 OT 的筛查、预防和诊治,尤其要注重进行腰椎 BMD 的检查。

【参 考 文 献】

- [1] 中国医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559. Chinese Medical Association credits with Rheumatology. Diagnosis and Treatment Guidelines of Ankylosingspondylitis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(8): 557-559. (In Chinese)
- [2] Xu JR, Lin Y, Zhang CY, et al. Effects of comprehensive therapy on serum SPARC levels in ankylosing spondylitis patients accompanied with osteoporosis[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2013, 33(4): 466-470.
- [3] Vander Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal Formodification of the New York criteria[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4): 361-368.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松诊治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17. Society of osteoporosis and bone mineral research, Chinese Medical Association. Guideline fortreatment in Primary osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone MineralResearch, 2011, 4(1): 2-17. (In Chinese)
- [5] 张乃峥. 临床风湿病学[M]. 上海科学技术出版社, 1999. Zhang Naizheng. Clinical Rheumatology [M]. Shanghai scientific and Technical Publishers, 1999. (In Chinese)
- [6] Whang PG, Goldberg G, Lawrence JP. The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes[J]. J Spina Disord Tech, 2009, 22(2): 77-85.
- [7] 吴珊珊, 段振华. 强直性脊柱炎流行病学进展研究[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(8): 988-991. Wu Shanshan, Duan Zhenhua. Advances in ankylosing spondylitis epidemiology research [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui. 2013, 48(8): 988-991. (In Chinese)
- [8] Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A27. Lancet, 1973, 1(7809): 904-907.
- [9] Cauli A, Dessole G, Fiorillo MT, et al. Increased level of HLA-B27 expression in ankylosing spondylitis patients compared with healthy HLA-B27-positive subjects: a possible further

- susceptibility factor for the development of disease [J]. *Rheumatology*, 2002, 41(12):1375-1379.
- [10] 胡庆宏, 易诚予, 彭燕, 等. 江西地区强直性脊柱炎与 HLA-B27 基因关联性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(46):9183-9186.
- Hu Qinghong, Yi Chengyu, Peng Yan, et al. Association between ankylosing spondylitis and HLA-B27 gene in Jiangxi province[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(46):9183-9186. (In Chinese)
- [11] 段京明, 王瑞明, 卓勤俭, 等. 皖北地区强直性脊柱炎的活动性与 HLA-B27 的关联性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2010, 35(7):703-704.
- Duan Jingming, Wang Duanming, Zhuo Qinjian et al. Correlation between HLA-B27 antigens and ankylosing spondylitis in the Han nationality of north Anhui [J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2010, 35(7):703-704. (In Chinese)
- [12] 钟建庭, 叶夏云, 张毅, 等. 强直性脊柱炎 HLA-B27 阳性和阴性患者临床分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(10):605-606.
- Zhong Jianting, Ye Xiayun, Zhang Yi et al. The clinical analysis between HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2002, 22(10):605-606. (In Chinese)
- [13] Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss [J]. *Clin Rheumatol*, 1999, 18(5):365-368.
- [14] Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity [J]. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1921-1925.
- [15] 孔维萍, 张卫, 陶庆文, 等. 1051 例强直性脊柱炎骨密度分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(11):1036-1041.
- Kong Weiping, Zhang Wei, Tao Qingwen, et al. Analysis of bone mineral density in 1051 patients with ankylosing spondylitis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2012, 18(11):1036-1041. (In Chinese)
- [16] Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatol Int*, 2006; 26: 234-239.
- [17] Nisha Nigil Haroon, Eva Szabo, Janet M, et al. Alterations of bone mineral density, bone microarchitecture and strength in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study using high-resolution peripheral quantitative computerized tomography and finite element analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 377.
- [18] Ulu MA, Batmaz I, Dilek B, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:2740-2747.
- [19] Jun Bao, Yi Chen, Yi-Xiao Bao. Prevalence and Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Juvenile Onset Ankylosing Spondylitis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95:108-111.
- [20] Lee YSL, Schlotzhauer T, Ott SM. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis [J]. *Am J Med*, 1997, 103: 233-41.
- [21] Rauner M, Stupphann D, Haas M, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(1):1200126.
- [22] Rauner M, Thiele S et al. Loss of bone strength in HLA-B27 transgenic rats is characterized by a high bone turnover and is mainly osteoclast-driven [J]. *Bone*. 2015, 75:183-191
- [23] 金玥, 杨舒, 鄢泽然, 等. 男女强直性脊柱炎骨密度对比分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015(5):612-617
- Jin Yue, Yang Shu, Yan Zeran, et al. Analysis of bone mineral density in men and women with ankylosing spondylitis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2015 (5): 612-617. (In Chinese)

(收稿日期: 2016-02-17, 修回日期: 2016-03-31)

(上接第 1229 页)

- [20] Giangregorio LM, McGill S, Wark JD, et al. Too Fit To Fracture: outcomes of a Delphi consensus process on physical activity and exercise recommendations for adults with osteoporosis with or without vertebral fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3):891-910.
- [21] 元宇, 郭健民, 邹军. OPG/RANKL/RANK 信号通路在运动与骨免疫学中的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8):1005-1010.
- Yuan Y, Guo JM, Zou J. Research progress of OPG/RANKL/RANK signal pathway in exercise and osteoimmunology. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(8):1005-1010.
- [22] 李跃华. 补肾健脾活血法治疗骨质疏松症的机制研究[J]. *老年医学与保健*, 2015, 21(2):67-69.
- Li YH. Mechanism study for the treatment of osteoporosis by invigorating the spleen and activating blood method. *Geriatr Health Care*, 2015, 21(2):67-69.
- [23] 李跃华, 薛李, 赵芳芳, 等. 劲骨坚颗粒治疗老年骨质疏松症 129 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2010, 51(6):520-522.
- Li YH, Xue L, Zhao FF, et al. Effect of Jingujian Granule on 129 primary osteoporosis cases. *J Traditional Chinese Medicine*, 2010, 51(6):520-522.
- [24] 黄宏兴, 邓伟民, 万雷, 等. 原发性骨质疏松症辨证分型的聚类分析研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(9):959-961, 964.
- Huang HX, Deng WM, Wan L, et al. Cluster analysis on pattern/syndrome differentiation of primary osteoporosis. *World J Integrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 9(9):959-961, 964.

(收稿日期: 2016-09-19)