·临床研究·

肝肾阴虚型类风湿关节炎与骨质疏松相关性研究

杨亚旭[1,2,3] 邵丽娟[1,2] 朱晓舟[1,2] 朱琦[3] 孔桂美[1,2*] 卜平[1,2]
1. 扬州大学医学院,江苏 扬州 225001
2. 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室,江苏 扬州 225001
3. 上海光华中西医结合医院,上海 200052

中图分类号: R593.22; R255.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7108(2017)02-0209-05

摘要: 目的 探究肝肾阴虚型类风湿关节炎患者骨质疏松的发生情况,从相关实验室指标分析其相关性并预测继发性骨质疏松的危险因素及发生情况。**方法** 选取符合标准的肝肾阴虚型类风湿关节炎的病人。进行常规血细胞分析、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(IgARF IgMRF,IgGRF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)检测、骨代谢指标检查和骨密度(BMD)检查。使用多种统计学方法分析其相关性并预测危险因素。**结果** 共选取符合标准的肝肾阴虚型RA患者64人。其中骨质疏松患者共30人,占46.88%。明显较湿热痹阻型RA发生率(18.18%)高。BMD与抗CCP抗体数值相关,骨质疏松的患者抗CCP抗体较高;血红蛋白数值与BMD有关,骨量正常组的血红蛋白数值较高。急性炎症指标与PTH水平呈显著负相关关系,IgMRF、抗CCP抗体、PTH水平与髋部BMD水平呈现明显的负相关关系。年龄大于65岁患者较其他患者髋部骨质疏松的风险多约一倍;血沉异常患者的腰椎及髋部骨质疏松的发生率均为血沉正常患者的10倍左右;抗CCP抗体高滴度患者腰椎骨质疏松的发生率为其他患者的7倍、髋部骨质疏松的发生率为其他患者的9倍余。**结论** 年龄、ESR、抗CCP抗体水平与BMD值关系密切,均为继发骨质疏松的危险因素,其中年龄大于65岁,ESR、抗CCP抗体水平较高、血红蛋白水平较低的RA肝肾阴虚型患者,即RA控制不佳的肝肾阴虚型患者更易患继发性骨质疏松。

关键词: 关节炎;类风湿;骨代谢;骨质疏松;肝肾阴虚

Correlation of yin deficiency in liver and kidney type of rheumatoid arthritis and osteoporosis

YANG Yaxu[1,2,3], SHAO Lijuan[1,2], ZHU Xiaozhou[1,2], ZHU Qi[3], KONG Guimei[1,2*], BO Ping[1,2]
1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China
2. Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Disease, Yangzhou 225001, China
3. Guanghua Hospital, Shanghai 200052, China
Corresponding author: Kong Guimei, Email: gmkong@yzu.edu.cn

Abstract: Objective To explore the incidence of osteoporosis in patients with yin deficiency in liver and kidney type of rheumatoid arthritis, and to study risk factors for secondary osteoporosis through analyzing the correlations of laboratory indexes. **Method** Patients conformed the diagnostic standards were selected and received relevant examinations. Analyses performed include one-way analysis of variance, LSD, Spearman correlation analysis, likelihood ratio test, and multivariate logistic regression to study the risk factors and occurrence. **Result** Among the 64 patients with yin deficiency in liver and kidney type of rheumatoid arthritis, 30 (46.88%) had osteoporosis, which is significantly higher than the incidence in the damp heat syndrome type of RA (18.18%). BMD was related to anti-CCP antibody and HB was linked to secondary osteoporosis. Acute inflammatory markers had negative correlation with PTH, and IgMRF, anti-CCP antibody, and PTH levels had significant negative correlations with hip BMD. The risk for secondary osteoporosis in patients older than 65 years were twice of that in patients younger than 65. The incidence of lumbar spine osteoporosis in patients with high anti-CCP antibody was 7 times higher than other patients while the hip osteoporosis was 9 times higher. The risk of having osteoporosis at hip or spine are 10 times higher in patients with abnormal ESR than those with

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272537,30801497);江苏省高校自然科学基金资助项目(11KJB360010);扬州大学新世纪创新人才项目资助

* 通讯作者:孔桂美,Email:gmkong@yzu.edu.cn

万方数据

normal ESR. **Conclusion** Age, ESR, anti-CCP antibody are secondary osteoporosis risk factors and can predict occurrence. Yin deficiency in liver and kidney type of RA patients who are older than 65 years, have high ESR and anti-CCP antibody level and low HB level are more likely to have secondary osteoporosis.

Key words: Arthritis; Rheumatoid; Bone metabolism; Osteoporosis; Yin deficiency in liver and kidney

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的易导致关节破坏或者残疾的慢性全身性炎症疾病。不同种族的发病率不一,世界范围内的发病率约为1%,其中欧洲人种发病率高于亚洲人种[1]。类风湿关节炎属于中医痹症范畴,常见痹证主要有风寒湿型、风湿热型、痰瘀痹阻型、肝肾阴虚型等。其中肝肾阴虚型发病率为26.8%,在文献中出现的频率为54.55%[2]。墨西哥一家医院将类风湿关节炎、骨关节炎、终末期肾病、糖尿病患者的生活治疗相对比后发现,类风湿关节炎患者的生活质量最差[3]。骨质疏松(Osteoporosis, OP)是自身免疫性疾病的常见并发症之一[4]。骨质疏松最常见的不良事件是脆性骨折和重复骨折[5]。美国每年约有超过200万患者因骨质疏松导致脆性骨折,对此每年约花费190亿美元[6]。一项基于568名骨质疏松患者真实世界的调查研究显示肝肾阴虚型骨质疏松的患者占总人数的36.62%[7]。故能预测肝肾阴虚型RA患者继发性骨质疏松的情况,早期预防可以有效提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2015年10月至2016年5月来自上海光华中西医结合医院住院患者。符合1987年类风湿关节炎诊断标准或者2009年ACR/EULAR提出的RA诊断标准且中医证型为肝肾阴虚型,且未经过正规抗骨质疏松治疗、未使用激素治疗的患者。其中女性均为绝经后妇女,男性年龄均大于50岁,不具有骨科手术史且不伴有其他代谢性疾病。(同时选取中医证型为湿热痹阻型的患者作为骨质疏松发病情况的对照)

1.2 实验设计

选取符合标准的患者,进行常规血细胞分析、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子测定(IgMRF、IgARF、IgGRF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)检测、骨代谢指标(骨钙素 osteocalcin, OT;I型胶原交联C末端肽CTX;I型胶原N端前肽,PINP;甲状旁腺激素,PTH;1,25(OH)$_2$D$_3$)检查和使用双能X线仪器(DXA)对腰椎及左髋部进行骨密度(BMD)检查。

1.3 疗效评价

骨量正常:BMD在正常成人骨密度平均值的1个标准差(SD)之内;骨量减少:BMD较正常成人骨密度平均值降低1~2.5个标准差;骨质疏松:BMD较正常成人骨密度平均值降低2.5个标准差以上。腰椎选取L_1-L_4平均值、髋部选择去除大转子数据的最低BMD值进行评价。

1.4 统计分析

实验数据用表示,统计分析使用SPSS19.0对数据进行单因素方差分析,两两对比使用LSD法,使用Spearman相关性分析进行分析,使用似然比、多元logstic回归预测其危险因素。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共选取符合标准的肝肾阴虚型类风湿关节炎患者64人。其中男性11人,平均年龄为65.73±18.39岁,女性共53人,平均年龄为63.58±9.51岁。骨量正常组共有12人,占总数的18.75%,其中男性患者3人,女性9人;骨量减少组共22人,占34.38%,其中男性患者6人,女性16人;骨质疏松组共30人,占46.88%,男性患者2人,女性患者28人。

湿热痹阻型RA患者共66人,其中骨量正常组24人,占36.36%;骨量减少组30人,占45.45%;骨质疏松组共12人,占18.18%。

2.2 统计分析

2.2.1 类风湿关节炎各项诊断指标相关性:使用Spearman分析类风湿关节炎各项诊断指标相关性,具体详见下表1。

表1 类风湿关节炎各项指标相关性

Table 1 Correlation of various indexes of rheumatoid arthritis

因素	Spearman相关系数	P
CRP VS ESR	0.677	<0.001*
ESR VS IgMRF	0.313	0.025*
ESR VS IgGRF	0.282	0.045*
IgMRF VS IgARF	0.604	<0.001*
IgMRF VS IgGRF	0.84	<0.001*
IgMRF VS 抗CCP抗体	0.455	0.006*
IgARF VS IgGRF	0.766	<0.001*
IgARF VS 抗CCP抗体	0.392	0.004*
IgMRF VS 抗CCP抗体	0.366	0.016*

注:* $P<0.05$

万方数据

2.2.2 类风湿关节炎各项诊断指标与骨密度之间联系:(1)方差分析各因素组间差异:将骨密度按照骨量正常、骨量减少、骨质疏松标准进行分组,将各因素进行分析,具体详见表 2。

表 2 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组各因素组间差异

Table 2 The differences in indexes among the normal control, osteopenia and osteoporosis groups

因素	F	P
年龄	2.512	0.089
ESR	0.997	0.375
CRP	0.361	0.699
IgMRF	0.035	0.965
抗 ccp 抗体	3.662	0.031*

注:* $P<0.05$

(2)LSD 法两两比较各组间差异:将骨密度按照骨量正常、骨量减少、骨质疏松标准进行分组,将各因素组间两两对比分析,具体详见表 3。

表 3 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组各因素两两比较组间差异

Table 3 Pairwise comparison among the normal control, osteopenia and osteoporosis groups

因素	分组	均值差	s	P
年龄	骨量正常 VS 骨量减少	-8.38	4.07	0.044*
	骨量正常 VS 骨质疏松	-7.93	3.87	0.045*
	骨量减少 VS 骨质疏松	0.45	3.18	0.889
HB	骨量正常 VS 骨量减少	10.37	4.53	0.025*
	骨量正常 VS 骨质疏松	9.15	4.31	0.038*
	骨量减少 VS 骨质疏松	-1.22	3.54	0.731
抗 CCP 抗体	骨量正常 VS 骨量减少	407.19	183.89	0.031*
	骨量正常 VS 骨质疏松	105.03	175.02	0.551
	骨量减少 VS 骨质疏松	-302.16	143.83	0.04*

注:* $P<0.05$

(3)Spearman 相关性分析(见表 4)

表 4 Spearman 分析各因素间相关性

Table 4 Analysis of the correlation among the various factors

因素	Spearman 相关系数	P
CRP VS PTH	-0.426	0.015*
ESR VS PTH	-0.561	0.001*
IgMRF VS 髋 BMD	-0.341	0.045*
IgMRF VS CTX	0.211	<0.001*
IgMRF VS PINP	0.269	<0.001*
IgMRF VS $1,25(OH)_2D_3$	0.172	<0.001*
IgMRF VS 抗 CCP 抗体	0.455	0.006*
L_1-L_4 BMD VS 髋 BMD	0.705	<0.001*
抗 CCP 抗体 VS 髋 BMD	-0.371	0.037*
PTH VS 髋 BMD	-0.355	0.046*

注:* $P<0.05$

(4)似然比检验(见表 5)

表 5 各因素与 BMD 似然比检验

Table 5 Various factors and BMD likelihood ratio test

因素	χ^2	P
年龄	14.134	0.001*
ESR	150.951	<0.001*
抗 CCP 抗体	10.937	0.004*
CTX	10.398	0.006*

注;* $P<0.05$

(5)多元 logistic 回归

将似然比比较后有显著意义的因素进行多元 logistic 回归,按照样本平均年龄 65 岁,血沉是否异常,抗 CCP 抗体是否为高滴度进行分组赋值后进行统计分析(具体见表 6)。

(6)预测分析

按照样本平均年龄 65 岁,血沉是否异常,抗 CCP 抗体是否为高滴度患者按 BMD 是否达到骨质疏松标准进行分组后发现(具体见表 7)。

表 6 多元 logistic 回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression

因素	B	标准误	Wald	P	Exp(B)
腰椎 BMD VS ESR	2.393	1.165	4.216	0.04*	10.946
腰椎 BMD VS 抗 CCP 抗体	2.652	0.96	7.633	0.006*	14.177
腰椎 BMD VS 年龄	17.946	0.758	561.236	<0.001*	1.608
髋 BMD VS ESR	2.313	1.05	4.852	0.028*	10.105
髋 BMD VS 抗 CCP 抗体	1.57	0.749	4.399	0.036*	4.808

注:* $P<0.05$

3 结论

类风湿关节炎肝肾阴虚患者骨质疏松的发病率为 46.88%,明显较湿热痹阻型 RA 患者的骨质疏松发病率(18.18%)高。其中骨密度值与抗 CCP 抗体滴度有关,即抗 CCP 抗体高滴度的患者骨质疏松的发生率较高。骨量正常组患者的血红蛋白数值较骨量减少及骨质疏松组更高;CRP、ESR 与 PTH 水平呈显著负相关关系;IgMRF、抗 CCP 抗体、PTH 水平与髋部 BMD 水平呈现明显的负相关关系;IgMRF 与

万方数据

表7 各因素对骨质疏松发生情况比较

Table 7 Comparison of various factors on the occurrence of osteoporosis

因素	腰椎骨质疏松比例	髋骨质疏松比例
年龄 >65 VS 年龄 <65	35.48% VS 38.7%	41.93% VS 25.8%
ESR 异常 VS ESR 正常	40.35% VS 3.5%	38.6% VS3.5%
抗 CCP 高滴度 VS 其他	43.4% VS 5.67%	33.96% VS3.77%

CTX、PINP、1,25(OH)$_2$D$_3$ 呈显著正相关关系。年龄、ESR、抗 CCP 抗体水平与 BMD 值关系密切,均为继发骨质疏松的危险因素,其中年龄大于65岁,ESR、抗 CCP 抗体水平较高、血红蛋白水平较低的 RA 肝肾阴虚型患者,即 RA 控制不佳的肝肾阴虚型患者更易患继发性骨质疏松。

4 讨论

类风湿关节炎是以关节滑膜慢性炎症为主的自身免疫性疾病,能引起关节肿痛,早期会出现关节骨质疏松继而导致软骨破坏,关节间隙变窄,晚期关节畸形,最终出现不同程度的残疾[8]。骨质疏松是 RA 患者骨和关节侵犯的早期表现,类风湿关节炎患者不论男女,骨密度的降低和骨质疏松的发生率均高于正常人群[9]。本研究将病例收集期间的病例数较多的两种中医类型骨质疏松的发病率进行比较后发现:肝肾阴虚型 RA 患者骨质疏松的发病率明显高于湿热痹阻型。肝肾同源,肝主筋,《素问·经脉别论》:"肝之气血亏虚,筋膜失养,则筋力不健,运动不利。"肾主骨,生髓。关节为筋骨之会,肝肾阴虚则筋骨失去濡养,从而易造成筋骨枯萎、骨质破坏等危害。故中医辨证分型肝肾阴虚与骨质疏松关系密切。绝经、年龄也是公认的易导致骨质疏松的因素。骨质疏松的主要检测指标还是骨密度值[10]。

本研究发现,RA 的诊断标准 ESR、CRP、IgMRF、IgARF、IgGRF、抗 CCP 抗体之间存在正相关关系。即各项指标均可评价 RA 的发生及进展情况。肝肾阴虚型 RA 患者的骨密度值与年龄、急性炎症指标关系不密切,但与抗 CCP 抗体数值相关(表2)。抗 CCP 抗体越高,骨密度值越低,这与 Guler H[11], Bongi SM[12] 的研究结果相似。故在对 RA 的治疗时降低抗 CCP 抗体滴度,可以减低骨质疏松的发生情况。血红蛋白是高等生物体内负责运载氧的一种蛋白质。RA 患者体内特殊的内环境会影响血红蛋白的生成,易造成慢性贫血[13]。本研究发现血红蛋白数值在骨量正常与骨量减少、骨量正常与骨质疏松组间存在差异,骨量正常组的血红蛋白数值较高,差异具有统计学意义(表3)。即血红蛋白减少的患者,骨密度值较低,这与贫血是腰椎骨质疏松的一个重要风险因子的观点一致[14]。由表4可知,CRP、ESR 与 PTH 水平呈显著负相关关系,即急性炎症因子水平越高,PTH 水平越低。IgMRF、抗 CCP 抗体、PTH 水平与髋部 BMD 水平呈现明显的负相关关系,IgMRF、抗 CCP 抗体数值越高,髋部 BMD 数值越低。IgMRF 与 CTX、PINP、1,25(OH)$_2$D$_3$ 呈显著正相关关系。由表5、6、7可知,腰椎是否达到骨质疏松主要与年龄、血沉、抗 CCP 抗体有关,其中年龄大于65岁患者较年龄小于65岁患者髋骨质疏松的概率约多一倍左右;血沉异常患者的腰椎及髋部骨质疏松的发生率均为血沉正常患者的10倍左右;抗 CCP 抗体高滴度患者腰椎骨质疏松的发生率为其他患者的7倍多、髋部骨质疏松的发生率为其他患者的9倍余。年龄、ESR、抗 CCP 抗体水平与 BMD 值关系密切,均为继发骨质疏松的危险因素,其中年龄大于65岁,ESR、抗 CCP 抗体水平较高的 RA 肝肾阴虚型患者更易患继发性骨质疏松,即类风湿关节炎控制不佳的年纪较大的肝肾阴虚型患者更易患有骨质疏松。但本文选用的样本量较少,故结果仍需要大样本数据验证。

【参考文献】

[1] Youssef M. Mosaad, Enas M. Hammad, Zakaria Fawzy, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis, Haman Immunology, 2014,75(5):452-461.

[2] Hou L, Ma WK. Chinese medical syndromes of rheumatoid arthritis: a clinical literature study. Chinese Joarnal of Zntegrated Traditional and Western Medicine, 2014, 34(3): 279-283.

[3] Yesenia Ambriz Murilloa, Raul Menor Almagrob, Israel David Campos-González, et al. Health Related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes Mellitus, End Stage Renal Disease and Geriatric Subjects. Experience From a General Hospital in Mexico, Reumatología Clínica,2015,11(2): 68-72.

[4] I. E. Bultink, M. Vis, I. E. Van der Horst-Bruinsma, et al. Inflammatory rheumatic disorders and bone, Curr Rheumatol Rep, 2012,14: 224-230.

[5] R. Sujic, D. E. Beaton, E. R. Bogoch, et al. Patient acceptance of osteoporosis treatment: Application of the stages of change model, Maturitas, 2016,88: 70-75.

(下转第226页)

万方数据

852-857.
Liu W, Xu SQ, Ma XX, et al. Rheumatoid arthritis patients with spine clinical risk factors of osteoporotic fracture analysis. Chinese Journal of Internal Medicine, 2014, 53(11): 852-857. (In Chinese)

[9] Varenna M, Manara M, Cantatore FP, et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-Hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(5): 714-719.

[10] Jerome Avouac, Eugenie Koumakis, EmeseToth, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res, 2012, 64(12): 1871-1878.

[11] 罗改莹，鲁晓东. 25羟维生素D与类风湿患者骨质疏松的相关性分析. 国际检验医学杂志，2013, 34(3): 296-297.
Luo GY, Lu XD. 25 hydroxy rheumatoid osteoporosis in patients with vitamin D and the correlation analysis. International Joural of Laboratory Medicine, 2013, 34(3): 296-297. (In Chinese)

[12] Sami Hizmetli, Emrullah Hayta, Ece Kaptanoglu, et al. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol, 2015, 2(7): 57-61.

[13] Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal Body Composition Phenotypes in Older Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Disease Characteristics and Pharmacotherapies. Arthritis Rheum, 2008, 59(2): 807-815.

[14] Iolascon G, Giamattei MT, Moretti A, et al. Sarcopenia in women with vertebral fragility fractures. Aging Clin Exp Res, 2013, 25(1): 129-131.

[15] Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. Arch Gerontol Geriatr, 2011, 52(1): 71-74.

[16] 杜艳萍，朱汉民. 肌少症的诊疗和防治研究. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2014, 7(1): 1-7.
Du YP, Zhu HN. Sarcopenia diagnosis and treatment and prevention research. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2014, 7(1): 1-7. (In Chinese)

（收稿日期：2016-05-02；修回日期：2016-06-23）

（上接第212页）

[6] R. Burge, B. Dawson-Hughes, D. H. Solomon, et al, Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025, J. Bone Min. Res. 2007, 22: 465-475.

[7] 刘晶，张寅，谢雁鸣，等. 基于真实世界骨质疏松患者临床特征与用药分析，中国中药杂志，2016, 41(10): 1940-1946.
LIU Jing; ZHANG Yin; XIE Yan-ming, et al, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, 2016, 41(10): 1940-1946. (in Chinese)

[8] Coulthard LG, Costello J, Robinson B, et al. Comparative efficacy of a secretory phospholipase A2 inhibitor with conventional anti-inflammatory agents in a rat model of antigen-induced arthritis. Arthritis ResTher, 2011, 13(2): 42.

[9] 赵争敏，薛鸾. 类风湿关节炎伴发骨质疏松症的危险因素分析，陕西中医，2009, 30(4): 434-436.
Zhao Zhengmin, Xue Luan. The Risk Factors Analysis of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis, SHAANXI JOURNAL OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE, 2009, 30(4): 434-436. (in Chinese)

[10] F. Gossiela, C. Hoylea, E. V. McCloskeya, et al. The effect of bisphosphonate treatment on osteoclast precursor cells in postmenopausal osteoporosis: The TRIO study, Bone, 2016, 92: 94-99.

[11] Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B, et al. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2008, 37(5): 337-342.

[12] Bongi SM, Manetti R, Melchiorre D, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. Autoimmunity. 2004, 37(6-7): 495-501.

[13] Casparyan AY, Ayvazyan I, Pretorius E, et al. Platelets in rheumatic disease friend or foe? Curr Pharm Desi, 2014, 20(4): 552-566.

[14] Korkmaz U, Kormaz N, Yazici S, et al. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Tukish women, Eur J Intern Med, 2012, 23(2): 154-158.

（收稿日期：2016-09-04；修回日期：2016-10-20）

万方数据