

RA 患者骨密度的特点及影响骨折风险的因素

康丽荣 滑雅娜 陈娜 王永福* 刘媛*

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014010

中图分类号: R593.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1468-05

摘要: **目的** 探讨类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者骨密度的特点及其骨折的风险度,并分析其影响因素。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于我院已确诊的 RA 患者共 70 例(RA 组),体检的正常健康人群共 79 例(对照组),收集两组人群的病史及骨折风险相关的基本临床资料,且采用双能 X 线骨密度仪测定两组人群股骨的 3D 骨密度、二维骨密度,并进行骨折跌倒评分及 FRAX 评分,分析 RA 患者的骨密度变化情况、骨折风险性和疾病的活动度,探讨影响 RA 骨密度减低的因素。**结果** 与正常对照组相比,RA 组患者无论是体积骨密度还是皮质厚度都明显降低($t = 6.135, P < 0.01$),且均与二维 BMD 的变化趋势相一致;RA 患者骨折风险度明显高于正常对照组人群($t = 6.663, P < 0.01$),RA 患者疾病的活动度与骨密度的改变之间无明显相关性($r = -0.085, P > 0.05$),但激素的使用是其骨量流失的影响因素($\chi^2 = 12.366, P < 0.05$)。**结论** RA 患者存在明显的骨量流失和骨折风险性增加,骨密度的改变主要表现为骨小梁和骨皮质密度均减低,因此,积极控制原发病并预防糖皮质激素性骨质疏松有重要的临床意义。

关键词: 类风湿关节炎;骨质疏松;骨密度;骨折风险

The characteristics of bone mineral density and risk factors of fracture in patients with rheumatoid arthritis

KANG Lirong, HUA Yana, CHEN Na, WANG Yongfu*, LIU Yuan*

Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014010, China

* Corresponding author: WANG Yongfu, Email: 18047211500@163.com; LIU Yuan, Email: liuyuanem@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics and fracture risk of patients with rheumatoid arthritis (RA) and to analyze its influencing factors. **Methods** Seventy cases of patients with RA (RA group) and 79 cases of healthy controls (Control group) were selected in our hospital between January 2016 and December 2016. Their history and fracture-related basic clinical information were collected. 3D and 2D of bone mineral density (BMD) at the femurs were determined using dual energy X-ray absorptiometry in the two groups. The fall and FRAX score were also determined. RA patients with changes in bone mineral density, fracture risk analysis, and disease activity were accessed. The influential factors of BMD decrease in RA patients were explored. **Results** The volume bone density and cortical thickness were significantly reduced in RA group compared with those in control group ($t = 6.135, P < 0.01$), which was consistent with the change trend of two-dimensional BMD. The fracture risk of RA patients was significantly higher than that of the normal controls ($t = 6.663, P < 0.01$). There was no significant correlation between disease activity and BMD in patients with RA ($r = -0.085, P > 0.05$). However, the use of glucocorticoids may be the influential factor of the bone loss ($\chi^2 = 12.366, P < 0.05$). **Conclusion** Obvious decrease of bone mass and increase in fracture risk exist in RA patients. The change of BMD appears in the reduction of the trabecular bone and cortical bone. Therefore, active control of the original diseases and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis play an important role in the clinical practice.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; bone mineral density; fracture risk

RA 是一种以关节侵蚀破坏为主要表现的系统

性自身免疫性疾病,最终导致关节软骨、骨组织结构的广泛破坏和功能障碍,致残率高。患者早期即可出现全身性骨质疏松,这是继发性骨质疏松的重要原因之一^[1]。RA 继发骨质疏松的发病机制尚不明

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2012MS1106)

* 通信作者: 王永福, Email: 18047211500@163.com; 刘媛, Email: liuyuanem@163.com

确,但涉及多种因素。目前有研究显示 Th17 与 Treg 的失衡、炎性细胞因子的浸润、RANKL 信号通路的活化等^[2-3]在 RA 继发骨质疏松过程中发挥重要作用。本研究旨在观察 RA 患者 3D 骨密度和二维骨密度的变化及骨折的发生率,并分析 RA 患者骨量流失的影响因素,为 RA 患者的早期骨质疏松的防治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象及评估指标

本研究纳入了 2016 年 1 月至 2017 年 12 月就住我院(包头医学院第一附属医院)及门诊检查的受试者 149 例。男性 40 例,女性 109 例。其中正常对照组的平均年龄为(59.2 ± 8.7)岁,RA 病例组平

均年龄(61.1 ± 8.8)岁,RA 患者的诊断依据 2009 年 ACR/ EULAR 提出的 RA 分类标准。两组人群在年龄、性别、既往骨折史、一级亲属骨折史、吸烟饮酒史、有无糖尿病史、有无肾病史、有无甲状腺病史之间的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但 RA 患者激素的使用与正常对照组存在差别($\chi^2 = 38.651, P < 0.05$),两组受试者的一般资料见表 1。收集 RA 患者的临床资料并进行疾病活动度的评分(DAS28), $DAS28 = [0.56 \times (\text{压痛关节数})^{1/2} + 0.28 \times (\text{肿胀关节数})^{1/2} + 0.70 \times \ln(\text{血沉})] + 0.014 \times \text{健康状况评分}$, $DAS28 > 5.1$ 为疾病高度活动; $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ 为疾病活动; $DAS28 \leq 3.2$ 为疾病缓解。两组人群进行跌倒评分及 FRAX 骨折风险的评估。

表 1 正常对照组人群与 RA 患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between normal controls and RA patients

组别	性别		骨折史		一级亲属骨折史		吸烟史		饮酒史		糖尿病史		肾病史		甲状腺病史		GC 使用史		年龄 (岁)
	男	女	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	
正常对照组 (n = 79)	21	58	0	79	0	79	1	78	0	79	0	79	0	79	0	79	0	79	59.2
RA 组 (n = 70)	19	51	2	68	3	67	6	64	0	70	1	69	3	67	1	69	28	42	61.1

1.2 骨密度测定

采用法国引进的型号为 OSTEOCORE 的双能 X 线骨密度测定仪,对每个研究对象进行股骨的骨密度测定。骨质疏松诊断参照 2011 年 WHO 推荐的骨质疏松的诊断标准,骨密度低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足 1 个标准差为骨量正常;骨密度降低 1 ~ 2.5 个标准差之间为骨量减少,降低 ≥ 2.5 个标准差则为骨质疏松,符合骨质疏松诊断标准同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松。测定股骨 BMD、T 值及常用的 3D 骨密度评价指标(骨皮质厚度、体积骨密度)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,两组之间定量资料的比较符合正态分布采用独立样本 t 检验,非正态分布采用 U 检验;计数资料比较采用卡方检验,理论值 < 5 时采用 Fisher's 确切概率法;分析连续变量之间的相关性采用 Pearson 相关, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者股骨 3D 体积骨密度的变化

比较 RA 组患者与对照组健康人群股骨颈、大

转子、转子间隙、全股骨的 3D 体积骨密度值,结果表明 RA 组上述部位的体积骨密度较正常对照组人群明显降低,无论是皮质骨还是骨小梁的体积骨密度都明显低于正常对照组($P < 0.05$),表 2。

2.2 RA 患者 3D 股骨平均骨皮质厚度的改变

分析正常对照组及 RA 组的股骨颈、股骨转子、股骨干 3 个部位的前、中、后节段,以及侧面和总体的平均骨皮质厚度,结果表明 RA 组患者股骨颈、股骨转子及股骨干各节段(除外股骨干中节段)的平均骨皮质厚度明显低于正常对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 3。

2.3 RA 患者股骨、髌部二维骨矿密度(BMD)的变化

对两组人群股骨颈、股骨转子、转子间隙、Ward 三角区、髌部等部位的平均骨矿密度进行比较,结果表明 RA 组的骨矿密度明显低于正常对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01),表 4。

2.4 RA 患者的跌倒评分和骨折风险性评估

两组人群的跌倒评分及骨折风险度比较,无论有没有 BMD,RA 组患者的跌倒评分,以及腰椎和髌部的骨折风险均明显高于正常对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 2 RA 患者与正常人 3D 体积骨密度变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of 3D volume bone density between RA patients and normal people ($\bar{x} \pm s$)

部位	体积骨密度		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	正常对照组 (<i>n</i> = 79)	RA 组 (<i>n</i> = 70)		
Neck 骨小梁	0.227 ± 0.065	0.178 ± 0.049	5.110	<0.001
Neck 皮质骨	0.612 ± 0.064	0.581 ± 0.064	2.860	0.005
Neck 全部	0.285 ± 0.055	0.238 ± 0.053	5.327	<0.001
GT 骨小梁	0.159 ± 0.088	0.116 ± 0.035	3.844	0.003
GT 皮质骨	0.433 ± 0.054	0.384 ± 0.043	6.044	<0.001
GT 全部	0.180 ± 0.034	0.142 ± 0.036	6.643	<0.001
Inter Tro 骨小梁	0.189 ± 0.048	0.142 ± 0.050	5.780	<0.001
Inter Tro 皮质骨	0.772 ± 0.060	0.730 ± 0.083	3.531	0.001
Inter Tro 全部	0.327 ± 0.055	0.269 ± 0.062	6.046	<0.001
全部骨小梁	0.186 ± 0.092	0.137 ± 0.042	4.088	<0.001
全部皮质骨	0.665 ± 0.052	0.626 ± 0.070	3.862	<0.001
全部	0.262 ± 0.044	0.214 ± 0.048	6.315	<0.001

表 3 RA 患者与正常人平均骨皮质厚度的比较 (mm)

Table 3 Comparison of mean bone cortical thickness between RA patients and normal people (mm)

	部位	平均皮质骨厚度 (mm)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		正常对照组 (n = 79)	RA 组 (n = 70)		
股骨颈	前节段	0.901 ± 0.164	0.754 ± 0.128	6.053	< 0.001
	后节段	0.872 ± 0.133	0.738 ± 0.140	6.000	< 0.001
	中节段	2.231 ± 0.246	2.051 ± 0.384	3.440	0.001
	侧 面	0.618 ± 0.108	0.568 ± 0.090	3.019	0.003
	全 部	1.183 ± 0.127	1.063 ± 0.133	5.624	< 0.001
股骨转子	前节段	1.319 ± 0.160	1.146 ± 0.159	6.586	< 0.001
	后节段	0.522 ± 0.081	0.458 ± 0.093	4.408	< 0.001
	中节段	2.495 ± 0.230	2.286 ± 0.272	5.049	< 0.001
	侧 面	1.030 ± 0.486	0.812 ± 0.161	3.594	< 0.001
	全 部	1.390 ± 0.149	1.255 ± 0.211	4.559	< 0.001
股骨干	前节段	2.532 ± 0.385	2.253 ± 0.382	4.425	< 0.001
	后节段	1.018 ± 0.173	0.869 ± 0.130	5.893	< 0.001
	中节段	4.299 ± 0.559	4.121 ± 0.619	1.845	0.067 *
	侧 面	2.271 ± 0.270	2.055 ± 0.305	4.579	< 0.001
	全 部	2.301 ± 0.185	2.102 ± 0.271	5.280	< 0.001

表 4 RA 患者与正常人二维 BMD 的比较

Table 4 Comparison of 2-D BMD between RA patients and normal people

部位	正常对照组 (<i>n</i> = 79)	RA 组 (<i>n</i> = 70)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Neck	0.875 ± 0.136	0.729 ± 0.111	6.663	<0.001
GT	0.734 ± 0.108	0.605 ± 0.119	6.623	<0.001
InterTro	1.178 ± 0.140	1.030 ± 0.178	5.453	<0.001
Ward	0.709 ± 0.155	0.548 ± 0.123	6.556	<0.001
Hip	1.006 ± 0.121	0.863 ± 0.145	6.261	<0.001

2.5 RA 患者疾病活动度、激素的使用与骨量之间的关系

分析 RA 患者疾病活动度 DAS28 与骨密度的相关性,结果表明:DAS28 评分与患者骨密度无明显

相关性($r = -0.085, P > 0.05$),图 1;同时,对 RA 患者使用激素和骨量之间的关系进行分析,结果显示:激素的使用与 RA 患者骨量流失相关($\chi^2 = 12.366, P < 0.05$),表 6。

表 5 RA 患者与正常人跌倒评分和骨折风险性的比较

Table 5 Comparison of fall score and fracture risk between RA patients and normal people

组别	跌倒评分(分)	FRAX 评分(分)			
		腰椎(无 BMD)	腰椎(有 BMD)	髋(无 BMD)	髋(有 BMD)
正常对照	15.00(0.00~60.00)	1.920 ± 0.479	1.646 ± 0.472	0.257 ± 0.158	0.092 ± 0.115
RA 组	35.00(15.00~95.00)	5.019 ± 2.802	3.857 ± 2.057	1.791 ± 0.661	1.102 ± 0.115
t/u 值	551.000	9.055	8.701	7.636	5.659
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

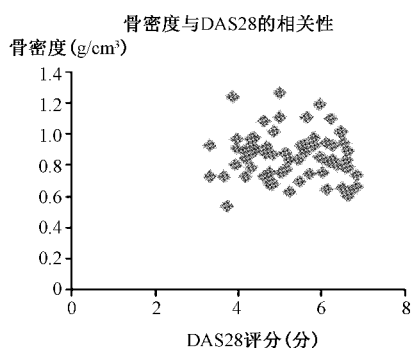


图 1 RA 患者疾病活动度与骨密度的关系

Fig. 1 Relationship between disease activity and BMD in RA patients

表 6 RA 患者激素的使用对骨量的影响

Table 6 Effects of hormone use on bone mass in RA patients

RA 患者分组	使用激素	未使用激素
骨量流失组(n=28)	24	4
骨量正常组(n=42)	17	25
χ^2 值	12.366	
P 值	<0.001	

3 讨论

骨质疏松是 RA 骨侵蚀的一种表现,随着 RA 患者病程的延长,其骨密度明显低于健康人群,研究报告 RA 并发骨质疏松的发病率显著高于健康人群,在 RA 继发骨质疏松的患者早期 X 线上即可观察到软骨及其下面出现骨的部分吸收及关节周围的骨质疏松,其破坏度大小与骨矿丢失量相平行^[4]。随着骨质疏松症状不断加重,骨折的风险相应增加,严重影响患者生活及生存质量。与之前的研究结果相符,本研究结果同样表明 RA 患者骨密度明显减低,骨折风险性明显高于健康人群。近年来,有学者认为炎性介质的大量产生在 RA 患者继发骨质疏松发病过程中发挥重要的作用^[5],其中 IL-17 是近些年来新发现的一种主要由 Th17 细胞分泌的促炎因子,通过诱导炎性细胞(巨噬细胞、中性粒细胞等)分泌 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性因子,后者进一步放大炎症级联反应,从而在 RA 发生发展中发挥关键

作用^[6]。Taneja 等^[7]的研究中发现 IL-17 主要是借助诱导软骨产生一氧化氮合酶(NOS)来刺激滑膜组织高表达 MMP-1、2、9、13,同时减弱蛋白聚糖和胶原对基质的修复作用,从而起到破坏细胞外基质和软骨合成的作用。也有学者认为 RA 并发骨质疏松的机制可能是与机械因素、骨代谢失衡、长期应用生物制剂等相关,但尚无确切定论^[8-9]。也有部分文献报道认为 EBV 感染也是诱发 RA 继发骨质疏松的一种重要的环境因素,并且 EBV 有可能通过多种途径参与 RA 患者骨量流失的发生发展^[10]。本研究结果发现与正常对照组人群相比,RA 患者股骨的 3D 体积骨密度及平均骨皮质厚度都明显减低,股骨、髋部的二维 BMD 也明显减低,表明 RA 患者存在明显的骨量流失,同时,本研究还发现 RA 患者的骨量流失表现在皮质和小梁的体积骨密度均降低,不是单一的皮质改变或者小梁的改变,具体的影响因素还需要进一步探讨。

RA 引起骨密度减少的本质为骨转换异常,已知骨转换指标分骨形成和骨吸收两项指标,前一项是指成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物,后者则代表破骨细胞的活动及骨吸收时的代谢产物^[11]。本研究通过测定 3D 体积骨密度值、平均骨皮质厚度及二维 BMD 值并与健康人群相比,发现 RA 合并骨质疏松患者股骨颈、Ward 三角区 BMD、体积骨密度、平均骨皮质厚度明显降低,且具有统计学意义($P < 0.05$),与 Roux 等^[12]的研究结果一致;且本研究结果表明股骨体积骨密度的改变及各节段平均骨皮质厚度的改变趋势与二维 BMD 的改变趋势一致,可能与 RA 患者的骨修复功能下降,骨吸收多于骨形成,导致骨体积密度降低和骨小梁的变细、数量减少及平均骨皮质厚度的变薄有关。同时,本研究对正常对照组人群和 RA 患者的跌倒评分和 FRAX 评分进行分析,结果发现与正常对照组人群相比,RA 患者的跌倒风险及骨折风险性明显高于对照组。因此,基于 RA 患者出现骨密度减低以及发生骨量流失的风险较正常人明显升高,易导致骨质疏松,骨折风险亦增加,故及时测定 RA 患者的 BMD 及骨代谢

相关指标以便较早发现骨量流失及骨质疏松、减少骨折危险性,并进行早期合理的干预,尤其是对早期 RA 患者,应积极控制疾病进展及骨破坏。

在生理情况下皮质醇及其类似物为成骨细胞和破骨细胞功能调节和分化的必需激素,可以增加成骨细胞的凋亡,延长破骨细胞的生命,抑制骨形成,促进骨吸收^[13],对骨组织的生长、发育与代谢产生不利影响,导致 BMD 和骨强度下降,从而出现继发骨质疏松^[14-15]。因而激素的使用一方面可以缓解 RA 骨质破坏,改善临床症状,另一方面也可显著影响骨的微结构,降低骨强度,增加骨质疏松的风险。骨质疏松症作为 RA 的常见并发症,尤其在长期糖皮质激素治疗者中骨量丢失表现的更为明显,骨折的风险增加,与既往研究中认为的 GC 的累积量是骨密度(BMD)减少的独立相关因素一致,骨密度的下降与激素累积剂呈显著正相关^[16],且骨侵蚀性病变与低 BMD 之间呈高度相关^[17]。本研究同样表明,与正常对照组相比,RA 患者激素的使用与 RA 骨量流失有一定的相关性,这与文献^[18]报道结果一致,因此 RA 患者的激素使用应该遵循小剂量、短疗程的原则,合理的使用糖皮质激素对于预防 RA 患者的骨质疏松具有重要的意义。

综上所述,重视 RA 患者的骨量流失,加强对 RA 并发骨质疏松的早期预防和诊疗,积极控制 RA 病情活动,合理使用糖皮质激素,对 RA 患者的骨健康至关重要。定期对 RA 患者进行 BMD 监测,对骨质疏松的潜在危险因素进行评价,客观评价及预测骨质疏松性骨折发生的风险,以期尽可能降低 RA 患者骨质疏松及骨折风险的发生。

【参 考 文 献】

- [1] 陈娟,林庆衍,陈梅卿. 风湿性疾病与骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志,2012,18(1): 83-86.
- [2] Mansoori MN, Shukla P, Kakaji M, et al. IL-18BP is decreased in osteoporotic women: Prevents Inflammasome mediated IL-18 activation and reduces Th17 differentiation. Sci Rep, 2016, 6:33680.
- [3] 袁慧慧,赵文明. RANKL 信号通路类风湿性关节炎骨破坏

的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2013, 41(2):56-60.

- [4] 袁凤红,邹耀红,俞可佳,等. 类风湿关节炎患者骨质疏松与骨侵蚀关系的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(12): 841-844.
- [5] 奚正德,葛海良. 巨噬细胞及其表达和分泌产物在类风湿性关节炎发病中的作用[J]. 自然杂志,2009,31(5):262-267.
- [6] Koenders MI, van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. Trends Pharmacol Sci,2015, 36: 89-195.
- [7] Taneja V. Cytokines pre-determined by genetic factors are involved in pathogenesis of Rheumatoid arthritis. Cytokine, 2014, 29: 129-130.
- [8] Sambrook P, Raj A, Hunter D, et al. Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry[J]. Rheumatology,2001,28(5):1063-1067.
- [9] 秦集斌,宋洁富,薛旭红. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(4):511-514.
- [10] Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases [J]. Autoimmunity, 2008, 41 (4): 298-328.
- [11] 方岩,魏宏顺,朱涛等. 骨转化标志物在骨质疏松症中的应用进展[J]. 国际骨科学杂志,2015,36(6):432-435.
- [12] Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. Osteoporos Int,2011,22: 421-433.
- [13] Kordy NM, Weiss JB, Bate A. Endothelial stimulating angiogenic factor. Injury, 1996,27(2):143-145.
- [14] Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14 (2): 185-197.
- [15] 莫娟,欧阳俊. 绝经后妇女肥胖与骨密度的关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(7):832-834,854.
- [16] Roldan JF, Del Rincon I, Escalante A, et al. Loss of cortical bone from the metacarpal diaphysis in patients with rheumatoid arthritis: independent effects of systemic inflammation and glucocorticoids[J]. Rheumatology,2006,33(3):508-516.
- [17] Karasik D, Ferrari SL. Contribution of gender-specific genetic factors to osteoporosis risk[J]. Ann Hum Genet,2008,72(5):696-714.
- [18] Toth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from cushing's syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013,79(1):1-11.

(收稿日期: 2017-12-17;修回日期: 2018-04-25)

(上接第 1425 页)

- [13] 刘忠厚,主编. 骨矿与临床[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2006:424-425.
- [14] Laliberte MC, Perreault S, Dragomir A, et al. Impact of a primary care physician workshop on osteoporosis medical practices [J]. Osteopor Int,2010,21: 1471-1485.
- [15] Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between

alcohol consumption and both osteoporosis fracture and bone density[J]. Am J Med,2008,121: 406-417.

- [16] Ma Li, Lv Gang. The fracture risk assessment tool study on the fragility fracture of the middle-age and old-age patients in Urumqi [J]. Chin J Osteoporos,2009,15(8): 602-605.

(收稿日期: 2018-05-29;修回日期: 2018-07-01)