

· 论著 ·

绝经后活动性类风湿性关节炎患者低骨密度的相关危险因素分析

方梓青* 舒高

广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 510006

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0804-05

摘要: **目的** 分析绝经后活动性类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者出现低骨密度相关的危险因素。**方法** 研究对象为 106 例患有活动性 RA 的绝经后妇女,患者按体质指数(BMI)分组:I 组消瘦($18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$, $n=36$), II 组超重($25.0 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$, $n=35$), III 组肥胖($>30.0 \text{ kg/m}^2$, $n=35$)。检测这些患者的股骨 BMD 和血清 BTM 水平;骨钙素(OC)和 I 型胶原交联 C-端肽片段(CTX)和骨桥蛋白(OPN)、抵抗素、高敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 。**结果** 与较瘦的女性相比,肥胖女性的总股骨 BMD 和总 T 评分显然更高($P<0.05$);发现 BMD 和 CTX 水平与体重存在显著相关性($P<0.05$)。调整股骨颈 BMD 后, BMI 与 TNF- α 水平呈负相关($P<0.05$)。骨钙素水平与抵抗素呈负相关($P<0.05$), CTX 水平与 OPN 呈正相关($P<0.05$);并发现 BTM 和 BMD 与其他炎症指标之间的关联。观察到 OPN 水平与体重、腰围和绝经后时间之间呈负相关性($P<0.05$)。**结论** 本研究结果表明,体重和 OPN、抵抗素和 TNF- α 在绝经后活动性 RA 患者的骨密度降低中起重要作用。

关键词: 骨密度;骨桥蛋白;抵抗素;体质指数;类风湿性关节炎

Analysis of risk factors associated with low bone mineral density in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis

FANG Ziqing*, SHU Gao

The Third Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

* Corresponding author; FANG Ziqing, Email: 3041198679@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors associated with low bone mineral density in postmenopausal patients with active rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 106 postmenopausal women with active RA were studied. Patients were grouped by body mass index (BMI): group I was lean ($18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$, $n=36$), group II was overweight ($25.0 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$, $n=35$), group III was obese ($>30.0 \text{ kg/m}^2$, $n=35$). The femoral BMD and serum levels of BTMs; osteocalcin (OC), collagen type I cross-linked C-telopeptide fragments (CTX), osteopontin (OPN), resistin, high sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured in these patients. **Results** Femoral BMD and total T-score were significantly higher in obese women than in lean subjects ($P<0.05$). BMD and CTX levels were significantly associated with body mass parameters ($P<0.05$, respectively). After adjusting femoral neck BMD, BMI was negatively associated with the TNF- α levels ($P<0.05$). Osteocalcin level was negatively correlated with resistin ($P<0.05$). CTX level was positively correlated with OPN ($P<0.05$). There were associations between BTM and BMD and other inflammatory indices. OPN was negatively correlated with body weight ($P<0.05$), waist circumference ($P<0.05$), and duration of postmenopausal period ($P<0.05$). **Conclusion** The present study suggests that body weight, OPN, resistin, and TNF- α play an important role in lowering BMD in postmenopausal women with active RA.

Key words: bone mineral density; osteopontin; resistin; body mass index; rheumatoid arthritis

骨质疏松和骨折风险增加是类风湿性关节炎

(rheumatoid arthritis, RA) 患者常见的并发症^[1]。研究表明,骨密度(bone mineral density, BMD)、年龄、性别和体质指数(body mass index, BMI)也是类风湿性关节炎的临床危险因素^[2]。对 RA 患者生化骨

* 通信作者: 方梓青, Email: 3041198679@qq.com

转换标志物 (bone turnover marker, BTM) 的评估可能是预测骨折并监测治疗的有用独立工具。国际骨质疏松基金会和国际临床化学和检验医学联合会骨标记标准工作组支持 BTM 在骨质疏松症患者治疗中的作用^[3]。然而,由于缺乏基于人群的前瞻性研究,BTM 目前尚未纳入 FRAX。在 RA 患者中,各种发病机制可能导致系统性骨丢失,但生活方式因素和抗风湿治疗可能起作用^[4]。炎症细胞在 RA 中骨质疏松症的发生和发展中起重要作用,并直接或通过促炎细胞因子诱导骨吸收,其中 TNF- α 和 IL-6 是介导骨丢失的重要细胞因子^[5]。抵抗素通过强烈上调 IL-6 和 TNF- α 而具有促炎特性^[6]。这种脂肪细胞衍生的蛋白在 RA 患者的炎症关节和外周血单个核细胞中也可检测到,提示它在炎症过程中可能起作用。它通过刺激成骨细胞和破骨细胞分化,可能通过核因子 κ B (NF- κ B) 途径在骨代谢中发挥重要作用^[7]。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 最近被认为是潜在的促炎细胞因子^[8],OPN 由多种细胞表达,包括活化的 T 细胞和巨噬细胞以及骨细胞,它对绝经后骨质疏松症至关重要。这种细胞因子激活 NF- κ B 通路在单核细胞中的转录,其参与许多炎症因子的产生,并在几种生理和病理过程中起重要作用^[9]。在没有 RA 的绝经后妇女中,体重是骨丢失率的重要决定因素^[10]。此外,已经发现,较高的 BMI 与 RA 中较少的 X 线摄影关节损伤独立相关^[11]。因此,在本研究中,笔者研究了具有活动性 RA 的绝经后妇女中骨转换标志或骨密度与炎症和肥胖之间的关系。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

笔者研究了 106 例根据风湿病学会标准诊断为女性绝经后 RA 患者,年龄 50~65 岁,平均 (56.3 $\pm$ 4.8) 岁,她们于 2015 年 5 月至 2017 年 6 月在我院接受治疗。患者按 BMI 分组: I 组为 18.5~24.9 kg/m²,消瘦 ($n=36$); II 组为 25.0~29.9 kg/m²,超重 ($n=35$); III 组为 >30.0 kg/m²,肥胖 ($n=35$)。排除已经进行激素替代疗法和已知影响骨代谢疾病的患者,如糖尿病、甲状腺功能亢进症和甲状旁腺功能亢进症和在过去 3 个月中使用缓解疾病的抗风湿药物 (DMARDs) 和糖皮质激素治疗;甚至有人接受过生物治疗。使用标准设备测量所有受试者的体重和身高, BMI = 体重 (kg) 除以高度 (m) 的平方 (kg/m²)。使用肿胀和压痛关节的数量,患者的全局视

觉模拟评分 (visual analogue score, VAS) 和血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 评估每例患者的疾病活动评分 DAS28。该研究方案经我院伦理委员会批准,所有参与者均表示同意。

1.2 血清指标检测

上午 7:00 至 9:00 从肘前静脉取血样。样品在 5 000 r/min 和 4℃ 状态下进行离心。将血清分离并储存在 -70℃。使用 Medlab 产品试剂盒 (波兰) 测量 ESR; 用高灵敏比浊法 (Orion Diagnostica, Finland) 测定血清 C-反应蛋白 (CRP) 浓度,使用 BioSystems 试剂盒 (西班牙) 检测类风湿因子 (RF)。使用免疫酶学 ELISA 方法 (Bender MedSystems, Austria, Immunodiagnostic Systems Nordic, Inc; 测定灵敏度 = 0.2 ng/mL) 测定骨转换标志物的血清浓度: 骨钙素 (osteocalcin, OC) 和胶原 I 型交联 C-端肽片段 (collagen type I crosslinked C-terminal peptide fragment, CTX) (测定灵敏度均为 0.02 ng/mL)。通过免疫酶学 ELISA 检测血清抵抗素、TNF- α 、IL-6 及 OPN 的水平 (抵抗素、TNF- α 、IL-6 和 OPN 的测定灵敏度分别为 0.010 ng/mL、0.190 pg/mL、0.110 pg/mL 和 50 pg/mL; R&D Systems, 德国)。

1.3 骨密度检测

使用 Lunar Prodigy Advance 密度计 (Lunar Corp., Madison, WI, USA), 通过髌部 (总计和颈部) 的双 X 射线吸收测定法 (DXA) 测定骨密度。DXA 测量结果表示为 BMD (g/cm²) 和 T 评分 (与具有峰值骨量的同性正常受试者比较)。

1.4 统计学方法

数值以均值 $\pm$ 标准差,中位数和四分位数表示。Shapiro-Wilk 检验用于检查数据的正态分布,而 Levene 方差齐性检验用于每个亚组的参与者。通过使用单因素方差分析 (ANOVA) 和事后分析,将 3 组患者在年龄、血液生化参数和骨密度方面进行比较。使用协方差分析 (ANOVA) 获得体重调整后的 BMD 测量值差异。使用事后分析使用 Kruskal-Wallis 检验进行所有生化参数组之间的比较。最后,使用 Spearman 秩和检验评估变量与所有参与者之间的相关性,以及糖皮质激素使用者和双膦酸盐是否使用亚组。使用逐步回归分析来鉴定血清 CTX 浓度的显著决定因素。使用线性回归检查股骨 BMD (全部或颈部) 与骨转换标志物与炎症参数或疾病持续时间的关联,并针对所有参与者和双膦酸盐非使用者亚组的 BMI 进行调整。结果以 b 系数和 95% CI 表示。所有分析均使用 SPSS 20.0 软

件包进行; $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

三组的一般临床特征见表 1。各组之间在年龄、绝经年龄、疾病持续时间、DAS28 和其他炎症生化指标以及骨转换指标方面差异无统计学意义($P>$

0.05)。表 2 列出了三组患者的股骨 BMD 值以及体重调整的单向 ANOVA 和 ANCOVA 值。肥胖的女性 RA 患者的总股骨 BMD 和 T 总分显著高于较瘦的患者($P<0.05$)。然而,在调整体重后,未发现组间差异有统计学意义($P>0.05$)。在股骨颈 BMD 参数方面,两组之间没有观察到显著差异($P>0.05$)。

表 1 三组患者的特征比较

Table 1 Comparison of the characteristics among three groups of women

特征	I 组	II 组	III 组	P 值
年龄/岁	55.5±4.7	56.8±4.9	57.8±4.3	0.383
身高/cm	158.5±5.4	160.3±6.7	159.9±4.7	0.265
体重/kg	57.1±5.5	71.5±5.6	82.8±8.3	<0.001
BMI/(kg/m ²)	22.4±1.5	27.2±1.8	32.3±2.5	<0.001
腰围/cm	79.5±6.4	90.5±5.6	100.5±8.2	<0.001
更年期/岁	48.4±3.7	49.5±2.2	49.3±3.4	0.768
绝经后期/年	6.9±4.7	9.7±11.1	10.8±12.2	0.543
疾病持续时间/年	11.7±6.7	11.3±8.4	11.2±7.3	0.897
DAS28	5.0±1.1	5.2±1.2	5.0±0.8	0.744
类风湿因子阳性/(n/%)	26/72.2	31/88.6	30/85.7	—
ESR/(mm/h)	33.33±22.24	32.25±15.84	29.77±19.45	0.676
CRP/(mg/L)	23.7±19.5	21.98±18.77	18.65±17.66	0.787
TNF-α/(pg/mL)	12.42±11.22	12.68±12.77	13.44±14.43	0.667
IL-6/(pg/mL)	11.07±6.87	10.37±5.98	10.57±6.56	0.747
抵抗素/(ng/mL)	18.12±7.44	20.05±9.33	19.87±10.45	0.688
骨桥蛋白/(ng/mL)	13.06±7.44	11.31±5.33	9.98±5.57	0.434
CTX/(ng/mL)	0.54±0.23	0.54±0.45	0.50±0.44	0.197
骨钙素/(ng/mL)	2.87±2.45	2.99±2.44	2.42±1.98	0.434
目前的治疗				
DMARDs/(n/%)	34/94.4	31/88.6	33/94.3	—
糖皮质激素/(n/%)	28/77.8	25/71.4	20/57.1	—
泼尼松龙/(mg/d)	4.6±2.3	4.6±2.2	4.7±2.3	—
双膦酸盐/(n/%)	8/22.2	6/17.1	7/20.0	—
钙/(n/%)	20/55.6	10/28.6	9/25.7	—

表 2 三组患者的股骨骨密度比较分析

Table 2 Comparative analysis of bone mineral density of the femurs among the three groups

组别	BMD		T 得分	
	总的(g/cm ²)	股骨颈(g/cm ²)	总的	股骨颈
I 组	0.81±0.10	0.82±0.13	-1.64±0.74	-1.25±0.91
II 组	0.86±0.09	0.85±0.11	-1.03±0.84	-0.98±1.01
III 组	0.94±0.14	0.91±0.13	-0.60±0.78	-0.66±0.97
ANOVA				
P 值	0.003	0.113	0.002	0.101
统计功效(α=0.05)	0.990	0.880	0.990	0.900
ANCOVA				
P 值	0.865	0.235	0.915	0.255
统计功效(α=0.05)	0.070	0.290	0.050	0.270

股骨 BMD(总体和颈部)和体重(分别为 $r=0.51$, $P=0.001$ 和 $r=0.36$, $P=0.002$)、BMI($r=0.45$, $P=0.001$ 和 $r=0.28$, $P=0.021$),以及总股骨 BMD 和腰围之间($r=0.36$, $P=0.003$)有显著相关性。股骨 BMD(全部或颈部)与骨转换标志物或炎

症参数和疾病持续时间之间没有显著相关性。然而,线性回归分析显示,调整 BMI 后,增加 TNF-α 浓度与颈部 BMD 较低相关(在所有患者组中: $b=-0.005$, 95% CI: -0.006, -0.003; $P=0.0421$ 和未使用双膦酸盐的患者: $b=-0.006$, 95% CI: -0.009,

-0.004; $P=0.012$),但对于其他炎症因子,未发现任何类似的关联。

发现 OC 水平与 CTX 水平呈正相关($r=0.34$, $P=0.007$),但与抵抗素水平呈显著负相关(在所有患者组中: $r=-0.36$, $P=0.005$;在不使用双膦酸盐的患者中: $r=-0.32$, $P=0.031$)。在将患者分成使用和不使用糖皮质激素的亚组后,仅在类固醇治疗的患者中 OC 水平与抵抗素显著相关($r=-0.50$, $P=0.001$)。研究发现 CTX 水平和 BMI($r=-0.26$, $P=0.042$)、体重($r=-0.26$, $P=0.042$)之间存在显著的负相关。在 CTX 和 OPN 水平之间观察到显著的正相关(在所有患者组中: $r=0.41$, $P=0.001$;在不使用双膦酸盐的患者中: $r=0.35$, $P=0.014$)。

当逐步回归分析包括 BMI 和 OPN 水平时, BMI 是 CTX 水平最重要的决定因素($R^2=0.10$, $P=0.011$)。骨转换标志物(OC 和 CTX)的水平与其他炎症指数以及年龄和疾病持续时间无相关。OPN 水平和绝经后时间($r=-0.46$, $P=0.002$)、体重($r=-0.26$, $P=0.044$)、腰围($r=-0.28$, $P=0.033$)之间存在负相关。IL-6 和 CRP 水平($r=0.44$, $P=0.002$)、ESR($r=0.30$, $P=0.025$)、DAS28($r=0.36$, $P=0.004$)之间存在显著相关性。抵抗素水平与 CRP 水平显著相关($r=0.29$, $P=0.022$)。TNF- α 水平与 DAS28($r=0.33$, $P=0.011$)和 ESR($r=0.31$, $P=0.012$)也显著相关。

3 讨论

本研究发现, BTM 和 BMD 与 BMI 和几种炎症标志物之间显著相关。然而,未观察到股骨 BMD(全部或颈部)与骨转换标志物水平之间显著相关。有研究表明,高水平的 BTMs 可以独立于绝经后妇女的骨密度预测骨折风险,并且 BTMs 基线水平与骨丢失率之间的关联在其他部位髌部^[12]。股骨骨密度或骨吸收标志物(CTX)与体测参数之间的关系可以证实体重对骨组织的显著影响。本研究结果与以前的研究结果一致, BMI 对 RA 患者的 BMD 有益作用^[13]。

在绝经后妇女中,体重对骨骼的正面影响可能与体重对骨组织的机械负荷或与肥胖相关的激素因子有关。众所周知,炎症对骨代谢有重要影响,导致吸收率增加^[14]。来自其他关于 RA 的研究的数据显示疾病活动的某些指标与骨量减少之间存在关联^[13]。本研究未发现 CRP、IL-6 和 TNF- α 血清水平和骨量与骨转换标志物之间的任何关系,只有

在调整 BMI 后,研究 TNF- α 水平和股骨颈部 BMD 之间的关联时才能发现炎症状态对骨组织的不利影响。TNF- α 在 RA 和普通骨质疏松症中起着重要作用, TNF- α 在成骨细胞中诱导 RANKL, 直接促进破骨细胞分化和活化,并与 RANKL 协同作用;抗 TNF- α 治疗可以使髌部骨密度增加高达 13.1%^[15]。

关于 BTM, 本研究发现 CTX 和 OPN 水平之间有显著的正相关,并且 OC 与抵抗素水平之间也呈负相关,表明炎症因素可能会从不同机制影响骨代谢和抵抗素水平之间的关系。在动物模型中,类固醇增加了脂肪细胞中抵抗素的产生^[16]。笔者观察到 OC 和抵抗素之间的负相关性仅在将他们分成使用糖皮质激素治疗或不使用糖皮质激素治疗的亚组患者中显著相关。因此,不能排除糖皮质激素治疗对骨组织的不利影响与抵抗素有关。有研究^[17]已经表明抵抗素可能在骨重塑中发挥作用,进一步研究发现抵抗素与破骨细胞活性增加的标志物 I 型胶原的羧基末端肽之间的中度相关性。Seriolo 等^[18]报道,与匹配的对照组和无活动性 RA 患者相比,活动性 RA 患者的血清 OC 水平显著降低,反映骨吸收的标志物水平更高。因此, RA 可能会导致骨吸收增加和骨形成减少。

在本研究中, OPN 水平与骨吸收标志物 CTX 水平呈正相关,而 OPN 水平与骨密度无相关性。Chang 等^[19]研究表明绝经后妇女(无 RA) OPN 浓度较高,骨质疏松症风险较高,血清 OPN 和 CTX 水平呈正相关。在 Go'mez-Ambrosi 等^[20]的研究中,调整肥胖后,血浆 OPN 浓度与 CRP 水平相关。本研究未发现 OPN 水平与其他炎症标志物之间的关联。这可能表明在 RA 患者中存在调节 OPN 血清水平的不同机制。在没有患 RA 的受试者中,肥胖与低度全身炎症密切相关。此外,据记载,超重和肥胖受试者的血浆 OPN 水平增加,并与体脂相关^[20]。Go'mez-Ambrosi 等^[20]表明,网膜脂肪组织分泌 OPN 可能有助于增加肥胖症中观察到的 OPN 循环水平。本研究发现, BMI 与炎症标志物(ESR、CRP、IL-6、TNF- α 、抵抗素或 DAS28)之间没有显著关系。但是在本研究中,笔者观察到 OPN 水平与体重和腰围的负相关性, BMI 值较高的亚组 CRP 水平有下降趋势。笔者注意到 OPN 水平与绝经后期间的负相关。本研究结果可能间接表达更年期的影响,并改变 OPN 水平上的性激素状态。骨量减少在绝经后几年中最为迅速,可能与雌激素生成减少有关^[21]。雌激素缺乏可能是女性 RA 高发的原因。

总的来说,炎症和肥胖是绝经后活动性类风湿性关节炎女性患者出现骨损伤的危险因素。

【参考文献】

- [1] Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(4): R154-R154.
- [2] Kanis JA, Cooper C, Baim S, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(9): 2395-2411.
- [3] Glendenning P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. *Clin Biochem Rev*, 2011, 22(2): 391-420.
- [4] Book C, Karlsson M, Åkesson K, et al. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2008, 37(4): 248.
- [5] Le GB, Blanchard F, Berthelot JM, et al. Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(3): 201-205.
- [6] Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties[J]. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5789.
- [7] Almqvist K, D'Elia HF, Bokarewa M, et al. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1): R15.
- [8] Migita K, Maeda Y, Miyashita T, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(6): 698-701.
- [9] Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2302.
- [10] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 861-868.
- [11] Baker JF, George M, Baker DG, et al. Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2011, 50(11): 2100.
- [12] Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2004, 4(1): 50-63.
- [13] Symmons Deborah PM, Silman AJ, Karl G, et al. Influence of arthritis and non-arthritis related factors on areal bone mineral density (BMDa) in women with longstanding inflammatory polyarthritis: a primary care based inception cohort[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11(1): 1-6.
- [14] Ishii T, Ohshima S, Ishida T, et al. Osteopontin as a positive regulator in the osteoclastogenesis of arthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316(3): 809-815.
- [15] Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 39(2): 116-122.
- [16] Haugen F, Jørgensen A, Drevon CA, et al. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Febs Letters*, 2001, 507(1): 105-108.
- [17] Thommesen L, Stunes AM, Grosvik K, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 99(3): 824-834.
- [18] Serio B, Ferretti V, Sulli A, et al. Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 966(1): 502-507.
- [19] Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, et al. Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(8): 1401-1409.
- [20] Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3719.
- [21] Mil AHMvdH, Kooij SMVD, Allaart CF, et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(6): 769-774.

(收稿日期: 2018-07-04;修回日期: 2018-08-03)