

· 论 著 ·

RA 患者肌肉含量与骨量变化的相关性分析

滑雅娜 赵剑波 庞春燕 张冬 李青 刘媛* 王永福*

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(2019) 07-0895-04

摘要: **目的** 分析类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的肌肉含量与其骨量变化特点的相关性,以及影响 RA 患者肌肉含量减少的相关因素。**方法** 选取 66 名(男:女=8:25)RA 患者为研究对象,平均年龄为 60.4 岁。采用双能 X 线骨密度仪(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)及法国 MEDI-LINK 超声骨密度仪对研究对象进行二维骨密度(bone mineral density, BMD)、3D 体积骨密度(皮质骨、骨小梁及总体积骨密度)及肌肉含量的测定,根据 T 值将研究对象分为骨量正常组(41 名)和骨量流失组(25 名),并收集患者的一般资料和临床数据,包括性别、年龄、骨折史、吸烟史、糖尿病史、肾病史、甲状腺病史以及 RA 疾病活动度 DSA28 评分。**结果** 与 RA 骨量正常组患者相比,RA 骨量流失组患者的全身各部位的肌肉含量均明显降低($P<0.05$);RA 患者肌肉含量的减少与其 BMD 及总的体积骨密度的减低具有明显相关性($r=0.342$, $P=0.005$ 及 $B=35022.918$, $P<0.001$);而 RA 患者的总体肌肉含量与激素的使用及 RA 疾病活动度(DSA28)无明显相关性。**结论** RA 合并骨量流失患者的肌肉含量明显减少,肌肉含量的改变与骨密度存在一定的相关性。

关键词: 类风湿关节炎;骨量变化;肌肉含量;骨密度

Correlation analysis between muscle content and bone mass changes in RA patients

HUA Yana, ZHAO Jianbo, PANG Chunyan, ZHANG Dong, LI Qing, LIU Yuan*, WANG Yongfu*

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

* Corresponding author: Liu Yuan, Email: liuyuanem@163.com; Wang Yongfu, Email: wyf5168@hotmail.com

Abstract: Objective To analyze the correlation between muscle content and the changes of bone mass in patients with rheumatoid arthritis (RA), and the related factors affecting the muscle content of RA patients. **Methods** Sixty-six (male: female = 8:25) RA patients were enrolled in the study, with an average age of 60.35 years. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and French MEDI-LINK ultrasound bone densitometry were used to measure the bone mineral density (BMD), 3D volumetric bone mineral density (cortical bone, trabecular bone, and total volume bone density), and muscle content. The patients were divided into normal bone mass group ($n=41$) and bone mass loss group ($n=25$) according to T values. General data and clinical data were also collected, including gender, age, fracture history, smoking history, history of diabetes, history of kidney disease, history of thyroid disease, and DSA28 score of RA disease activity. **Results** Compared with normal RA bone mass group, the muscle content of all parts in patients with RA bone loss group reduced significantly ($P<0.05$). The decrease in muscle mass was associated with a decrease in BMD ($r=0.342$, $P=0.005$) and total volume bone density ($r=35022.918$, $P=0.000$). There was no significant correlation between total muscle mass and the use of hormones and RA disease activity in RA patients. **Conclusion** Muscle content reduces significantly in RA patients with bone loss. There is a certain correlation between the change of muscle mass and bone mineral density.

Key words: rheumatoid arthritis; bone mass changes; muscle content; bone mineral density

肌少症(Sarcopenia)是一种随年龄增加出现的骨骼肌质量和功能进行性减退,从而导致肌强度、骨

骼肌含量、肌力及活动能力下降的综合征^[1]。随着人口老龄化及慢性疾病的日益增多,肌少症也成为当今医学界的亟待解决的问题之一。目前,RA 患者随着病情的迁延会出现明显的局部及全身骨质的丢失已得到广泛的证实^[2-3],在本科室的 RA 患者诊

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2012MS1106)

* 通信作者: 刘媛, Email: liuyuanem@163.com; 王永福, Email: wyf5168@hotmail.com

疗过程中发现,RA合并骨量流失的患者大多会出现肌肉含量减少的现象。而针对RA合并肌少症的骨量明显降低相关方面的报道相对较少。为此本研究利用DXA及3D超声骨密度仪能够精准且方便的测定骨密度以及明确脂肪和肌肉的含量和分布规律的特点,针对性的分析了RA合并骨量减低的肌肉含量的相关影响因素,以期获得RA患者的骨密度与肌量的临床相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象及评估指标

2017年12月至2018年5月在我院风湿科门诊及住院的RA患者66例。男性16例,女性50例。所有患者均接受骨密度和人体组织成分测定,RA患者的诊断依据2009年ACR/EULAR提出的RA分类标准,骨量流失的诊断参照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。本研究据此标准将入组患者分为RA骨量正常组(41名),平均年龄为(58.7 $\pm$ 9.4)岁,RA骨量流失组(25名),平均年龄(62.4 $\pm$ 8.2)岁。两组人群在年龄、性别、既往骨折史、吸烟史、有无糖尿病史、有无肾病史、有无甲状腺病史、影响骨量的药物的使用之间的比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者的一般资料见表1。同时收集两组患者的疾病活动度的评分(DAS28), $DAS28 = [0.56 \times (\text{压痛关节数})^{1/2} + 0.28 \times (\text{肿胀关节数})^{1/2} + 0.70 \times \ln(\text{血沉})] + 0.014 \times \text{健康状况评分}$, $DAS28 > 5.1$ 疾病高度活动; $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ 疾病活动; $DAS28 \leq 3.2$ 疾病缓解。

1.2 骨密度测定

采用双能X线骨密度仪及法国超声骨密度仪(MEDIX-DR,法国MEDILINK公司)检测入选患者全身二维骨密度(BMD)、3D骨密度(皮质骨、骨小梁及总的体积骨密度)及体脂成分分析(包括肌量的检测)。骨质疏松和骨量流失的诊断即参照上文提及的2011年WHO推荐的骨质疏松的诊断标准进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析,所有连续变量资料均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的计量资料采用配对 t 检验,不符合正

表1 两组患者一般资料的比较[n(%)]

Table 1 Comparison of general data between patients in two groups[n(%)]

项目		RA 骨量 正常组(41)	RA 骨量 流失组(25)	P 值
性别	男	13(31.7)	3(12.0)	0.070
	女	28(68.3)	22(88.0)	
骨折史	有	7(17.1)	4(16.0)	1.000
	无	34(82.9)	21(84.0)	
吸烟史	有	5(12.2)	3(12.0)	1.000
	无	36(87.8)	22(88.0)	
糖尿病史	有	5(12.2)	1(4.0)	0.396
	无	36(87.8)	24(96.0)	
肾病史	有	1(2.4)	1(4.0)	1.000
	无	40(97.6)	24(96.0)	
甲状腺 病史	有	1(2.4)	0(0.0)	1.000
	无	40(97.6)	25(100.0)	
年龄		58.7 $\pm$ 9.4	62.4 $\pm$ 8.2	0.359

态分布的计量资料采用秩和检验,两组间的差异计数资料采用卡方检验进行统计分析。两因素之间的相关分析应用Pearson相关,多因素相关性分析采用多元线性回归分析,用Logistic多元回归的方法分析激素使用及RA疾病活动度对肌肉含量的影响。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各部位肌肉含量变化情况

与RA骨量正常组患者相比,RA合并骨量流失组患者的四肢、头部及全身肌肉含量均明显降低,差异有统计学意义(P 均 <0.05 ,表2)。

表2 两组患者各部位肌肉含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of muscle contents in different parts between the two groups($\bar{x} \pm s$)

部位	RA 骨量正常组 (n=41)	RA 骨量流失组 (n=25)	t 值	P 值
左臂	1911.24 $\pm$ 428.69	1599.72 $\pm$ 511.93	2.659	0.01
右臂	1982.73 $\pm$ 425.39	1501.92 $\pm$ 409.54	4.517	<0.001
左腿	5616.83 $\pm$ 1250.06	4694.32 $\pm$ 1032.39	3.099	0.003
右腿	5684.71 $\pm$ 1204.68	4802.72 $\pm$ 1088.21	2.990	0.004
头部	3246.59 $\pm$ 400.50	3045.28 $\pm$ 317.00	2.136	0.037
全身	36816.83 $\pm$ 6863.65	31322.72 $\pm$ 5052.84	3.466	0.001

2.2 RA患者的肌肉含量与骨量变化之间的相关性分析

首先对RA患者肌肉含量的变化与BMD的相关性进行分析,结果表明:RA患者肌肉含量的减低与BMD水平的降低呈显著相关($r=0.342$, $P=0.005$),见图1。进一步对肌肉含量与3D骨密度的

关系分析,多重线性回归分析的结果表明:RA 患者肌肉含量的减低与总的 3D 体积骨密度降低相关 ($B=35022.918, P<0.001$),见表 3。

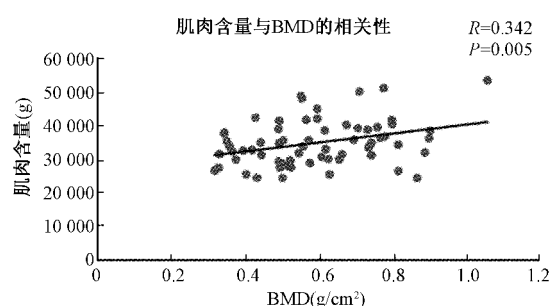


图 1 RA 患者肌肉含量与二维 BMD 间的关系

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

Fig. 1 Relationship between muscle content and BMD in RA patients

表 3 肌肉含量与 BMD 及 3D 体积骨密度行多重线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis among muscle content, BMD, and 3D volume bone density

项目	B 值	P 值	肌肉含量	
			B 的 95.0% 置信区间	
			下限	上限
二维 BMD	-2078.140	0.773	-16393.919	12237.638
骨小梁体积骨密度	-13468.645	0.213	-34891.181	7953.890
骨皮质体积骨密度	-23891.959	0.140	-55859.257	8075.340
总的体积骨密度	90835.594	0.004 **	30890.892	150780.296
常量	32839.144	0.000 **	20036.195	45642.093

2.3 RA 疾病活动度及激素使用对肌量变化的影响

对激素及疾病活动度 (DAS28) 与 RA 患者的肌肉含量间的关系,经 Logistic 线性回归分析后,结果未见激素与 DAS28 对 RA 患者的肌肉含量有明显影响,见表 4 ($R^2=0.058, P>0.05$)。

表 4 肌量与疾病活动度及激素使用行 Logistic 线性回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of muscle mass, disease activity, and the hormone use

项目	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)	95% 置信区间	
						下限	上限
激素使用	-0.115	0.646	0.032	0.858	0.891	0.251	3.161
DAS28 评分	0.465	0.354	1.727	0.189	1.592	0.796	3.185
常量	-2.121	1.208	3.083	0.079	0.120		

3 讨论

大量研究发现 RA 患者早期就开始出现骨量减少,且随着病程迁延,骨量丢失愈加严重。关于 RA

骨密度降低原因有许多假设,有人认为破骨细胞活化因子使破骨细胞活性增加,也有认为免疫系统异常或体液因子对骨形成及骨吸收有影响^[4]。而人体作为一个有机的整体,肌肉-骨骼系统是其中的运动系统,因而肌肉和骨骼在生理和病理上相互协调及相互影响^[5]。2016 版《肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识》^[6]中也明确指出:肌肉与骨质疏松密切相关,骨质疏松症和肌少症存在着很多共同的风险因素;肌骨代谢生化指标可反映肌骨代谢状态,对代谢性肌肉骨骼疾病的诊断和疗效评价有指导作用,并推荐使用双能 X 线骨密度仪 (DXA) 测量肌肉质量和骨密度。

关于肌肉含量与骨量变化的关系,国内外相关领域已有一些类似报道。例如,Fielding 等^[7]研究中证实骨骼肌数量是决定骨密度的重要因素,肌肉数量与骨密度呈同步增减变化。肌肉含量的减少可导致骨密度下降,肌少症与骨质疏松症常在 RA 中同步出现^[8]。与上述研究的结果相似,本研究中也发现 RA 合并骨量流失的患者四肢、头部及全身肌肉含量明显低于 RA 骨量正常组患者。其原因可能是由于骨量和肌肉含量均受多种共同激素和因子调节,具有同步物理-机械感受效应,且已有临床观察显示肌肉数量与骨密度呈同步增减变化^[9]。为进一步探究肌肉含量与骨量变化间的相关性,本研究用肌肉含量分别与骨量变化相关指标进行相关性分析。结果显示,肌量与 BMD 及 3D 体积骨密度均呈正相关 ($P<0.05$),这与国内外的大部分研究结果相符^[10-11]。其中,Ma 等^[12]在研究不同骨密度患者的腰椎骨骼肌肉相互作用时,发现骨密度降低的受试者中 BMD 相对较能反映肌量变化的情况。这也进一步支持本研究中肌肉含量的变化与 BMD 相关性较大的结果。

虽然目前已有大量研究证实骨密度是肌肉含量的预测因子,但关于不同骨量变化指标与肌肉含量关系尚无一致结论,有学者认为骨皮质厚度是肌肉含量的主要影响因素^[13],也有学者认为 BMD 与肌肉含量的关系更显著^[14],还有学者认为此关系存在性别差异,如 Koenders 等^[15]研究发现,男性全身 BMD 增高与肌肉量增加有关,而女性 BMD 增加则主要与脂肪量有关。因而关于肌肉与骨量变化的具体关系的研究存在争议。为了进一步探讨二者之间的关系,本研究利用多重线性回归分析对 RA 患者的肌量变化影响因素研究时发现,体积骨密度是影响 RA 患者肌肉含量的主要因素。这表明通过测定

RA 患者的体积骨密度值,能够较好的反映肌肉含量的情况。在 Logistic 回归分析中并未发现 RA 患者的肌肉含量与是否服用激素及类风湿病情活动度之间具有明显的相关性。可能因为肌量变化的影响因素众多^[16-17],包括炎症、骨量改变、代谢和内分泌等。本研究中未对激素的使用剂量和持续时间进行具体分析,因此,对于 RA 患者肌量的改变与病情活动度和激素使用的关系还需要扩大样本量并长期随访进行更深入的探讨。

肌肉含量的减少对 RA 患者危害很大,骨骼肌肉系统的衰退会造成肌肉萎缩、骨量流失,进而引起肌力减退、运动能力、平衡能力下降、骨质疏松性骨折及跌倒风险增加,是 RA 残疾和行动障碍的原因之一^[18]。而且骨骼肌质量下降引起的各种伤害造成的经济损失日益增高,最终导致机体衰弱使许多 RA 患者不能获得良好的生活质量。因此,早期评估 RA 患者的骨量和肌量变化,积极预防骨质疏松和肌少症,具有重要意义。

本研究通过分析 RA 患者骨密度变化与肌量变化的关系,探讨了 RA 合并骨量流失患者肌量的变化及其影响因素,以期为临床医生早期发现和预防 RA 患者肌少症并重视 RA 骨量流失患者的肌少症提供一定的理论依据。目前,国内外相关方面的临床研究较少,入选患者的样本量较小,且入选患者也有可能合并有其他导致肌肉功能下降的疾病,为其研究带来一定的困难。扩大样本量,完善更多的临床数据,深入分析 RA 患者肌少症与骨量变化的相关性及其影响因素是我们下一步的研究工作。

【参 考 文 献】

- [1] Santos VRD, Christofaro DGD, Gomes IC, et al. Relationship between obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and bone mineral density in elderly subjects aged 80 years and over[J]. Rev Bras Ortop, 2017, 53(3):300-305.
- [2] Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K, et al. Effect of long-term low dose prednisolone administration on bone mineral density: Relating to non-compliant women with rheumatoid arthritis[J]. Caspian J Intern Med, 2018, 9(2):171-177.
- [3] Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(4):559-571.
- [4] Sharma M, Dhakad U, Wakhlu A, et al. Lean mass and disease activity are the best predictors of bone mineral loss in the premenopausal women with rheumatoid arthritis[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22(2):236-243.
- [5] Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: Interactions beyond mechanical[J]. Bone, 2015, 80:109-114.
- [6] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会.肌肉、骨骼与骨.肌肉、骨骼与骨质疏松[J].中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10):1221-1229, 1236.
- [7] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12(4):249-256.
- [8] 龚勋,徐胜前,刘文,等.少肌症、维生素 D 缺乏在类风湿性关节炎合并脊柱骨质疏松性骨折中的临床研究[J].中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2):221-226.
- [9] Atlantis E, Martin SA, Haren MT, et al. Life style factors associated with age-related differences in body composition: the Florey Adelaide Male Aging Study[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(1):95-104.
- [10] Liu G, Lu L, Sun Q, et al. Poor vitamin D status is prospectively associated with greater muscle mass loss in middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. J Acad Nutr Diet, 2014, 114(10):1544-1551.
- [11] Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(5):687-695.
- [12] Ma HT, Griffith JF, Xu L, et al. The functional muscle-bone unit in subjects of varying BMD[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(3):999-1004.
- [13] 杜艳萍,朱汉民,朱晓颖,等.上海地区男性髋部骨几何结构与人体成分相关影响因素分析[J].中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(8):643-649.
- [14] Palmer IJ, Runnels ED, Bembien MG, et al. Muscle-Bone Interactions Across age in Men[J]. J Sports Sci Med. 2006 Mar 1;5(1):43-51.
- [15] Koenders MI, Van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis[J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36:89-195.
- [16] Lee I, Cho J, Jin Y, et al. Body Fat and physical activity modulate the association between sarcopenia and osteoporosis in elderly Korean women[J]. J Sports Sci Med, 2016, 15(3):477.
- [17] Kaji H. Effects of myokines on bone[J]. Bonekey Rep, 2016, 5:826.
- [18] Ciolac EG, Rodrigues-da-Silva JM. Resistance training as a tool for preventing and treating musculoskeletal disorders[J]. Sports Med, 2016, 46(9):1239-1248.

(收稿日期:2018-06-21;修回日期:2018-07-23)