

· 临床研究 ·

# BMI 和 SMI 在类风湿关节炎继发骨质疏松中的临床研究

童辉<sup>1</sup> 徐胜前<sup>1\*</sup> 龚勋<sup>1</sup> 王欣荣<sup>1</sup> 纵何香<sup>1</sup> 潘美娟<sup>1</sup> 滕玉竹<sup>1</sup> 程梦明<sup>2</sup> 肖会<sup>1</sup> 蔡静<sup>1</sup>

1.安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科,安徽 合肥 230022

2.安徽医科大学第一附属医院科研处,安徽 合肥 230022

中图分类号: R589.5;R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1463-06

**摘要:** **目的** 探讨类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)患者的体质指数(body mass index,BMI)、脂肪质量指数(fat mass index,FMI)和骨骼肌质量指数(skeletal muscle mass index,SMI)与RA患者继发骨质疏松(osteoporosis,OP)的相关性。**方法** 选择RA患者418例,同时选择同期健康体检的158名正常人作为对照组。采用双能X线骨密度仪测量研究对象股骨颈(Neck)、大转子(G.T)、总髋部(Hip)、腰椎1~4(L1、L2、L3、L4)部位的骨密度(bone mineral density,BMD)并参照OP诊断标准进行分级,采用直接节段多频率生物电阻抗测试法测定研究对象的骨骼肌含量、体脂肪、矿物质含量,并计算BMI、FMI和SMI。**结果** ①RA患者各测定部位的BMD均明显低于正常对照组( $P<0.0001$ ),其OP发生率(42.6%)明显高于对照组(13.9%)( $\chi^2=41.551, P<0.0001$ )。②RA患者肌少症发生率(54.5%)明显高于对照组(9.0%)( $\chi^2=96.747, P<0.0001$ )。③不同BMI组RA患者间各部位的BMD、SMI、FMI、矿物质含量、体脂百分比和骨骼肌含量是明显不同的( $P<0.0001$ ),且随着BMI的增高,上述各指标均呈线性增高趋势( $P<0.0001$ )。④在BMI为消瘦的RA患者中,肌少症组中OP发生率与无肌少症组中相近(48.1% vs 45.5%,  $\chi^2=0.027, P=0.870$ ),在BMI为正常、超重或肥胖组中,肌少症组中OP发生率均明显高于无肌少症组(56.6% vs 33.0%,  $\chi^2=12.238, P<0.0001$ ; 52.6% vs 22.7%,  $\chi^2=10.953, P=0.001$ )。在有或无肌少症的RA患者中,不同BMI组间RA患者OP发生率无明显差别( $P=0.563, 0.148$ )。⑤线性相关分析显示,SMI与各部位的BMD和BMI均呈正直线相关( $P<0.0001$ ),而与体脂百分比呈负直线相关( $P<0.0001$ )。⑥多元Logistic回归分析显示,SMI( $OR=0.696, P=0.001, 95\%CI: 0.565\sim 0.857$ )为RA患者发生OP的保护因素,年龄( $OR=1.091, P<0.0001, 95\%CI: 1.065\sim 1.117$ )和性别( $OR=5.259, P<0.0001, 95\%CI: 2.543\sim 10.876$ )均为RA患者发生OP的危险因素。**结论** BMI、SMI和FMI均与RA患者OP的发生有关,但SMI是RA患者发生OP最重要的保护因素。

**关键词:** 体质指数;脂肪质量指数;骨骼肌质量指数;类风湿关节炎;骨质疏松

## Clinical study of associations between BMI, SMI and secondary osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis

TONG Hui<sup>1</sup>, XU Shengqian<sup>1\*</sup>, GONG Xun<sup>1</sup>, WANG Xinrong<sup>1</sup>, ZONG Hexiang<sup>1</sup>, PAN Meijuan<sup>1</sup>, TENG Yuzhu<sup>1</sup>, CHENG Mengming<sup>2</sup>, XIAO Hui<sup>1</sup>, CAI Jing<sup>1</sup>

1.Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022

2. Department of Research Office, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

\* Corresponding author: XU Shengqian, Email: xsqian-1112@163.com

**Abstract: Objective** To explore the associations of body mass index (BMI), fat mass index (FMI), skeletal muscle mass index (SMI) and secondary osteoporosis (OP) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Four hundred and eighty patients with RA and 158 normal controls were enrolled. Bone mineral density (BMD) at sites of femur neck (Neck), greater trochanter (G.T), total hip (Hip) and lumbar vertebrae 1-4 (L1, L2, L3, L4) was measured by dual energy X-ray absorptiometry and OP was diagnosed according to the criteria of OP. Skeletal muscle mass, percentage of body fat and mineral content were measured by biological electrical impedance, and BMI, FMI and SMI were calculated. **Results** RA patients had significantly

\* 通信作者: 徐胜前, Email: xsqian-1112@163.com

lower BMD at each site measured than normal controls ( $P < 0.0001$ ), and had significantly higher incidence of OP (42.6%, 178/418) than the control group (13.9%) ( $\chi^2 = 41.551$ ,  $P < 0.0001$ ). Incidence of sarcopenia in RA patients was 54.5%, which was significantly higher than that in the control group (9.0%) ( $\chi^2 = 96.747$ ,  $P < 0.0001$ ). BMD, SMI, FMI, mineral content, percentage of body fat, skeletal muscle mass and muscle mass of both upper and lower limbs in RA patients among different BMI groups were significantly different ( $P < 0.0001$ ), and there were linear increasing tendencies with increased BMI ( $P < 0.0001$ ). In RA patients with BMI  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ , incidence of OP in RA patients with sarcopenia was similar to those without sarcopenia (48.1% vs 45.5%,  $\chi^2 = 0.027$ ,  $P = 0.870$ ). In RA patients with normal BMI, or were overweight or obese, incidences of OP in RA patients with sarcopenia was significantly higher than that in RA patients without sarcopenia (56.6% vs 33.0%,  $\chi^2 = 12.238$ ,  $P < 0.0001$ ; 52.6% vs 22.7%,  $\chi^2 = 10.953$ ). In RA patients with or without sarcopenia, there were no significant differences regarding the incidence of OP among different BMI groups ( $P = 0.563$ , 0.148). Linear correlation analysis showed that there were positive linear correlations between SMI and BMD of each site measured and BMI ( $P < 0.0001$ ), but there was a negative linear correlation between SMI and percentage of body fat ( $P < 0.0001$ ). Logistic regression analysis found that SMI ( $OR = 0.696$ ,  $P = 0.001$ , 95% CI: 0.565–0.857) was a protective factor for OP in RA, and age ( $OR = 1.091$ ,  $P < 0.0001$ , 95% CI: 1.065–1.117) and sex ( $OR = 5.259$ ,  $P < 0.0001$ , 95% CI: 2.543–10.876) were risk factors. **Conclusion** BMI, SMI and FMI are associated with the occurrence of OP in RA patients, SMI rather than BMI was the most important protective factor for OP in RA.

**Key words:** body mass index; fat mass index; skeletal mass index; rheumatoid arthritis; osteoporosis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性滑膜炎和关节结构破坏为特征的系统性炎症性自身免疫病,其主要症状为对称性、慢性多关节炎症,是最常见的导致关节畸形致残的主要疾病之一。RA 的骨与关节损伤会导致受累关节局部的骨侵蚀,也会导致全身性的骨量丢失而引起骨质疏松 (osteoporosis, OP),局部骨侵蚀与全身 OP 是 RA 骨与关节损伤的两大主要表现形式<sup>[1]</sup>,也是 RA 患者关节功能障碍、畸形和致残的主要原因。体质指数 (body mass index, BMI) 是目前国际上衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准,研究普遍认为高 BMI 是 OP 的保护因素,即较高的体重能增加 BMI 而减少 OP 的发生, BMI 与骨密度 (bone mineral density, BMD) 呈正相关<sup>[2]</sup>。然而,人体组织根据结构和功能的不同一般分为瘦体组织和脂肪组织两大类,相同的 BMI 个体可能具有多样化的成分构成,目前有关 BMI 与 OP 及骨骼肌质量指数 (skeletal mass index, SMI) 和脂肪质量指数 (fat mass index, FMI) 在 RA 患者中的相关研究越来越受到重视,而关于 BMI、SMI 和 FMI 在 RA 继发 OP 的临床研究却罕见相关文献报道。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

入选 2014 年 7 月至 2018 年 4 月于安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科住院的 RA 患者 418 例,其中男性 73 例,女性 345 例,年龄 25~87 岁,平均年龄 (57.45±11.48) 岁,平均体重 (56.95±10.79)

kg,平均身高 (160.18±6.78) cm。所有患者均符合 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) RA 分类诊断标准<sup>[3]</sup>或满足 2009 年 ACR/欧洲风湿病防治联合会 (European League Against Rheumatism, EULAR) 联合提出的最新 RA 分类诊断标准。RA 患者均未使用生物制剂,并排除患者患有内分泌代谢疾病 (如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退等代谢疾病)。选择 158 例正常人作为对照组,其中男性 30 例,女性 128 例,年龄 25~78 岁,平均年龄 (56.39±12.34) 岁,平均体重 (57.99±10.94) kg,平均身高 (164.11±7.33) cm。两组间的年龄、体重、身高、性别构成差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有良好的可比性。本研究得到安徽医科大学伦理委员会批准 (批准文号: 20121090),所有参与者均签署书面知情同意书。

### 1.2 BMD 测定及 OP 判断标准

采用 GE Lunar Prodigy 双能 X 线骨密度仪 (lunar Prodigy DF+310504, GE Healthcare, USA),以双能 X 线吸收法测量 RA 患者股骨颈、大转子 (greater trochanter, G. T.)、总髋部 (Hip) 和腰椎 (Lumbar, L1、L2、L3、L4、L1-L4) 的 BMD,以  $\text{g/cm}^2$  表示。参照 OP 的推荐诊断标准<sup>[4]</sup>,BMD 低于同性别、同种族健康人的骨峰值 1 个标准差及以内属正常;降低 1~2.5 个标准差为骨量低下或低骨量;降低等于和超过 2.5 个标准差为 OP。或非外伤或轻微外伤发生的骨折,骨强度下降发生的脆性骨折,也可诊断为 OP。若骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准,同时伴有一处或多处脆性骨折为严重骨质

疏松。

### 1.3 人体成分测定、BMI 分组

采用韩国 Inbody720 人体成分分析仪,以直接节段多频率生物电阻抗测试法(DSM-BIA 法)测量所有研究对象(对照组有 2 例资料缺失)的骨骼肌含量、体脂百分比、矿物质含量、骨骼肌含量、四肢肌肉量等各项人体成分指标。并计算 BMI = 体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>), SMI = 骨骼肌含量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>), FMI = 脂肪质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。参照 BMI 分组标准<sup>[5]</sup>: BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 为消瘦, BMI ≥ 18.5 kg/m<sup>2</sup> 且 < 24.0 kg/m<sup>2</sup> 为正常范围, BMI ≥ 24.0 kg/m<sup>2</sup> 且 < 28.0 kg/m<sup>2</sup> 为超重, BMI ≥ 28.0 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。

### 1.4 肌少症定义及评定

根据四肢骨骼肌含量(kg)与身高(m)的平方比值,计算 SMI, 低于相应族群青年人平均值的 2 个标准差以上即可诊断为肌少症<sup>[6]</sup>。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间计量资料比较采用  $t$  检验, 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析用相关系数  $r$  表示, 多元分析采用多元 logistic 回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RA 患者与正常组间各部位 BMD、OP 和肌少症发生率的比较

RA 患者 Neck、G.T、Hip、L1、L2、L3、L4、L1-L4 部位的 BMD 均明显低于正常对照组( $P < 0.001$ ) (见表 1)。RA 患者的 OP 发生率为 42.6% (178/418), 明显高于对照组 13.9% (22/158) ( $\chi^2 = 41.551, P < 0.0001$ ) (见图 1)。RA 患者肌少症发生率为 54.5% (228/418), 明显高于对照组 9.0% (14/156) ( $\chi^2 = 96.747, P < 0.0001$ )。

表 1 RA 组与对照组间各部位 BMD 比较 ( $\text{g}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of BMD between RA and control groups ( $\text{g}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )

| 组别                 | Neck BMD        | Ward BMD        | G.T. BMD        | Hip BMD         | L1 BMD          | L2 BMD          | L3 BMD          | L4 BMD          | L1-L4 BMD       |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| RA 组 ( $n = 418$ ) | $0.79 \pm 0.17$ | $0.62 \pm 0.17$ | $0.63 \pm 0.15$ | $0.70 \pm 0.14$ | $0.93 \pm 0.18$ | $0.94 \pm 0.19$ | $1.01 \pm 0.20$ | $1.03 \pm 0.19$ | $0.99 \pm 0.19$ |
| 对照组 ( $n = 158$ )  | $0.92 \pm 0.15$ | $0.76 \pm 0.16$ | $0.78 \pm 0.14$ | $0.80 \pm 0.16$ | $1.06 \pm 0.17$ | $1.07 \pm 0.19$ | $1.14 \pm 0.20$ | $1.14 \pm 0.19$ | $1.18 \pm 0.18$ |
| $t$ 值              | 8.476           | 8.644           | 11.494          | 7.258           | 7.602           | 7.602           | 7.000           | 6.322           | 7.315           |
| $F$ 值              | 3.521           | 3.256           | 2.625           | 2.125           | 1.985           | 2.159           | 2.752           | 2.156           | 2.856           |
| $P$ 值              | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         | <0.0001         |

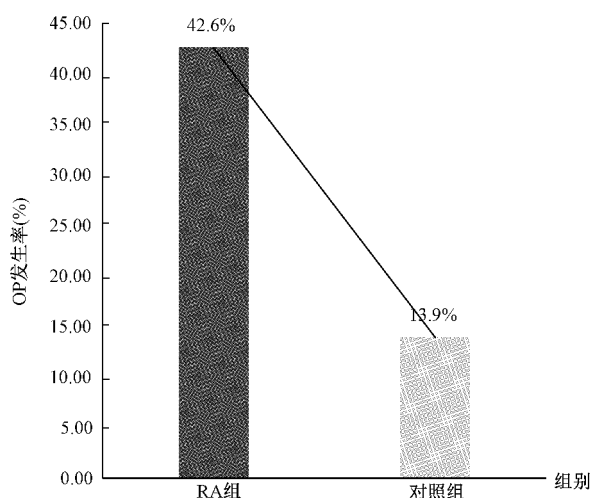


图 1 RA 组与对照组间 OP 发生率比较

Fig.1 Comparison of OP incidence between RA and control groups

### 2.2 不同 BMI 分组间 RA 患者 OP 发生率及其他各指标的比较

根据 BMI 将 RA 患者分成消瘦、正常、超重或肥胖 3 组, 3 组间各部位的 BMD、SMI、FMI、矿物质含量、体脂百分比、骨骼肌含量是明显不同的 ( $P < 0.001 \sim 0.0001$ ), 且随着 BMI 的增加, 上述各指标均呈线性增加趋势 ( $P < 0.0001$ ), 见表 2。

### 2.3 SMI 在不同体重组与 BMI 组间 OP 发生情况

在消瘦的 RA 患者中, 肌少症组 OP 发生率与无肌少症组相近 (48.1% vs 45.5%,  $\chi^2 = 0.027, P = 0.870$ ), 在 BMI 为正常、超重或肥胖组中, 肌少症组 OP 发生率均明显高于无肌少症组 (56.6% vs 33.0%,  $\chi^2 = 12.238, P < 0.0001$ ; 52.6% vs 22.7%,  $\chi^2 = 10.953, P = 0.001$ ), 见图 2。而在肌少症的 RA 患者中, 不同 BMI 组间 RA 患者的 OP 发生率无明显差别 (48.1%、56.6%、52.6%,  $P = 0.563$ ), 在无肌少症的 RA 患者中, 不同 BMI 组间 RA 患者的 OP 发生率仍然无明显差别 (45.5%、33.0%、27.5%,  $P = 0.148$ )。

表 2 不同 BMI 组间 RA 患者各指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of different indicators in RA patients by BMI groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                            | 消瘦 ( $n=65$ ) | 正常 ( $n=227$ ) | 超重或肥胖 ( $n=126$ ) | $P_1$ 值 | $P_2$ 值 |
|-------------------------------|---------------|----------------|-------------------|---------|---------|
| Neck BMD/(g/m <sup>2</sup> )  | 0.77±0.22     | 0.77±0.015     | 0.84±0.15         | <0.0001 | <0.0001 |
| G.T. BMD/(g/m <sup>2</sup> )  | 0.57±0.14     | 0.61±0.15      | 0.69±0.14         | <0.0001 | <0.0001 |
| Hip BMD/(g/m <sup>2</sup> )   | 0.73±0.15     | 0.78±0.13      | 0.82±0.22         | <0.0001 | <0.0001 |
| L1 BMD/(g/m <sup>2</sup> )    | 0.82±0.10     | 0.85±0.17      | 0.89±0.17         | <0.0001 | <0.0001 |
| L2 BMD/(g/m <sup>2</sup> )    | 0.89±0.19     | 0.92±0.19      | 0.99±0.18         | 0.001   | <0.0001 |
| L3 BMD/(g/m <sup>2</sup> )    | 0.96±0.19     | 0.99±0.20      | 1.07±0.18         | <0.0001 | <0.0001 |
| L4 BMD/(g/m <sup>2</sup> )    | 0.97±0.21     | 1.01±0.18      | 1.09±0.19         | <0.0001 | <0.0001 |
| L1-L4 BMD/(g/m <sup>2</sup> ) | 0.90±0.10     | 0.95±0.17      | 1.01±0.20         | <0.0001 | <0.0001 |
| 矿物质含量/g                       | 2.34±0.32     | 2.56±0.40      | 2.79±0.52         | <0.0001 | <0.0001 |
| 骨骼肌含量/g                       | 31.22±4.80    | 33.94±6.48     | 37.59±6.78        | <0.0001 | <0.0001 |
| 体脂百分比/%                       | 23.17±9.52    | 31.56±9.38     | 37.69±8.79        | <0.0001 | <0.0001 |
| SMI/(g/m <sup>2</sup> )       | 6.69±0.93     | 7.40±1.28      | 8.26±1.22         | <0.0001 | <0.0001 |
| FMI/(g/m <sup>2</sup> )       | 4.02±1.76     | 6.74±2.13      | 10.21±2.95        | <0.0001 | <0.0001 |

注:  $P_1$  单因素方差分析,  $P_2$  线性趋势检验。

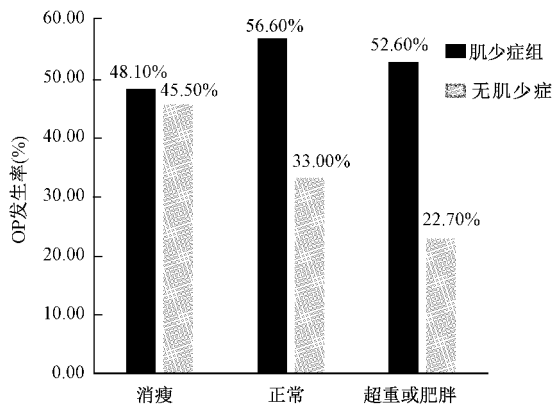


图 2 SMI 在不同体重组间发生 OP 率比较

Fig. 2 Comparison of OP rate by SMI in different weight groups

## 2.4 SMI 与各指标间的相关性分析

线性相关分析发现, RA 患者的 SMI 与各部位的 BMD 和 BMI 均呈正直线相关 ( $P < 0.0001$ ), 而与体脂百分比、病程呈负直线相关 ( $P < 0.0001$ ), 而与 FMI、DAS28 无明显相关关系 ( $P = 0.390$ ;  $P = 0.143$ ), 见表 3。

表 3 RA 患者中 SMI 与其他各指标间的相关性分析

Table 3 Correlation between SMI and other indicators in RA patients

| 指标                           | SMI/(g/m <sup>2</sup> ) |         | 指标                            | SMI/(g/m <sup>2</sup> ) |         |
|------------------------------|-------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------|---------|
|                              | r 值                     | P 值     |                               | r 值                     | P 值     |
| Neck BMD/(g/m <sup>2</sup> ) | 0.302                   | <0.0001 | L3 BMD/(g/m <sup>2</sup> )    | 0.355                   | <0.0001 |
| Ward BMD/(g/m <sup>2</sup> ) | 0.314                   | <0.0001 | L4 BMD/(g/m <sup>2</sup> )    | 0.376                   | <0.0001 |
| G.T. BMD/(g/m <sup>2</sup> ) | 0.492                   | <0.0001 | L1-L4 BMD/(g/m <sup>2</sup> ) | 0.373                   | <0.0001 |
| Hip BMD/(g/m <sup>2</sup> )  | 0.357                   | <0.0001 | BMI/(g/m <sup>2</sup> )       | 0.418                   | <0.0001 |
| L1 BMD/(g/m <sup>2</sup> )   | 0.344                   | <0.0001 | FMI/(g/m <sup>2</sup> )       | -0.041                  | 0.390   |
| L2 BMD/(g/m <sup>2</sup> )   | 0.343                   | <0.0001 | 体脂百分比/%                       | -0.284                  | <0.0001 |
| DAS28                        | -0.080                  | 0.143   | 病程                            | -0.228                  | <0.0001 |

## 2.5 RA 患者发生 OP 的危险因素分析

采用多元 Logistic 回归分析, 以年龄、病程 BMI、SMI、FMI 作为自变量, 以性别为协变量, 以是否发生 OP (0 = 无 OP, 1 = OP) 为应变量, 结果显示, SMI ( $OR = 0.696$ ,  $P = 0.001$ , 95%  $CI$ : 0.565 ~ 0.857) 为 RA 患者发生 OP 的保护因素, 年龄 ( $OR = 1.091$ ,  $P < 0.0001$ , 95%  $CI$ : 1.065 ~ 1.117) 和性别 ( $OR = 5.259$ ,  $P < 0.0001$ , 95%  $CI$ : 2.543 ~ 10.876) 均为 RA 患者发生 OP 的危险因素。见表 4。

表 4 RA 患者发生 OP 危险因素的 Logistic 分析

Table 4 Logistic regression analysis of OP risk factors in patients with RA

| 应变量                      | 自变量   | OR 值  | 95% $CI$       | P 值     |
|--------------------------|-------|-------|----------------|---------|
| OP<br>(0 = 无 OP, 1 = OP) | 年龄    | 1.091 | 1.065 ~ 1.117  | <0.0001 |
|                          | 病程    | 1.018 | 0.993 ~ 1.045  | 0.164   |
|                          | BMI   | 0.926 | 0.804 ~ 1.067  | 0.287   |
|                          | SMI   | 0.696 | 0.565 ~ 0.857  | 0.001   |
|                          | FMI   | 1.035 | 0.890 ~ 1.205  | 0.653   |
|                          | 性别    | 5.259 | 2.543 ~ 10.876 | <0.0001 |
|                          | DAS28 | 2.256 | 1.425 ~ 1.617  | 0.258   |
|                          | 激素    | 1.165 | 1.256 ~ 1.428  | 0.018   |

## 3 讨论

RA 是一种以慢性滑膜炎和关节结构破坏为特征的系统性、炎症性自身免疫病, 大量研究表明其发生机制为滑膜的巨噬细胞活化, 产生大量炎症细胞因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 (IL-1)、IL-6、IL-8 等<sup>[7-8]</sup>, 促使滑膜处于慢性炎症状态, 由此导致的滑膜炎及侵袭性血管翳的形成, 会进一步引发软骨及骨的破坏, 最终造成严重的关节畸形甚至残疾的发生<sup>[9]</sup>。OP 是一种以骨量减少、和

(或)骨微结构退化为特征,致使骨强度下降及脆性增加,易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病,而 RA 伴发 OP 发生率约为正常人的 2 倍<sup>[10]</sup>。本研究发现 RA 患者的股骨颈、大转子、总髌部及腰椎 1~4 各部位的 BMD 均明显低于正常对照组,且 OP 发生率约是正常对照组的 3 倍,本结果稍高于国内外其他研究报道,可能与本研究纳入女性(多为绝经后)患者较多(男:女=1:5)有关,绝经后女性 OP 发生风险较男性明显升高,使得 OP 检出率总体高于既往研究报道。

BMI 是对人身体素质影响的综合反映,是目前公认的影响 BMD 和 OP 发生的一个重要指标<sup>[11-12]</sup>,多数学者认为低 BMI 是发生 OP 的危险因素<sup>[13-14]</sup>,且有研究认为增加体重有助于加强骨骼强度,延缓 OP 的发生和降低 OP 程度<sup>[15]</sup>。柴生颖等<sup>[16]</sup>将 180 例受试者分成消瘦、正常、超重 3 组,发现 3 组间 OP 发生率的差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.297, P < 0.0001$ ),且结果提示较高的 BMI 可以减少 OP 的发生。刘文等<sup>[17]</sup>研究表明在 RA 患者中 BMI 同样也是腰椎发生 OP 的保护因素( $OR = 0.770, 95\% CI: 0.696 \sim 0.853, P < 0.0001$ )。亦有学者认为低 BMI 和高 BMI 均是 OP 发生的危险因素,故 BMI 与 OP 的关系仍需进一步研究和探寻。由于大多数研究均认为低 BMI 为 OP 发生的危险因素,使得很多人认为越是消瘦越容易发生 OP,而肥胖则不容易发生 OP,但根据 BMI 判定的消瘦或肥胖其实是无法辨别脂肪或肌肉在 BMI 中的作用的。SMI 和 FMI(分别反映肌肉和脂肪)是 BMI 的重要构成成分,在 RA 患者 OP 发生率明显升高是否与 SMI 或 FMI 存在密切联系?经文献检索,日前国内外关于 BMI、SMI 和 FMI 在 RA 继发 OP 的临床研究少有报道。

Doğan 等<sup>[18]</sup>研究纳入 30 例 RA 女性患者和 30 例女性对照组,结果发现 RA 患者的 SMI 明显低于对照组( $5.83 \pm 0.80$  vs  $7.30 \pm 1.64, P = 0.022$ );且 RA 患者肌少症总体发生率为 43.3%,是正常对照组(10.0%)的 4.3 倍( $\chi^2 = 8.52, P = 0.004$ )。龚勋等<sup>[19]</sup>测定 267 例 RA 患者的四肢骨骼肌质量,也发现 RA 患者肌少症发生率为 55.8%,对照组发生率仅为 9.0%( $\chi^2 = 91.18, P < 0.0001$ ),约为正常对照组的 6.2 倍,结果稍高于国外文献报道,但都同样提示 RA 患者肌少症的发生率明显高于对照组。本研究再次发现 RA 患者 SMI 明显低于对照组,且 RA 患者肌少症发生率为 54.5%,约是正常对照组(9.0%)的 6 倍( $\chi^2 = 96.747, P < 0.0001$ ),与上述研

究结果相似。Lim 等<sup>[20]</sup>纳入 1767 例韩国绝经前女性,结果表明,在低体重( $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ )的女性中低 BMD 和低 SMI 的发生率分别为 23.9% 和 18.4%,明显高于正常体重女性中的发生率 9.4% 和 1.7%。经校正后的结果显示,和正常体重的女性相比,低体重女性呈现出更高的低 BMD( $OR = 3.41; 95\% CI: 2.31 \sim 5.05$ )、低 SMI( $OR = 11.61; 95\% CI: 6.17 \sim 21.88$ )以及同时具有低 BMD 和低 SMI( $OR = 23.82; 95\% CI: 8.92 \sim 63.58$ )的风险,提示 BMI 与 BMD、SMI 间存在必然的联系。国内李喜凤等<sup>[21]</sup>也得出相似的研究结果,并提示 BMI 的增加有利于防止肌肉量及骨量的流失,降低肌少症及 OP 的发生风险。Doğan 等<sup>[18]</sup>研究还发现在女性 RA 患者中, BMI 正常或超重的女性患者比肥胖的患者更易出现肌少症( $46.2\% \text{ vs } 46.2\% \text{ vs } 7.6\%; \chi^2 = 15.13, P = 0.001$ ),这提示单纯根据 BMI 判断肥胖是存在一定缺陷的,需要同时考虑到肌肉的影响。本研究结果显示在 RA 患者中,SMI、FMI 伴随 BMI 的增加而增加,且 SMI 与 BMI 呈正相关( $P < 0.0001$ ),这提示 BMI 的增加可能同时伴随着肌肉或脂肪的增加。由此可见,RA 患者中 SMI 是降低的,肌少症发生率是明显升高的,BMI 在一定程度上是 RA 发生 OP 的保护因素,但由于 SMI 与 BMI 间的正相关关系,需进一步考虑到 SMI 与 RA 患者继发的 OP 间可能存在密切联系。

Verschuere 等<sup>[22]</sup>研究 679 例老年男性肌少症与 BMD 的相关性,研究结果显示四肢骨骼肌含量、脂肪含量、肌力与各部位的 BMD 呈线性相关。帅波等<sup>[23]</sup>对 326 名中老年男性进行研究,结果也显示四肢骨骼肌含量与全身各部位时的 BMD 呈正相关。He 等<sup>[24]</sup>研究表明少肌症者较正常人罹患骨量减少/OP 的风险增加 1.8 倍。经文献检索,有关 SMI、FMI 与 RA 患者继发 OP 的相关性研究却罕有报道,本研究结果显示在 RA 患者中同样 SMI 与各部位的 BMD 呈正相关( $P < 0.0001$ ),但与 FMI 无明显相关,提示 SMI 与 RA 发生 OP 存在密切关系。但当固定 BMI 尤其是在 BMI 正常或超重时,肌少症组 OP 发生率均明显高于无肌少症组( $P < 0.0001, P = 0.001$ );而固定 SMI 时,不同 BMI 组间 RA 患者的 OP 发生率并无明显差别( $P = 0.563, 0.148$ )。这无疑证实肌肉与 OP 之间的内在联系可能是 BMI 与 OP 之间表面相关性的本质因素,SMI 才是影响 RA 患者发生 OP 的主要因素,此推断在本研究的多元 Logistic 回归分析中再次得到验证;SMI 是 RA 患者

发生 OP 的保护因素,而 BMI、FMI 与 RA 患者的 OP 间无相关性。从机制上看,RA 患者中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、INF- $\gamma$  及环氧酶-2 (COX-2) 等分泌增加,在引起关节滑膜炎的同时,也可能激活核因子  $\kappa$ B,并激活泛素蛋白旁路,导致肌肉中蛋白分解增加。研究同时发现,IL-6、TNF- $\alpha$ 、肌生成抑制素等肌肉细胞因子也对骨骼肌肉系统的分解发挥着重要作用<sup>[25]</sup>。此外,RA 患者中 COX-2 基因表达增加,可抑制胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 生成引起肌肉减少<sup>[26]</sup>,以及 RA 患者营养不良,关节功能损害导致运动减少,长期口服药物等均可导致肌肉的减少。大约 66% 的 RA 患者存在骨骼肌细胞质量下降,肌肉蛋白的消耗和功能丧失<sup>[27]</sup>,由此可见,RA 患者普遍存在肌肉量的减少,而这种肌肉质量的减少可能与 RA 患者继发 OP 的发生是密不可分的。

综上所述,虽然 BMI 与 RA 患者 OP 的发生有关,且 OP 的发生与年龄的增长、激素使用密不可分,但 SMI 是影响 RA 患者继发 OP 的最重要的保护因素,RA 患者常伴发 OP 的发生,同时具有较高的肌少症的发生率。因此,应当重视肌肉对 RA 及其继发 OP 的影响,诊治过程中必须同时兼顾肌肉和肌少症的发生,从而最大限度地减少 RA 患者 OP 的发生。

## 【参 考 文 献】

- [1] Tanimura S, Kato M, Atsumi T. Biomarker of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis [J]. Clin Calcium, 2015, 25 (12): 1769-1775.
- [2] Rajamanohara R, Robinson J, Rymer J, et al. The effect of weight and weight change on the long-term precision of spine and hip DXA measurements [J]. Osteoporos Int, 2011, 22 (5): 1503-1512.
- [3] Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss: Epidemiology of bone loss [J]. Arthritis Res, 2000, 2 (6): 442-445.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南 (2017) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (10): 890-913.
- [5] 徐月辰, 徐胜前, 何秋时, 等. 体重指数和体脂百分比与类风湿关节炎的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35 (1): 46-49.
- [6] Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability [J]. Am Geriatr Soc, 2002, 50 (5): 889-896.
- [7] Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients [J]. BMC Immunol, 2013, 14 (1): 34.
- [8] Santos Savio A, Machado Diaz AC, Chico Capote A, et al. Differential expression of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-15 $\alpha$ , IL-6 and TNF  $\alpha$  in synovial fluid from Rheumatoid arthritis patients [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2015, 16 (1): 51.
- [9] 韩健, 张莉芸, 高晋芳, 等. 类风湿关节炎骨破坏发病机制的研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17 (5): 6474-677.
- [10] Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with bone rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids [J]. Osteoporosis Int, 2012, 23 (2): 581-587.
- [11] 帅平, 程幼夫, 刘玉萍, 等. 成都地区普通人群骨密度与骨质疏松流行现状分析 [J]. 四川医学, 2012, 33 (9): 1680-1682.
- [12] 罗庆禄, 何红晨, 杨霖, 等. 体重指数与男性骨质疏松关系的研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2010, 27 (2): 311-314.
- [13] 毛木贤, 张萌萌, 马倩倩. 长春地区女性骨密度与年龄、绝经年限、体重指数的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22 (9): 1083-1086.
- [14] 黄宏兴, 付丰平, 邓伟民, 等. 广东省女性绝经后原发性骨质疏松症调查分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18 (4): 344-346.
- [15] Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women [J]. Rev Saude Publica, 2010, 44 (3): 479-485.
- [16] 柴生颢, 谢平金, 万雷, 等. 体重及体质量指数与骨质疏松性骨折发生的关系研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 [J]. 2018, 24 (2): 150-160.
- [17] 刘文, 徐胜前, 马喜喜, 等. 类风湿关节炎患者骨质疏松性骨折临床危险因素分析 [J]. 中华内科杂志, 2014, 11 (53): 852-857.
- [18] Doğan SC, Hizmetli S, Hayta E, et al. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis [J]. Eur J Rheumatol, 2015, 2 (2): 57-61.
- [19] 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.
- [20] Lim J, Park HS. Relationship between underweight, bone mineral density and skeletal muscle index in premenopausal Korean women [J]. Int J Clin Pract, 2016, 70 (6): 462-468.
- [21] 李喜凤, 赵柯湘, 徐凌杰, 等. 住院老年患者骨骼肌减少与骨密度的关系 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 6 (1): 21-26.
- [22] Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men [J]. Osteoporos Int, 2013, 24 (4): 87-98.
- [23] 帅波, 沈霖, 杨艳萍, 等. 武汉地区中老年男性肌肉减少症与骨密度的相关性 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9 (3): 257-263.
- [24] He H, Liu Y, Tian Q, et al. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2016, 27 (2): 473-482.
- [25] Kaji H. Effects of myokines on bone [J]. BoneKEy Rep, 2016, 5: 826.
- [26] Bikle DD, Tahimic C, Chang W, et al. Role of IGF-1 signaling in muscle bone interactions [J]. Bone, 2015, 80: 79-88.
- [27] Giles JT, Ling SM, Ferrucci, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies [J]. Arthritis Rheum, 2014, 9 (6): 807-815.

(收稿日期: 2018-09-01; 修回日期: 2018-10-23)