

· 论著 ·

男性强直性脊柱炎患者骨密度与血尿酸水平相关性研究

孙文婷^{1,2} 朱峰^{1,2} 郑丹妮^{1,2} 李艳萍^{1,2} 杨爱娟^{1,2} 胡丽芳^{1,2} 穆闻君^{1,2} 张楠^{2,3} 陶庆文^{2,3}
阎小萍^{2,3} 孔维萍^{2,3*}

1.北京中医药大学,北京 100029

2.中日友好医院中医风湿病科,北京 100029

3.免疫炎症疾病北京市重点实验室,北京 100029

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0502-05

摘要: **目的** 分析强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)男性患者骨密度(bone mineral density, BMD)与血尿酸(serum uric acid, SUA)的相关关系。**方法** 回顾性分析2013年9月到2018年9月在中日友好医院确诊的143名男性AS患者,按腰椎、股骨颈、股骨粗隆 BMD 水平各分为正常骨量组和骨量减少组。比较两组间患者临床基本资料、疾病活动程度指标等的差异;使用多元回归分析评估 SUA 水平与男性 AS 患者各部位 BMD 的关系;使用 Logistic 回归模型预测 SUA 与各部位 BMD 之间的风险概率;构建列线图预测男性 AS 患者腰椎及股骨粗隆发生骨量减少的风险。**结果** 两组间比较结果显示,身高、腰椎、股骨颈、股骨粗隆 BMD 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多元线性回归分析提示 SUA 水平与腰椎、股骨粗隆的 BMD 呈正相关。Logistic 回归分析结果提示, SUA 每降低 78 mmol/L 发生腰椎和股骨粗隆骨量减少的风险分别升高 18% 和 17%。通过构建的列线图可预测男性 AS 患者发生腰椎及股骨粗隆骨量减少的风险。**结论** SUA 水平低可能会增加男性 AS 患者腰椎和股骨粗隆骨量减少的风险, SUA 具有反映男性 AS 患者骨量减少风险的潜力。

关键词: 强直性脊柱炎;血尿酸;骨密度

Correlation between bone mineral density and serum uric acid level in male patients with ankylosing spondylitis

SUN Wenting^{1,2}, ZHU Feng^{1,2}, ZHENG Danni^{1,2}, LI Yanping^{1,2}, YANG Aijuan^{1,2}, HU Lifang^{1,2}, MU Wenjun^{1,2}, ZHANG Nan^{2,3}, TAO Qingwen^{2,3}, YAN Xiaoping^{2,3}, KONG Weiping^{2,3*}

1.Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2.Department of Traditional Chinese Medicine Rheumatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

3.Beijing Key Laboratory of Immune Inflammatory Diseases, Beijing 100029, China

* Corresponding author: KONG Weiping, Email: kongweiping75@126.com

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between bone mineral density (BMD) and serum uric acid (SUA) in male patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods** A retrospective analysis was made in 143 male AS patients diagnosed from September 2013 to September 2018 in the China-Japan Friendship Hospital. According to the level of BMD of lumbar spine, femoral neck and femoral trochanter, patients were divided into the normal bone mass and low bone mass group. The clinical basic data, disease activity index and other information were compared between the two groups. The relationship between SUA level and BMD of various sites was evaluated by multiple regression analysis. Logistic regression model was used to predict the risk probability between SUA and BMD of various sites. Prediction nomograms were constructed to predict the risk of low bone mass at lumbar spine and femoral trochanter in male AS patients. **Results** Comparison analysis between the two groups showed that there were significant differences in height and the level of BMD at lumbar spine, femoral neck and femoral trochanter (all $P < 0.05$). Multiple

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81403378);北京市自然科学基金(7182148);中日友好医院青年科技英才培养计划(2014-QNYC-B-02)

* 通信作者: 孔维萍, Email: kongweiping75@126.com

regression analysis suggested that SUA levels were positively associated with BMD of lumbar spine and femoral trochanter. Logistic regression analysis showed that the risk of a reduction in lumbar spine and femoral trochanteric bone mass increased by 18% and 17% for each 78 mmol/L reduction in SUA. The risk of lumbar spine and femoral trochanter low bone mass in male AS patients could be predicted according to the prediction nomograms. **Conclusion** Low SUA level may increase the risk of low bone mass at lumbar spine and femoral trochanter in male AS patients. SUA has the potential to reflect the risk of low bone mass in male AS patients.

Key words:

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种主要累及中轴关节的慢性炎性疾病,多发于中青年男性,发病年龄通常在 13~30 岁。AS 在疾病早期即可出现骨密度 (bone mineral density, BMD) 减低,增加患者脊柱畸形、骨折、神经系统损伤等并发症的风险。血尿酸 (serum uric acid, SUA) 是体内嘌呤代谢的最终产物,参与机体多种生理及病理过程。SUA 过高可导致痛风及尿路结石等多种疾病,而生理水平下,可溶性 SUA 可以提高机体抗炎及软骨保护作用^[1]。多项研究证实, SUA 可通过减少破骨细胞数目和活性氧的产生,降低体内氧化应激水平^[2-3],促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化^[4]。适当高水平的 SUA 具有抗骨质疏松作用^[5], SUA 水平降低是绝经期妇女腰椎 BMD 降低的危险因素之一^[6]。目前对于 AS 患者 SUA 与 BMD 的关系尚不清楚。本研究主要通过多种统计学模型,分析比较男性 AS 患者 BMD 与 SUA 水平,探讨男性 AS 患者 BMD 与 SUA 水平的相关关系。

1 材料和方法

1.1 诊断标准

AS 诊断标准依据美国风湿病学会 1984 年修订的 AS 诊断标准^[7],骨质疏松、骨量减少诊断标准参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的基于 DXA 测定的诊断标准^[8]。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准:符合上述 AS 诊断标准,仅纳入 60 岁以下男性患者。

1.2.2 排除标准:①银屑病、炎症性肠病、反应性关节炎、痛风性关节炎、甲状腺或甲状旁腺疾病、慢性肝病、慢性肾病 [肾小球滤过率 < 90 mL/(min·1.73 m²)] 患者;②服用影响尿酸代谢药物的患者;③合并有重度营养不良或有心脑血管造血系统严重损害者;④有嗜酒病史;⑤改良 Stoke 强直性脊柱炎脊柱评分 > 60 分患者。

1.3 观察指标及方法

记录患者年龄、症状首发年龄、病程、身高、体重、体质指数 (BMI)、运动情况、AS 家族史、Bath AS 功能指数 (BASFI)、Bath AS 活动指数 (BASDAI) 和 Bath AS 测量指数 (BASMI)。记录腰椎、股骨颈、股骨粗隆的 BMD 和 *T* 值,使用仪器为美国 LUNAR 公司生产的 IDXA 型 BMD 仪,其中腰椎 BMD 取 (L₁₋₄) 平均值。记录的实验室检查包括: SUA、血沉 (ESR) 和 C-反应蛋白 (CRP) 水平。

1.4 统计学处理

使用 Stata (版本 14.0) 软件进行统计学处理。计量资料以均数标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用百分率表示。计量资料两组间比较采用 *t* 检验或秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。采用多元线性回归模型评估自变量 SUA 与腰椎 BMD 的相关性。根据不同校正参数分别构建多元线性回归模型。采用二元 Logistic 回归分析,确定血清 SUA 与各部位 BMD 之间的相关性。将单因素分析中 $P < 0.10$ 的所有变量纳入解释变量。采用 R 语言 (版本 3.5.2) 生成列线图构建预测模型。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与基本特征

143 例 AS 患者均来自 2013 年 9 月至 2018 年 9 月中日友好医院确诊为 AS 的门诊及住院男性患者。平均年龄为 (32±10) 岁,平均病程 (6±5) 年,平均 SUA 浓度为 (337±79) mmol/L。入组患者中无达到骨质疏松的诊断标准者。分别按照腰椎、股骨颈、股骨粗隆 BMD 水平分为正常骨量组 (*T* 值 ≥ -1) 和骨量减少组 (-2.5 < *T* 值 < -1)。两组在年龄、病程上差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

两组间比较结果显示,腰椎、股骨颈、股骨粗隆三个部分中,正常骨量组和骨量减少组在年龄、首发年龄、病程、体重、AS 家族史以及各项 Bath 评分及实验室指标中差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。BMD 与各项指标相关性分析提示腰椎和股骨粗隆 BMD

与 SUA 呈正相关,但分组后两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。身高、腰椎、股骨颈、股骨粗隆

BMD 比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 腰椎正常骨量与骨量减少 AS 患者组间各项指标水平比较

Table 1 Comparison of indexes between groups of AS patients with normal and low lumbar spine bone mass

项目	所有类别	腰椎		股骨颈		股骨粗隆	
		正常骨量 ($n=99$)	骨量减少 ($n=44$)	正常骨量 ($n=106$)	骨量减少 ($n=37$)	正常骨量 ($n=106$)	骨量减少 ($n=37$)
特征							
年龄/(岁)	32±10	33±11	29±7	32±10	34±12	31±10	34±12
病程/(年)	6±5	6±5	5±4	6±5	7±6	6±5	7±6
体重/(kg)	69±12	71±13	64±12	71±13	66±14	76±13	66±14
身高/(cm)	172±6.0	172±6	171±6 *	173±5	170±7 *	173±5	170±7 *
首发年龄/(岁)	22±9	22±9	22±7	22±9	24±10	22±9	24±10
规律运动	13(13.1)	13(13.13)	9(20.00)	18(16.51)	4(10.81)	18(16.51)	4(10.81)
BMI/(kg/cm ²)	23±4	24±4	22±3 *	24±4	23±5	23±4	23±5
AS 家族史	23(15.97)	16(16.16)	7(15.56)	19(17.43)	5(13.51)	19(17.43)	5(13.51)
BASDAI	3.14±1.27	3.09±1.32	3.24±1.14	3.19±1.28	3.14±1.26	3.18±1.29	3.14±1.26
BASFI	1.31±1.44	1.43±1.57	1.08±1.20	1.29±1.36	1.29±1.66	1.29±1.36	1.29±1.66
BASMI	2.14±2.11	2.15±2.10	2.13±2.17	1.89±2.06	2.51±1.97	1.89±2.06	2.51±1.97
实验室指标							
ESR/(mm/h)	21±19	20.3±19.4	20.3±17.9	21±19	20±20	20±19	20±19
CRP/(mg/dl)	1.86±2.08	2.0±2.2	1.71±1.90	1.89±2.2	1.78±1.73	1.89±2.2	1.78±1.73
SUA/(mmol/L)	337±79	345±85	325±66	338±76	336±92	338±76	336±92
BMD/(g/cm ²)							
腰椎	1.10±0.20	1.20±0.17	0.93±0.07 *	1.13±0.19	1.03±0.18 *	1.12±0.19	1.03±0.18 *
股骨颈	0.92±0.14	0.94±0.16	0.91±0.13 *	0.99±0.12	0.79±0.05 *	0.99±0.12	0.77±0.05 *
股骨粗隆	0.76±0.15	0.8±0.14	0.67±0.15 *	0.80±0.13	0.64±0.15 *	0.80±0.13	0.64±0.15 *

注:AS:强直性脊柱炎;SUA:血尿酸;BMI:体质指数;BMD:骨密度;ESR:血沉;CRP:C 反应蛋白;BASDAI:强直性脊柱炎疾病活动性指数;BASFI:强直性脊柱炎功能指数;BASMI:强直性脊柱炎测量指数;正常骨量组与骨量减少组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 SUA 与腰椎、股骨颈、股骨粗隆 BMD 多元线性回归分析

调整 BMI、CRP、ESR、病程、首发年龄后,对男性 AS 患者的 SUA 与 BMD 进行多元线性回归分析,

SUA 水平与腰椎、股骨粗隆的 BMD 呈正相关(表 2) ($P<0.05$),股骨颈 BMD 与 SUA 无显著的相关性($P>0.05$)。

表 2 男性 AS 患者 SUA 与 BMD 的多元线性回归分析

Table 2 Multiple regression analysis of SUA and BMD in male AS patients

位置	模型 1				模型 2				模型 3			
	β	SE	R^2	P 值	β	SE	R^2	P 值	β	SE	R^2	P 值
腰椎	0.009	0.003	0.95	<0.01	0.009	0.002	0.95	<0.01	0.009	0.002	0.96	<0.01
股骨颈	0.032	0.071	0.70	0.75	0.033	0.072	0.01	0.65	0.034	0.073	0.01	0.64
股骨粗隆	0.001	0.000	0.94	<0.01	0.001	0.000	0.95	<0.01	0.001	0.000	0.96	<0.01

注:模型 1 调整 BMI、CRP;模型 2 调整 BMI、CRP、ESR、病程;模型 3 调整 BMI、CRP、ESR、病程、症状首发年龄。

2.3 男性 AS 患者 BMD 与 SUA 的 Logistic 回归分析

腰椎及股骨粗隆 BMD 与 SUA 的 Logistic 回归分析结果如表 3 所示。因对股骨颈多元线性回归分析未发现其 BMD 与 SUA 具有显著相关性,故未对其做 Logistic 回归分析。Logistic 回归分析结果提示,SUA 每降低 78 mmol/L 发生腰椎和股骨粗隆骨

量减少的风险分别升高 18% 和 17%。

2.4 预测模型

基于 SUA 对男性 AS 患者腰椎和股骨粗隆骨密度的显著性影响,构建列线图预测男性 AS 患者腰椎及股骨粗隆发生骨量减少的风险(图 1)。列线图预测模型的显著性因素包括年龄、BMI、SUA,采用前进法 Logistic 回归分析,显著性水平为 5%。假设

表 3 影响男性 AS 患者腰椎及股骨粗隆 BMD 相关因素的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of related factors affecting lumbar spine and femoral trochanter BMD in male AS patients

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
腰椎 BMD				
SUA/SD	0.828 (0.763~0.899)	<0.001	0.866 (0.755~0.993)	0.039
ESR	0.979 (0.966~0.992)	0.002	1.003 (0.985~1.021)	0.713
病程	0.903 (0.858~0.950)	<0.001	0.958 (0.893~1.029)	0.247
股骨粗隆 BMD				
SUA/SD	0.783 (0.718~0.854)	<0.001	0.830 (0.714~0.964)	0.014
ESR	0.967 (0.953~0.983)	<0.001	0.994 (0.715~0.964)	0.553
病程	0.899 (0.854~0.946)	<0.001	1.000 (0.937~1.070)	0.977
规律运动	0.167 (0.058~0.480)	0.001	0.167 (0.058~0.480)	0.001

注: BMD: 骨密度; SUA: 血尿酸; ESR: 血沉; SD: 标准差。

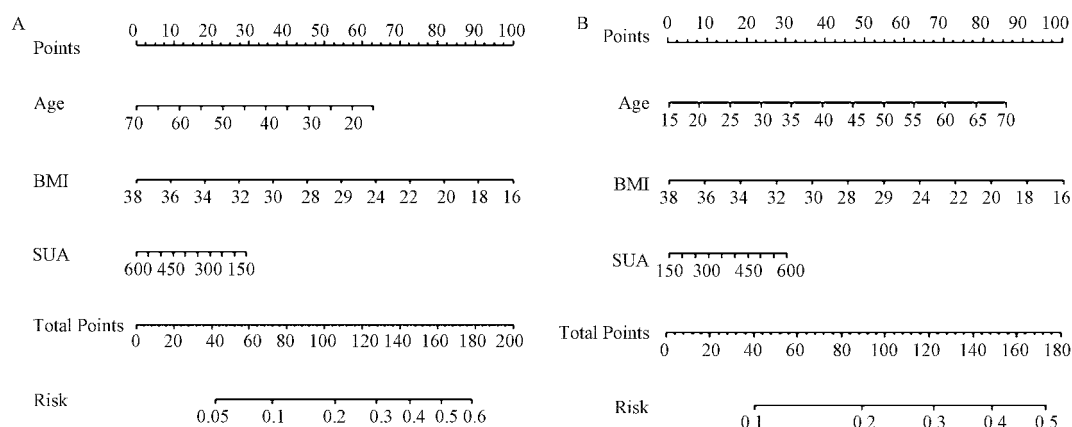


图 1 男性 AS 患者腰椎 (A) 和股骨粗隆 (B) 发生骨量减少的风险列线图预测模型

注: Points: 得分; Age: 年龄; BMI: 体质指数; SUA: 血尿酸; Total Points: 总得分; Risk: 骨量减少风险。

Fig.1 Risk nomogram prediction model of lumbar spine (A) and femur trochanter (B) low bone mass in male AS patients

一个男性 AS 患者的年龄为 30 岁 (45 分), BMI 为 20 kg/m² (80 分), SUA 为 200 mmol/L (20 分), 发生腰椎骨量减少的概率约 42%。由此可知, 当 SUA 在生理水平下处于较高值时, 可降低 AS 患者发生腰椎骨量减少的风险。

3 讨论

AS 好发于及脊柱及髋关节, 常出现骨量减少及骨质疏松, 甚至发生骨质疏松性骨折, 导致局部疼痛加重并增加疾病的残疾率和病死率^[9]。AS 继发骨质疏松的原因主要与制动及免疫炎症造成的骨量丢失有关。炎症因子可以抑制成骨细胞分化并同时可以刺激破骨细胞分化及成熟, 造成疾病过程中持续的骨量丢失, 从而导致骨量减少或骨质疏松^[10]。

在本研究中, 我们检测了男性 AS 患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆的 BMD, 与上述三个部位正常骨量

的男性 AS 患者相比, 低骨量组患者的身高、体质指数均显著低于正常骨量组。多元回归和 Logistic 回归分析显示 AS 患者 SUA 水平与腰椎、股骨粗隆的 BMD 呈正相关, 说明较低水平的 SUA 会增加腰椎、股骨粗隆骨量减少的发生。因此, 我们推测 SUA 具有反映男性 AS 患者腰椎及股骨粗隆骨量减少风险的潜力。通过构建预测模型列线图, 在已知 AS 患者年龄、BMI 及 SUA 等显著影响因素的基础上, 可预测男性 AS 患者发生腰椎及股骨粗隆骨量减少的风险。

多项研究发现, 生理水平下, 可溶性 SUA 具有骨保护作用^[2], SUA 可以抑制骨髓间充质干细胞的脂肪分化, 促进其增殖和向成骨细胞分化^[11]。SUA 可调节胶原诱导的关节炎小鼠促炎细胞因子、趋化因子和促炎标志物的表达, 具有抗炎的特性^[4]。另外, 在生理水平下, SUA 的抗氧化特性可能直接参与了骨保护

的过程。SUA 作为一种重要的内源性抗氧化剂,能螯合金属离子、清除超氧化物、羟基自由基并能阻断强氧化剂过氧硝酸盐的形成^[12-13]。SUA 的抗氧化作用主要与 CBF- α -1 蛋白上调^[14]、Wnt-3a/ β -catenin 信号通路激活^[15]和 11 β 羟基类固醇脱氢酶 1 型下调^[11]相关。在炎症性关节炎中,已经观察到抗氧化剂的消耗和氧化应激引起的活性氧增加^[16],进而诱导成骨细胞和骨细胞凋亡,抑制骨化,促进破骨细胞的发生。Ahn 等^[17]使用 SUA 在体外刺激破骨细胞后发现,SUA 呈剂量依赖性抑制破骨细胞增殖,并减小破骨细胞前体活性氧形成。因此我们推测 SUA 与 AS 患者骨密度的相互关联可能与生理水平下 SUA 的抗炎及抗氧化作用有关。

本研究尚存在一些不足。因本研究为单中心回顾性研究,样本来源具有一定局限性,且样本中的 AS 患者无达到骨质疏松诊断患者,造成统计结果可能具有一定偏倚。本研究仅纳入了男性 AS 患者,对于女性 AS 患者中 SUA 与 BMD 是否存在相关性,需要进一步研究。AS 具有脊柱韧带可发生骨化的特点,对正位腰椎骨密度的检测结果会造成一定影响,可出现假性增高。未来的研究我们将继续扩大样本量,采用前瞻性、多中心的研究方法,进一步探讨 AS 患者 SUA 水平与骨密度的关系。

综上所述,我们的研究评估了男性 AS 患者 SUA 与 BMD 之间的关系,SUA 水平与男性 AS 患者腰椎、股骨粗隆骨密度相关,较低的 SUA 水平是腰椎和股骨粗隆骨量减少的危险因素。本研究初步发现 SUA 具有反映男性 AS 患者腰椎、股骨粗隆部位骨量减少风险的潜力,但仍需高质量的前瞻性研究进一步验证。

【参 考 文 献】

- [1] Lai JH, Luo SF, Hung LF, et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2359.
- [2] Kaushal N, Vohra D, Jalali RK, et al. Review of the literature examining the association of serum uric acid with osteoporosis and mechanistic insights into its effect on bone metabolism[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(3):259-273.
- [3] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women

[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(12):2961-2970.

- [4] Lai JH, Luo SF, Hung LF, et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2359.
- [5] Lin X, Zhao C, Qin A, et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study[J]. Oncotarget, 2015, 6(34):35395-35403.
- [6] Kim S, Jung J, Jung JH, et al. Risk factors of bone mass loss at the lumbar spine: a longitudinal study in healthy Korean pre- and perimenopausal women older than 40 years [J]. PLoS One, 2015, 10(8):e136283.
- [7] Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria [J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4):361-368.
- [8] 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(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1):2-17.
- [9] Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis [J]. Arthritis Res Therap, 2011, 13(5):242.
- [10] Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(3):234-250.
- [11] Li HZ, Chen Z, Hou CL, et al. Uric acid promotes osteogenic differentiation and inhibits adipogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2015, 29(8):382-387.
- [12] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? [J]. Hypertension, 2003, 41(6):1183-1190.
- [13] Keizman D, Ish-Shalom M, Berliner S, et al. Low uric acid levels in serum of patients with ALS: further evidence for oxidative stress? [J]. J Neurol Sci, 2009, 285(1-2):95-99.
- [14] Komori T. A fundamental transcription factor for bone and cartilage[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 276(3):813-816.
- [15] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting beta-catenin from T cell factor- to forkhead box O-mediated transcription[J]. J Biol Chem, 2007, 282(37):27298-27305.
- [16] Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, et al. Antioxidant status in patients with osteoporosis: a controlled study [J]. Joint Bone Spine, 2009, 76(5):514-518.
- [17] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(12):2961-2970.

(收稿日期: 2019-05-31; 修回日期: 2019-07-15)