

· 临床研究 ·

类风湿关节炎继发骨质疏松症相关影响因素的 Logistic 回归分析

马风云* 庞琳娜 孙聪慧

首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院风湿免疫科, 北京 100041

中图分类号: R593.22; R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 07-1009-04

摘要: **目的** 探讨类风湿关节炎患者继发骨质疏松症(osteoporosis, OP)的情况及相关影响因素。**方法** 选择 80 例类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者,采用双能 X 线骨密度仪测定前臂、腰椎 L₁₋₄、股骨颈、Ward's 区的骨密度(bone mineral density, BMD),根据 BMD 将患者分为骨量正常组 35 例、骨量减少组 26 例和骨质疏松组 19 例。采用放射免疫法测定骨代谢指标,包括骨钙素(osteocalcin, OC)、I 型胶原交联蛋白羧基末端肽(sputum collagen cross-linking protein carboxy terminal peptide, SCTX)、骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BAP),并同时测定 RA 患者相关指标,包括 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。采用 Logistic 回归分析 RA 患者继发骨质疏松症的影响因素。**结果** 女性、骨折史、年龄、使用糖皮质激素史、病程、RF 为 RA 继发 OP 的危险因素,体重指数为 RA 继发 OP 的保护因素。**结论** 性别、年龄、使用糖皮质激素史和既往骨折史为 RA 患者继发骨质疏松症的显著影响因素,且骨质疏松的严重程度与病程长短、疾病活动程度等有关。

关键词: 类风湿性关节炎;骨质疏松;影响因素;Logistic 回归

Logistic regression analysis of factors influencing osteoporosis secondary to rheumatoid arthritis

MA Fengyun*, PANG Linna, SUN Conghui

Department of Rheumatology and Immunology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100041, China

* Corresponding author: MA Fengyun, Email: lhs121@yeah.net

Abstract: Objective To investigate the secondary osteoporosis and related influencing factors in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Eighty RA patients were enrolled. Bone mineral density (BMD) of the total hip, lumbar vertebrae L1-4, femoral neck, and Ward's area was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. Patients were divided into groups according to BMD. There were 35 patients in the normal group, 26 patients in the bone mass reduction group, and 19 patients in the osteoporosis group. Radioimmunoassay was used to measure bone metabolism markers, including osteocalcin (OC), sputum collagen cross-linking protein carboxy terminal peptide (SCTX), bone-specific alkaline phosphatase (BAP). Meanwhile, the disease activity indicators in RA patients, including C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of osteoporosis (OP) in patients with RA. **Results** Female gender, fracture history, aging, history of taking glucocorticoids, duration of disease, and RF were risk factors for secondary OP in RA, and BMI was a protective factor for secondary OP in RA. **Conclusion** Gender, age, and previous fracture history are significant factors in the development of osteoporosis in patients with RA. The severity of osteoporosis is related to the length of the disease and the degree of disease activity.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; influencing factors; logistic regression

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种

自身免疫性疾病,在 RA 的进展和治疗过程中,常伴有骨关节受损和骨组织破坏,进而继发关节周围或全身的骨质疏松症(osteoporosis, OP),影响患者预后。2015 年,美国风湿病协会在 RA 增补治疗指南中强调了对 OP 的防治,学术界也围绕其进行了广

泛研究,但是有关 RA 继发 OP 的病因尚不明确。有研究显示,RA 患者继发 OP 与原发性 OP 的机制和影响因素有很大差异,本研究旨在探讨类风湿性关节炎继发骨质疏松症的影响因素,以期为临床预防和早期治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的 80 例类风湿关节炎患者,其中男 18 例,女 62 例,年龄 20~77 岁,平均(48.2±7.4)岁,病程 3 个月至 26 年,平均(4.3±5.7)年,体重指数为 16.5~30.4 kg/m²,平均(20.2±3.6)kg/m²。纳入标准:(1)均符合美国风湿病协会(1987)的 RA 诊断标准;(2)临床资料完整且接受随访者。排除标准:(1)除糖皮质激素外有服用影响骨代谢的药物史者;(2)合并严重肝肾功能损害、甲状腺及甲状旁腺疾病者;(3)合并其他自身免疫性疾病及骨科疾病者;(4)原发性 OP 患者。根据世界卫生组织(1994)制定的骨质疏松症分类标准将患者分为 3 组,骨量正常组 35 例,骨量减少组 26 例,骨质疏松组 19 例。

1.2 研究方法

(1)一般资料采集采用一对一问卷形式,问卷结合权威文献设计,问卷收集信息包括年龄、性别、身高、体重、文化程度、婚姻状况、工作性质、收入等一般情况,身高、体重等资料与实际测量结果相核对,保证资料可信度,Cronbach's α 为 0.84,CVI 为 0.91,所有受试者均完成问卷调查表并录入数据库,有效问卷回收率为 100%;(2)骨密度采用双能 X 线骨密度检测仪测定,包括前臂、腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋的骨矿含量,并保证精密度变异系数在 1%以内;(3)骨代谢指标采用放射免疫法测定,抽取受试者空腹静脉血,1 000 r/min 离心 15 min,取上清液,于 2 h 内测定骨钙素(OC)、I 型胶原交联蛋白羧基末端肽(SCTX)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP);(4)疾病相关指标,包括 C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子

(RF)、血沉(ESR)测定采用酶联免疫吸附法。

1.3 骨质疏松症诊断标准

OP 诊断参照世界卫生组织(1994)的骨质疏松症诊断标准和《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿)》^[1]。前臂、腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋任意部位 BMD 低于同种族、同性别成年健康人群骨峰值 1 个标准差,即 T 指≥-1.0 为正常;-2.5<T 值<-1.0 为骨量减少;T 值≤-2.5 为骨质疏松症。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 13.0 软件行统计学分析,定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据间比较行独立样本 *t* 检验;定性资料转化为百分比(%)表示,组间行 χ^2 检验。*P*<0.05 判定为差异具有统计学意义。影响因素分析先行单因素卡方分析,再对显著的因素行多元非线性 Logistic 回归分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者骨密度、骨代谢水平和疾病相关指标比较

三组间患者身高、文化程度、婚姻状况、收入、工作性质等一般资料差异无统计学意义,BMI、年龄、性别、骨折史、病程、使用糖皮质激素史组间对比两两差异有统计学意义,详见表 1。三组间前臂、Ward's 区及股骨颈 BMD 两两差异具有统计学意义(*P*<0.05),三组间腰椎 L₁₋₄的 BMD 两两差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表 2。三组间 OC、SCTX、BAP、CRP、RF、ESR 两两比较差异具有统计学意义(*P*<0.05),详见表 3。

2.2 RA 继发 OP 的单因素卡方分析

以 RA 患者是否继发 OP 为被解释变量,以老龄(60 岁及以上=1;60 岁以下=0)、女性(女性=1;男性=0)、BMI 等 25 个一般资料指标、各检测部位 BMD、骨代谢水平指标、疾病活动性水平指标为解释变量行单因素卡方分析,结果显示老龄($\chi^2 = 6.457, P = 0.000$)、女性($\chi^2 = 7.265, P = 0.000$)、使

表 1 三组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data among patients in three groups

组别	例数	BMI (kg/m ²)	年龄/岁	女性 (n/%)	骨折史 (n/%)	病程 (年)	使用糖皮质激素(n/%)
骨量正常组	35	23.1±3.8	45.1±7.3	50/72.46	1/2.86	2.6±1.3	7/20.00
骨量减少组	26	20.3±4.0 [*]	48.4±5.9 [*]	40/76.92 [*]	2/7.69 [*]	6.1±5.3 [*]	8/30.77 [*]
骨质疏松组	19	18.9±3.5 ^{*#}	52.3±6.1 ^{*#}	34/87.18 ^{*#}	4/21.05 ^{*#}	8.2±6.9 ^{*#}	7/36.84 ^{*#}

注:相较于骨量正常组差异具有统计学意义,^{*}*P*<0.05;相较于骨量减少组差异具有统计学意义,[#]*P*<0.05。

表 2 三组患者 BMD 对比($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

Table 2 Comparison of BMD among patients in three groups ($\bar{x}\pm s$, g/cm²)

组别	例数	前臂	腰椎 L ₁₋₄	Ward's 区	股骨颈
骨量正常组	35	0.87±0.11	0.92±0.05	0.88±0.09	0.89±0.10
骨量减少组	26	0.82±0.12*	0.87±0.10	0.70±0.07*	0.74±0.08*
骨质疏松组	19	0.75±0.09*#	0.84±0.07	0.65±0.06*#	0.60±0.08*#

注:相较于骨量正常组差异具有统计学意义,* $P<0.05$;相较于骨量减少组差异具有统计学意义,# $P<0.05$ 。

表 3 三组患者骨代谢水平和疾病相关指标比较

Table 3 Comparison of bone metabolism and disease related indexes among patients in three groups

组别	例数	骨代谢水平指标			疾病相关指标		
		OC/(ng/dL)	SCTX/(μg/L)	BAP/(U/L)	CRP/(mg/L)	RF/(IU/mL)	ESR/(mm/h)
骨量正常组	35	6.60±0.87	0.45±0.08	20.37±3.51	7.10±1.05	14.80±3.56	16.42±2.14
骨量减少组	26	5.75±0.83*	0.59±0.09*	26.40±3.96*	12.58±1.62*	20.67±4.01*	22.30±3.18*
骨质疏松组	19	4.62±0.61*#	0.72±0.11*#	31.51±3.95*#	19.33±2.15*#	30.62±5.33*#	27.76±5.62*#

注:相较于骨量正常组差异具有统计学意义,* $P<0.05$;相较于骨量减少组差异具有统计学意义,# $P<0.05$ 。

用糖皮质激素史($\chi^2=5.882,P=0.000$)、骨折史($\chi^2=3.649,P=0.000$)、日均饮酒>3个单位($\chi^2=2.534,P=0.007$)、高血压病史($\chi^2=2.905,P=0.011$)、RF($\chi^2=2.583,P=0.02$)、病程($\chi^2=4.396,P=0.000$)为 RA 继发 OP 的显著因素。

2.3 RA 继发 OP 的多元 Logistic 回归分析

以单因素分析结果中有统计学意义的 x 个变量

为解释变量行多元 Logistic 逐步回归,回归方程为 $\text{LogP}=1.695\text{Female}+0.824\text{Frac}+1.071\text{Old}+0.82\text{Glu}+0.496\text{Course}-0.425\text{BMI}+0.688\text{RF}$,其中 P 为 RA 患者是否继发 OP(RA 患者继发 OP=1;RA 患者未继发 OP=0),其余变量解释见表 4。结果显示女性、骨折史、年龄、使用糖皮质激素史、病程、RF 为 RA 继发 OP 的危险因素,BMI 为保护因素。

表 4 RA 继发 OP 的影响因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors of OP secondary to RA

指标	β	S.E	95%CI	OR	P
女性	1.695	0.416	1.231~22.658	8.109	0.000
骨折史	0.824	0.005	1.383~4.964	3.125	0.009
年龄	1.071	0.105	1.139~8.011	3.987	0.005
使用糖皮质激素史	0.820	0.242	1.027~5.434	2.029	0.023
病程	0.496	0.127	1.463~4.385	1.534	0.038
BMI	-0.425	0.011	0.054~1.133	0.777	0.012
RF	0.688	0.022	1.210~3.909	1.216	0.032

3 讨论

OP 是 RA 的常见并发症,并且是 RA 患者关节和骨侵犯的一种早期表现已得到大量研究支持。免疫炎症反应是 RA 继发 OP 的重要原因,RA 处于亚临床阶段时,滑膜中的效应因子和信号传导开始激活纤维细胞、血管周围细胞、内皮细胞等多种细胞参与炎症反应,其中破骨细胞、滑膜成纤维细胞及 T 淋巴细胞在 RA 关节破坏中起到了关键作用。RA 炎症激活的 T 细胞 RANKL 过度表达,并刺激非 T 效应细胞产生白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等细胞炎症因子,在正常情况下低表达的金属蛋白酶(MMPs)可以被 IL-1、TNF-α 等细胞炎症因子所激活,从而增强骨侵蚀

能力。Lo 等^[2]首次对 RA 继发 OP 进行了大样本研究,得出 RA 患者的 OP 发生率约为正常人 2 倍的结论。RA 患者继发 OP 的形式包括两种:一种是局部的,通常表现为前臂和手关节周边和关节邻近骨的 BMD 丢失;另一种是全身性的,常以腰椎和股骨颈的 BMD 丢失为代表。关于 RA 继发 OP 的具体机制尚不明确,但对于 RA 患者继发 OP 的相关影响因素已有学者开展过研究。Taneja 等^[3]认为,高龄、吸烟、营养不良导致的体重过轻等为 RA 继发 OP 的危险因素。Lau 等^[4]研究显示,白种人、年龄、女性、皮质类固醇和甲氨喋呤的使用为明显相关因素。章飞等^[5]研究得出,疾病相关指标 CRP 和 RF 为影响 RA 患者 OP 严重程度的显著影响因素。

本研究采用双能 X 线骨密度检测仪对 RA 患者的 BMD 进行检测发现,RA 患者骨质疏松的发生率为 23.75%,较国外的研究结果略低,可能和研究样本年龄、人种等因素有关。根据受试者各部位测定 BMD 结果显示,骨质疏松组和骨量减少组前臂、Ward's 区及股骨颈 BMD 值与骨量正常组差异有统计学意义($P<0.05$),而腰椎骨量减少不明显,与 Murariu 等^[6]报道一致,并且通过随访发现,RA 患者的四肢骨丢失量相较于躯干更为显著,躯干 BMD 则相对保留。

根据 Logistic 回归结果显示,性别、年龄和使用糖皮质激素史为 RA 继发 OP 的显著影响因素,该结论已经得到国内外文献的大量支持^[7-8]。本研究中,4 例使用糖皮质激素积累量最大的患者均患有严重的 OP,其中 3 例出现了腰椎部位的压缩性骨折,提示糖皮质激素可能对腰椎 L₁₋₄ 部位的 BMD 影响较为严重。一方面,糖皮质激素会对骨细胞活力和骨骼构建产生不良影响,另一方面,有研究认为,使用糖皮质激素会对肌肉力量和代谢产生不利影响,造成骨折概率的增加。本研究结果显示,骨代谢指标并非 RA 继发 OP 的危险因素,但 3 组患者骨代谢指标 OC、SCTX 及 BAP 差异具有统计学意义($P<0.05$),蔡淑芬等^[9]研究也提出 OC 和 SCTX 与骨量的丢失显著相关,说明 RA 患者继发 OP 为高转换型^[10],其发生骨质疏松的速度较原发性 OP 更高。有研究显示^[11-12],绝经是 RA 患者继发 OP 的影响因素,与本研究不符,本研究 62 例 RA 女性患者中,绝经的为 33 例,其中 9 例(27.27%)为骨量正常组,11 例(33.33%)为骨量减少组,13 例(39.39%)为骨量正常组,可能的原因是样本数量不够大、样本偏年轻化。本研究显示 RF 为 RA 继发 OP 的危险因素,从作用机理来看,RA 患者滑膜由于炎症大量分泌 RF、细胞因子和生长因子^[13],最终经过破骨细胞影响骨组织代谢^[14]。本研究显示,BMI 为 RA 继发 OP 的保护因素,与刘文等^[15]研究相符,刘文等^[15]认为低 BMI 不仅是 OP 的危险因素,同时也是骨质疏松骨折的重要危险因素。

本研究结果显示,饮酒、吸烟及高血压病史在单因素卡方分析中具有统计学意义,而经过多元回归分析结果并不显著,可能的原因有两个:一是本研究不属于大样本研究,存在样本选择性偏差;二是以上因素可能和其他解释变量高度相关。

综上所述,性别、年龄和既往骨折史为 RA 患者继发骨质疏松症的显著影响因素,且骨质疏松

的严重程度与病程长短、疾病活动程度等有关,建立临床诊疗将上述条件作为观察重点,今后的研究重点在于扩大样本量、将受制于样本容量而未能纳入考虑的独立危险因素纳入研究,以提高研究的代表性。

【 参 考 文 献 】

[1] 张智海,刘忠厚,李娜,等.中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿 2014 版)[J].中国骨质疏松杂志,2014,(9):1007-1010.

[2] Lo JC, Pressman AR, Omar MA, et al. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women[J].Osteoporos Int,2006,17(6):922-928.

[3] Taneja V.Cytokines pre-determined by genetic factors are involved in pathogenesis of rheumatoid arthritis[J].Cytokine,2014,29:129-130.

[4] Lau E, Aldujaili S, Guenther A, et al. Effect of low-magnitude, high-frequency vibration on osteocytes in the regulation of osteoclasts[J].Bones,2010,46(6):1508-1505.

[5] 章飞,张岩,陈保德.B-ALP 和 TRACP-5b 在类风湿性关节炎患者继发骨质疏松症中的意义[J].检验医学,2017,32(3):240-241.

[6] Murariu RV, Macovei LC. Osteoporosis in rheumatoid arthritis[J].Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi,2013,117(2):394-403.

[7] 张义滨,刘志敏,熊凌霄.类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2005,21(z1):88-90,94.

[8] 池里群,周彬,高文远,等.治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(15):2851-2858.

[9] 蔡淑芬,邢其丹,丰吉南,等.老年类风湿关节炎患者发生骨质疏松的危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(7):922-925,939.

[10] 麻璨琛,徐胜前,龚勋,等.少肌症和维生素 D 缺乏在类风湿关节炎合并骨质疏松中的临床研究[J].中华风湿病学杂志,2017,21(2):94-98.

[11] 徐晖,黄颖,唐芳,等.类风湿关节炎与骨关节炎患者血清 25-羟维生素 D 水平对比分析[J].贵州医药,2016,40(3):256-257.

[12] 王舒婷,刘坚,韦嵩.老年和青年类风湿关节炎患者发病特点及治疗对比研究[J].中华老年医学杂志,2017,36(6):665-668.

[13] 王晓霞,李小峰,王来远,等.类风湿关节炎血清基质金属蛋白酶-3 水平及其影响因素的探讨[J].中华风湿病学杂志,2004,8(1):16-19.

[14] 林海,周林华,黄承宇,等.肠道菌群失调与骨质疏松症、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎关系的研究进展[J].山东医药,2018,58(16):107-109.

[15] 刘文,徐胜前,马喜喜,等.类风湿关节炎患者脊柱骨质疏松性骨折临床危险因素分析[J].中华内科杂志,2014,53(11):852-857.