

· 临床研究 ·

## 男性类风湿关节炎患者骨量减低的相关研究

安晋宇 文会龙 高立波 方晓辉 李桂军 高磊 吴一雄 胡辉东\*

苏州大学附属常州市肿瘤医院骨科,江苏 常州 213000

中图分类号: R593.22;R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1163-05

**摘要:** **目的** 探讨男性类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者骨量减低的相关情况及合并骨质疏松的危险因素。**方法** 收集2013年8月至2019年5月在苏州大学附属常州市肿瘤医院诊治的男性类风湿关节炎患者38例,年龄(64.39±9.44)岁,对照组为40例健康正常人群,年龄(63.53±8.14)岁。通过双光能X线骨密度仪测定正位腰椎(L<sub>1-4</sub>)及左侧股骨近端(包括FN、Troch、Ward、Total)骨密度;运用电化学发光免疫分析法检测BAP、BGP、CTX;记录RA患者的ESR、CRP、关节肿胀及压痛数、RF以及CCP等情况。分析比较两组骨密度及骨生化指标的差异,并采用单因素分析和多因素Logistic回归分析调查类风湿关节炎患者合并骨质疏松的危险因素。**结果** 两组间年龄、体质量指数(body mass index, BMI)差异无统计学意义( $P>0.05$ )。类风湿关节炎组左侧股骨颈、整体髋骨BMD测量值较对照组减低( $P<0.05$ );且类风湿关节炎组骨量减少、骨质疏松发生率较对照组显著增高( $P<0.05$ );在骨生化指标方面,类风湿关节炎组CTX水平高于对照组( $P<0.05$ )。单因素分析显示BMI、CRP、DAS28-ESR及CTX与男性类风湿关节炎患者继发骨质疏松相关( $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示, BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>( $OR=0.014$ ), DAS28-ESR>5.1( $OR=21.433$ )及CTX>0.7 ng/mL( $OR=25.875$ )是男性类风湿关节炎继发骨质疏松的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 男性类风湿关节炎患者同样易合并骨质疏松的发生, BMI、DAS28及CTX等危险因素应高度重视。

**关键词:** 类风湿关节炎;骨质疏松;骨密度;骨生化指标;高危因素

### Correlation study on osteopenia or osteoporosis in male patients with rheumatoid arthritis

AN Jinyu, WEN Huilong, GAO Libo, FANG Xiaohui, LI Guijun, GAO Lei, WU Yixiong, HU Huidong\*

Department of Orthopedics, Changzhou Cancer Hospital of Soochow University, Changzhou 213000, China

\* Corresponding author; HU Huidong, Email: zhuifengma21@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the osteopenia or osteoporosis in rheumatoid arthritis focused on male patients and the risk factors. **Methods** Seventy-eight cases who attended in our hospital from August 2013 to May 2019 were selected, including 38 patient (64.39±9.44 years old) with rheumatoid arthritis and 40 healthy normal people (63.53±8.14 years old). The lumbar spine (L<sub>1-4</sub>) and left femoral neck (FN), femoral trochanter (Troch), the Ward's triangle (Ward's) and total hip (Total) BMD were detected by DXA; the levels of BAP, BGP and CTX were determined by electrochemiluminescence immunoassay. The ESR, CRP, number of swollen joints and tender joint count, RF and CCP of patients with rheumatoid arthritis were examined. The differences in bone mineral density and bone biochemical indexes between the two groups were analyzed and compared. Single factor and multivariate Logistic regression analysis were used to identify risk factors for osteoporosis in patients with RA. **Results** There was no significant difference in age and body mass index (BMI) between the two groups ( $P>0.05$ ). The frequency of osteopenia or osteoporosis among male patients with RA was significantly higher than that among controls ( $P<0.05$ ) and RA patients had a significantly lower femoral neck and total hip BMD than health individuals ( $P<0.05$ ). The CTX levels in RA group was higher than control group ( $P<0.05$ ). Single analysis indicated 4 factors associated with osteoporosis in male patients with RA, including BMI, CRP, DAS28-ESR and CTX. In multivariable logistic regression models, BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> ( $OR=0.014$ ), DAS28-ESR>5.1 ( $OR=21.433$ ) and CTX>0.7 ng/mL ( $OR=25.875$ ) were the independent risk factors for osteoporosis at either site in male patients with RA. **Conclusion** Male patients with RA are prone to osteoporosis, and the risk factors such as BMI, DAS28 and CTX should be highly valued.

\* 通信作者: 胡辉东, Email: zhuifengma21@163.com

**Key words:** rheumatoid arthritis; osteoporosis; bone mineral density; biochemical markers of bone turnover; high-risk factors

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性自身免疫性疾病,病变累及多个小关节并伴发多种关节外表现,除了病变引起的关节周围骨破坏,类风湿关节炎的反复炎症、糖皮质激素的使用、制动及高龄妇女的绝经状态均可导致各种并发症、全身性骨量减低的发生<sup>[1]</sup>,流行病学调查<sup>[2]</sup>也显示RA患者较正常人群更易发生骨质疏松症及骨折,虽然RA的治疗方案得到充分发展,但其骨质疏松性骨折的发生率仍未得到改善<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,男性从60岁开始骨量丢失的比率逐渐增加为每年0.5%~1%,骨质疏松性骨折发生率高于女性,因此患有骨质疏松症尤其是合并RA的男性患者更应受到重视。由于绝经后激素的改变是发生骨质疏松的重要因素,既往的研究大多关注女性<sup>[5]</sup>,男性骨质疏松合并类风湿关节炎的临床研究较少。本研究以此为切入点,分析比较男性类风湿关节炎患者及健康正常人群骨密度、骨代谢指标等,探讨类风湿关节炎与骨量减低的相关性并进行危险因素分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

研究组为2013年8月至2019年5月在苏州大学附属常州市肿瘤医院骨科住院及门诊诊治的38例男性类风湿关节炎患者,年龄50~82岁,平均(64.39±9.44)岁。对照组为40例健康正常人群,年龄51~81岁,平均(63.53±8.14)岁。纳入标准:所有RA患者均符合2010美国风湿病协会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)分类标准<sup>[6]</sup>。排除标准:①患有其他风湿性疾病的患者;②有脊柱及髋关节手术史并有金属植入物的患者;③接受过抗骨质疏松治疗的患者;④患有影响骨代谢疾病,包括甲状腺功能亢进、库欣综合征、糖尿病及腺垂体功能减退症等内分泌代谢疾病,慢性肾脏疾病,吸收不良综合征、胃肠大部分切除术及肝脏疾患等胃肠疾病,白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤等血液系统疾病,偏瘫、截瘫及运动功能障碍等神经肌肉系统疾病;⑤进行器官移植及长期制动者;⑥服用抗癌药、糖皮质激素类药物等影响骨代谢药物。所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般情况:**记录所有研究对象的年龄、体重、身高等一般情况,同时记录RA患者的血沉

(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、关节肿胀及压痛数、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)以及抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide, CCP)等信息,并进一步计算类风湿DAS28-ESR值<sup>[7]</sup>。DAS28-ESR = 0.56 \* √压痛关节数 + 0.28 \* √肿胀关节数 + 0.7 \* ESR + 0.0014 \* 健康状况值, DAS28-ESR > 5.1为高度活动, > 3.2为活动, > 2.6为低度活动, < 2.6为缓解。

**1.2.2 骨密度检测:**采用双光能X线骨密度检测仪(DXA),分别测量两组受试者正位腰椎(L<sub>1-4</sub>)及左侧股骨颈(femoral neck, FN)、股骨大粗隆(Troch)、Ward三角(Ward's)、整体髌骨(Total)骨密度(bone mineral density, BMD, g/cm<sup>2</sup>)。参照WHO推荐的诊断标准<sup>[8]</sup>, T ≥ -1.0 SD为正常, -2.5 SD < T < -1.0 SD为骨量减少, T ≤ -2.5 SD为骨质疏松症。

**1.2.3 骨生化指标测定:**采用罗氏公司Elecsys170型全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂进行骨碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(BGP)、I型胶原羧基端前肽(CTX)的测定。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学处理,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;多个均数之间两两比较采用q检验,多因素分析采取Logistic回归分析, P < 0.05认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组间骨密度水平及异常检出率比较

两组间年龄、体质量指数(body mass index, BMI)比较差异无统计学意义(P > 0.05)。类风湿关节炎组左侧股骨颈、整体髌骨BMD测量值较对照组减低,差异有统计学意义(P < 0.05);且类风湿关节炎组骨量减少及骨质疏松发生率较对照组高,有显著性(P < 0.05)。见表1。

### 2.2 两组间骨生化指标水平比较

血清骨生化指标检测结果显示,类风湿关节炎组CTX水平高于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05), BAP、BGP水平较对照组差异无统计学意义(P > 0.05)。见表1。

表 1 两组间一般情况及 BMD、骨生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison of general information, BMD and biochemical markers of bone turnover between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                                        | RA 组 ( $n=38$ ) | 对照组 ( $n=40$ ) | $t$ 值/ $\chi^2$ | $P$ 值 |
|-------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------|
| 年龄/岁                                      | 65.00±9.44      | 63.53±8.14     | 0.741           | 0.461 |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> )                  | 20.44±2.29      | 20.44±2.01     | 0.003           | 0.998 |
| L <sub>1-4</sub> BMD/(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.939±0.159     | 1.000±0.126    | -1.865          | 0.066 |
| FN BMD/(g/cm <sup>2</sup> )               | 0.850±0.082     | 0.910±0.107    | -2.764          | 0.007 |
| Troch BMD/(g/cm <sup>2</sup> )            | 0.654±0.103     | 0.731±0.121    | -1.713          | 0.091 |
| Ward BMD/(g/cm <sup>2</sup> )             | 0.664±0.123     | 0.721±0.136    | -1.951          | 0.055 |
| Total BMD/(g/cm <sup>2</sup> )            | 0.830±0.136     | 0.922±0.129    | -3.047          | 0.003 |
| 骨量减少发生率/( $n, \%$ )                       | 14(36.8)        | 11(28.9)       | 7.394           | 0.025 |
| 骨质疏松发生率/( $n, \%$ )                       | 8(20.0)         | 6(15.0)        |                 |       |
| BAP/(μg/L)                                | 15.03±2.09      | 15.43±1.98     | -0.883          | 0.380 |
| BGP/(ng/mL)                               | 14.72±2.21      | 14.92±2.22     | -0.407          | 0.685 |
| CTX/(ng/mL)                               | 0.68±0.14       | 0.46±0.16      | 6.538           | 0.000 |

### 2.3 类风湿关节炎患者合并骨量减少、骨质疏松的危险因素单因素分析

类风湿关节炎患者合并骨质疏松的 BMI、CRP 与类风湿关节炎骨量正常及骨量减少组相比差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 骨量正常的 RA 患者的 DAS28-ESR 及 CTX 明显低于骨量减少及骨质疏松组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 类风湿关节炎患者合并骨量减少及骨质疏松的高危因素的单因素分析 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Univariate analysis of risk factors for RA patients with reduced bone mass and osteoporosis ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                             | 正常组 ( $n=13$ ) | 骨量减少组 ( $n=14$ )       | 骨质疏松组 ( $n=11$ )         |
|--------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------|
| 年龄/岁                           | 62.30±10.51    | 65.14±8.02             | 68.00±9.66               |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> )       | 21.83±2.22     | 20.97±1.56             | 18.25±1.30 <sup>ab</sup> |
| CRP/(mg/L)                     | 8.74±1.17      | 10.78±2.21             | 15.05±4.05 <sup>ab</sup> |
| DAS28-ESR/(g/cm <sup>2</sup> ) | 2.87±0.52      | 4.59±0.66 <sup>a</sup> | 5.62±0.56 <sup>ab</sup>  |
| RF/(IU/mL)                     | 70.07±21.81    | 110.01±46.30           | 114.12±62.05             |
| BAP/(μg/L)                     | 14.88±2.17     | 14.69±2.22             | 15.64±1.85               |
| BGP/(ng/mL)                    | 13.90±2.39     | 15.32±1.70             | 14.90±2.46               |
| CTX/(ng/mL)                    | 0.53±0.07      | 0.68±0.05 <sup>a</sup> | 0.85±0.09 <sup>ab</sup>  |
| CCP/(U/mL)                     | 129.99±28.01   | 149.21±39.59           | 149.51±43.81             |

注:与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与骨量减少组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 类风湿关节炎患者合并骨质疏松的多因素 Logistic 回归分析

BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> ( $OR = 0.014$ ), DAS28-ESR >

5.1 ( $OR = 21.433$ ) 及 CTX > 0.7 ng/mL ( $OR = 25.875$ ) 是男性类风湿关节炎患者合并骨质疏松的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 类风湿关节炎患者继发骨质疏松的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for osteoporosis in patients with RA

| 项目                           | $\beta$ 值 | Wald 值 | 95% CI        | OR 值   | $P$ 值 |
|------------------------------|-----------|--------|---------------|--------|-------|
| BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> | -4.239    | 12.005 | 0.001~0.159   | 0.014  | 0.001 |
| DAS28-ESR > 5.1              | 3.065     | 4.829  | 1.393~330.137 | 21.443 | 0.028 |
| CTX > 0.7 ng/mL              | 3.253     | 11.700 | 4.011~166.900 | 25.875 | 0.001 |

## 3 讨论

类风湿关节炎是以滑膜炎为主的慢性系统性疾病,引起多处骨质破坏,与骨质疏松的发生密切相关,有报道<sup>[5,9]</sup>显示男性类风湿关节炎患者继发骨质疏松的发病率为 22.4%,女性为 22.1%,与本研究

近,可见男性 RA 患者继发骨质疏松的几率不比女性低,且男性类风湿关节炎合并骨质疏松患者同样有继发病理性骨折的高风险<sup>[10]</sup>。目前的研究多集中于绝经后妇女、制动等因素,对独立的男性类风湿关节炎合并骨量减少及骨质疏松的研究较少,本文以此为切入点进行了相关研究。

骨矿物质密度是反映骨量的一个重要标志,本

研究发现男性 RA 患者左侧股骨颈、整体髋骨骨密度较健康对照组明显减低,两组的腰椎(L<sub>1-4</sub>)骨密度测量值比较差异无统计学意义,与 Haugeberg G 等<sup>[11]</sup>研究报道的结果相同。对于男性来说,明显的骨量丢失更多地集中于髋关节,可能是由于髋关节集中的皮质骨量要多于脊柱上的皮质骨量,同时皮质骨对类风湿关节炎伴发的慢性炎症、自身免疫等的敏感性要远高于松质骨<sup>[12]</sup>,上述因素导致了研究中各部位骨密度测量值的差异,但对于机理机制仍处于研究阶段。

目前认为,类风湿关节炎患者骨量的丢失可能源于 TNF、IL1、6 等细胞因子的激活、RANKL/OPG 失衡、糖皮质激素的长期摄入以及体内激素的改变<sup>[13]</sup>,病程中炎症诱导骨吸收,RANKL 的增多及 OPG 的减少加重了 RANK/RANKL 在破骨细胞分化成熟过程中的作用,类风湿关节炎患者糖皮质激素的摄入增加成骨细胞凋亡,最终导致了骨量的减少<sup>[14-15]</sup>。骨转化指标是骨组织分解与合成的产物,能较好的反映骨组织的代谢情况,BAP 是成骨细胞的一种胞外酶,是成骨细胞增值的特异性产物,BGP 是体内最丰富的非胶原蛋白,均可反应成骨细胞的活性,CTX 是 I 型胶原蛋白的羧基端降解产物,骨吸收时增强,能反映破骨细胞的活动。有研究<sup>[16]</sup>发现 RA 患者较正常人群血清中骨形成标志物降低,骨吸收标志物升高,可能与特有的慢性炎症反应有关。本研究中,RA 男性患者的 CTX 明显高于对照组,且随着骨量减低及骨质疏松的发生,相应的 CTX 数值增高更加明显,表明骨吸收过程加强。

此外,本研究还对男性 RA 患者合并骨质疏松危险因素进行了分析,可以确定的是类风湿关节炎的活动程度与骨质疏松的发生密切相关<sup>[17]</sup>,Walsh 等<sup>[18]</sup>在鼠类风湿关节炎模型的研究中发现骨转换标志物随疾病的活动程度变化,同时成骨细胞活性下降;流行病学研究<sup>[16]</sup>显示炎症细胞因子、RF、CRP 及骨吸收标志物水平与脊柱及股骨颈的骨密度测量值存在相关性。本研究发现类风湿关节炎患者随着骨量减少及骨质疏松的发生,类风湿活动度值 DAS28-ESR 及 CTX 存在明显的差异,且高度活动(DAS28-ESR>5.1)及 CTX>0.7 ng/mL 是男性类风湿关节炎患者合并骨质疏松的独立危险因素,并且其 OR 值较高,提示高度活动度及高 CTX 的男性类风湿关节炎患者极易发生骨质疏松,应高度重视。BMI 是国际上常用的衡量人体肥胖程度和是否健康的重要指标,国外研究<sup>[19]</sup>报道认为高龄和低 BMI 与

骨质疏松的发生密切相关。Lee 等<sup>[20]</sup>对 1 322 例患有类风湿关节炎的患者进行危险因素分析,结果显示年龄 $\geq 70$  岁及 BMI<25 kg/m<sup>2</sup>、病程超过 10 年等为类风湿关节炎患者合并骨质疏松的独立危险因素。本文研究显示 BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> 为男性类风湿关节炎患者合并骨质疏松的危险因素,而年龄在统计学分析时并无统计学意义,这可能与研究对象的例数较少有关。

综上,男性类风湿关节炎患者同样是继发骨质疏松的高危人群,应定期进行骨密度筛查、骨生化指标检测,重视各种高危因素,及早发现骨质疏松的发生,早期治疗,降低骨质疏松性骨质的发生率。

### 【 参 考 文 献 】

- [1] Shim JH, Stavre Z, Gravalles EM. Bone loss in rheumatoid arthritis: basic mechanisms and clinical implications [J]. Calcified Tissue International, 2018, 102(5): 533-546.
- [2] Wafa H, Raja A, Dhia K, et al. Risk factors associated with bone loss and occurrence of fragility fractures in rheumatoid arthritis patients [J]. The Egyptian Rheumatologist, 2018, 41(1): 1-5.
- [3] Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporosis International, 2018, 29(6): 1263-1275.
- [4] Geusens P, Bergh JVD. Management of Male Osteoporosis[M]. Pocket Reference to Osteoporosis, 2019.
- [5] Lee SG, Park YE, Park SH, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15: 289-296.
- [6] Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria [J]. Rheumatology, 2012, 51(suppl 6): vi5.
- [7] Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATO [J]. Modern Rheumatology, 2010, 20(6): 539.
- [8] Eva Klingberg, Mattias Lorentzon, Dan Mellström, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): R108.
- [9] Park JH, Lee SG, Park EK, et al. FRI0550 Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: frequency and risk factors [C]. European Congress of Rheumatology, 2017.

(下转第 1179 页)

瘤、神经纤维瘤等。Folpe 等<sup>[3]</sup>提出大多数引起骨软化症的间叶肿瘤,虽然病理名称不一,分类各异,但本质上属于同源,可统称为尿磷性间叶肿瘤混合多种结缔组织变体,主要由肥胖的梭形细胞和破骨细胞样多核巨细胞构成,其中梭形细胞表达 FGF-23,可能是真正的肿瘤实质细胞<sup>[4]</sup>。肿瘤可以发生在骨骼和软组织,而且这些肿瘤好发于肢体和颅面部,肿瘤体积比较小,因此不容易发现。临床高度怀疑的患者可以依赖放射性核素标记的奥曲肽示踪寻找致病肿瘤。

张波等<sup>[5]</sup>探讨术前超声检查对软组织肿瘤相关性低磷骨软化症诊断及术前定位的指导价值,术前超声定位可以帮助手术完整切除软组织肿瘤相关性低磷骨软化病变,部分超声特征及成像模式甚至对于鉴别良恶性病灶有帮助。本例患者有两处体表包块,超声考虑右侧手背及右下腹皮下实性占位血管平滑肌瘤可能性大,回顾超声图像,可以看出腹壁肿块内有较丰富的血流信号,而手背的血管平滑肌瘤血流信号少。

对于肿瘤位置明确的 TIO,应积极手术治疗,多数患者经手术切除可彻底治愈,但是需警惕部分肿瘤可能出现转移或者复发。而且切除肿瘤本身只是

完成了治疗的第一步,还需要积极使用药物逆转已有的骨骼损害,在治疗过程中,补足营养素维生素 D 和活性维生素 D,为骨骼提供修复损伤的原料,是最为重要的措施。在骨骼修复过程中,骨转换指标和骨密度的变化是最重要的疗效监测手段。

## 【参 考 文 献】

- [1] Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia [J]. *Nature reviews. Disease primers*, 2017, 3:17044.
  - [2] Hautmann AH, Hautmann MG, Kolbl O, et al. Tumor-induced osteomalacia: an up-to-date review [J]. *Current Rheumatology Reports*, 2015, 17(6):512.
  - [3] Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature [J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2004, 28(1):1-30.
  - [4] Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia [J]. *Bone Reports*, 2017, 7:90-97.
  - [5] 汪培英,姜玉新,张波,等.术前超声检查对软组织肿瘤相关性低磷骨软化症诊断及术前定位的指导价值[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(1):14-19.  
(收稿日期: 2019-07-27;修回日期: 2019-10-07)
- 
- (上接第 1166 页)
- [10] Lin YC, Li YH, Chang CH, et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26:811-817.
  - [11] Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 43(3):522-530.
  - [12] Kweon SM, Sohn DH, Park JH, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: frequency and risk factors[J]. *Medicine*, 2018, 97(24):1-7.
  - [13] Wiśłowska M, Jakubicz D, Stępień K, et al. Serum concentrations of formation (PINP) and resorption (Ctx) bone turnover markers in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology International*, 2009, 29(12):1403-1409.
  - [14] Mohamed RH, Mohamed RH, El-Shahawy EE. Relationship between RANK and RANKL gene polymorphisms with osteoporosis in rheumatoid arthritis patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(5):249-254.
  - [15] Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. [J]. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2016, 42(1):177.
  - [16] Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases[J]. *Reumatismo*, 2014, 66(2):125-135.
  - [17] Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Bone mineral density and frequency of osteoporosis among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30:1353-1361.
  - [18] Walsh NC, Gravalles EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance [J]. *Immunol Rev*, 2010, 233:301-312.
  - [19] Voort DJ MVD, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures[J]. *Osteoporosis International*, 2001, 12(8):630-638.
  - [20] Lee JH, Sung YK, Choi CB, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2016, 17(1):98.  
(收稿日期: 2019-08-11;修回日期: 2019-10-13)