

· 论 著 ·

类风湿关节炎合并骨质疏松与 7 关节超声评分相关性 及预测模型

颜小斌¹ 吕国荣^{1,2*} 徐振宏¹ 李拾林¹ 颜丽笙³

1. 福建医科大学附属第二医院超声科, 福建 泉州 362000

2. 泉州医学高等专科学校临床医学院, 福建 泉州 362000

3. 福建医科大学附属第二医院放射科, 福建 泉州 362000

中图分类号: R445 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1737-05

摘要: **目的** 探讨类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)合并骨质疏松与 7 关节超声评分(7-joint ultrasound score, US7)相关性并建立骨质疏松预测模型。**方法** 123 例 RA 患者根据骨密度检测结果分为骨质疏松组、低骨量组和骨量正常组,进行病史记录、血清学检测、US7 超声评分,通过多元 logistic 回归分析建立预测模型。**结果** 多元 Logistic 回归分析显示:年龄、病程、DAS28、抗环瓜氨酸抗体(CCP)是骨质疏松组与骨量正常组、低骨量组与骨量正常组的危险因子($P < 0.001$)。预测模型总符合率 78.0%,骨质疏松模型符合率 87.5%、低骨量模型 53.3%、正常模型 82.8%。**结论** 年龄、病程、DAS28、CCP 是 RA 患者骨量异常的危险因子,建立的骨质疏松模型可为预测 RA 患者骨质疏松提供重要参考。

关键词: 骨质疏松;类风湿关节炎;7 关节超声评分;预测模型

Correlation and prediction model of rheumatoid arthritis osteoporosis with 7 joints ultrasound score

YAN Xiaobin¹, LYU(吕)Guorong^{1,2*}, XU Zhenhong¹, LI Shilin¹, YAN Lisheng³

1. Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000

2. Department of Clinical Medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000

3. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000

* Corresponding author: LYU(吕)Guorong, Email: lgr_feus@sina.com

Abstract: Objective To explore the correlation between rheumatoid arthritis (RA) osteoporosis and 7-joint ultrasound score (US7) and establish osteoporosis prediction model. **Methods** 123 RA patients were divided into osteoporosis group, osteopenia group and normal bone mass group according to the test result of bone densitometer. Medical history records, serological tests, US7 ultrasound scores were established, and the prediction model was established by multiple logistic regression analysis. **Results** Multiple logistic regression analysis showed that age, course of disease, DAS28, and anti-cyclic citrulline antibody (CCP) were the risk factors for osteoporosis group and normal bone mass group, osteopenia group and normal bone mass group ($P < 0.001$). The total coincidence rate of the prediction model is 78.0%, the coincidence rate of the osteoporosis model is 87.5%, the osteopenia model is 53.3%, and the normal model is 82.8%. **Conclusion** Age, course of disease, DAS28, CCP are the risk factors for abnormal bone mass in RA patients. The established osteoporosis model can provide an important reference for predicting osteoporosis in RA patients.

Key words: osteoporosis; rheumatoid arthritis; 7 joints ultrasound score; prediction model

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性炎性关节病变为主要表现的全身性疾病,可

导致软骨及骨质的破坏,其特征是出现滑膜炎、关节破坏、骨质丢失和全身并发症^[1]。RA 与局部和全身性炎症有关,可引起关节周围骨丢失、骨侵蚀、骨质疏松和骨折。与原发骨质疏松症相比,继发于 RA 的骨质疏松症发生骨折的可能性更高^[2]。本研究旨在评价 7 关节超声评分与 RA 患者骨质疏松的

基金项目:福建省自然科学基金(卫生联合)(2018J01283);福建省 2017 年省级临床重点专科建设项目[闽政办(2017)4 号]

* 通信作者:吕国荣,Email:lgr_feus@sina.com

相关性,并建立 RA 骨质疏松预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 6 月-2020 年 3 月福建医科大学附属第二医院风湿免疫科门诊和住院的类风湿关节炎患者 123 例。以骨密度检查为金标准,将研究对象分为骨量正常组、低骨量组、骨质疏松组。骨质疏松组 64 例,其中女 49 例、男 15 例,平均年龄 (60.28 ± 10.11) 岁,中位数病程 25.25~120 个月,中位数用药时间 12.25~69 个月;低骨量组 30 例,其中女 23 例、男 7 例,平均年龄 (52.97 ± 9.19) 岁,中位数病程 6.75~87 个月,中位数用药时间 5.25~45.75 个月;骨量正常组 29 例,其中女 19 例、男 10 例,平均年龄 (48.17 ± 8.12) 岁;中位数病程 5~48 个月,中位数用药时间 1.5~36 个月。

1.1.1 诊断标准:所有研究对象均符合 2010 年美国风湿病学会 (American college of rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟 (european union against rheumatism, EULAR) 制定的类风湿关节炎分类标准^[3]。骨质疏松诊断标准均符合《中国老年骨质疏松症诊疗指南 (2018)》制定的骨质疏松诊断标准^[4]。

1.1.2 排除标准:①年龄小于 18 岁、体质指数 (body mass index, BMI) < 18.5 者;②伴有其他免疫性、内分泌疾病的患者;③患有肾脏疾病、严重肝肾功能异常、血液系统疾病、子宫附件切除、过早停经史 (<45 岁) 等影响骨密度变化的疾病;④先天性关节发育异常患者、有关节外伤、关节置换手术史;⑤妊娠期或哺乳期;⑥大量吸烟、饮酒者 (超过 3 单位/天);⑦长期应用导致骨质疏松的药物 [包括长期 (累计剂量 > 2 年)、高剂量 (> 7.5 mg/d) 的糖皮质激素的使用]。

1.2 仪器和方法

1.2.1 仪器:超声仪器采用中国迈瑞 mindray 7 超声诊断仪,高频线阵探头 (频率 4-15 MHz),选择骨骼肌肉系统成像模式。骨密度检查采用 Hologic Discovery 双能 X 线骨密度仪。

1.2.2 方法:①实验室检查:记录所有患者 C-反应蛋白 (C-reactive protein, C-RP)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸酶抗体 (anti-cyclic eucurbitase antibody, CCP) 检查结果值。正常值: C-RP: 0~8 mg/L; ESR: ≤ 20 mm/H; RF: 0~30 IU/mL; CCP: 0~

25 RU/mL;②RA 活动度评分方法:所有研究对象按 DAS28 评分法进行评分。计算公式 $DAS28 = [0.56 \times \sqrt{t28} + 0.28 \times \sqrt{sw28} + 0.70 \times \ln(ESR)] \times 1.08 + 0.16$;③超声检查:超声操作步骤按欧洲风湿病联盟制定的肌肉关节高频超声检查指南进行。采用 7 关节超声评分系统检测受累优势侧肢体 (即上述症状和体征更严重的一侧肢体) 的腕关节 (Wri)、第二及第三掌指关节 (MCP2、MCP3)、第二及第三近端指间关节 (PIP2、PIP3)、第二及第五跖趾关节 (MTP2、MTP5) 共 7 个关节。检查 Wri、MCP2、MCP3、PIP2、PIP3 关节时患者端坐于检查医师对面,使腕、肘保持放松姿势,平放于检查台上 (若某些高龄或制动患者不能保持上述姿势,可平卧于检查床上,将上臂分别放于身体两侧);检查 MTP2、MTP5 关节时患者取仰卧位或坐位膝关节伸展或屈曲 45 度,使踝关节保持自然位或休息位。采用二分法评分评价灰阶超声 (gray scale ultrasound, GSUS) 肌腱腱鞘炎和骨侵蚀,“无”为 0 分,“有”为 1 分;GSUS 采用半定量评分评价滑膜炎:无滑膜增生:0 分;滑膜轻度增厚,最高点低于关节腔连线水平:1 分;滑膜中度增厚,最高点和关节腔连线水平接近:2 分;滑膜重度增厚,最高点超过关节腔连线水平:3 分。能量多普勒 (power doppler ultrasound, PDUS) 采用半定量法评价增生滑膜内及肌腱腱鞘内血流信号:未见明显血流信号:0 分; ≤ 3 个点状或 2 个点状 + 1 个线状血流信号:1 分; > 3 个点状血流或血流融合成片,但 $\leq 50\%$ 病灶面积:2 分;病灶内可及树枝状、网状血流信号,范围超过病灶的 50%:3 分。以每个关节所见 GSUS 滑膜炎、PDUS 滑膜炎、GSUS 肌腱腱鞘炎、PDUS 肌腱腱鞘炎及骨侵蚀最严重情况计分,计算 7 个关节各单项评分,并将各单项评分相加为 US7 最终评分;④骨密度检查:所有患者均采用 Hologic Discovery A 双能 X 线骨密度仪行骨密度测定,按常规 DXA 测定方法测定腰椎 L_{1-4} 、股骨颈、全髋、桡骨远端 1/3 处骨密度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件分析数据。计量资料符合正态分布时采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布数据采用中位数 $M (P_{25} - P_{75})$ 表示,符合正态分布各组间均数的比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),应用 LSD 法进行组间两两比较,非正态分布数据比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,各组间两两比较采用 Nemenyi 检验。计数资料采用百分数和构成比表示;采用卡方检验进行比较,通过

Bonferroni 校正卡方分隔进行各组间两两比较, $P < 0.0167$ 认为差异有统计学意义。Spearman 相关分析用药时间、年龄、病程、US7 系统各项评分、CRP、ESR、RF、CCP、DAS28 与不同骨密度分组之间的相关性。 $|r| \geq 0.6$ 为强相关, $0.4 \leq |r| < 0.6$ 为中等相关, $|r| < 0.4$ 为弱相关。先采用单因素分析选取有意义的因素(两两比较其一 $P < 0.15$) 纳入多元 Logistic 回归分析, 再通过似然比检验和多重共线性检验得出对模型构成有统计学意义的指标建立回归方程, 构建骨质疏松预测模型。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组人口学特征、实验室检查、超声表现比较

骨质疏松组与低骨量组、骨质疏松组与骨量正常组在年龄、病程、用药时间、ESR、DAS28、CRP、RF、US7 各项评分比较差异均具有显著的统计学意义。CCP 在骨质疏松组与低骨量组之间比较差异没有统计学意义。低骨量组和骨量正常组除了 DAS28、CCP、PDUS 滑膜炎外其余各指标比较差异均没有统计学意义。见表 1。

表 1 各组人口学特征、实验室检查、超声表现比较

Table 1 Comparison of demographic characteristics, laboratory examinations and ultrasound performance of each group

项目	骨质疏松组 (n=64)	低骨量组 (n=30)	骨量正常组 (n=29)	P 值	^a P	^b P	^c P
年龄/岁 [*]	60.28±10.11	52.97±9.19	48.17±8.12	0.000	0.001	0.000	0.054
性别/(女/男) [#]	49/15	23/7	19/10	0.493			
绝经/(是/否) [#]	36/13	12/11	0/19	0.000	0.074	0.000	0.000
绝经时间/年 [*]	12.08±7.73	6.25±5.35		0.020			
病程/月 [△]	(25.25~120.00)	(6.75~87.00)	(5.00~48.00)	0.000	0.016	0.000	0.106
用药时间/月 [△]	(12.25~69.00)	(5.25~45.75)	(1.50~36.00)	0.001	0.030	0.001	0.409
DAS-28 [△]	(3.99~6.26)	(2.63~4.03)	(2.03~2.81)	0.000	0.000	0.000	0.012
CRP/(mg/L) [△]	(9.48~39.13)	(1.72~16.65)	(1.90~10.40)	0.000	0.001	0.000	0.438
ESR/(mm/H) [△]	(35.00~97.75)	(19.25~50.5)	(12.00~33.50)	0.000	0.004	0.000	0.143
RF/(IU/mL) [△]	(23.88~607.00)	(20.00~84.33)	(20.00~52.40)	0.000	0.005	0.000	0.897
CCP/(RU/mL) [△]	(108.49~1 047.61)	(14.69~532.34)	(7.00~19.33)	0.000	0.197	0.000	0.001
GSUS 滑膜炎/分 [△]	(14.25~20.00)	(9.75~17.25)	(5.00~13.00)	0.000	0.000	0.000	0.087
PDUS 滑膜炎/分 [△]	(4.25~20.00)	(1.00~6.00)	(0.00~2.00)	0.000	0.001	0.000	0.044
GSUS 腱鞘炎/分 [△]	(0~3)	(0~0)	(0~0)	0.000	0.000	0.000	0.681
PDUS 腱鞘炎/分 [△]	(0~2)	(0~0)	(0~0)	0.000	0.000	0.000	0.364
骨侵蚀/分 [△]	(2.00~4.00)	(0.00~0.25)	(0.00~0.00)	0.000	0.000	0.000	0.666
US7 总分/分 [△]	(22.25~38.00)	(12.75~24.00)	(5.50~15.00)	0.000	0.000	0.000	0.067

注: P: 采用单因素方差分析(正态分布指标, 表中以^{*}标注)、卡方检验(计量资料指标, 表中以[#]标注)、Kruskal-Wallis 检验(非正态分布指标, 表中以[△]标注)分析各指标三组间水平差异。^aP: 骨质疏松组与低骨量组比较; ^bP: 骨质疏松组与骨量正常组比较; ^cP: 低骨量组与正常组比较。

2.2 各组相关指标相关性分析

123 例 RA 患者中, DAS28 ($r = 0.676, P < 0.001$)、骨侵蚀($r = 0.728, P < 0.001$)、US7 总分($r = 0.675, P < 0.001$)均与 RA 患者骨质疏松严重程度呈强正相关; 年龄($r = 0.468, P < 0.001$)、CRP ($r = 0.447, P < 0.001$)、ESR ($r = 0.517, P < 0.001$)、CCP ($r = 0.525, P < 0.001$)、RF ($r = 0.423, P < 0.001$)、GSUS 滑膜炎 ($r = 0.594, P < 0.001$)、PDUS 滑膜炎 ($r = 0.597, P < 0.001$)、GSUS 腱鞘炎 ($r = 0.593, P < 0.001$)、PDUS 腱鞘炎 ($r = 0.490, P < 0.001$)均与 RA 患者骨质疏松严重程度呈中等正相关; 病程($r = 0.399, P < 0.001$)、用药时间($r = 0.346, P < 0.001$)与 RA 患者骨质疏松严重程度呈弱正相关。

2.3 单因素分析及多元 Logistic 回归分析结果及疏松模型

将年龄、病程、用药时间、DAS28、CRP、ESR、RF、CCP、GSUS 滑膜炎、PDUS 滑膜炎、GSUS 腱鞘炎、PDUS 腱鞘炎、骨侵蚀、US7 总分分别赋值 X1~X14, 通过单因素分析 X1~X14 均为有意义的因素, 将其纳入多元 Logistic 回归分析, 以骨量正常组为对照, 通过似然比和多重共线性检验得出年龄(X1)、病程(X2)、DAS28(X4)、CCP(X8)4 个指标对构建模型有统计学意义。将 4 个有意义的自变量建立预测模型为: $\text{Logit}(\text{骨质疏松/正常}) = -27.988 + 0.305X1 + 0.048X2 + 2.546X4 + 0.012X8$; $\text{Logit}(\text{低骨量/正常}) = -17.923 + 0.207X1 + 0.030X2 + 1.648X4 +$

0.012X8。模型总的符合率为 78.0%，其中预测骨质疏松模型的符合率为 87.5%，低骨量为 53.3%，正常为 82.8%。所得模型有统计学意义 ($\chi^2 = 141.205, P < 0.001$)。多元 Logistic 回归分析显示：骨质疏松组与骨量正常组、低骨量组和骨量正常组比较显示年龄、病程、DAS28、CCP 为骨质疏松的独立危险预测因子 ($P < 0.001$)。见表 2、表 3。

表 2 骨质疏松组相比骨量正常组重要指标及 OR 值

Table 2 The important indexes and OR values of the osteoporosis group compared with the normal bone mass group

指标	B 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.305	15.710	<0.001	1.356	1.166~1.576
病程	0.048	12.386	<0.001	1.049	1.021~1.078
DAS28	2.546	12.600	<0.001	12.760	3.128~52.050
CCP	0.012	9.016	0.003	1.013	1.004~1.021

表 3 低骨量组相比骨量正常组重要指标及 OR 值

Table 3 Important indicators and OR values of the low bone mass group compared to the normal bone mass group

指标	B 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.207	8.564	0.003	1.230	1.071~1.412
病程	0.030	5.684	0.017	1.031	1.005~1.056
DAS28	1.648	5.915	0.015	5.198	1.377~19.624
CCP	0.012	8.295	0.004	1.012	1.004~1.020

3 讨论

RA 是一种慢性炎症性疾病，其特征是滑膜持续炎症反应、关节破坏、骨质丢失和全身并发症^[5]。类风湿关节炎的骨骼改变包括关节旁骨侵蚀、关节周围骨丢失和全身性骨质疏松^[6]。

导致 RA 患者骨质疏松的可能危险因素很多，包括年龄大、女性、体质量指数低、使用糖皮质激素（每日剂量 ≥ 7.5 mg）、病程长、活动度高、CCP 等。

本次研究显示骨质疏松组与低骨量组和骨量正常组相比，骨质疏松组年龄更大、病程更长；年龄和病程是预测骨质疏松的独立危险因素。Tong 等^[7]的研究表明年龄是 RA 患者骨质疏松的危险因素，年龄每增加 1 岁，RA 患者发生椎体骨折的风险增加 7.2%。Gauri 等^[8]的研究也表明病程越长、病情活跃度越高的患者更容易发生骨量减少和骨质疏松。以往的研究认为糖皮质激素等药物的使用是骨质疏松症的独立危险因素；有趣的是，本次研究结果显示骨质疏松组与低骨量组和骨量正常组相比，用药时间较长，用药时间和骨质疏松存在弱的相关性 ($r = 0.346, P < 0.001$)；导致该因素的原因可能是本研究排除了长期（累计剂量 > 2 年）、高剂量 (> 7.5

mg/d) 的糖皮质激素患者；并且多项研究^[9]表明，在疾病活动性较高的早期 RA 情况下，短期、低剂量糖皮质激素治疗可以稳定骨密度。

DAS28 是评价 RA 疾病活动度的重要方式，本研究显示三组患者疾病活动度不同，骨质疏松组疾病活动度最高，DAS28 是骨质疏松的独立预测因素；并且疾病活动度与患者骨质疏松存在强烈的相关性 ($r = 0.676, P < 0.001$)。表明疾病活动性和骨质丢失之间存在关联，骨密度丢失发生在 RA 早期，并随着疾病活动的增加而增加，这与国内外众多学者研究观点一致^[10]。研究显示骨质疏松组和低骨量组相比于骨量正常组 CRP、ESR 值更高，与骨质疏松存在中等相关性，但 CRP、ESR 并不是骨质疏松的独立预测因子，Tomizawa 等^[11]学者的研究也证实了这一点。

RA 患者血清中还存在多种自身抗体，最常见的是 CCP 和 RF。在本次研究中，CCP 抗体在骨质疏松组与骨量正常组，低骨量组与骨量正常组间存在差别。多项研究表明 CCP 与 RA 患者局部和全身骨密度降低和破骨细胞介导的骨吸收有关。对于早期 RA 患者，当抗 CCP 抗体阳性时，高频超声更有可能发现关节软骨破坏和骨侵蚀改变。本研究表明 CCP 是骨质疏松的预测因素。Tomizawa 等学者的研究也表明 CCP 不仅是 RA 患者关节破坏的危险因素，也是骨丢失的危险因素。值得一提的是，RF 虽然不是骨质疏松的预测因素，但在骨质疏松和低骨量组、骨质疏松和骨量正常组之间存在差别，并与骨质疏松存在相关性；分析其原因可能是 RF 和 BMD 丢失之间的关系是明显的剂量依赖关系，只有在高水平的患者中才观察到显著的差异，这是因为高水平的 RF 增强了 CCP 和 BMD 丢失之间的联系^[12]。

US7 评分的各个指标均在骨质疏松组与骨量正常组、低骨量组和骨量正常组之间存在显著的统计学差异。骨侵蚀 ($r = 0.728, P < 0.001$) 和 US7 总分 ($r = 0.675, P < 0.001$) 和骨质疏松存在强烈的正相关，Gong 等^[13]研究也表明，伴随着骨侵蚀程度的进展，全身性骨质疏松增多，骨质发生率增加，疾病活动性增强。

国内外研究^[14-16]更多的是应用 Logistic 回归对 RA 骨质疏松危险因素进行分析，结果表明年龄、病程、CCP、DAS28 是 RA 患者骨质疏松危险因素，但均未建立骨质疏松预测模型。本研究应用多元 logistic 回归分析建立了 RA 患者骨质疏松的预测模

型,结果显示模型总的符合率为 78.0%,其中预测骨质疏松模型的符合率为 87.5%,低骨量为 53.3%,正常为 82.8%。因此,本研究提出的预测模型具有较高的诊断效能,可作为 RA 患者骨量异常的预测模型,值得在临床上推广应用。

综上所述,RA 患者病史、炎症指标及 US7 超声评分存在不同程度差异及相关性。本研究建立的骨质疏松模型可为预测 RA 患者骨质疏松提供重要参考。

【 参 考 文 献 】

- [1] Sparks JA. Rheumatoid Arthritis[J]. Ann Intern Med,2019,170(1):ITC1-ITC16.
 - [2] Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis[J]. Osteoporos Int,2017,28(10):2801-2812.
 - [3] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis & Rheumatism, 2010, 62(9):2569-2581.
 - [4] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.
 - [5] Llorente I, Merino L, Ortiz AM, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients[J]. Rheumatol Int,2017,37(5):799-806.
 - [6] Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis[J].Osteoporos Int,2017,28(10):2801-2812.
 - [7] Tong JJ, Xu S Q, Zong HX, et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol,2020,39(2):357-364.
 - [8] Gauri LA, Fatima Q, Diggi S, et al. Study of bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with severity of the disease[J]. J Assoc Physicians India,2017,65(4):26-30.
 - [9] Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019,21(7):34.
 - [10] 曾婷婷,田永建,谭立明,等.类风湿关节炎合并骨质疏松危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):74-78,84.
 - [11] Tomizawa T, Ito H, Murata K, et al. Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2019,21(1):174.
 - [12] Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2016,18(1):226.
 - [13] Gong X, Xu SQ, Tong H, et al. Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population[J]. Rheumatology (Oxford), 2019;kez042.
 - [14] Wysham KD, Shoback DM, Imboden JB Jr, et al. Association of high anticyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2018,70(7):961-969.
 - [15] 王昱,耿研,邓雪蓉,等.女性类风湿关节炎患者手腕骨密度检查与超声腕关节骨侵蚀及炎症评分的相关性[J].北京大学学报(医学版),2015,47(5):774-780.
 - [16] 康丽荣,滑雅娜,陈娜,等.RA 患者骨密度的特点及影响骨折风险的因素[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(11):1468-1472.
- (收稿日期:2020-04-08;修回日期:2020-06-01)
-
- (上接第 1736 页)
- [26] DeSelm CJ,Takahata Y,Warren J, et al.IL-17 mediates estrogen-deficient osteoporosis in an Act1-dependent manner[J].J Cell Biochem,2012,113(9):2895-902.
 - [27] Tyagi AM, Srivastava K,Mansoori MN,et al.Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis[J]. PLoS One, 2012,7(9):e44552.
 - [28] Talaat RM,Sidek A,Mosalem A,et al.Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and Treg in osteoporosis [J]. Inflammopharmacology, 2015, 23(2-3):119-125.
 - [29] 陈鹏,李杨,胡伟文,等.绝经后骨质疏松症 TNF- α 通过激活 NF- κ B 促进 RANKL 诱导的破骨细胞形成[J].基因组学与应用生物学,2019,38(2):960-965.
 - [30] 李凝旭,黄莺,涂艳,等.绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J].临床免疫学,2017,33(8):1201-1204.
 - [31] Zhu S, He H, Gao C, et al. Ovariectomy-induced bone loss in TNF α and IL6 gene knockout mice is regulated by different mechanisms[J]. J Mol Endocrinol. 2018, 60(3):185-198.
 - [32] Selvamurugan N, He ZM, Rifkin D, et al. Pulsed electromagnetic field regulates MicroRNA 21 expression to activate TGF- β signaling in human bone marrow stromal cells to enhance osteoblast differentiation [J]. Stem Cells Int, 2017:2450327.
 - [33] 邓益,张宏其,郭超峰,等.雌激素受体 β 基因沉默对人成骨细胞转化生长因子 β 1 和骨形态发生蛋白 2 表达的影响[J].中国组织工程研究,2016,20(29):4261-4268.
 - [34] Tian HJ, Bi XD, Li CS, et al. Secreted phosphoprotein 24 kD (Spp24) and Spp14 affect TGF- β induced bone formation differently[J]. PLoS One. 2013, 8(8):e72645.
- (收稿日期:2020-08-01;修回日期:2020-08-25)