

## · 论 著 ·

## 应用 FRAX 工具评估系统性红斑狼疮患者骨折风险及相关因素分析

何志翔 蔡小燕\* 林小军 叶静华 李伟念 袁诗雯 李芳菲 陈忆

广州市第一人民医院风湿免疫内科, 广东 广州 510180

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 04-0498-04

**摘要:** **目的** 探讨骨折危险性评估工具(FRAX)评估系统性红斑狼疮(SLE)患者骨质疏松性骨折风险并进行相关因素分析。**方法** 纳入2018年1月至2019年6月我院治疗的90例SLE患者以及60例正常体检人员,分别设为研究组与对照组。采用双能X线骨密度仪测定骨密度,比较两组骨密度差异;采用FRAX评估SLE患者骨质疏松性骨折风险,按骨折风险 $<10\%$ 、 $10\%$ 分为低风险组与中高风险组,采用Logistics回归分析探讨SLE患者骨质疏松性骨折风险的独立影响因素。**结果** SLE组骨密度均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SLE组10年主要骨质疏松性骨折风险为 $(9.23\pm2.97)\%$ ,显著高于对照组的 $(3.09\pm1.04)\%$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中SLE患者10年骨折低风险组58例,骨折风险为 $(7.69\pm0.95)\%$ ;中高风险组32例,骨折风险为 $(13.21\pm2.75)\%$ 。中高风险组与低风险组在年龄、体重、病程 $\geq 2$ 年、体质指数、血清白蛋白、双膦酸盐药物使用率、SLEDAI评分差异具有统计学意义( $P<0.05$ );多因素分析显示:年龄 $\geq 70$ 岁、病程 $\geq 2$ 年、SLEDAI评分 $\geq 10$ 分是SLE患者骨质疏松性骨折风险的独立影响因素。**结论** SLE患者骨密度低于正常人群,10年主要骨折风险高于正常人群;其中年龄 $\geq 70$ 岁、病程 $\geq 2$ 年、SLEDAI评分 $\geq 10$ 分均可增加骨折风险。

**关键词:** FRAX; 系统性红斑狼疮; 骨质疏松; 骨折风险

**Application of FRAX to evaluate the fracture risk and related factors in patients with systemic lupus erythematosus**

HE Zhixiang, CAI Xiaoyan\*, LIN Xiaojun, YE Jinghua, LI Weinian, YUAN Shiwen, LI Fangfei, CHEN Yi

Department of Rheumatology, The First People's Hospital in Guangzhou, Guangzhou 510180, China

\* Corresponding author: CAI Xiaoyan, Email: xycail@medmail.com.cn

**Abstract:** **Objective** To explore the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) to assess the risk of osteoporotic fracture in patients with Systemic lupus erythematosus (SLE), and to analyze the correlation factors. **Methods** Retrospective analysis of clinical parameters and bone mineral density was performed in 90 patients with SLE and 60 normal cases in control group from January 2018 to June 2019. FRAX was used to assess the risk of osteoporotic fractures in SLE patients. According to the risk  $<10\%$  and  $\geq 10\%$ , they were divided into the low-risk group and the high-risk group. The independent factors affecting the risk of osteoporotic fracture in SLE patients were investigated by Logistic regression analysis. **Results** Bone mineral density in the SLE group was significantly lower than that in the control group. The ten years risk of osteoporotic fracture in the SLE group was  $(9.23\pm2.97)\%$ , significantly higher than that in the control group  $(3.09\pm1.04)\%$ . In the low risk group, the fracture risk was  $(7.69\pm0.95)\%$ . In the high-risk group, the risk of fracture was  $(13.21\pm2.75)\%$ . There were significant differences in age, weight, disease duration  $\geq 2$  years, BMI, serum albumin, bisphosphonate utilization rate between the high-risk group and the low-risk group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that age  $\geq 70$ , disease duration  $\geq 2$  years, and SLEDAI score  $\geq 10$  were the independent factors affecting the risk of osteoporotic fractures in the SLE patients. **Conclusion** The bone mineral density in the SLE patients was lower than the normal population, and the ten years fracture risk was higher than the normal population. Among them, age  $\geq 70$ , disease duration  $\geq 2$  years, and SLEDAI score  $\geq 10$  can increase the risk of fracture.

**Key words:** FRAX; systemic lupus erythematosus; osteoporosis; fracture risk

基金项目: 广州市医药卫生科技一般引导项目  
(20181A010002)

\* 通信作者: 蔡小燕, Email: xycail@medmail.com.cn

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以慢性炎症和多脏器损害为特点的自

身免疫性疾病,随着治疗方法的不断改善,患者的生存率已得到明显提高,但继发性骨质疏松、骨折等远期并发症逐渐成为影响患者预后和生活质量的重要因素<sup>[1]</sup>。日前,临床上将骨密度作为评估骨折风险的主要依据,但研究发现,在骨密度相同的情况下,不同年龄、性别、体质指数(BMI)、基础疾病合并骨折风险的人群中,其发生骨折的概率差异极大,因此单用骨密度来预测骨折风险是不全面的。近年来越来越多研究证实,骨折危险性评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)对未来 10 年骨质疏松性骨折的风险评估比骨密度更准确、更科学<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨 FRAX 对 SLE 患者骨质疏松性骨折风险评估的应用价值并进行相关因素分析。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

纳入 2018 年 1 月至 2019 年 6 月于我院治疗的 90 例 SLE 患者,以及 60 例年龄、性别配对的正常体检人员,分别设为研究组与对照组,SLE 患者均符合美国风湿病学会 SLE 分类诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准:患有 I 型糖尿病、成骨不全症、性腺功能减退、甲状腺功能亢进、慢性肝病、慢性营养不良等影响骨代谢疾病的患者。其中研究组男 10 例,女 80 例;年龄 40~83 岁,平均(55.3±8.3)岁,病程 1~15 年,平均(5.7±2.7)年;对照组男 6 例,女 54 例;平均(54.2±4.2)岁。比较两组性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 研究方法

采用双能 X 线骨密度仪(美国 GE 公司,型号 Lunar DXA)测定左侧股骨颈、腰椎 L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> 骨矿含量,以 g/cm<sup>2</sup> 表示。通过问卷调查收集相关资料,包括:性别、年龄、身高、体重、父母及本人既往骨折史、吸烟史、饮酒及服用糖皮质激素情况、是否合并类风湿

关节炎或其他继发性骨质疏松病史、服用钙剂、维生素 D、双膦酸盐等情况。登录网站 FRAX 评估界面(www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.),录入上述指标,由计算机自动生成 10 年骨质疏松性骨折概率(PMOF%)。按骨折风险<10%、≥10%将 SLE 组患者分为低风险组与中高风险组,采用 Logistic 回归分析探讨 SLE 患者骨质疏松性骨折风险的独立影响因素。

### 1.3 实验室检查指标及疾病活动度

骨代谢指标:反映破骨细胞活性的骨吸收指标:血清 I 型胶原羧基端肽交联(β-CTX),反映成骨细胞活性的骨形成指标:I 型胶原端前胶原肽(PINP)。生化指标:血清离子钙(Ca)、血清离子磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)。按照 SLE 疾病活动度指数(SLEDAI)计算病情活动性评分。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差表示,两组间指标差异比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料以率表示,组间差异分析采用  $\chi^2$  检验,多项分类资料回归分析采用 Logistics Regression 分析,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究组与对照组间骨密度及骨折风险比较

SLE 组左侧股骨颈、L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> 骨密度均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SLE 组 10 年主要骨质疏松性骨折风险为(9.23±2.97)%,显著高于对照组的(3.09±1.04)%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中 10 年骨折低风险组 58 例,骨折风险为(7.69±0.95)%;中高风险组 32 例,骨折风险为(13.21±2.75)%。

表 1 研究组与对照组间骨密度及骨折风险比较(g/cm<sup>2</sup>)

Table 1 Comparison of bone density and fracture risk between the study group and the control group(g/cm<sup>2</sup>)

| 组别(%)      | 例数    | 左侧股骨颈     | L <sub>1</sub> | L <sub>2</sub> | L <sub>3</sub> | L <sub>4</sub> | PMOF/(%)  |
|------------|-------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 研究组        | 90    | 0.56±0.04 | 0.55±0.05      | 0.57±0.08      | 0.54±0.04      | 0.58±0.06      | 9.23±2.97 |
| 对照组        | 60    | 0.77±0.07 | 0.73±0.11      | 0.74±0.08      | 0.69±0.13      | 0.76±0.07      | 3.09±1.04 |
| <i>T</i> 值 | 22.35 | 12.69     | 14.88          | 7.80           | 17.18          | 15.32          |           |
| <i>P</i> 值 | 0.014 | <0.001    | <0.001         | <0.001         | <0.001         | <0.001         |           |

### 2.2 SLE 患者骨折中高风险组与低风险组的临床资料比较

中高风险组与低风险组在年龄、体重、病程 ≥ 2

年、BMI、血清白蛋白、双膦酸盐药物使用率、SLEDAI 评分,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 骨折中高风险组与低风险组的临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between the high-risk group and the low-risk group

| 项目                       | 中高风险组 (32)                           | 低风险组 (58)                         | P 值    |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| 年龄/岁                     | 60.4±8.9                             | 54.7±7.6                          | 0.046  |
| 性别                       | 男 9.38 % (3/32)<br>女 90.62 % (29/32) | 12.07 % (7/58)<br>87.93 % (51/58) | 0.697  |
| 身高/cm                    | 155.21±5.44                          | 157.64±2.98                       | 0.598  |
| 体重/kg                    | 50.09±5.64*                          | 60.64±9.21                        | 0.042  |
| 病程/年                     | 6.09±3.14                            | 5.55±2.40                         | 0.101  |
| 病程<2 年 (31/90)           | 18.75 % (6/32)                       | 43.10 % (25/58)                   |        |
| 病程≥2 年 (59/90)           | 81.25 % (26/32)*                     | 56.89 % (33/58)                   | 0.020  |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 21.34±3.06*                          | 23.01±2.88                        | 0.006  |
| 骨折史发生史                   | 6.25 % (2/32)                        | 5.17 % (3/58)                     | 0.831  |
| 父母骨质疏松症骨折史               | 31.25 % (10/32)                      | 39.65 % (23/58)                   | 0.428  |
| 类风湿关节炎病史                 | 3.15 % (1/32)                        | 0.00 (0/58)                       | 0.176  |
| 吸烟史                      | 9.37 % (3/32)                        | 8.62 % (5/58)                     | 0.904  |
| 饮酒史                      | 6.25 % (2/32)                        | 5.17 % (3/58)                     | 0.831  |
| 钙剂和/或维生素 D 使用率           | 62.25 % (22/32)                      | 74.13 % (43/58)                   | 0.585  |
| 双磷酸盐药物使用率                | 15.62 % (5/32)*                      | 36.20 % (21/58)                   | 0.039  |
| 糖皮质激素使用率                 | 100.00 % (32/32)                     | 100.00 % (58/58)                  |        |
| PINP (15~59 ng/mL)       | 47.28±7.07                           | 51.91±3.88                        | 0.173  |
| β-CTX (0~0.56 ng/mL)     | 0.53±0.11                            | 0.62±0.23                         | 0.122  |
| Ca (2~2.6 mmol/L)        | 2.24±0.34                            | 2.40±0.18                         | 0.455  |
| P (0.96~1.62 mmol/L)     | 1.27±0.29                            | 1.40±0.36                         | 0.067  |
| ALP (36~115 U/L)         | 82.55±26.29                          | 75.18±13.89                       | 0.257  |
| ALB (34~54 g/L)          | 32.17±4.20*                          | 35.02±6.52                        | 0.009  |
| SCr (40~140 mmol/L)      | 67.81±12.07                          | 79.31±23.11                       | 0.149  |
| SLEDAI                   | 11.20±5.36*                          | 7.80±3.82                         | <0.001 |

注:与低风险组比较,\* $P<0.05$ ;与低风险组病程≥2 年比较,# $P<0.05$ 。

### 2.3 SLE 患者骨质疏松性骨折风险多因素分析

将表 2 单因素分析有统计学意义的指标进行 Logistic 回归分析赋值:年龄 (0:40~49 岁,1:50~59 岁,2:60~69 岁,3:≥70 岁);SLE 病程 (0:<2 年,1:≥2 年);体重 (0:≤50 kg,1:50~60 kg,2:≥60 kg);BMI (0:≤20 kg/m<sup>2</sup>,1:20~25 kg/m<sup>2</sup>,2:≥25 kg/m<sup>2</sup>);双磷酸盐药物使用率 (0:有,1:无);ALB (0:<34,1:≥34);SLEDAI 评分 (0:<10,1:≥10)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:年龄≥70 岁、病程≥2 年、SLEDAI 评分≥10 分是 SLE 患者骨质疏松性骨折风险的独立影响因素。

表 3 SLE 患者骨质疏松性骨折风险多因素分析

Table 3 Multivariate logistic regression of osteoporotic fracture risk in SLE patients

| 影响因素        | $\beta$ | SE    | OR    | 95.0 % CI   | P 值   |
|-------------|---------|-------|-------|-------------|-------|
| 年龄≥70 岁     | 2.012   | 0.534 | 2.976 | 1.665~8.955 | 0.023 |
| 病程≥2 年      | 1.531   | 0.422 | 2.075 | 1.901~7.264 | 0.035 |
| SLEDAI≥10 分 | 1.453   | 0.489 | 2.198 | 1.436~9.378 | 0.006 |

### 3 讨论

SLE 患者易发生骨质疏松已有大量报道,本研

究结果显示,SLE 组左侧股骨颈、L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> 骨密度均显著低于对照组,表明 SLE 患者较正常人存在明显的骨密度降低现象。由于各种研究对象存在一定差异,SLE 继发骨质疏松发病率有一定差异,根据世界卫生组织骨质疏松诊断标准,检索近年来国内外文献报告发病率,SLE 患者骨量减少占 38.5 %~46 %,骨质疏松则占 15 %~23 %<sup>[4-5]</sup>。SLE 患者继发骨质疏松的原因包括:治疗期间应用的糖皮质激素等药物、疾病造成机体炎症活动以及内分泌激素紊乱等原因所致的全身性骨质疏松<sup>[6]</sup>。

骨质疏松导致的最严重后果是骨折,预防骨折发生是防治骨质疏松的最根本目标。目前主要通过骨密度来对骨质疏松性骨折风险进展评估及指导临床治疗,但骨密度仅反映骨质矿物盐含量,研究发现骨密度能代表 70 % 的骨骼抵抗力,另外骨质微结构、脂肪组织厚度和跌倒风险都会影响骨折发生风险<sup>[7]</sup>。FRAX 由国际骨质疏松基金会研究提出,纳入评估除骨密度外,还包括性别、年龄、身高、体重、父母及本人既往骨折史、吸烟史、服用糖皮质激素情况、是否合并类风湿关节炎或其他继发性骨质疏松病史、酒精摄入量等因素,要比以往单纯使用骨密度

更科学、有效地指导患者进行骨质疏松性骨折的防治工作。本研究 FRAX 评估结果显示, SLE 组 10 年骨质疏松性骨折风险为  $(9.23 \pm 2.97)\%$ , 显著高于对照组的  $(3.09 \pm 1.04)\%$ 。SLE 患者骨折中高风险组的体重、BMI、双膦酸盐使用率和白蛋白较低, 年龄、病程  $\geq 2$  年及 SLEDAI 评分则较高, 多因素 Logistic 回归分析结果显示: 年龄  $\geq 70$  岁、病程  $\geq 2$  年、SLEDAI 评分  $\geq 10$  分是 SLE 患者骨质疏松性骨折风险的独立影响因素, 提示 SLE 患者骨折风险除了常见的年龄及病程因素外, 营养水平和病情活动度亦与之密切相关。研究发现许多炎性细胞因子参与 SLE 的发生发展, 如白介素 2、白介素 6、肿瘤坏死因子等炎症因子在活动期 SLE 患者中明显增高, 加重炎症反应, 同时这些炎性细胞因子能够促进破骨细胞前体分化, 诱导破骨细胞生成, 使得破骨细胞活性及数量增加, 最终导致骨吸收增加<sup>[8]</sup>; 国外 Alele 等<sup>[9]</sup>研究证实, 活动期 SLE 患者体内破骨细胞的活性升高, 骨吸收大于骨形成, 认为体内的炎性活动是导致患者骨密度降低的主要原因。另一方面, 随着病情活动度升高, 病程变长, 患者使用糖皮质激素及免疫抑制剂的时间和用量亦随之增大, 加大骨折风险。Wang 等<sup>[10]</sup>发现糖皮质激素累积用量和骨密度的减少之间有很大的相关性。国外 Suzuki 等<sup>[11]</sup>经过研究发现, 糖皮质激素诱导的骨质流失在开始治疗的半年内速度最快, 而且骨质流失量随着糖皮质激素的累计量增加而增加。同时环磷酰胺、环孢素等治疗系统性红斑狼疮的常用药物亦会导致骨质疏松<sup>[5,12]</sup>。临床上, 除了要对 SLE 规范诊治外, 怎样对骨质疏松进行防治同样重要。美国风湿病学会建议包括生活方式的调整, 如戒烟、禁酒、进行负重锻炼, 药物上除补充钙剂和维生素 D, 另外建议只要接受大剂量糖皮质激素治疗(初始剂量  $\geq 30$  mg/d, 或年累积量  $>5$  g 等量泼尼松)的患者均应使用双膦酸盐治疗<sup>[13]</sup>。本研究亦发现, 患者骨折中高风险组双膦酸盐使用率较对照组低。

总之, 本研究发现 SLE 患者骨折风险受年龄、体重、BMI、病程、双膦酸盐使用等影响。其中年龄  $\geq 70$  岁、病程  $\geq 2$  年、SLEDAI 评分  $\geq 10$  分是 SLE 患者骨质疏松性骨折风险的独立影响因素。一方面, SLE 病情活动未控制, 持续破坏骨质, 此外随着病程、年龄增加、体力活动减少、糖皮质激素大量长时间使用、营养水平低下等诸多因素, 均导致 SLE 患

者骨折风险升高。因此, 对于 SLE 患者积极治疗原发病, 控制病情活动, 保持正常的 BMI, 定期监测骨密度, 有助于保护骨质, 减少骨质疏松骨折风险。

## 【参 考 文 献】

- [1] Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0196113.
- [2] Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases[J]. Lupus, 2019, 28(8): 945-953.
- [3] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J].. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [4] Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(1): 2-8.
- [5] 刘思娣, 黄传兵, 石周珍, 等. 系统性红斑狼疮相关骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(5): 671-675.
- [6] Shaw AT, Gravallese EM. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 49: 2-10.
- [7] Tang XL, Griffith JF, Qin L, et al. SLE disease per se contributes to deterioration in bone mineral density, microstructure and bone strength [J]. Lupus, 2013, 22(11): 1162-1168.
- [8] Amarasekara DS, Yu J, Rho J. Bone loss triggered by the cytokine network in inflammatory autoimmune diseases [J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 832127.
- [9] Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis [J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(3): 137-139.
- [10] Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(4): 1413-1423.
- [11] Suzuki Y, Sato S. Secondary osteoporosis update. Clinical significance glucocorticoid induced osteoporosis [J]. Clin Calcium, 2010, 20(5): 645-653.
- [12] Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus Sci Med, 2016, 3(1): e000098.
- [13] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(8): 1521-1537.

(收稿日期: 2020-03-15; 修回日期: 2020-07-18)