

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.024

老年女性类风湿关节炎合并骨质疏松症的代谢特点分析

范俊 郭洪佩[△] 徐瑛 李燕 曹玉华

(同济大学附属杨浦医院风湿科 上海 200090)

摘要 目的:探讨老年女性类风湿关节炎(RA)合并骨质疏松症的代谢特点。**方法:**选择老年绝经后女性 RA 患者共 59 例,检测患者血生化代谢指标如血糖、血脂、CRP 等和骨代谢指标如骨钙素(OC)、 β -胶原特殊序列(β -Crosslaps)甲状旁腺素(iPTH)等,并进行统计分析。**结果:**骨质疏松患者的绝经时间、病程长度、OC、 β -Crosslaps、iPTH 显著高于骨量正常和骨量减少的患者,25 羟基维生素 D 显著低于骨量正常和骨量减少的患者(P 均 <0.05)。RA 患者的骨密度水平与是否使用激素和 X 线分期情况无关。**结论:**老年女性 RA 患者易发生骨质疏松,出现骨质疏松的 RA 女性患者绝经时间更长,可出现脂代谢紊乱及明显的维生素 D 缺乏,并具有高转换型骨代谢特点。

关键词:类风湿关节炎;骨质疏松症;骨密度

中图分类号:R593.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)18-3493-04

Analysis of Metabolic Characteristics in Elderly Women with Rheumatoid Arthritis Combined Osteoporosis

FAN Jun, GUO Hong-pe[△], XU Ying, LI Yan, CAO Yu-hua

(Department of Rheumatology, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai, 200090, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the metabolic characteristics of older women with rheumatoid arthritis combined osteoporosis.

Methods: 59 older postmenopausal women patients with RA were selected. The blood biochemical metabolism indexes of patients such as the blood glucose, the blood lipid and the CRP were detected and the bone metabolic indices such as osteocalcin (OC), beta collagen special sequence (beta Crosslaps) parathyroid hormone (iPTH) were analyzed statistically. **Results:** Postmenopausal time, the course length, OC, β -Crosslaps, iPTH levels in RA patients with osteoporosis were significantly higher than those of the patients with normal bone mass and loss of bone mass, but 25-hydroxyvitamin D were significantly lower than normal bone mass and loss of bone mass in patients ($P < 0.05$). Bone mineral density in RA patients has nothing to do with whether or not using hormones and the X-ray installments. **Conclusion:** Aged RA women were prone to have osteoporosis, longer postmenopausal time in osteoporosis, lipid metabolism disorders and vitamin D deficiency, thus have a high turnover of bone metabolic characteristics.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Bone density

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)18-3493-04

类风湿关节炎(RA)是以侵蚀性关节炎为主要表现的炎症性自身免疫病,出现局部骨侵蚀和骨损伤及全身骨丢失是其主要临床特点。目前,老年 RA 患者已逐渐增多,约占 RA 患者总数的 40% 以上^[1,2]。RA 患者早期 X 线可表现为关节周围骨质疏松,已有研究表面 RA 患者中骨密度降低和骨质疏松的发生率较健康人显著增高,严重者可发生骨质疏松性骨折^[3,4],因此 RA 合并骨质疏松是造成我国老年人群致残的主要原因之一,严重危害老年人群健康及生活质量^[5]。老年女性 RA 具有绝经后雌激素减少、活动减少,饮食营养失衡等特点,是原发性骨质疏松的患病危险因素。因此,本研究将探讨老年女性 RA 合并骨质疏松的临床特点,为更好地做好早期防治工作提供帮助。

1 对象和方法

作者简介:范俊,男,(1974-),主治医师,本科,主要研究方向:类风湿性关节炎

[△]通讯作者:郭洪佩,女,副主任医师,研究方向:类风湿性关节炎方面,电话:13621893327;E-mail:ff12345qd@qq.com

(收稿日期:2014-03-17 接受日期:2014-04-15)

1.1 研究对象

收集 2011 年 6 月~2013 年 6 月本院风湿科住院的老年绝经后女性 RA 患者共 59 例,纳入标准:(1)符合 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟制定的 RA 分类标准^[6]。(2)年龄 ≥ 60 周岁,绝经 2 年及以上。(3)对本次研究知情同意。排除存在严重肝肾功能损害、甲状腺、甲状旁腺等疾病的患者。纳入的 59 例患者年龄范围 60~83 岁,平均年龄(67.17 ± 5.22)岁,病程 3 个月~20 年,平均病程 4.98 年。

1.2 检测方法

1.2.1 代谢指标检测 记录 RA 组的年龄、绝经时间、病程、通过身高体重测量计算体质指数(BMI)。采集患者晨起空腹肘静脉血,采用贝克曼库尔特 AU5821 全自动生化分析仪检测患者的空腹血糖、血脂、血尿酸(UA)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、血清总钙、碱性磷酸酶(ALP)等,并定量检测类风湿因子(RF),进行类风湿关节炎疾病活动性评分(Disease activity score, DAS)。采用罗氏公司瑞士罗氏公司的免疫测定分析仪检测骨代谢指标如骨钙素(OC)、 β -胶原特殊序列(β -Crosslaps)、

甲状旁腺激素(iPTH)等。采用采用电化学发光法(试剂盒购自瑞士罗氏公司)检测 25 羟基维生素 D[25(OH)D]。

1.2.2 骨密度测定 采用 X 线双能骨密度测定仪(HOLOGIC 型,美中互利医疗有限公司)检测纳入患者腰椎正位(L1~ 4)和任一侧的髌部 2 个部位骨密度。参照骨质疏松的诊断标准,正位 L1~ 4 骨密度平均值、髌部股骨颈及全髌平均骨密度值的 1/3 T 值评分低于同性别峰值骨量 1.0~ 2.5 个标准差(即 $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$ 个标准差)为骨量减少,低于峰值骨量 2.5 个标准差以上(即 $T \text{ 值} \leq -2.5$ 个标准差)为骨质疏松。根据双手和腕数值化 X 线片结果进行分期(分期标准参照参考文献^[7],将 RA 组患者双手和手腕 X 线片病变分为 I-IV 期。

1.3 统计方法

采用 SPSS14.0 进行统计学分析,符合正态分布的计量资

料采用 "均数 $\pm$ 标准差" 表示,对方差齐且资料为正态分布的三组之间资料的比较采用单因素方差分析,两两之间的比较采用 SNK 法,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同骨量的 RA 患者一般资料及主要观察指标的比较

表 1 对骨量正常、减少和骨质疏松的 OP 患者主要观察指标比较后发现,三组患者在绝经时间、病程长度、血清 HDL-C、LDL-C、25(OH)D、OC、 β -Crosslaps、iPTH 水平存在显著差异,其中骨质疏松患者的绝经时间、病程长度、OC、 β -Crosslaps、iPTH 显著高于骨量正常、骨量减少的患者,25 羟基维生素 D 显著低于骨量正常、骨量减少的患者。其余各组比较无统计学差异。

表 1 不同骨量 RA 患者一般情况和代谢指标比较

Table1 Comparison of baseline and metabolic indicators in RA patients with different bone mass

Indicators	Normal bone mass(n=8)	Reduced bone mass(n=21)	Osteoporosis(n=30)	F	P
Age(years)	66.35 $\pm$ 5.98	67.89 $\pm$ 5.34	67.32 $\pm$ 6.08	1.243	0.403
Menopause time(years)	8.43 $\pm$ 3.56	12.83 $\pm$ 4.39*	16.47 $\pm$ 6.05**	15.763	<0.001
Duration of disease(years)	1.32 $\pm$ 0.45	4.63 $\pm$ 2.05*	8.03 $\pm$ 3.73**	18.362	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.72 $\pm$ 2.63	22.70 $\pm$ 3.05	22.89 $\pm$ 2.83	0.532	0.724
TC(mmol/L)	4.45 $\pm$ 0.24	4.58 $\pm$ 0.28	4.72 $\pm$ 0.29	1.773	0.145
TG(mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.24	1.19 $\pm$ 0.21	1.17 $\pm$ 0.23	0.634	0.689
HDL-C(mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.06	1.20 $\pm$ 0.08	1.15 $\pm$ 0.10*	5.982	0.032
LDL-C(mmol/L)	2.22 $\pm$ 0.23	2.35 $\pm$ 0.32	2.50 $\pm$ 0.43*	6.873	0.012
FPG(mmol/L)	5.30 $\pm$ 0.56	5.35 $\pm$ 0.35	5.44 $\pm$ 0.39	1.337	0.376
UA(umol/L)	250.3 $\pm$ 45.2	255.6 $\pm$ 43.9	253.1 $\pm$ 50.7	0.245	0.864
ESR(mm/h)	62.7 $\pm$ 18.3	65.7 $\pm$ 18.5	63.2 $\pm$ 17.9	0.876	0.553
RF(IU/mL)	5.34 $\pm$ 3.72	5.32 $\pm$ 3.46	5.49 $\pm$ 2.47	0.925	0.502
DAS28	5.13 $\pm$ 0.37	5.28 $\pm$ 0.37	5.40 $\pm$ 0.43	1.565	0.223
25(OH) D(ng/ml)	35.76 $\pm$ 10.36	32.28 $\pm$ 7.49*	25.61 $\pm$ 5.33**	22.473	<0.001
ALP(U/L)	90.35 $\pm$ 14.32	87.34 $\pm$ 4.89	84.46 $\pm$ 5.09	2.013	0.067
OC(μ g/L)	33.12 $\pm$ 5.87	39.28 $\pm$ 8.53*	49.67 $\pm$ 10.40**	17.392	<0.001
β -Crosslaps(μ g/L)	0.72 $\pm$ 0.34	0.94 $\pm$ 0.41*	1.12 $\pm$ 0.32**	13.672	<0.001
iPTH(pg/ml)	66.47 $\pm$ 5.59	74.63 $\pm$ 10.37*	95.63 $\pm$ 14.35**	14.778	<0.001
Ca ²⁺	2.35 $\pm$ 0.13	2.27 $\pm$ 0.23	2.25 $\pm$ 0.21	1.053	0.473

Note: *Compared with normal bone mass group, $P < 0.05$, # Compared with reduced bone mass group, $P < 0.05$.

2.2 不同使用激素情况与不同 X 线分期的 RA 患者骨密度的比较

本研究 59 例患者连续服用小剂量(≤ 10 mg/d)强的松或其他糖皮质激素治疗 > 3 月者 16 例,归入激素组,未使用激素者 39 例进入非激素组。比较两组骨密度水平发现两组无统计学

差异(-2.29 ± 1.37 vs -2.19 ± 1.33 g/cm²)。表 2 统计了不同 X 线分期 RA 患者的骨密度水平,结果发现各期患者骨密度水平比较无统计学差异($F=0.439$, $P=0.752$),25(OH)D 的比较也无明显差异($F=1.427$, $P=0.230$)。

表 2 不同 X 分期的老年女性 RA 患者骨密度和 25(OH)D 水平比较

Table2 Comparison of bone density and vitamin D levels in elderly female patients with RA in different x-ray stages

Stage	Cases	Bone density(g/cm ²)	25(OH) D(ng/ml)
I stage	7	-2.23 $\pm$ 1.25	29.53 $\pm$ 7.87
II stage	20	-2.30 $\pm$ 1.29	27.45 $\pm$ 6.73
III stage	23	-2.33 $\pm$ 1.20	28.33 $\pm$ 5.90
IV stage	9	-2.34 $\pm$ 1.30	27.30 $\pm$ 5.34

3 讨论

类风湿关节炎(RA)是一种以滑膜炎和骨侵蚀为主的系统性炎症性自身免疫性疾病,反复发作、致残率高,而其发病机制尚未完全清楚^[8]。RA在女性中更为多见,骨质疏松是RA常见的临床表现之一^[9]。本研究也证实了这一点,通过对RA患者骨密度检测发现86.4%(51/59例)的老年女性RA患者存在骨密度异常,并且骨质疏松患者通常绝经时间更长。

老年女性RA患者具有绝经后雌激素减少、年龄大活动减少、饮食营养失衡等多种特殊的发生原发性骨质疏松的危险因素。另外,老年患者易患糖尿病、血脂异常、高尿酸血症等代谢性疾病,而RA又多用糖皮质激素进行治疗,且RA本身也可导致血脂异常等^[10],故老年女性RA患者多伴有上述代谢性疾病并发生骨质疏松。大量研究显示^[11,12],骨质疏松是一种骨骼代谢性疾病,与多种代谢性疾病关系密切,如糖尿病可引起糖尿病性骨质疏松,血脂代谢异常也与在发病机制方面存在一定关联,本研究也证实了这一点,三组患者在HDL-C、LDL-C存在显著差异,但三组患者血糖、尿酸水平无明显差异。

此外,本研究还发现三组患者的血Ca²⁺、ALP水平无统计学差异,这与过去以往的研究结果相同^[13,14],然而,存在骨质疏松的RA患者出现更高水平的OC、B-Crosslaps水平,这说明老年女性RA伴骨质疏松属于高转换型的骨代谢特点。本研究还发现,使用激素与骨密度水平无统计学差异,说明老年女性RA患者每日服用≤10mg糖皮质激素不影响其骨密度。通常,实验室指标ESR和自身抗体RF滴度与RA病情程度也有密切关系^[15,16],但本研究发现上述活动性指标均无统计学差异。RA病程的关节骨侵蚀具有无明显的关节红、肿、热、痛的特点。因此影像学评价是检测RA的有效手段。本研究依据X线分期标准检测各期患者的骨密度和25羟维生素D水平,结果显示,各期RA患者骨密度和25(OH)D水平比较均无统计学差异,上述情况发生的原因可能为老年女性RA伴骨质疏松发生的原因是由于多种原发、继发易患因素合并所致,这有待进一步研究确定。

维生素D是调节骨钙磷代谢,改善骨质疏松的重要因子^[17,18]。国内外研究对血清25(OH)D水平不足的定义不同^[19,21],若以<30ng/ml定义维生素D不足,本研究发现有77.97%(46/59)的RA患者存在维生素D不足,并且发现RA伴发骨质疏松的患者25(OH)D水平更低,iPTH更高。由此可见老年女性RA人群的维生素D状况不容乐观,其原因与气候条件、饮食习惯、户外运动的减少以及防紫外线物品的使用等多种因素有关,另外也与生活方式等的差异变化有关,由此可见,补充维生素D可能是预防RA患者出现骨质疏松的另一种途径。

综上所述,老年女性RA患者易发生骨质疏松,出现骨质疏松的RA女性患者绝经时间更长,并可出现脂代谢紊乱,具有高转换型骨代谢特点,并存在明显的维生素D缺乏。但补充维生素D是否能成为预防RA患者出现骨质疏松的一种新选择,尚待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied?[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(4): 1429-1436
- [2] Zhu TY, Griffith JF, Qin L, et al. Structure and strength of the distal radius in female patients with rheumatoid arthritis: a case-control study[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(4): 794-806
- [3] Ono K, Ohashi S, Tanaka S. Rheumatoid arthritis and bone -periarticular and systemic bone loss[J]. *Clin Calcium*, 2013, 23(2): 249-255
- [4] Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 421-433
- [5] Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Vega-Lopez A, et al. Performance of risk indices for identifying low bone mineral density and osteoporosis in Mexican Mestizo women with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(2): 247-253
- [6] Sakellariou G, Scirè CA, Zamboni A, et al. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56528
- [7] Liu J, Huang CB, Wang Y, et al. Chinese herbal medicine Xinfeng Capsule in treatment of rheumatoid arthritis: study protocol of a multicenter randomized controlled trial [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(6): 428-434
- [8] Moon SJ, Ahn IE, Kwok SK, et al. Periarticular osteoporosis is a prominent feature in early rheumatoid arthritis: estimation using shaft to periarticular bone mineral density ratio[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(2): 287-294
- [9] Kriekkaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, et al. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(3): 547-553
- [10] Bhattoa HP, Nagy E, More C, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 179-186
- [11] Brennan SL, Leslie WD, Lix LM. Associations between adverse social position and bone mineral density in women aged 50 years or older: data from the Manitoba Bone Density Program [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(9): 2405-2412
- [12] Leslie WD, Brennan SL, Lix LM, et al. Direct comparison of eight national FRAX? tools for fracture prediction and treatment qualification in Canadian women[J]. *Arch Osteoporos*, 2013, 8(1-2): 145
- [13] Kriekkaert CL, Lems WF. Biologicals and bone loss [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(4): 245-247
- [14] Rauner M, Hofbauer LC, Aringer M. Local and systemic bone effects of rheumatoid arthritis[J]. *Z Rheumatol*, 2012, 71(10): 869-873
- [15] Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, et al. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013[Epub ahead of print]
- [16] González-Mercado A, Sánchez-López JY, Regla-Nava JA, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(3): 2755-2763
- [17] Karray EF, Ben Dhifallah I, Ben Abdelghani K, et al. Associations of

- vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet's disease in Tunisians[J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(2): 144-148
- [18] Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(6): 3643-3651
-
- (上接第 3464 页)
- [12] Delange F, Debenvist B, Alnwick D. Risk of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt [J]. *Thyroid*, 1999, 9(6): 545-546
- [13] 原益枫, 李淑琴. 忻州市 175 例甲亢患者碘营养状况调查[J]. *预防医学论坛*, 2008, 14(2): 147-148
- Yuan Yi-feng, Ji Shu-qin. Investigation on iodine intake state among 175 hyperthyroidism patients in Xinzhou[J]. *Prev Med Trib*, 2008, 14(2): 147-148
- [14] 桑仲娜, 张万起, 董作亮, 等. 不同碘摄入水平与人群甲状腺疾病关系[J]. *中国公共卫生*, 2008, 24(8): 952-954
- Sang Zhong-na, Zhang Wan-qi, Dong Zuo-liang, et al. Relationship between different iodine intake levels and thyroid disease in medical students[J]. *Chin J Public Health*, 2008, 24(8): 952-954
- [15] 杜丽, 单忠艳. 不同碘营养地区甲状腺球蛋白抗体亚类分布及其意义研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 8: 614-616
- Du Li, Shan Zhong-yan. Distribution of thyroid globulin antibody sub-type in area with different iodine nutrition and the study of its significance[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2012, 8: 614-616
- [16] 刘鹏. 尿碘与甲状腺肿大率曲线的相关问题研究 [J]. *中国地方病杂志*, 2011, 6: 703-705
- Liu Peng. Study of the relationship between urine iodine and the curve of thyroid swelling rate [J]. *Chinese Journal of Endemiology*, 2011, 6: 703-705
- [17] 李玉妹, 滕卫平. 碘与儿童甲状腺疾病 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 9: 659-661
- Li Yu-shu, Teng Wei-ping. Iodine and Children thyroid disease [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2011, 9: 659-661
- [18] 沈钧, 桑仲娜, 刘嘉玉, 等. 碘摄入量与晨尿中碘排量的关系研究 [J]. *营养学报*, 2008, 30(1): 22-25
- Shen Jun, Sang Zhong-na, Liu Jia-yu, et al. Study on the relation between iodine intake and fasting urine iodine excretion [J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2008, 30(1): 22-25
- [19] Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, et al. Age- and sex- adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24h values[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54(4): 361-363
- [20] Anderson S, Pedersen KM, Pedersen IB, et al. Variations in urinary iodine excretion and thyroid function. A 1-year study in health men [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 144(5): 461-465
- [21] Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, et al. Urine iodine measurements, creatinine adjustment, and thyroid deficiency in an adult United States population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 1019-1022
- [22] Huszno B, Hunalewska-Hola A, Baldys-Waligorska A, et al. The impact of iodine prophylaxis on thyroid 131-iodine uptake in the region of Krakow, Poland[J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(2 suppl): 7-10