

刘晨¹, 武丽君²

(1.石河子大学医学院, 新疆 石河子 832003;

2.新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 分析类风湿关节炎(RA)合并骨质疏松(OP)的危险因素。方法 选取2020年1月1日-12月31日于新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科住院的84例发生OP的RA患者为OP组,随机抽取同时间住院未发生OP的84例患者作为非OP组。收集其临床资料进行组间比较,采用多因素Logistic回归分析RA患者发生OP的危险因素。结果 与非OP组相比,OP组年龄更大,病程更长,DAS28(ESR)评分、DAS28(CRP)评分更高,CRP水平、D二聚体水平更高,关节肿胀数、关节压痛数更多($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示高龄和病程长是RA发生OP的危险因素($P<0.001$)。结论 高龄,病程较长,DAS28评分较高,CRP水平、D二聚体水平较高,关节肿胀数、关节压痛数较高的RA患者需警惕OP的发生,尤其是高龄和病程较长的RA患者。

关键词:类风湿关节炎;骨质疏松;危险因素

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.08.019

文章编号:1006-1959(2025)08-0096-04

Analysis of Risk Factors for Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis

LIU Chen¹, WU Lijun²

(1.Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832003, Xinjiang, China;

2.Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region,
Urumqi 830000, Xinjiang, China)

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors of rheumatoid arthritis (RA) complicated with osteoporosis (OP). **Methods** A total of 84 RA patients with OP who were hospitalized in the Department of Rheumatology and Immunology of the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 1, to December 31, 2020 were selected as the OP group, and 84 patients without OP who were hospitalized at the same time were randomly selected as the non-OP group. The clinical data were collected and compared between groups, and the risk factors of OP in RA patients were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Compared with the non-OP group, patients in the OP group was older, the course of disease was longer, the DAS28 (ESR) score and DAS28 (CRP) score were higher, the CRP level and D-dimer level were higher, and the number of joint swelling and joint tenderness were more ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that advanced age and long course of disease were risk factors for OP in RA ($P<0.001$). **Conclusion** RA patients with advanced age, longer course of disease, higher DAS28 score, higher CRP level and D-dimer level, higher number of joint swelling and joint tenderness should be alert to the occurrence of OP, especially RA patients with advanced age and longer course of disease.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Risk factors

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病,以对称性多关节滑膜炎、关节软骨受损、骨侵蚀、关节畸形为特征,主要累及手足的关节,最终可能会导致关节畸形甚至功能丧失^[1,2]。流行病学调查显示,目前我国约有500万RA患者^[3],其中女性的发病率是男性的4倍^[2]。我国RA患者的致残率随着病程的延长而增加,最高可达61.3%,并且随着病程的延长,功能受限发生率也可

能会升高。目前我国仅40%的医院设有风湿免疫科,且80%分布在三级医院^[2],由于医疗资源分布不均衡,使得很大一部分患者出现延误诊治的情况,部分患者由于病程长、治疗方案不标准等原因,可能会出现其他脏器的受累,给患者带来巨大的身体负担和经济负担^[4]。骨质疏松(osteoporosis, OP)是一种慢性代谢性疾病,其特征是骨量减少、骨组织微结构退化、骨张力和强度降低以及脆性骨折风险升高。按照病因,OP可分为原发性和继发性,原发性OP为绝经后OP、老年OP等,继发性OP为受到疾病、药物或其他明确的病因导致的OP^[5]。OP是RA常见的并发症,发生率为22%~36%^[6]。与普通人群相比,RA

作者简介:刘晨(1997.1-),女,陕西咸阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事风湿免疫方面的研究

通讯作者:武丽君(1965.3-),女,新疆乌鲁木齐人,本科,主任医师,主要从事风湿免疫方面的研究

患者骨折风险增加了 1.5~2 倍, 给患者身体健康和生活带来危害^[7]。因此, 本研究通过对 2020 年 1 月-12 月就诊于我院的 RA 患者进行调查, 筛选出 OP 发生的相关危险因素, 以期为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月 1 日-12 月 31 日于新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科住院的 84 例发生 OP 的 RA 患者为 OP 组, 随机抽取同时间住院未发生 OP 的 84 例患者作为非 OP 组。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 所有研究对象均按照美国风湿病学会(ACR)/欧洲风湿病联(EULAR)于 2010 年制定的类风湿关节炎分类标准进行分类^[8]; 符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》中的骨质疏松症诊断标准: 骨密度检查 T 值 ≤ -2.5 ^[9]; 基线数据完整。排除标准: 合并其他自身免疫病(系统性红斑狼疮、干燥综合征等); 年龄 <18 岁或 >80 岁; 患有影响骨代谢的内分泌疾病、肾脏疾病和其他影响骨密度变化的疾病的患者; 怀孕或哺乳; 患有其他特殊疾病, 如恶性肿瘤等。

1.3 数据收集 通过住院病例系统录入患者的基本信息, 包括流行病学特征(性别、年龄、病程等)、实验室检查[C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、钙离子、无机磷、白蛋白、D-二聚体定量、类风湿因子(rheumatoid

factors, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, 抗 CCP 抗体)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等]、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中等)、疾病活动度(DAS28 评分、关节肿胀数、关节压痛数等)、治疗方案(碳酸钙、骨化三醇、甲氨蝶呤、羟氯喹、艾拉莫德、肿瘤坏死因子- α 抑制剂、白芍总苷、糖皮质激素、白介素 6 抑制剂、雷公藤、Janus 激酶抑制剂等)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布的采用[M(Q₁, Q₃)]表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验; 计数资料用[n(%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 采用多因素 Logistic 回归分析 RA 患者发生 OP 的危险因素。

2 结果

2.1 一般情况 与非 OP 组相比, OP 组年龄更大, 病程更长, DAS28(ESR)评分、DAS28(CRP)评分更高, CRP 水平、D 二聚体水平更高, 关节肿胀数、关节压痛数更多($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 RA 合并 OP 的多因素回归分析 将年龄、病程、DAS28 评分、CRP、D 二聚体、关节肿胀数、关节压痛数纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示高龄和病程长是 RA 发生 OP 的危险因素($P < 0.001$), 见图 1。

表 1 OP 组与非 OP 组一般情况[n(%), M(Q₁, Q₃)]

因素	OP 组(n=84)	非 OP 组(n=84)	统计值	P
性别(女)	69(82.14)	70(83.33)	$\chi^2=0.042$	0.838
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.70 \pm 9.86	46.15 \pm 10.04	$t=7.519$	0.000
病程(年)	7(3, 13)	3(1, 6)	$Z=-4.520$	0.000
关节压痛(个)	9(3, 16)	4(2, 9)	$Z=-3.228$	0.001
关节肿胀(个)	5(1, 7)	2(1, 5)	$Z=-2.186$	0.029
DAS 28(ESR, $\bar{x} \pm s$)	4.77 \pm 1.25	3.87 \pm 1.33	$t=2.984$	0.003
DAS 28(CRP, $\bar{x} \pm s$)	4.01 \pm 1.39	3.37 \pm 1.25	$t=3.183$	0.002
高血压	21(25.00)	17(20.23)	$\chi^2=0.544$	0.461
糖尿病	8(9.52)	4(4.76)	$\chi^2=1.436$	0.231
冠心病	19(22.61)	12(14.28)	$\chi^2=1.938$	0.164
脑卒中	2(2.38)	0	$\chi^2=2.024$	0.155
碳酸钙	84(100.00)	84(100.00)	-	NS
骨化三醇	84(100.00)	84(100.00)	-	NS
甲氨蝶呤	72(85.71)	74(88.09)	$\chi^2=0.209$	0.647
羟氯喹	47(55.95)	44(52.38)	$\chi^2=0.216$	0.642
艾拉莫德	24(28.57)	30(35.71)	$\chi^2=0.982$	0.322
肿瘤坏死因子- α 抑制剂	24(28.57)	30(35.71)	$\chi^2=0.982$	0.322

表 1 (续)

因素	OP 组 (n=84)	非 OP 组 (n=84)	统计值	P
白芍总苷	29(34.52)	24(28.57)	$\chi^2=0.689$	0.406
糖皮质激素	29(34.52)	12(14.28)	$\chi^2=9.324$	0.002
白介素 6 抑制剂	16(19.04)	10(11.90)	$\chi^2=1.638$	0.201
雷公藤	6(7.14)	8(9.52)	$\chi^2=0.312$	0.577
Janus 激酶抑制剂	6(7.14)	3(3.57)	$\chi^2=1.057$	0.304
C-反应蛋白(mg/L)	11.48(3.17,34.40)	5.85(2.50,24.20)	$Z=-2.381$	0.017
ALP(U/L)	70.71(48.29,83.02)	59.84(45.18,73.87)	$Z=-0.785$	0.433
钙(mmol/L)	2.14(2.06,2.27)	2.04(2.01,2.23)	$Z=-0.711$	0.477
无机磷 (mmol/L)	1.15±0.17	1.10±0.19	$t=1.466$	0.079
白蛋白测定(g/L)	36.03(32.70,39.46)	36.44(33.84,39.18)	$Z=-1.261$	0.207
D-二聚体定量(mg/L)	1.18(0.58,2.81)	0.58(0.31,2.71)	$Z=-2.325$	0.020
类风湿因子(IU/ml)	101.00(37.20,439.00)	98.00(20.00,362.80)	$Z=-1.242$	0.214
抗 CCP 抗体(U/ml)	785.44(105.38,1411.65)	521.00(61.57,1397.20)	$Z=-1.074$	0.283
血沉(mm/h)	34.00(22.00,50.00)	32.00(16.00,48.00)	$Z=-0.695$	0.487

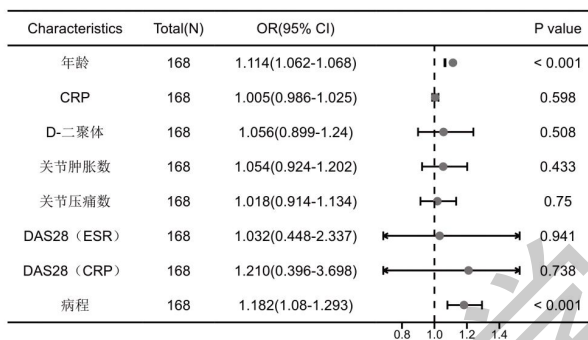


图 1 RA 发生 OP 多因素 Logistic 回归分析

3 讨论

RA 患者发生 OP 的原因众多,可能与受累关节周围的骨侵蚀、糖皮质激素的使用、缺乏运动与肌肉质量下降、遗传、年龄、性别等因素有关^[7,9]。本研究通过组间比较发现 RA 患者发生 OP 的危险因素包括患者高龄,病程较长,DAS28 评分、CRP 水平、D 二聚体水平较高,关节肿胀数、关节压痛数较多。通过多因素 Logistic 回归分析,RA 发生 OP 的危险因素为高龄和病程较长。

传统的 OP 的危险因素包括种族、增龄、女性绝经、脆性骨折家族史、体力活动少、阳光照射不足、吸烟、过量饮酒、钙、维生素 D 缺乏等^[10,11]。本研究也对上述传统危险因素进行了分析,其中患者高龄是发生 OP 的危险因素。本研究还发现了一些与患者疾病相关的指标也是发生 OP 的危险因素,包括病程较长,DAS28 评分较高,CRP 水平、D 二聚体水平较高,关节肿胀数、关节压痛数较多。蔡淑芬等^[12]在一

项研究中对 684 例老年 RA 患者进行分析,发现其中 56%患者合并 OP,结果表明年龄较大、病程长、ESR 水平高、DAS28 评分高是老年 RA 患者发生 OP 的危险因素,这与 RA 患者的疾病活动相关,当患者疾病活动时,会产生多种炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子和白介素-6 等,这些促炎细胞因子可以通过激活破骨细胞骨吸收并抑制远处骨骼中的成骨细胞骨形成来诱导全身性骨质流失,导致 OP^[13,14]。这提示临床医生,对于高疾病活动度的 RA 患者要警惕患者骨健康。

通过多因素 Logistic 回归分析发现,患者高龄和病程长是 RA 发生 OP 的危险因素。随着人口的老齡化,老年 RA 患者的人数也越来越多。Athimni S 等^[15]为评估了 152 例 RA(31.3%OP)患者,结果表明高龄、服药糖皮质激素和 DAS28(CRP)评分高是 OP 的独立危险因素。这可能与以下原因有关,首先,随着老年 RA 患者动量可能会减少,活动可能受到限制,加上接受光照不足,最终导致 OP 的发生率升高^[16];其次,干细胞长期暴露于慢性炎症微环境,并且,衰老的干细胞可能会加剧炎症,导致有害循环;最后,衰老的造血干细胞分泌的集落刺激因子 1 和 RANKL 会刺激单核巨噬细胞分化为骨细胞,导致骨代谢紊乱,最终造成骨质流失^[17]。所以,对于高龄的 RA 患者,临床医生需积极评估患者的骨健康,避免 OP 的发生。

另外,本研究发现,病程长是 RA 继发 OP 的一个危险因素。王青松等^[18]分析了 511 例 RA 住院病

历,结果提示与病程 1 年内组比较,1~3 年组、大于 3 年组共患 OP、贫血、腰椎间盘突出患者显著增多;与 1~3 年组比较,大于 3 年组共患 OP、高血压、脑梗死、贫血、颈椎病的患者显著增多。病程长的 RA 患者容易发展为 OP 的原因主要包括以下几点:第一,病程长的 RA 患者由于长期的炎症反应产生的 TNF 和白介素等炎症因子,作用破骨细胞,导致骨质流失^[16]。第二,病程长的 RA 患者可能需要使用糖皮质激素控制炎症,众所周知,糖皮质激素会增肌破骨细胞的活性,导致骨丢失^[19]。第三,在女性 RA 患者中,病程长的患者随着年龄的增加,体内的雌激素水平下降,加剧了骨丢失^[20]。第四,由于长期的关节疼痛,患者运动减少、肌肉萎缩等,造成患者骨丢失^[17]。这提示临床医生,对于病史较长的 RA 患者,应有评估患者是否继发并发症的意识。

作为一项回顾性病例对照研究,本研究有一定的局限性:首先,该研究纳入的均为住院患者,无门诊患者,所以会存在选择偏倚;其次,本研究为单中心研究,样本量偏少,且对照组为 1:1 匹配,缺乏代表性。

综上所述,高龄,病程较长,DAS28 评分较高,CRP 水平、D 二聚体水平较高,关节肿胀数、关节压痛数较多是 RA 发生 OP 的危险因素,尤其是高龄和病程较长的 RA 患者,需要警惕 OP 发生的风险,尽早筛查。同时应积极控制原发病活动度,降低炎症水平,最大程度改善患者预后。

参考文献:

- [1]Huang J,Fu X,Chen X,et al.Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis [J].Front Immunol,2021,12:686155.
- [2]中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.
- [3]陈建明,雷美红,张兰霞.巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎的疗效[J].中国临床研究,2023,36(11):1678-1682.
- [4]郭梦如,杜星辰,李晖,等.类风湿关节炎达标治疗人群临床特点及风险因素评估预测模型建立与验证[J].中国中西医结合杂志,2024,44(6):684-691.
- [5]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [6]Aletaha D,Bécède M,Smolen JS.Information technology concerning SDAI and CDAI [J].Clin Exp Rheumatol,2016,34 (5 Suppl 101):S45-S48.
- [7]Takanashi S,Kaneko Y,Takeuchi T.CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice [J].Ann Rheum Dis,2020,79(5):671-674.
- [8]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 Rheum,2010,62(9):2569-2581.
- [9]Tong JJ,Xu SQ,Zong HX,et al.Correction to: Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis[J].Clin Rheumatol,2020,39(6):2023.
- [10]Wang J,Shu B,Tang DZ,et al.The prevalence of osteoporosis in China, a community based cohort study of osteoporosis [J].Front Public Health,2023,11:1084005.
- [11]Min CY,Yoo DM,Choi HG.Associations between Physical Activity, Sunshine Duration and Osteoporosis According to Obesity and Other Lifestyle Factors: A Nested Case-Control Study[J].Int J Environ Res Public Health,2021,18(9):4437.
- [12]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.
- [13]Haxaire C,Hakobyan N,Pannellini T,et al.Blood-induced bone loss in murine hemophilic arthropathy is prevented by blocking the iRhom2/ADAM17/TNF- α pathway [J].Blood,2018,132(10):1064-1074.
- [14]Li Y,Lu L,Xie Y,et al.Interleukin-6 Knockout Inhibits Senescence of Bone Mesenchymal Stem Cells in High-Fat Diet-Induced Bone Loss [J].Front Endocrinol (Lausanne),2021,11:622950.
- [15]Athimni S,Bouden S,Tekaya A,et al.AB0611 osteoporosis in rheumatoid arthritis: a necessary evil?[J].Annals of the Rheumatic Diseases,2021,80(Suppl 1):1341.
- [16]Marot M,Valéry A,Esteve E,et al.Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study[J].Oncotarget,2015,6(17):14865-14873.
- [17]Bi J,Zhang C,Lu C,et al.Age-related bone diseases: Role of inflammation[J].J Autoimmun,2024,143:103169.
- [18]王青松,曹云祥,徐宇,等.511 例类风湿关节炎患者的共患病状况及分布差异的回顾性分析[J].中华全科医学,2023,21(11):1884-1887.
- [19]Schilperoort M,Kroon J,Kooijman S,et al.Loss of glucocorticoid rhythm induces an osteoporotic phenotype in female mice [J].Aging Cell,2021,20(10):e13474.
- [20]Møller AMJ,Delaissé JM,Olesen JB,et al.Aging and menopause reprogram osteoclast precursors for aggressive bone resorption[J].Bone Res,2020,8:27.

收稿日期:2024-03-26;修回日期:2024-04-16

编辑/王萌