

类风湿关节炎与骨质疏松症的关系研究

杨群政, 章先锋, 陈英, 卢舒浩, 王守军

(杭州市富阳区中医院, 浙江 杭州 311400)

摘要 目的:探讨类风湿关节炎与骨质疏松症的关系。**方法:**2018 年 9 月至 2019 年 9 月, 招募类风湿关节炎患者 121 例(类风湿关节炎组)、健康体检者 121 例(健康体检组)。采用双能 X 线吸收法测定腰椎(L₂~L₄)骨密度和股骨颈骨密度, 按照《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)》中骨质疏松的诊断标准进行评定。采用免疫化学发光法测定血清骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-C-terminal telopeptide of type I collagen, β-CTX)、I 型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, P I NP)含量。按照《中医基础理论》中 9 种常见体质判定标准判定类风湿关节炎患者的体质类型。**结果:**类风湿关节炎组的腰椎骨密度、股骨颈骨密度均低于健康体检组[(0.67 ± 0.22)g·cm⁻², (1.24 ± 0.30)g·cm⁻², $t = -16.854$, $P = 0.000$; (0.58 ± 0.18)g·cm⁻², (0.95 ± 0.27)g·cm⁻², $t = -12.542$, $P = 0.000$]; 血清 BALP、P I NP 含量均低于健康体检组[(17.22 ± 3.50)μg·L⁻¹, (24.56 ± 4.85)μg·L⁻¹, $t = -13.499$, $P = 0.000$; (45.66 ± 8.52)ng·mL⁻¹, (58.56 ± 10.30)ng·mL⁻¹, $t = -10.616$, $P = 0.000$]; 血清 β-CTX 含量高于健康体检组[(0.78 ± 0.20)ng·mL⁻¹, (0.38 ± 0.12)ng·mL⁻¹, $t = 18.865$, $P = 0.000$]。121 例类风湿关节炎患者中, 体质类型分布排在前 3 位的依次是阳虚质(35 例, 28.93%)、阴虚质(22 例, 18.18%)、气虚质(17 例, 14.05%); 骨密度评定结果, 正常 32 例、骨量减少 40 例、骨质疏松 49 例; 其中 49 例骨质疏松患者的体质类型分布, 排在前 3 位的依次是阳虚质(16 例, 32.65%)、阴虚质(8 例, 16.33%)、血瘀质(7 例, 14.29%)。**结论:**类风湿关节炎可能继发骨质疏松症, 阳虚质、阴虚质的类风湿关节炎患者最容易继发骨质疏松症。

关键词 关节炎; 类风湿; 骨质疏松; 体质学说; 骨密度; 碱性磷酸酶; 胶原 I 型

A clinical study on the relationships between rheumatoid arthritis and osteoporosis

YANG Qunzheng, ZHANG Xianfeng, CHEN Ying, LU Shuhao, WANG Shoujun

Fuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311400, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To explore the relationships between rheumatoid arthritis (RA) and osteoporosis (OP). **Methods:** One hundred and twenty-one RA patients (RA group) and 121 healthy volunteers (healthy group) were recruited from September 2018 to September 2019. The bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae from L₂ to L₄ and femoral neck were detected by using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), and were evaluated according to the diagnostic criteria of osteoporosis which was extracted from *Expert consensus on the diagnosis of osteoporosis in Chinese Population (Third Draft · 2014 Edition)*. The serum contents of bone alkaline phosphatase (BALP), β-C-terminal telopeptide of type I collagen (β-CTX) and N-terminal propeptide of type I procollagen (P I NP) were measured by using chemiluminescence immunoassay (CLIA). The physical constitution (TCM) type of RA patients were determined in accordance with the evaluation standards of 9 common physical constitutions (TCM) which was extracted from *Fundamentals of Chinese Medicine*. **Results:** The BMD of lumbar vertebrae and femoral neck were lower in RA group compared to healthy group (0.67 ± 0.22 vs 1.24 ± 0.30 g/cm²), $t = -16.854$, $P = 0.000$; 0.58 ± 0.18 vs 0.95 ± 0.27 g/cm², $t = -12.542$, $P = 0.000$). The serum contents of BALP and P I NP were lower and the serum content of β-CTX was higher in RA group compared to healthy group (17.22 ± 3.50 vs 24.56 ± 4.85 μg/L, $t = -13.499$, $P = 0.000$; 45.66 ± 8.52 vs 58.56 ± 10.30 ng/mL, $t = -10.616$, $P = 0.000$; 0.78 ± 0.20 vs 0.38 ± 0.12 ng/mL, $t = 18.865$, $P = 0.000$). In 121 RA patients, the top 3 physical constitution (TCM) types included yang-deficiency constitution (35 cases, 28.93%), yin-deficiency constitution (22 cases, 18.18%) and qi-deficiency constitution (17 cases, 14.05%) in turn. The evaluation results of BMD showed that normal bone mass, osteopenia and OP were found in 32, 40 and 49 patients respectively. In the 49 OP patients, the top 3 physical constitution (TCM) types included yang-deficiency constitution (16 cases, 32.65%), yin-deficiency constitution (8 cases, 16.33%) and blood-stasis constitution (7 cases, 14.29%) in turn. **Conclusion:** RA may cause secondary osteoporosis, and the RA patients with yang-deficiency constitution and yin-deficiency constitution are most likely to suffer from secondary osteoporosis.

Keywords arthritis, rheumatoid; osteoporosis; physical constitution theory; bone density; alkaline phosphatase; collagen type I

基金项目: 杭州市富阳区科技计划项目 (2018SK003)

通讯作者: 杨群政 E-mail: yangqunzheng1@163.com

类风湿关节炎是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病,主要临床表现为关节疼痛、肿胀、僵硬、畸形。继发性骨质疏松症临床较为常见,多数类风湿关节炎患者早期影像学检查可发现骨质疏松^[1-2]。类风湿关节炎患者骨质疏松早期常无明显临床症状,但随着病程进展,骨关节会出现进行性破坏,甚至引起骨折,可严重影响患者的生活质量^[3]。因此,早期诊断类风湿关节炎、及时干预骨质疏松进程,对改善患者的疾病预后及提高其生存质量具有重要意义。体质学说以中医理论为指导,通过研究正常人体体质的概念、形成、类型特征及其对疾病发生、发展、演变过程的影响,从而指导疾病的诊断和治疗,是近年来的研究热点^[4-6]。为了探讨类风湿关节炎与骨质疏松症的关系,我们分别测量并比较了类风湿关节炎患者与健康体检者的骨密度及骨代谢指标,同时对类风湿关节炎患者的体质特点进行了观察,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的受试者共 242 例,为 2018 年 9 月至 2019 年 9 月在杭州市富阳区中医院门诊治疗的类风湿关节炎患者及健康体检者。类风湿关节炎患者的病程 3 个月至 12 年,中位数 6 年。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 纳入标准 ①符合类风湿关节炎的诊断标准^[7],或门诊健康体检者;②年龄 18 ~ 80 岁;③同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①既往有骨科手术史者;②合并系统性红斑狼疮、炎症性肌病、严重消化系统疾病、恶性肿瘤、内分泌系统疾病者;③试验开始前 3 个月内曾服用过糖皮质激素以外的降钙素、雌激素等影响骨代谢的药物者;④严重心、肝、肾功能障碍者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.4 退出标准 ①试验开始后未遵守试验方案或不愿继续参加试验者;②试验开始后出现突发事件,不宜继续参加试验者。

2 方法

2.1 分组方法 将符合要求的类风湿关节炎患者设为类风湿关节炎组,健康体检者设为健康体检组。

2.2 骨密度与骨代谢指标测定方法 采用双能 X 线吸收法测定腰椎(L₂ ~ L₄)骨密度和股骨颈骨密度,按照《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)》中骨质疏松的诊断标准^[8]进行评定。采用免疫化学发光法测定血清骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β - C - terminal telopeptide of type I collagen, β - CTX)、血清 I 型前胶原氨基端前肽(N - terminal propeptide of type I procollagen, P I NP)含量。

2.3 体质类型判定方法 按照《中医基础理论》中 9 种常见体质判定标准^[9]进行判定,常见体质包括平和质、阳虚质、气虚质、阴虚质、血瘀质、气郁质、痰湿质、湿热质、特禀质。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS20.0 统计软件对所得数据进行统计分析,2 组受试者性别的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、血清 BALP 含量、血清 β - CTX 含量、血清 P I NP 含量的组间比较均采用 *t* 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 类风湿关节炎组与健康体检组各 121 例,2 组受试者基线资料比较,组间差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 2 组受试者基线资料

组别	样本量/ 例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	
类风湿关节炎组	121	35	86	42.34 ± 7.25
健康体检组	121	41	80	41.14 ± 8.76
检验统计量		$\chi^2 = 0.691$		<i>t</i> = 1.161
<i>P</i> 值		0.406		0.247

3.2 骨密度与骨代谢指标测定结果 类风湿关节炎组的腰椎骨密度、股骨颈骨密度均低于健康体检组。类风湿关节炎组的血清 BALP、PINP 含量均低于健康体检组,血清 β - CTX 含量高于健康体检组。见表 2。

表 2 2 组受试者腰椎骨密度、股骨颈骨密度及血清 BALP、β - CTX、P I NP 含量

组别	样本量/ 例	腰椎骨密度/ ($\bar{x} \pm s$, g · cm ⁻²)	股骨颈骨密度/ ($\bar{x} \pm s$, g · cm ⁻²)	血清 BALP ¹⁾ 含量/ ($\bar{x} \pm s$, μg · L ⁻¹)	血清 β - CTX ²⁾ 含量/ ($\bar{x} \pm s$, ng · mL ⁻¹)	血清 PINP ³⁾ 含量/ ($\bar{x} \pm s$, ng · mL ⁻¹)
类风湿关节炎组	121	0.67 ± 0.22	0.58 ± 0.18	17.22 ± 3.50	0.78 ± 0.20	45.66 ± 8.52
健康体检组	121	1.24 ± 0.30	0.95 ± 0.27	24.56 ± 4.85	0.38 ± 0.12	58.56 ± 10.30
<i>t</i> 值		-16.854	-12.542	-13.499	18.865	-10.616
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

1) 骨碱性磷酸酶;2) I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列;3) I 型前胶原氨基端前肽。

3.3 类风湿关节炎患者体质类型分布情况 121 例类风湿关节炎患者中,体质类型分布排在前 3 位的依次是阳虚质、阴虚质、气虚质(表 3);骨密度正常 32 例、骨量减少 40 例、骨质疏松 49 例,其中 49 例骨质疏松患者的体质类型分布排在前 3 位的依次是阳虚质、阴虚质、血瘀质(表 4)。

表 3 121 例类风湿关节炎患者的体质类型分布情况

体质类型	例数	百分比	体质类型	例数	百分比
阳虚质	35	28.93%	湿热质	9	7.44%
阴虚质	22	18.18%	气郁质	6	4.96%
气虚质	17	14.05%	特禀质	5	4.13%
血瘀质	13	10.74%	平和质	4	3.31%
痰湿质	10	8.26%			

4 讨论

类风湿关节炎是一种由机体免疫功能异常引发的全身性疾病,受累关节多呈对称性发病^[10]。类风湿关节炎累及骨组织时,会引起骨量减少、骨密度下降、骨脆性增加,轻微外力作用下即可发生骨折,具有较高的致残率^[11]。骨密度检查是目前临床诊断骨质疏松症的常用方法,但骨密度检查对早期骨量丢失的敏感性及其特异性不高,因此单纯应用骨密度检查难以全面、动态地反映整体骨代谢情况^[12-13]。机体骨代谢过程包括骨形成和骨吸收,两者维持动态平衡,骨组织才能具备正常的形态和功能;而测定血清中骨代谢的相关生化指标,可以反映机体骨量丢失情况^[14-15]。BALP 主要由成骨细胞合成,是反映骨形成的特异性指标; β -CTX 是骨吸收标志物,可反映破骨细胞活性;PINP 是骨形成标志物,可反映成骨细胞活性和骨形成速率^[16-18]。

本研究发现,类风湿关节炎组的骨密度及血清 BALP 和 PINP 含量均低于健康体检组,而 β -CTX 含量高于健康体检组,说明类风湿关节炎患者的骨形成减少、骨吸收增强,因此较健康人更易出现骨质疏

松。有研究发现,类风湿关节炎患者的 T 细胞浸润和激活可使破骨细胞过度活化,打破骨吸收和骨形成之间的平衡,从而引起机体外周血中骨代谢指标水平发生改变^[19-20]。

类风湿关节炎属于中医学“痹证”范畴,又称“顽痹”“历节”等,因正气虚弱、复感外邪,致使气血痹阻不通、筋脉关节失于濡养^[21]。体质学说对疾病的诊断和治疗具有重要指导价值,是近年来的研究热点。体质是个体在遗传和后天获得基础上表现出来的在结构形态、生理功能等诸多方面相对稳定的综合特质,一定程度上反映了机体正气的盛衰状况,决定着发病后临床证候类型的倾向性^[22]。体质因素不仅决定着个体对某些病邪的易感性,也决定着发病与否及发病情况^[23-24]。对类风湿关节炎患者的体质特点进行研究,并在此基础上对不同骨密度患者的体质类型进行分析,可以明确容易发生骨质疏松的体质类型,对降低继发性骨质疏松症的发生率有重要意义。

本研究发现,类风湿关节炎患者的体质类型以阳虚质、阴虚质、气虚质为主;这与类风湿关节炎正虚不能驱邪外出的病机一致^[25]。本研究还发现,类风湿关节炎患者中出现骨质疏松的体质类型以阳虚质、阴虚质、血瘀质为主。中医学理论认为,肾精不足,精不充髓,髓失所养,骨软不坚,从而出现骨质疏松。肝肾同源,若肝阴血不足,可引起肾精不足,从而出现骨质疏松。脾与肾有后天与先天的关系,脾虚则水谷精微化生不足,可致肌肉骨髓失养,四肢不用;脾虚又会引起肾精不足,筋骨失养,导致骨痿不用^[26-27]。若瘀血阻滞、脉络不通,则水谷精微得不到散布,骨髓也因此不足,致使骨骼失养,从而引起骨质疏松。

本研究结果显示,类风湿关节炎可能继发骨质疏松症,阳虚质、阴虚质的类风湿关节炎患者最容易继

表 4 121 例不同骨密度类风湿关节炎患者的体质类型分布情况

骨密度	平和质		阳虚质		气虚质		阴虚质		血瘀质	
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比
正常	1	3.13%	9	28.13%	6	18.75%	6	18.75%	3	9.38%
骨量减少	1	2.50%	10	25.00%	7	17.50%	8	20.00%	3	7.50%
骨质疏松	2	4.08%	16	32.65%	4	8.16%	8	16.33%	7	14.29%
骨密度	气郁质		痰湿质		湿热质		特禀质		合计	
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比
正常	2	6.25%	2	6.25%	2	6.25%	1	3.13%	32	100%
骨量减少	2	5.00%	3	7.50%	3	7.50%	3	7.50%	40	100%
骨质疏松	2	4.08%	5	10.20%	4	8.16%	1	2.04%	49	100%

发骨质疏松症。

参考文献

- [1] 王涛,李志军. 类风湿关节炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(2): 170 - 171.
- [2] 高保红,路艳,赵艳菊,等. 个性化功能锻炼在类风湿关节炎护理中的应用[J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 77 - 79.
- [3] 钱鑫,赵智明,张蓓蓓,等. 青藤碱对类风湿关节炎患者炎性细胞因子及免疫系统的影响[J]. 中药材, 2018, 41(5): 1226 - 1228.
- [4] 陈洁瑜,韩双双,颜文凯,等. 广东地区亚健康状态与中医体质的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1340 - 1344.
- [5] 李建国,谢兴文,黄晋,等. 基于中医体质学说探讨中医药防治骨质疏松症的作用及现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(11): 1623 - 1626.
- [6] 方琴琴,黄冰,蔡晓雯,等. 不同体质人群穴位特异性分析与辨体调质的临床应用概述[J]. 河北中医, 2019, 41(9): 1431 - 1436.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265 - 270.
- [8] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松症诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007 - 1010.
- [9] 郑洪新. 中医基础理论[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社, 2016: 210 - 224.
- [10] 王昱,邓雪蓉,耿研,等. 女性类风湿关节炎患者前臂骨密度测定在诊断骨质疏松中的应用价值及影响因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 52 - 58.
- [11] 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.
- [12] KINDLER J M, KELLY A, KHOURY P R, et al. Bone mass and density in youth with type 2 diabetes, obesity, and healthy weight[J]. Diabetes Care, 2020, 43(10): 2544 - 2552.
- [13] 赫军,李冬冬,禹建春,等. 综合疗法治疗老年原发性骨质疏松症[J]. 中医正骨, 2017, 29(12): 56 - 58.
- [14] 欧阳辉,何雪常,沈龙彬,等. 运动对类风湿关节炎伴骨质疏松患者的骨密度及骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 174 - 180.
- [15] YANG S, LIU H, LIU Y, et al. Effect of adiponectin secreted from adipose - derived stem cells on bone - fat balance and bone defect healing[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(11): 2055 - 2066.
- [16] 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.
- [17] 徐子涵,郭郡浩,杨路昕,等. 427 例类风湿关节炎患者骨质疏松阳性率分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1573 - 1576.
- [18] 朱伟,董博,袁普卫,等. 抗疏强骨合剂对原发性骨质疏松患者血清中 I 型前胶原氨基端延长肽、 β 胶原降解产物的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 82 - 84.
- [19] 曾婷婷,田永建,谭立明,等. 类风湿关节炎骨质疏松危险因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1): 74 - 78.
- [20] 张玉艳,赵军. RA 患者肌骨超声半定量分级与疾病活动度及骨代谢平衡的相关性[J]. 临床研究, 2020, 28(3): 96 - 97.
- [21] 徐月辰,徐胜前,何秋时,等. 体质指数和体脂百分比与类风湿关节炎继发骨质疏松的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1165 - 1170.
- [22] 龚雪,汪元. 类风湿关节炎中医病因病机研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(6): 62 - 65.
- [23] 罗辉,李英帅,李竹青,等. 阳虚质与疾病的相关性——基于 214 项临床研究的文献计量分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 716 - 720.
- [24] 张树生. 对中医体质本源的认识与探索[J]. 中医杂志, 2019, 60(10): 815 - 818.
- [25] 王钢,魏勇. 中药防治类风湿关节炎骨破坏的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 963 - 968.
- [26] 韦尼,陈自佳,李苏茜,等. 类风湿关节炎的整体与局部辨证[J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 262 - 264.
- [27] 胡建国,万巧巧. 中医治疗内因性类风湿关节炎进展[J]. 中医学报, 2019, 34(12): 2558 - 2562.

(收稿日期:2020 - 10 - 10 本文编辑:郭毅曼)