

血友病性关节炎与骨质疏松症的关系研究

王彭禾¹, 汪小健¹, 吴丛姿¹, 施振宇¹, 金红婷¹, 王萍儿¹, 童培建²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 目的:探讨血友病性关节炎与骨质疏松症的关系。方法:回顾性分析 2019 年 12 月至 2020 年 12 月收治的 40 例男性血友病性关节炎患者(血友病性关节炎组)和 60 例门诊健康体检男性(健康体检组)的病例资料。比较 2 组受试者的血清骨代谢指标及血液生化指标,前者包括 25-羟基维生素 D、甲状旁腺激素、总 I 型胶原氨基端前肽(total N-terminal propeptide of type I collagen, TP I NP)、骨钙素、降钙素、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX),后者包括钙、磷、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、超敏 C 反应蛋白(supersensitive C-reaction protein, SCRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR);比较 2 组受试者的左侧股骨颈和腰椎(L₁~L₄)骨密度 T 值。根据血友病的病情程度将 40 例血友病性关节炎患者分为轻度、中度、重度 3 组,比较 3 组患者的左侧股骨颈和腰椎(L₁~L₄)骨密度 T 值。结果:①血清骨代谢指标。血友病性关节炎组的血清 TP I NP、骨钙素、 β -CTX 含量均高于健康体检组[(76.8±31.1)ng·mL⁻¹, (56.9±16.4)ng·mL⁻¹, $t = -3.391, P = 0.001$; (19.8±6.1)ng·mL⁻¹, (16.0±4.5)ng·mL⁻¹, $t = -3.944, P = 0.001$; (780.6±336.1)pg·mL⁻¹, (528.9±174.4)pg·mL⁻¹, $t = -4.489, P = 0.001$]。2 组受试者血清 25-羟基维生素 D、甲状旁腺激素、降钙素含量比较,组间差异均无统计学意义[(20.7±10.3)ng·mL⁻¹, (19.2±8.4)ng·mL⁻¹, $t = 0.814, P = 0.418$; (39.1±18.0)pg·mL⁻¹, (40.2±12.3)pg·mL⁻¹, $t = -1.175, P = 0.240$; (2.5±2.8)pg·mL⁻¹, (2.9±2.4)pg·mL⁻¹, $t = -1.468, P = 0.142$]。②血液生化指标。血友病性关节炎组的血清钙含量低于健康体检组[(2.28±0.12)mmol·L⁻¹, (2.33±0.11)mmol·L⁻¹, $t = -2.089, P = 0.039$],血清 SCRP 含量高于健康体检组[(7.99±12.85)mg·L⁻¹, (3.42±4.51)mg·L⁻¹, $t = -2.232, P = 0.026$]。2 组受试者血清磷含量、血清 ALP 含量、ESR 比较,组间差异均无统计学意义[(1.21±0.19)mmol·L⁻¹, (1.23±0.22)mmol·L⁻¹, $t = -0.631, P = 0.529$; (74.78±12.52)单位·L⁻¹, (76.40±16.30)单位·L⁻¹, $t = -0.493, P = 0.622$; (5.13±6.77)mm·h⁻¹, (5.47±13.87)mm·h⁻¹, $t = -1.660, P = 0.097$]。③骨密度 T 值。血友病性关节炎组的股骨颈骨密度 T 值低于健康体检组(-1.18±1.17, 0.48±1.21, $t = -5.814, P = 0.001$),2 组受试者腰椎骨密度 T 值比较,差异无统计学意义(0.04±1.25, 0.17±0.93, $t = -1.577, P = 0.115$)。40 例血友病性关节炎患者按照血友病的病情程度分为 3 组,其中轻度组 10 例、中度组 16 例、重度组 14 例。3 组患者股骨颈骨密度 T 值比较,差异无统计学意义(-1.09±1.22, -0.87±1.31, -1.78±0.85, $F = 2.424, P = 0.103$)。3 组患者腰椎骨密度 T 值总体比较,差异有统计学意义(0.01±1.23, 0.41±1.44, -0.73±0.81, $F = 3.277, P = 0.049$);进一步两两比较发现,中度组的腰椎骨密度 T 值大于重度组($P = 0.015$),轻度组的腰椎骨密度 T 值与中度组和重度组比较差异无统计学意义($P = 0.700, P = 0.138$)。结论:血友病性关节炎可能继发骨质疏松症,但血友病病情程度与骨质疏松程度无明确关系。

关键词 关节炎;血友病 A;血友病 B;骨密度;骨质疏松

The relationship between hemophilic arthritis and osteoporosis: a clinical study

WANG Penghe¹, WANG Xiaojian¹, WU Congzi¹, SHI Zhenyu¹, JIN Hongting¹, WANG Pinger¹, TONG Peijian²

1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the relationship between hemophilic arthritis (HA) and osteoporosis (OP). **Methods:** The medical records of 40 HA male patients (HA group) and 60 healthy male volunteers (healthy group) recruited from December 2019 to December 2020 were analyzed retrospectively. The serum markers of bone metabolism including 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D), parathyroid hormone (PTH), total N-terminal propeptide of type I collagen (TP I NP), osteocalcin (OCN), calcitonin, β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) and the blood biochemical indexes including calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), supersensitive

基金项目:国家自然科学基金项目(81873324)

通讯作者:童培建 E-mail:tongpeijian@163.com

C-反应蛋白(SCRIP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) were compared between the 2 groups. The T values of bone mineral density(BMD) of left femoral neck(FN) and lumbar vertebra(LV) from L₁ to L₄ were compared between the 2 groups. According to the degree of HA, the 40 patients were divided into mild group(10 cases), moderate group(16 cases) and severe group(14 cases), and the T values of BMD of left FN and LV from L₁ to L₄ were compared between the 2 groups. **Results:** ①The serum levels of TP I NP, OCN and β -CTX were higher in HA group compared to healthy group(76.8 ± 31.1 vs 56.9 ± 16.4 ng/mL, $t = -3.391, P = 0.001$; 19.8 ± 6.1 vs 16.0 ± 4.5 ng/mL, $t = -3.944, P = 0.001$; 780.6 ± 336.1 vs 528.9 ± 174.4 pg/mL, $t = -4.489, P = 0.001$). There was no statistical difference in the serum levels of 25(OH)D, PTH and calcitonin between the 2 groups(20.7 ± 10.3 vs 19.2 ± 8.4 ng/mL, $t = 0.814, P = 0.418$; 39.1 ± 18.0 vs 40.2 ± 12.3 pg/mL, $t = -1.175, P = 0.240$; 2.5 ± 2.8 vs 2.9 ± 2.4 pg/mL, $t = -1.468, P = 0.142$). ②The serum level of Ca was lower and the serum level of SCRIP was higher in HA group compared to healthy group(2.28 ± 0.12 vs 2.33 ± 0.11 mmol/L, $t = -2.089, P = 0.039$; 7.99 ± 12.85 vs 3.42 ± 4.51 mg/L, $t = -2.232, P = 0.026$). There was no statistical difference in the ESR and the serum levels of P and ALP between the 2 groups(5.13 ± 6.77 vs 5.47 ± 13.87 mm/h, $t = -1.660, P = 0.097$; 1.21 ± 0.19 vs 1.23 ± 0.22 mmol/L, $t = -0.631, P = 0.529$; 74.78 ± 12.52 vs 76.40 ± 16.30 unit/L, $t = -0.493, P = 0.622$). ③The T value of BMD of FN was smaller in HA group compared to healthy group(-1.18 ± 1.17 vs 0.48 ± 1.21, $t = -5.814, P = 0.001$). There was no statistical difference in the T value of BMD of LV from L₁ to L₄ between the 2 groups(0.04 ± 1.25 vs 0.17 ± 0.93, $t = -1.577, P = 0.115$). There was no statistical difference in the T value of BMD of FN among mild group, moderate group and severe group(-1.09 ± 1.22, -0.87 ± 1.31, -1.78 ± 0.85, $F = 2.424, P = 0.103$). There was statistical difference in the T value of BMD of LV from L₁ to L₄ among mild group, moderate group and severe group in general(0.01 ± 1.23, 0.41 ± 1.44, -0.73 ± 0.81, $F = 3.277, P = 0.049$). Further pairwise comparison showed that the T value of BMD of LV from L₁ to L₄ was larger in mild group compared to severe group, and there was no statistical difference between mild group and moderate group as well as between mild group and severe group($P = 0.700, P = 0.138$).

Conclusion: HA may cause secondary OP, but there is no clear relationship between the degree of HA and the degree of OP.

Keywords arthritis; hemophilia A; hemophilia B; bone density; osteoporosis

血友病是一种 X 染色体隐性遗传性出血性疾病, 主要分为血友病 A(凝血因子 VIII 缺乏)和血友病 B(凝血因子 IX 缺乏), 多由女性携带者遗传给其男性后代^[1]。文献报道^[2], 在男性人群中, 血友病 A 的发病率约为 1/5000、血友病 B 的发病率约为 1/25 000。血友病以反复关节、肌肉、皮肤等出血为特点, 严重时因内脏出血而危及生命。血友病性关节炎表现为反复关节、肌肉出血引起的滑膜炎、关节软骨及软骨下骨破坏, 主要累及髋、膝、踝及肘关节。骨质疏松症多见于中老年女性, 是一种以骨量减少、骨脆性增加及易于发生骨折为特征的全身性骨骼疾病, 其原因是成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的平衡被破坏。文献报道^[3], 血友病性关节炎患者中, 约 43% 表现为骨量减少、约 27% 表现为骨质疏松。引起血友病性关节炎患者骨量减少和骨质疏松的原因较多, 主要包括反复出血、活动量减少、维生素 D 缺乏、应用凝血因子 VIII 和 IX 抑制物、低体重、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)或人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染及应用抗病毒药物等^[4-5]。目前有关血友病性关节炎与骨质疏松症关系的研究较为少见。为了探讨血友病性关节

炎与骨质疏松症的关系, 我们回顾性分析了血友病性关节炎患者与健康体检者的骨代谢及血液生化指标和骨密度, 并对不同病情程度血友病性关节炎患者的骨质疏松情况进行了观察, 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 100 例, 为 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在浙江省中医院门诊治疗的血友病性关节炎患者及健康体检者。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男性血友病性关节炎患者或门诊健康体检男性; ②年龄 18 ~ 50 岁; ③均进行过骨代谢及血液生化指标和骨密度检查; ④病例资料完整。

1.3 排除标准 ①有激素类药物、抗骨质疏松药物长期应用史者; ②合并恶性肿瘤、糖尿病、风湿性关节炎、类风湿关节炎、甲状腺疾病者; ③合并多器官功能障碍者; ④测试骨密度部位有内固定手术史者。

2 方法

2.1 分组方法 将符合要求的血友病性关节炎患者纳入血友病性关节炎组, 健康体检者纳入健康体检组。根据血友病的病情程度将血友病性关节炎患者进一步分为轻度、中度、重度 3 组。

2.2 血清骨代谢指标、血液生化指标和骨密度测定

方法 采用电化学发光法测定血清骨代谢指标及血液生化指标,前者包括 25-羟基维生素 D、甲状旁腺激素、总 I 型胶原氨基端前肽 (total N-terminal propeptide of type I collagen, TP I NP)、骨钙素、降钙素、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX),后者包括钙、磷、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、超敏 C 反应蛋白 (supersensitive C-reaction protein, SCRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)。采用双能 X 线吸收法测定左侧股骨颈和腰椎 ($L_1 \sim L_4$) 骨密度,按照国际临床骨密度学会推荐的骨密度标准^[6]评定骨质疏松情况。

2.3 血友病病情程度判定方法 根据凝血因子 VIII 或 IX 的活性水平判定血友病的病情程度^[1]。轻度,凝血因子活性水平为 6%~40%;中度,凝血因子活性水平为 1%~5%;重度,凝血因子活性水平 <1%。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS25.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组受试者年龄、身高、体质指数、血清 25-羟基维生素 D、血清甲状旁腺激素、血清 TP I NP、血清骨钙素、血清降钙素、血清 β -CTX、血清钙、血清磷、血清 ALP、血清 SCRP、ESR、股骨颈骨密度 T 值、腰椎骨密度 T 值的组间比较均采用 *t* 检验。3 组血友病性关节炎患者年龄、股骨颈骨密

度 T 值、腰椎骨密度 T 值的组间总体比较均采用单因素方差分析,股骨颈骨密度 T 值、腰椎骨密度 T 值的组间两两比较均采用 Bonferroni 法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 血友病性关节炎组 40 例,健康体检组 60 例;2 组受试者基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。40 例血友病性关节炎患者中轻度组 10 例、中度组 16 例、重度组 14 例;3 组患者年龄比较,差异无统计学意义 [(28.4 ± 3.3) 岁, (30.1 ± 4.1) 岁, (32.3 ± 6.5) 岁; $F = 1.791, P = 0.181$],有可比性。

3.2 血清骨代谢指标 血友病性关节炎组的血清 TP I NP、骨钙素、 β -CTX 含量均高于健康体检组。2 组受试者血清 25-羟基维生素 D、甲状旁腺激素、降钙素含量比较,组间差异均无统计学意义。见表 2。

3.3 血液生化指标 血友病性关节炎组的血清钙含量低于健康体检组,血清 SCRP 含量高于健康体检组。2 组受试者血清磷含量、血清 ALP 含量、ESR 比较,组间差异均无统计学意义。见表 3。

3.4 骨密度 T 值 血友病性关节炎组的股骨颈骨密度 T 值低于健康体检组,2 组受试者腰椎骨密度 T 值比较,差异无统计学意义(表 4)。

表 1 2 组受试者的基线资料

组别	样本量/例	年龄/($\bar{x} \pm s$, 岁)	身高/($\bar{x} \pm s$, cm)	体质指数/($\bar{x} \pm s$, kg · m ⁻²)
血友病性关节炎组	40	30.4 ± 4.9	174.0 ± 9.2	23.4 ± 2.8
健康体检组	60	30.7 ± 6.5	172.2 ± 6.0	24.1 ± 2.2
<i>t</i> 值		1.702	0.567	1.403
<i>P</i> 值		0.092	0.572	0.164

表 2 2 组受试者的血清骨代谢指标

组别	样本量/例	血清 25-羟基维生素 D/ ($\bar{x} \pm s$, ng · mL ⁻¹)	血清甲状旁腺激素/ ($\bar{x} \pm s$, pg · mL ⁻¹)	血清 TP I NP ¹⁾ / ($\bar{x} \pm s$, ng · mL ⁻¹)
血友病性关节炎组	40	20.7 ± 10.3	39.1 ± 18.0	76.8 ± 31.1
健康体检组	60	19.2 ± 8.4	40.2 ± 12.3	56.9 ± 16.4
<i>t</i> 值		0.814	-1.175	-3.391
<i>P</i> 值		0.418	0.240	0.001

组别	血清骨钙素/ ($\bar{x} \pm s$, ng · mL ⁻¹)	血清降钙素/ ($\bar{x} \pm s$, pg · mL ⁻¹)	血清 β -CTX ²⁾ / ($\bar{x} \pm s$, pg · mL ⁻¹)
血友病性关节炎组	19.8 ± 6.1	2.5 ± 2.8	780.6 ± 336.1
健康体检组	16.0 ± 4.5	2.9 ± 2.4	528.9 ± 174.4
<i>t</i> 值	-3.944	-1.468	-4.489
<i>P</i> 值	0.001	0.142	0.001

1) 总 I 型胶原氨基端前肽; 2) I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列。

表 3 2 组受试者的血液生化指标

组别	样本量/ 例	血清钙/ ($\bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血清磷/ ($\bar{x} \pm s, \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血清 ALP ¹⁾ / ($\bar{x} \pm s, \text{单位} \cdot \text{L}^{-1}$)	血清 SCRP ²⁾ / ($\bar{x} \pm s, \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	ESR ³⁾ / ($\bar{x} \pm s, \text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$)
血友病性关节炎组	40	2.28 ± 0.12	1.21 ± 0.19	74.78 ± 12.52	7.99 ± 12.85	5.13 ± 6.77
健康体检组	60	2.33 ± 0.11	1.23 ± 0.22	76.40 ± 16.30	3.42 ± 4.51	5.47 ± 13.87
<i>t</i> 值		-2.089	-0.631	-0.493	-2.232	-1.660
<i>P</i> 值		0.039	0.529	0.622	0.026	0.097

1) 碱性磷酸酶; 2) 超敏 C 反应蛋白; 3) 红细胞沉降率。

表 4 2 组受试者的骨密度 T 值

组别	样本量/ 例	骨密度 T 值	
		股骨颈	腰椎
血友病性关节炎组	40	-1.18 ± 1.17	0.04 ± 1.25
健康体检组	60	0.48 ± 1.21	0.17 ± 0.93
<i>t</i> 值		-5.814	-1.577
<i>P</i> 值		0.001	0.115

3 组血友病性关节炎患者股骨颈骨密度 T 值比较, 差异无统计学意义 ($F = 2.424, P = 0.103$)。3 组血友病性关节炎患者腰椎骨密度 T 值总体比较, 差异有统计学意义 ($F = 3.277, P = 0.049$); 进一步两两比较发现, 中度组的腰椎骨密度 T 值大于重度组 ($P = 0.015$), 轻度组的腰椎骨密度 T 值与中度组和重度组比较差异无统计学意义 ($P = 0.700, P = 0.138$)。见表 5。

表 5 3 组血友病性关节炎患者的骨密度 T 值

血友病病情 程度	样本量/ 例	骨密度 T 值	
		股骨颈	腰椎
轻度	10	-1.09 ± 1.22	0.01 ± 1.23
中度	16	-0.87 ± 1.31	0.41 ± 1.44
重度	14	-1.78 ± 0.85	-0.73 ± 0.81

4 讨论

人体破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨形成之间保持动态平衡, 维持着人体正常的骨代谢过程。当破骨细胞的骨吸收相对增强或成骨细胞的骨形成相对减弱, 即骨吸收大于骨形成时, 可逐渐出现骨量丢失, 最终形成骨质疏松。Gallacher 等^[7]于 1994 年首次报道了血友病患者的腰椎和髌关节骨密度降低情况。此后, 有关血友病患者脊柱和股骨骨密度降低的报道逐渐增多^[8-9]。Caviglia 等^[3]研究发现, 约 70% 的血友病性关节炎患者会出现骨密度下降。Dagli 等^[10]研究发现, 重度血友病患者出现股骨颈及脊柱骨密度降低的概率显著高于健康同龄人群。本研究中, 血友病性关节炎患者的左股骨颈骨密度低于健康同龄男性, 这与既往文献报道的结论一致。

血友病性关节炎患者出现骨质疏松的原因较多,

常见的有运动量减少、维生素 D 缺乏、HCV 或 HIV 感染等^[11]。Lee 等^[12]研究发现, 血友病患者的骨小梁及骨皮质微结构的异常改变可导致其骨骼的生物力学强度下降。Pagel 等^[13-14]研究发现, 成骨细胞内的凝血酶受体与凝血酶结合后会刺激成骨细胞增殖, 由此认为, 血友病患者可因凝血因子 VIII 或 IX 缺乏而致成骨细胞减少, 从而导致骨密度降低。Tardy - Poncet 等^[15-16]研究发现, 凝血因子 VIII 与血管性血友病因子的复合物可与骨保护素相结合, 减弱或抑制破骨细胞分化; 因此, 凝血因子 VIII 缺乏可增加破骨细胞合成, 促进骨吸收。Recht 等^[17]研究发现, 凝血因子 VIII 基因敲除小鼠与健康小鼠的骨代谢标志物差异无统计学意义, 但前者的骨小梁数目减少, 且破骨细胞的周长增加。Alioglu 等^[18]研究发现, 严重血友病性关节炎患儿的成骨细胞活性降低、骨吸收增加。破骨细胞活性增强和成骨细胞活性减弱是血友病患者骨密度降低的重要因素, 但其中以何为主, 目前仍无定论^[19]。

骨代谢指标主要包括骨形成和骨吸收指标, 两者分别反映成骨细胞活性和破骨细胞活性。当骨质开始流失时, 可反映单位体积内骨矿物质含量的骨密度一般不会出现明显变化, 但骨代谢指标却可出现异常改变。因此, 临床可通过检测患者的骨代谢指标了解其短期内骨质情况, 从而制定干预方案。骨钙素又称骨谷氨酰基蛋白, 约占骨组织中非胶原蛋白的 20%, 主要在血清 25 - 羟基维生素 D 的刺激下由成骨细胞合成, 约 50% 沉着于骨基质。骨钙素的主要生理功能是维持骨的正常矿化速率, 抑制软骨的矿化速率^[20]。肿瘤坏死因子 - α 、白细胞介素 - 6 等炎性细胞因子可通过影响骨钙素的合成, 从而促进骨吸收^[21]。本研究中, 血友病性关节炎患者的血清骨钙素含量高于健康体检组, 表明前者的骨吸收明显增加。TP I NP 是反映 I 型胶原合成和分解情况的敏感指标^[22-23]。本研究中, 血友病性关节炎患者的血清 TP I NP 含量高于健康体检组, 表明前者的 I 型胶原分解加速, 骨

代谢旺盛。 β -CTX 是反映骨吸收情况的敏感标志物,当破骨细胞活性增强时,血清 β -CTX 含量也随之升高^[24]。本研究中,血友病性关节炎患者的血清 β -CTX 含量高于健康体检组,表明前者的骨吸收增强。此外,本研究中,血友病性关节炎患者的血清钙含量低于健康体检组,但 2 组的血清钙含量均在正常值范围内,表明血清钙含量可能对血友病性关节炎患者的骨密度无显著影响。炎性细胞浸润是血友病性关节炎患者的常见病理表现,也是血清 SCRP 升高的主要原因。

血友病性关节炎患者的骨密度降低后,其骨折风险相应增高,预后较差。我们建议对血友病性关节炎患者采取以下干预措施:①早期进行骨代谢指标及骨密度检测,对骨密度降低者坚持进行随访;②适度进行体育运动,维持受累关节的活动功能;③日常饮食注意摄入足够的钙及维生素 D;④合理应用抗骨吸收药物,降低骨折风险;⑤早期采用凝血因子替代疗法,减缓骨质流失;⑥适度进行短期阻力训练与磁疗^[25],改善患者的关节功能与骨质疏松情况。

本研究结果提示,血友病性关节炎可能继发骨质疏松症,但血友病病情程度与骨质疏松程度无明确关系。本研究因病例资料有限,选取的研究对象较单一,容易出现选择偏倚,且未能评估引起血友病性关节炎患者骨密度降低的其他危险因素。未来需进行高质量临床研究进一步探讨血友病性关节炎与骨质疏松症的关系。

参考文献

[1] PETERS R, HARRIS T. Advances and innovations in haemophilia treatment [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(7): 493-508.

[2] IORIO A, STONEBRAKER J S, CHAMBOST H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(8): 540-546.

[3] CAVIGLIA H, LANDRO M E, GALATRO G, et al. Epidemiology of fractures in patients with haemophilia [J]. *Injury*, 2015, 46(10): 1885-1890.

[4] GHOSH K, SHETTY S. Bone health in persons with haemophilia: a review [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 89(2): 95-102.

[5] EKINCI O, DEMIRCI OGLU S, DOGAN A, et al. Decreased bone mineral density and associated factors in severe haemo-

philia A patients: A case-control study [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(5): e315-e321.

[6] LEWIECKI E M, BINKLEY N, MORGAN S L, et al. Best practices for dual-energy X-ray absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry guidance [J]. *J Clin Densitom*, 2016, 19(2): 127-140.

[7] GALLACHER S J, DEIGHAN C, WALLACE A M, et al. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study [J]. *Q J Med*, 1994, 87(3): 181-186.

[8] KATSAROU O, TERPOS E, CHATZISMALIS P, et al. Increased bone resorption is implicated in the pathogenesis of bone loss in hemophiliacs: correlations with hemophilic arthropathy and HIV infection [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(1): 67-74.

[9] SAHIN S, SADRI S, BASLAR Z, et al. Osteoporosis in patients with hemophilia: single-center results from a middle-income country [J/OL]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25[2021-07-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31282181/>.

[10] DAGLI M, KUTLUCAN A, ABUSOGLU S, et al. Evaluation of bone mineral density (BMD) and indicators of bone turnover in patients with hemophilia [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(2): 206-210.

[11] LINARI S, MONTORZI G, BARTOLOZZI D, et al. Hypovitaminosis D and osteopenia/osteoporosis in a haemophilia population: a study in HCV/HIV or HCV infected patients [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1): 126-133.

[12] LEE A, BOYD S K, KLINE G, et al. Premature changes in trabecular and cortical microarchitecture result in decreased bone strength in hemophilia [J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2160-2163.

[13] PAGEL C N, SONG S J, LOH L H, et al. Thrombin-stimulated growth factor and cytokine expression in osteoblasts is mediated by protease-activated receptor-1 and prostanooids [J]. *Bone*, 2009, 44(5): 813-821.

[14] STRANDE J L, PHILLIPS S A. Thrombin increases inflammatory cytokine and angiogenic growth factor secretion in human adipose cells in vitro [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2009, 6: 4.

[15] TARDY-PONCET B, PLAY B, MONTMARTIN A, et al. PHILEOS (haemophilic and osteoporosis) study: protocol of a multicentre prospective case-control study [J/OL]. *BMJ Open*, 2021, 11(1) [2021-07-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441362/>. (下转第 53 页)

- 2021, 27(10):161-164.
- [3] 黄锦芳, 郭团年, 赖选魁. 腰椎间盘突出症分型治疗研究[J]. 中国骨伤, 1998, 11(3):45-47.
- [4] 陈虹. 腰椎间盘突出症的分型治疗研究[J]. 河北医学, 2001, 7(10):880-883.
- [5] 洪炳杰, 王道明, 张沈, 等. 腰椎间盘突出症中医证素分布与组合规律文献研究[J]. 中医临床杂志, 2020, 32(11):2109-2113.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994:202.
- [7] 王恩甲, 张华. 基于影像学角度探究腰椎间盘突出症的中医证型与西医病理相关性[J]. 西部中医药, 2017, 30(2):131-133.
- [8] 孙亚慧, 陶弘武. 腰椎间盘突出症 MRI 表现与中医证型相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6):212-215.
- [9] 仇湘中, 蒋盛昶, 张信成, 等. 腰椎间盘突出症中医证型与血清 TNF- α 水平相关性研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(6):39-41.
- [10] PFIRRMANN C W, METZDORF A, ZANETTI M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2001, 26(17):1873-1878.
- [11] 刘建勋, 陈进成, 郭浩, 等. 气血交互于脉的理论基础与实践[J]. 中医杂志, 2020, 61(2):98-102.
- [12] 胡君, 刘耕心, 李志超, 等. 腰椎间盘突出症中医分型与磁共振 Pfirrmann 分级相关性研究[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(12):73-75.
- [13] 彭斯伟, 宋敏, 范凯, 等. 腰椎间盘突出症的分期分级中医防治策略[J]. 中医正骨, 2020, 32(10):64-66.
- [14] 黄俊伟, 刘金涛, 史延昊, 等. 《黄帝内经》论“暑”及“暑证”论治刍议[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(5):392-398.
- [15] 梁虹, 李海婷, 罗漫丽. 腰椎间盘突出症中医分型辨析与辨证施护研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(16):2551-2554.
- [16] 胡君, 查云飞. 腰椎间盘突出症中医辨证分型与 MRI Pfirrmann 标准分级对照研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(4):91-94.
- [17] 郝雅楠. 《黄帝内经》及明清时代肾系理论文献研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [18] 吴晓飞. 肝肾亏虚型腰椎间盘突出症的影像学、生化指标的中医证候要素研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2020.
- [19] 李德魁, 许筱颖, 李鹏洋, 等. 腰椎间盘突出症(肝肾亏虚型)证候积分与 Pfirrmann 分级的相关性研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(8):2044-2047.
- [20] 张花. 腰椎间盘突出症(肝肾亏虚型)症状体征与影像学表现的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.

(收稿日期:2021-10-11 本文编辑:李晓乐)

(上接第 35 页)

- [16] ANAGNOSTIS P, VAKALOPOULOU S, CHRISTOULAS D, et al. The role of sclerostin/dickkopf-1 and receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin signaling pathways in the development of osteoporosis in patients with haemophilia A and B: A cross-sectional study[J]. Haemophilia, 2018, 24(2):316-322.
- [17] RECHT M, LIEL M S, TURNER R T, et al. The bone disease associated with factor VIII deficiency in mice is secondary to increased bone resorption [J]. Haemophilia, 2013, 19(6):908-912.
- [18] ALIOGLU B, SELVER B, OZSOY H, et al. Evaluation of bone mineral density in Turkish children with severe haemophilia A: Ankara hospital experience [J]. Haemophilia, 2012, 18(1):69-74.
- [19] IORIO A, FABBRICIANI G, MARCUCCI M, et al. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis[J]. Thromb Haemost, 2010, 103(3):596-603.
- [20] 桂先革, 蒋增辉, 陈标, 等. 骨钙素和 I 型前胶原 N 端前肽对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者术后再骨折的预测价值[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2020, 7(1):22-26.
- [21] 粟麟, 陈文辉, 李双蕾, 等. 2 型糖尿病性骨质疏松发病机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(6):499-501.
- [22] 杨永红, 林明春, 夏凤琼, 等. 骨标志物 OC、CTX-1、BAP、tPINP 的检测在骨质疏松症中的临床应用[J]. 中外医学研究, 2015, 13(27):162-164.
- [23] HU T, YANG Q, XU J, et al. Role of β -isomerized C-terminal telopeptides (β -CTx) and total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (tPINP) as osteosarcoma biomarkers[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1):890-896.
- [24] RODRIGUEZ-MERCHAN E C, VALENTINO L A. Increased bone resorption in hemophilia [J]. Blood Rev, 2019, 33:6-10.
- [25] PARHAMPOUR B, TORKAMAN G, HOORFAR H, et al. Effects of short-term resistance training and pulsed electromagnetic fields on bone metabolism and joint function in severe haemophilia A patients with osteoporosis: a randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2014, 28(5):440-450.

(收稿日期:2021-07-04 本文编辑:郭毅曼)