

骨密度和骨代谢指标在强直性脊柱炎合并骨质疏松患者中的水平变化^{*}

李玉琳, 赵 虬

(天津医科大学总医院骨科 300052)

[摘要] **目的** 分析强直性脊柱炎(AS)并发骨质疏松(OP)患者的骨密度及骨代谢指标水平的变化及其临床意义。**方法** 选取2017年1月至2018年12月该院收治的65例AS合并OP患者为AS+OP组,70例单纯AS患者为AS组,并于同期选取40例健康志愿者为对照组。检测受试者骨密度(腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's三角区),以及血清I型胶原羧基端前肽(CICP)、I型胶原羧基端交联肽(CTX-I)、骨碱性磷酸酶(BALP)、甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素(BGP)、尿脱氧胶原吡啶交联(D-Pyr)水平,并进行比较及相关性分析。**结果** AS+OP组AS病程比AS组长,累及外周关节数、骶髂关节CT分级高于AS组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,AS+OP组、AS组各检测部位骨密度及血清PTH、BGP水平均明显降低($P<0.05$),且AS+OP组均明显低于AS组($P<0.05$);血清CICP、CTX-I、D-Pyr水平明显升高($P<0.05$),且AS+OP组明显高于AS组($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's三角区骨密度与CICP、CTX-I、D-Pyr水平呈负相关($P<0.05$),与PTH、BGP水平呈正相关($P<0.05$),与BALP无明显相关性($P>0.05$)。**结论** AS合并OP患者存在不同程度的骨密度降低及骨代谢异常,联合检测可辅助临床早期评估患者病情。

[关键词] 脊柱炎,强直性;骨质疏松;骨密度;骨代谢

[中图法分类号] R593.23

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)02-0198-04

Changes of bone mineral density and bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis complicated with osteoporosis^{*}

LI Yulin, ZHAO Qiu

(Department of Orthopedics, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the indicators of bone mineral density and bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis (AS) complicated with osteoporosis (OP) and their clinical significances. **Methods** A total of 65 patients with AS complicated with OP in our hospital from January 2016 to December 2018 were collected as the AS+OP group, 70 patients with AS as the AS group, 40 healthy volunteers at the same time as the control group. The bone mineral density (lumbar vertebrae, femoral neck, femur trochanter, Ward's trigonum), type I collagen carboxy-terminal propeptide (CICP), type I collagen cross-linked carboxy-terminal peptide (CTX-I) and bone alkaline phosphatase (BALP), parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (BGP), urinary deoxy-pyridinoline cross-linked collagen (D-Pyr) were detected and comparatively analyzed. **Results** The AS duration of the AS+OP group was longer than that of the AS group, and the number of peripheral joints involved and the CT grading of sacroiliac joints were higher than those of the AS group, with statistical significances ($P<0.05$). Compared with the control group, the bone mineral density and serum PTH and BGP levels of each detection site in the AS+OP and AS groups significantly decreased ($P<0.05$), and those in the AS+OP group were significantly lower than those in the AS group ($P<0.05$). The levels of CICP, CTX-I and D-PYR significantly increased ($P<0.05$), and those in the AS+OP group were significantly higher than those in the AS group ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the bone mineral density of lumbar vertebrae, femoral neck, femur trochanter, Ward's trigonum were negatively correlated with the levels of CICP, CTX-I and D-PYR ($P<0.05$), and positively correlated with the levels of

PTH and BGP ($P < 0.05$), but had no significant correlation with BALP ($P > 0.05$). **Conclusion** The patients with AS complicated with OP had bone density decreasing and abnormal bone metabolism with different degrees. Combined detection can be used for early evaluating in clinic.

[Key words] spondylitis; ankylosing; osteoporosis; bone density; bone metabolism

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是风湿免疫科常见的以新骨形成为特征,主要累及中轴关节的风湿性疾病,可通过侵蚀、破坏关节导致患者劳动能力和自主生活能力的丧失^[1]。骨质疏松(osteoporosis, OP)是临床常见的以骨组织微结构退化、骨量减少为特征的系统性骨病,可使骨脆性及骨折风险增加^[2]。AS 患者多伴有不同程度的骨量减少甚至 OP。报道显示,AS 合并 OP 的发生率高达 50%~92%^[3]。AS 合并 OP 患者常出现驼背畸形或者脊柱僵硬,甚至可能发生脊柱骨折,严重影响患者的健康和生命质量^[4]。早期诊断并及时治疗对提高患者生命质量与改善预后具有重要意义。本研究通过测定 AS 合并 OP 患者的骨密度及骨代谢指标水平变化情况,评估患者的病情活动度及脊柱功能,旨在为临床早期诊治、评估患者病情提供指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月本院收治的 65 例 AS 合并 OP 患者为 AS+OP 组,纳入标准:(1)符合 1984 年美国风湿病学会修订的关于 AS 的诊断标准^[5];(2)符合 OP 诊断标准^[6]。排除标准:(1)妊娠期及哺乳期的妇女;(2)心脏功能不全者;(3)肝、肾功能障碍者;(4)近期接受过糖皮质激素或其他可能影响骨代谢的药物者;(5)重度营养不良者;(6)合并内分泌疾病者;(7)合并其他可能影响本研究结果的疾病者。AS+OP 组中男 45 例,女 20 例;年龄 26~55 岁,平均(26.3±5.6)岁;病程 3 个月至 8 年,平均(2.6±0.4)年。于同期选取 70 例单纯 AS 患者为 AS 组,同样符合 1984 年美国风湿病学会修订的关于 AS 的诊断标准^[5],排除标准同 AS+OP 组,其中男 46 例,女 24 例;年龄 23~57 岁,平均(26.1±6.2)岁;病程 8 个月至 12 年,平均(1.9±0.6)年。另选取 40 例健康志愿者为对照组,其中男 26 例,女 14 例;年龄 23~46 岁,平均(24.5±6.1)岁。本研究获得本院伦理委员会的批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测定

采用双能 X 线吸收法对 3 组研究对象的腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's 三角区的骨密度进行检测,DPX-L 型骨密度仪由美国 GE 公司提供。

1.2.2 骨代谢指标测定

分别于清晨空腹收集 3 组受试者肘静脉血 5 mL,2 000 r/min 离心 10 min,收集上清液用于测定骨代谢指标,包括 I 型胶原羧基端前肽(CICP)、I 型胶原羧基端交联肽(CTX-I)、骨碱性磷酸酶(BALP)、甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素(BGP)、尿脱氧胶原吡啶交联(D-Pyr)。其中 CICP、CTX-I、BALP 水平采用酶联免疫法进行测定,PTH、BGP 水平采用放射免疫法进行测定,D-Pyr 水平采用 ELISA 进行测定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件对本研究中所有数据进行统计分析,计量资料的描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组独立样本的比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验,两组独立样本的比较采用成组 t 检验;定性资料的描述采用例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料特征比较

3 组性别构成比、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);AS+OP 组 AS 病程比 AS 组长,累及外周关节数、骶髂关节 CT 分级高于 AS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组骨密度比较

3 组腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's 三角区骨密度经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间两两比较,AS+OP 组、AS 组腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's 三角区骨密度均低于对照组,且 AS+OP 组各部位骨密度均低于 AS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 3 组骨代谢指标水平比较

3 组骨代谢指标水平经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间两两比较,AS+OP 组、AS 组 CICP、CTX-I、D-Pyr 水平高于对照组,PTH、BGP 水平低于对照组,且 AS+OP 组 CICP、CTX-I、D-Pyr 水平高于 AS 组,PTH、BGP 水平低于 AS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);3 组 BALP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 AS+OP 患者骨密度与骨代谢指标的相关性

分析

Pearson 相关分析显示,腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's 三角区骨密度与 CACP、CTX-I、D-Pyr 水平

呈负相关($P < 0.05$),与 PTH、BGP 水平呈正相关($P < 0.05$),与 BALP 水平无明显相关性($P > 0.05$),见表 4。

表 1 3 组临床资料特征比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	AS 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	累及外周关节数 ($\bar{x} \pm s$, 个)	骶髂关节 CT 分级评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
AS+OP 组	65	45/20	26.3±5.6	2.6±0.4	3.45±1.26	3.34±0.63
AS 组	70	46/24	26.1±6.2	1.9±0.6	2.50±1.18	2.72±0.69
对照组	40	26/14	24.5±6.1	—	—	—
<i>F/t/χ²</i>		0.269	0.528	7.912	4.529	5.446
<i>P</i>		0.874	0.682	<0.001	<0.001	<0.001

—:无数据。

表 2 3 组骨密度比较($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	<i>n</i>	腰椎	股骨颈	股骨粗隆	Ward's 三角区
AS+OP 组	65	0.93±0.12 ^{ab}	0.83±0.07 ^{ab}	0.72±0.06 ^{ab}	0.75±0.08 ^{ab}
AS 组	70	1.12±0.10 ^a	0.95±0.06 ^a	0.81±0.07 ^a	0.87±0.08 ^a
对照组	40	1.24±0.08	1.02±0.06	0.90±0.06	0.96±0.10
<i>F</i>		16.038	12.925	10.116	10.298
<i>P</i>		0.014	0.025	0.032	0.031

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 AS 组比较。

表 3 3 组骨代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CACP(μg/L)	CTX-I(μg/L)	BALP(U/L)	PTH(ng/L)	BGP(ng/L)	D-Pyr(mol/L)
AS+OP 组	65	8.92±2.51 ^{ab}	1.18±0.34 ^{ab}	23.38±6.24	49.34±18.85 ^{ab}	42.83±10.34 ^{ab}	7.83±1.22 ^{ab}
AS 组	70	7.85±2.89 ^a	0.93±0.45 ^a	22.90±6.59	56.78±16.43 ^a	53.50±11.39 ^a	6.57±1.04 ^a
对照组	40	7.16±2.75	0.77±0.39	33.41±7.20	67.11±16.92	67.92±10.23	4.39±1.17
<i>F</i>		12.165	10.376	2.228	14.239	10.316	16.591
<i>P</i>		0.028	0.031	0.379	0.019	0.031	0.012

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 AS 组比较。

表 4 AS+OP 患者骨密度与骨代谢指标的相关性分析(*r*)

项目	腰椎	股骨颈	股骨粗隆	Ward's 三角区
CACP	-0.394 ^a	-0.486 ^a	-0.439 ^a	-0.467 ^b
CTX-I	-0.421 ^b	-0.297 ^a	-0.385 ^a	-0.386 ^a
BALP	0.232	-0.246	-0.209	-0.198
PTH	0.397 ^a	0.478 ^b	0.511 ^a	0.395 ^a
BGP	0.418 ^b	0.441 ^a	0.475 ^a	0.522 ^a
D-Pyr	-0.436 ^b	-0.516 ^a	-0.412 ^b	-0.487 ^b

^a: $P < 0.05$;^b: $P < 0.001$ 。

3 讨论

AS 是临床常见的,以外周关节、骶髂关节的慢性炎症为主要表现的疾病,好发于青壮年人群,尤其多见于男性。研究显示,AS 患者普遍存在骨量减少甚至 OP 症状^[7]。AS 合并 OP 极易造成骨折,严重威胁

患者的健康和生命质量,早期诊治并及时干预对改善患者预后具有重要价值。关于 AS 合并 OP 的发病机制,目前尚无统一定论。研究表明,骨代谢失衡、机械因素、炎症反应及药物不良反应等与其发生密切相关^[8-9]。

本研究通过检测骨密度和骨代谢指标,探讨其在 AS 患者中的表达水平及临床意义。结果显示,AS 合并 OP 患者累及外周关节的数量、骶髂关节 CT 分级高于 AS 患者。AS 是以骶髂关节和中轴关节无菌性炎症反应为特征的进展性免疫介导性疾病,炎症反应贯穿 AS 发病的整个过程。而 AS 合并 OP 患者炎症反应加剧,因此累及的外周关节数量更多,影像学分级更高,推测可能是由于炎症反应加快骨吸收速度,导致骨量减少,最终诱发 OP,与相关研究结果相

似^[10-11]。因此,临床应高度重视 AS 患者的炎症反应,采取有效的干预措施尽早控制炎症,从而阻断或延缓骨量下降,减少 OP 发生风险。此外,本研究结果显示,AS 患者腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's 三角区骨密度均低于对照组,并且 AS+OP 患者各部位骨密度均低于 AS 组患者,与相关研究结果一致^[4],即 AS 患者存在不同程度骨量丢失,尤其是 AS 合并 OP 患者骨密度下降尤为明显。

骨代谢过程是指成骨细胞新骨的形成及破骨细胞旧骨的吸收,其中,新骨形成和旧骨吸收的平衡性是同一骨骨量的决定性因素,新骨形成速度大于旧骨吸收速度则骨量增加,反之则骨量减少^[12-13]。研究骨代谢指标水平变化,可以了解机体骨量,其中骨 I 型胶原形成的降解产物(CICP、CTX-I)作为特异性指标能有效反映骨的吸收过程;BALP 是成骨细胞中直接反映成骨细胞活性及功能的表型标志物;PTH 是参与人体许多重要生理过程的激素,可促进骨的形成;BGP 由成骨细胞合成和分泌,血清 BGP 水平可反映成骨细胞的活动状态,尤其是新形成的成骨细胞的活动状态;D-Pyr 也是反映骨吸收的重要指标^[14-17]。本研究结果发现,与健康志愿者比较,AS 组患者 CICP、CTX-I、D-Pyr 水平明显升高,PTH、BGP 水平明显降低,并且 AS 合并 OP 患者上述指标异常改变较单纯 AS 患者更为明显,提示 AS 患者成骨细胞活性相对较差,患者旧骨吸收速度大于新骨形成速度,骨量减少,而这种现象尤其多见于 AS 合并 OP 患者。因此,早期检测骨代谢指标有助于临床评估 AS 患者骨代谢能力,从而判断病情严重程度,以指导临床制订针对性的治疗方案。Pearson 相关分析表明,腰椎、股骨颈、股骨粗隆、Ward's 三角区骨密度与 CICP、CTX-I、D-Pyr 水平呈负相关,与 PTH、BGP 水平呈正相关,提示早期检测不同部位骨密度与骨代谢指标,有助于临床及时有效地评估患者病情。

综上所述,AS 合并 OP 患者存在明显的骨密度下降和不同程度的骨代谢异常,早期联合检测骨密度及骨代谢指标对辅助临床评估患者病情,以及采取针对性的治疗措施具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] XU Y Y, TAN X, HE Y T, et al. Role of gut microbiome in ankylosing spondylitis: an analysis of studies in literature [J]. *Discov Med*, 2016, 22(123): 361-370.
- [2] GOLMOHAMDI F R, ABBASI M, KARYANI A K, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid to prevent and treat postmenopausal osteoporosis in comparison with routine medical treatment [J]. *Electron Physician*, 2016, 8(12): 3434-3440.
- [3] WANG D M, ZENG Q Y, CHEN S B, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(4): 465-470.
- [4] 孟怡辰,冷峰,周许辉.强直性脊柱炎继发骨质疏松的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(5): 628-631.
- [5] 康日辉,薛原,陈君敏.强直性脊柱炎患者骨密度变化及应用 FRAX 评估其骨折危险性的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(3): 221-225.
- [6] YANG X W, WANG X S, CHENG F B, et al. Elevated CCL2/MCP-1 levels are related to disease severity in postmenopausal osteoporotic patients [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(11): 2173-2181.
- [7] 钟驾云,吴歆,徐沪济.强直性脊柱炎合并骨质疏松或骨量减少临床研究进展 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(1): 109-112.
- [8] MAGREY M N, LEWIS S, ASIM KHAN M. Utility of DXA scanning and risk factors for osteoporosis in ankylosing spondylitis-A prospective study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(1): 88-94.
- [9] EMOHARE O, CAGAN A, POLLY D W JR, et al. Opportunistic computed tomography screening shows a high incidence of osteoporosis in ankylosing spondylitis patients with acute vertebral fractures [J]. *J Clin Densitom*, 2015, 18(1): 17-21.
- [10] 张亮,李宏超,宋慧,等.强直性脊柱炎与骨质疏松 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(11): 915-918.
- [11] 武晔,王晓磊,平利峰,等.竖骨胶囊治疗强直性脊柱炎伴骨质疏松临床观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(4): 21-24, 27.
- [12] RADEK M, RADEK A, RYSZ J, et al. Radioisotopic assessment of bone metabolism of the operated vertebra after inter-process stabilizer implantation in the lumbar segment of the spine [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(1): 174-182. (下转第 206 页)

- [4] RIZVI Q U, BALACHANDRAN A, KOAY D, et al. Endoscopic management of early esophagogastric cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017, 26(2):179-191.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(9):862-866.
- [6] 钱斌, 李海燕, 薛寒冰, 等. 早期胃癌内镜治愈性切除的影响因素[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(7):389-392.
- [7] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 2nd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 1998, 1(1):10-24.
- [8] ONO H, YAO K S, FUJISHIRO M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1):3-15.
- [9] TAKIZAWA K, HIROYUKI O, MUTO M. Current indications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Japan[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(9):797-802.
- [10] TAMURA W, FUKAMI N. Early gastric cancer and dysplasia[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2013, 23(1):77-94.
- [11] ZHU L, QIN J, WANG J, et al. Early gastric cancer: current advances of endoscopic diagnosis and treatment[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016(2016):9638041.
- [12] ZONG L, ABE M, SETO Y, et al. The challenge of screening for early gastric cancer in China[J]. *Lancet*, 2016, 388(10060):2606.
- [13] SON H J, SONG S Y, KIM S, et al. Characteristics of submucosal gastric carcinoma with lymph node metastatic disease[J]. *Histopathology*, 2005, 46(2):158-165.
- [14] LAKS S, MEYERS M O, KIM H J. Surveillance for gastric cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(2):317-331.
- [15] HANAOKA N, TANABE S, MIKAMI T, et al. Mixed-histologic-type submucosal invasive gastric cancer as a risk factor for lymph node metastasis; feasibility of endoscopic submucosal dissection[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(5):427-432.
- [16] TAKIZAWA K, ONO H, KAKUSHIMA N, et al. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4):531-536.
- [17] 刘晓, 王贵齐. 早期胃癌内镜下非治愈性切除的分析和建议[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(7):494-497.

(收稿日期:2020-07-29 修回日期:2020-11-03)

(上接第 201 页)

- [13] POYRAZOGLU H G, BAS V N, ARSLAN A, et al. Bone mineral density and bone metabolic markers' status in children with neurofibromatosis type 1[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(2):175-180.
- [14] TREVISAN C, VERONESE N, BERTON L, et al. Factors influencing serum-hydroxvitamin D Levels and other bone metabolism parameters in healthy older women[J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21(2):131-135.
- [15] GREENBLATT M B, TSAI J N, WEIN M N. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(2):464-474.
- [16] AWADA T, KUNIMATSU R, YOSHIMI Y, et al. Effects of C-terminal amelogenin peptides on the metabolism of osteoblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4):1154-1159.
- [17] 谭立明, 冯晓晶, 焦安君, 等. 强直性脊柱炎患者检测骨代谢指标潜在的临床价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(10):1543-1546, 1562.

(收稿日期:2020-08-26 修回日期:2020-11-02)