



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.002

• 综述与讲座 •

# 类风湿关节炎与骨质疏松

王健雄 徐胜前

[关键词] 类风湿关节炎; 骨质疏松

局部骨侵蚀和全身骨质疏松症(OP)是类风湿关节炎(RA)骨与关节损害的主要表现,也是 RA 患者致残的主要原因。OP 是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病,可由某些代谢性疾病或全身性疾病引起,按病因可分为原发性和继发性两类。RA 在继发性 OP 中占有重要地位,大量研究也提示 RA 患者存在较高的 OP 发生率,并证实 OP 是 RA 骨与关节损伤的一种早期表现,常先于骨侵蚀发生,晚期严重的全身性 OP 可诱发骨质疏松性骨折(OPF),从而加剧 RA 患者的致残和死亡。从机制上看,RA 患者的 OP 和骨侵蚀具有共同的病理基础和相似的影响因素。本文将从流行病学、发病机制、临床危险因素 3 个方面对 RA 患者继发的 OP 进行阐述。

## 一、RA 患者发生 OP 的流行病学

纵观文献,RA 患者 OP 的发生率较正常人明显升高,约为正常人的 2 倍,且随着年龄的增长,OP 的发生率也呈上升趋势。早在 2000 年,来自挪威的 Haugeberg 等<sup>[1]</sup>首次证明 RA 患者的 OP 发生率高于正常人群,该研究收集 721 例年龄为 20~70 岁的女性 RA 患者并检测其骨密度(BMD),结果显示,股骨颈、髌关节 OP 发生率均为 14.7% (95% CI 11.1~18.3),腰椎 L<sub>2-4</sub> 为 16.8% (95% CI 13.1~20.5);骨量减低(Z 值≤1 SD)的比例更高:股骨颈 27.6% (95% CI 23.1~32.1)、髌关节 31.6% (95% CI 26.9~36.3)、腰椎 L<sub>2-4</sub> 19.6% (95% CI 15.7~23.5)。2012 年韩国学者对 229 例 RA 患者与 246 例健康人的 OP 发生率进行比较,其中仅 154 例 RA 患者和 141 例健康人接受双能 X 线检查腰椎、股骨颈、髌部 BMD,结果显示,22.1% (34/154) 的 RA 患者存在 OP,OP 发生于腰椎占 18.2% (28/154),髌关节为 7.8% (12/154),总体 OP 发生率约为健康人

(11.4%, 16/141) 的 2 倍<sup>[2]</sup>。2014 年 Hauser 等<sup>[3]</sup>通过测量 304 例 RA 患者与同期 903 例正常人腰椎和股骨颈的 BMD 并进行比较,结果显示,RA 患者 OP 的发生率为 29.9% (91/304),其中 19.3% 的 RA 患者发生腰椎 OP,15.8% 的 RA 患者发生髌关节 OP,而正常人群的 OP 发生率仅为 17.4% (157/903)。2019 年我们课题组对 865 例 RA 患者和 158 例正常人进行 OP 患病率的研究发现,正常人群 OP 患病率为 12.7% (20/158),RA 患者 OP 的患病率为 33.6% (291/865),是正常人群的 2.6 倍<sup>[4]</sup>。综合国内外研究结果,RA 合并 OP 发生率较高,约为 30% (为正常人群的 2 倍左右),相当于每 3 例 RA 患者中就有 1 例患有 OP,髌关节 OP 发生率为 7.8%~15.8%,腰椎 OP 发生率为 16.8%~19.3%。

众所周知,RA 是导致继发性 OP 的重要病因之一,而继发性 OP 的存在又反过来加重 RA 患者的骨与关节损害,其最严重的后果是发生 OPF<sup>[5]</sup>。Ghazi 等<sup>[6]</sup>于 2012 年采用 Genant 半定量法(SQ)评估 404 例受试者脊柱骨折的发生情况,结果显示,RA 患者脊柱 OPF 的发生率为 21.7%,明显高于正常人的 4.2% ( $P<0.01$ ),诊断为 OPF 的 RA 患者维生素 D 水平更低( $P<0.01$ );且 25% RA 患者存在 OP,而发生脊柱 OPF 的 RA 患者中有 63.6% 存在 OP,多元回归分析结果显示,RA 本身是导致脊柱 OPF 的危险因素( $OR=6.5$ , 95% CI 2.9~12.8)。2016 年有学者对 178 例重症 RA 患者进行横断面研究发现,高达 37.1% (66/178) 的患者发生腰椎 OPF<sup>[7]</sup>。同年,Kim 等<sup>[8]</sup>对 3 557 例 RA 患者随访 18 个月发现,78 例发生骨折,发生率为 2.2% (95% CI 1.9~2.6),高龄( $OR=1.03$ , 95% CI 1.02~1.05,  $P<0.01$ )和既往骨折史( $OR=2.17$ , 95% CI 1.54~3.08,  $P<0.01$ )是 OPF 的重要危险因素。此外,较高的健康评估问卷调查表(HAQ)评分增加 OP 患者的骨折风险( $OR=2.02$ , 95% CI 1.05~3.89,  $P=0.04$ ),而使用双膦酸盐可对其起保护作用( $OR=0.34$ , 95% CI 0.14~0.87,  $P=0.02$ );与正常人群相比,RA 患者的 OPF 风险增加

2.2 倍。为分析中国 RA 患者 OPF 的发生率和危险因素,我们课题组收集 644 例住院 RA 患者,并选择同期年龄、性别相匹配的健康人 158 例作为对照组,结果发现,107 例 RA 患者发生脊柱 OPF,发生率为 16.6%,约为健康人群发生 OPF 的 4.4 倍,且 50 岁以上女性 RA 患者脊柱 OPF 的发生率更高(61.7%,66/107);年龄( $OR=1.031$ ,95%  $CI$  1.009~1.053, $P<0.01$ )和腰椎 OP 的发生( $OR=3.765$ ,95%  $CI$  2.092~6.776, $P<0.01$ )为 RA 患者发生脊柱 OPF 的重要危险因素,校正年龄、性别、BMI 后结果显示,RA 是脊柱 OPF 的危险因素( $OR=4.716$ ,95%  $CI$  1.987~11.192, $P<0.01$ )<sup>[9]</sup>。可见国内外关于 RA 患者 OPF 发生率的数据虽有所不同,但 RA 患者较健康人群发生 OPF 风险增加的趋势较为一致,约为正常人的 2~4 倍。

## 二、RA 继发 OP 的机制

RA 中的炎症主要由细胞因子分泌增加所驱动,包括肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1 及 IL-6。上述细胞因子不仅可直接和间接激活破骨细胞,而且可阻止成骨细胞分化,从而导致骨质流失和 OP 的发生。此外,炎症可通过全身性和局部释放的蛋白酶(金属蛋白酶)而导致 OP,这些酶可直接降解骨组织。

### 1. 破骨细胞在 RA 患者 OP 中的作用

在正常骨生理过程中,活化的核因子- $\kappa$ B 活化因子受体(RANK)/核因子- $\kappa$ B 活化因子受体配体(RANKL)通路可调节破骨细胞的分化和功能。在 RA 导致的关节疾病的骨损伤中,T 细胞是破骨细胞生成最重要的启动子。1999 年 Kong 等<sup>[10]</sup>在小鼠模型中证实活化的 T 细胞可以高表达 RANKL,从而触发破骨细胞生成,首次证明 T 细胞可引起骨量丢失,提出 RANK/RANKL/骨保护素(OPG)系统正是联系免疫系统紊乱与 RA 患者骨破坏的一个重要通路,并逐渐提出骨免疫学的概念。RANKL 是 TNF 超家族中的一员,促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17 等可使 RANKL 表达上调,其在体内有两种存在形式:膜结合型 RANKL(mRANKL)和可溶性 RANKL(sRANKL)。激活的 T 细胞可表达 mRANKL,分泌 sRANKL,与其受体 RANK 结合后,介导滑膜巨噬细胞向破骨细胞分化,引起骨丢失<sup>[11]</sup>。而 OPG 作为一种能抑制破骨细胞分化和成熟破骨细胞活性并诱导其凋亡,且能增加 BMD 的分泌性糖蛋白,是 RANK/RANKL 的诱饵受体,通过与 RANKL 结合,竞争性干扰 RANKL 与 RANK 结合进而实现抑制破骨细胞的分化、活化,并且诱导成熟破骨细胞凋亡<sup>[12]</sup>。我们课题组研究发现,RANKL 基因 rs2277438 位点(AG 杂合型)单核苷酸多态性与 RA 患者的外周

血 RANKL 水平升高密切相关<sup>[13]</sup>,并进一步影响 RA 患者局部骨侵蚀和全身性 OP 的发生,提示 RANKL/OPG 系统活化导致的破骨系统活跃是 RA 患者发生 OP 的主要机制。

### 2. 成骨细胞在 RA 患者 OP 中的作用

成骨细胞是具有产生和矿化骨基质的细胞,Wnt 信号通路是成骨细胞和骨形成过程的重要联通。2012 年 Zhong 等<sup>[14]</sup>制备了成骨细胞特异性跨膜蛋白 Wntless 缺失的小鼠模型,以孟德尔定律持续繁衍,在不同生长周期使用双能 X 线骨密度仪动态扫描发现,早在第 20 天时,纯合子小鼠中的骨质积聚就被明显抑制,这些纯合子小鼠在约 2 个月大时即具有很高的自发性骨折率和过早死亡率。进一步使用微型计算机断层扫描分析小鼠骨组织形态学发现,纯合突变体小鼠骨小梁和骨皮质的骨量均明显降低。体外实验研究表明,缺乏跨膜蛋白 Wntless 的成骨细胞在分化和骨化方面存在缺陷,关键成骨细胞分化调节因子的表达明显降低,提示成骨细胞与 Wnt 信号通路在骨量累积中存在至关重要的联系。一些抑制因子也在 Wnt 信号通路中发挥重要作用。一项 Meta 分析阐述了分泌型卷曲相关蛋白(sFRP)是缺乏跨膜结构的 Wnt 受体,其 N 端 CRD 与 Wnt 配体结合,抑制配体与受体复合物的合成,可抑制经典和非经典 Wnt 信号通路;Dickkopf 家族蛋白 1(DKK1)与 LRP5/6 受体的 BP1 和 BP3 结构域结合,在细胞表面形成复合物,诱导 LRP5/6 受体内化,也可抑制经典的 Wnt 通路<sup>[15]</sup>。有研究证实,伴有 OP 的 RA 患者血清 DKK1 水平(10.98  $\mu$ g/ml)明显高于不伴有 OP 的 RA 患者(8.71  $\mu$ g/ml),作为 Wnt 信号通路抑制分子的 DKK1 是 RA 患者发生 OP 的危险因素( $OR=1.050$ , $P=0.041$ ,95%  $CI$  1.002~1.101)<sup>[16]</sup>。上述研究结果证明 Wnt 信号通路(主要是 DKK1 水平升高)与 RA 患者发生 OP 相关,提示成骨受抑制是 RA 患者发生 OP 的另一个机制。

### 3. 促炎细胞因子在 RA 患者 OP 中的作用

众所周知,促炎细胞因子在骨骼代谢中扮演重要角色,RA 患者血管翳产生的大量促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17、生长因子-巨细胞集落刺激因子等)可直接或间接激活破骨细胞,抑制成骨细胞分化,从而导致软骨和骨基质破坏。炎症还能通过全身和局部释放的金属蛋白酶直接降解骨组织。上述促炎细胞因子也是导致 RA 患者 OP 发生的重要因素。既往研究结果显示,与非 OP 组比较,OP 组 RA 患者的 IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-6 水平明显升高( $P<0.05$ )<sup>[17]</sup>。这些促炎细胞因子不仅参与 RA 的发生发展,同时也参与全身和局部骨量丢失的病变过程,从而增加发生 OP 的风险。

### 三、RA 患者继发 OP 的临床危险因素

#### 1. 年龄、性别等对 RA 患者继发 OP 的影响

与原发 OP 一样,高龄、女性及绝经也同样是 RA 继发 OP 的危险因素。我们课题组对 1 235 例 RA 患者的一般资料及临床指标进行比较,发现 OP 患者的平均年龄明显高于非 OP 患者,女性 OP 的发生率(37.6%,266/708)是男性(15.9%,25/157)的 2.3 倍,绝经后女性 OP 的发生率(50.6%,249/492)明显高于未绝经女性(7.9%,17/216);以性别、年龄、病程、BMI 等为自变量,以是否发生 OP 为应变量行多元回归分析结果显示,女性( $OR=2.341, 95\% CI 1.876 \sim 2.980$ )、年龄( $OR=1.297, 95\% CI 1.176 \sim 1.517$ )是 RA 患者发生 OP 的危险因素,BMI( $OR=0.728, 95\% CI 0.547 \sim 0.902$ )是其保护因素<sup>[18]</sup>。提示临床医生需重点关注高龄、女性 RA 患者发生 OP 的风险。

#### 2. RA 患者疾病活动性对 OP 的影响

RA 患者高疾病活动性意味着体内大量促炎细胞因子的产生,也提示更容易发生骨质减少和 OP。2018 年一项来自欧洲和一项纳入东南亚人群的研究分别提供了 RA 患者 OP 与高疾病活动性密切相关的证据。其中一项研究纳入 232 例 RA 患者,收集其疾病活动性积分(DAS28)、HAQ 评分及胸腰椎 X 线检查数据后发现,OP 与疾病持续时间( $P=0.02$ )、DAS28( $P<0.01$ )、HAQ 评分( $P<0.01$ )相关<sup>[19]</sup>。另一项纳入 96 例 RA 患者和 90 例正常人的研究结果显示,疾病活动度增加与股骨干、股骨颈、股骨大转子处的 BMD 水平显著降低密切相关,线性回归分析结果显示,高 DAS28 是 BMD 降低的独立预测指标<sup>[20]</sup>。国内研究结果与国外相近,同样提示伴有 OP 的 RA 患者年龄更高、病程更长、关节肿胀数量和关节压痛数量更多、HAQ 评分和双手 Sharp 评分更高<sup>[18]</sup>。一项临床研究甚至提出无关节肿胀、疼痛但炎症指标升高的 RA 患者仍存在骨丢失<sup>[21]</sup>。由此可见,RA 患者疾病活动性越高,其局部骨侵蚀程度越严重,全身骨量减低的程度也会越严重,OP 发生率增高。控制 RA 疾病活动不仅可减轻或延缓原发疾病导致的局部骨侵蚀,还可对 OP 的发生起积极保护作用,这也是局部骨侵蚀与全身骨量丢失存在共同发病机制和病理基础的临床体现。

#### 3. 维生素 D 缺乏对 RA 患者 OP 的影响

维生素 D 是钙磷代谢的重要调节因子,25 羟维生素 D[25(OH)D]作为维生素 D 的代谢产物,常被用于预测 BMD 正常的 RA 患者发生 OP 的风险。越来越多的证据也表明,在 RA 患者中,25(OH)D 水平不仅对 OP 的发生起早期预测作用,甚至能反映 RA 本身的疾

病严重程度。Chen 等<sup>[22]</sup>对 RA 患者 OP 和 25(OH)D 进行了相关研究,发现 RA 患者血清 25(OH)D 水平与骨量减低( $B=1.358, t=2.938, P<0.01$ )及疾病活动性(DAS28)( $B=-2.175, t=-2.772, P<0.01$ )相关并具有预测价值。Craig 等<sup>[23]</sup>研究发现,RA 患者血清 25(OH)D 水平与关节压痛数量、关节肿胀数量、DAS28 及 HAQ 评分等临床疾病活动指标呈负相关,当给予患者补充维生素 D 后随访发现,25(OH)D 补充剂每增加 10 ng/ml, DAS28 降低 0.3, C 反应蛋白(CRP)水平降低 25%。上述结果与国内的研究资料中 25(OH)D 是 RA 患者发生 OP 的保护因素相吻合。我们课题组曾纳入 130 例 RA 患者和 80 例健康人检测 25(OH)D 并按疾病活动性进行分组比较后发现,RA 患者血清 25(OH)D 水平明显低于健康人群[(17±6) ng/ml 比 (23±6) ng/ml,  $t=-6.624, P<0.01$ ],其中维生素 D 缺乏的发生率(65.4%)明显高于正常对照组(32.5%),且轻、中、重度疾病活动组维生素 D 缺乏的发生率分别为 24.6%(32 例)、25.4%(33 例)、50.0%(65 例),进一步回归分析发现血清 25(OH)D 水平是 RA 患者 OP 的保护因素( $OR=0.898, 95\% CI 0.830 \sim 0.970$ ),血清 25(OH)D 每增加 2.5 nmol/L, OP 的发生风险降低 10.2%,提示 25(OH)D 对 RA 患者 OP 的预防有重要作用<sup>[24]</sup>。既往研究还分析了腰椎不同骨代谢状态组 RA 患者血清 25(OH)D 水平的差异,结果表明合并腰椎 OP 的 RA 患者血清 25(OH)D 水平明显降低,但未发现合并髌部 OP 的 RA 患者血清 25(OH)D 水平的变化,考虑不同部位 OP 的发生机制可能存在差异,RA 患者腰椎 OP 的发生与维生素 D 缺乏的关系更密切<sup>[25]</sup>。

#### 4. 肌少症对 RA 患者 OP 的影响

肌少症是指老年人骨骼肌质量、力量及功能下降的一种病症,从机制上看,骨结构与骨量主要由肌肉所产生的机械负荷调节,这种机械负荷作用于骨骼产生的应变对成骨细胞具有重要的刺激作用,这种刺激一旦减弱,既可增加骨吸收,又可减少骨形成,最终导致 OP,所以肌肉质量是决定骨强度的重要因素。随着研究的不断深入,发现肌少症在 RA 患者中也有较高的发生率,是加剧 OP 发生的重要因素,特别是对于高龄女性 RA 患者,肌少症应更加引起重视。2019 年一项 40 万人参与的英国研究中,对符合老年肌少症工作组对肌少症定义诊断的受试者进行比较,发现 0.4% 的受试者患有肌少症,高龄、女性、受教育程度低、贫困程度高及出生、成年后体重过轻)被认为是发生肌少症的高危因素,相对应的超重、高蛋白饮食、高维生素(维生素 B<sub>12</sub>、B<sub>9</sub>)、高矿物质(钾、钙、镁)摄入者不易出

现肌少症;通过分析 28 种常见慢性疾病的关系,最可能发生肌少症的疾病是 RA ( $OR = 16.3, 95\% CI 12.8 \sim 20.8$ ),其次是慢性支气管炎 ( $OR = 4.84, 95\% CI 3.49 \sim 6.70$ ) 和 OP ( $OR = 4.40, 95\% CI 3.56 \sim 5.46$ )<sup>[26]</sup>。一项针对中国人群的研究结果显示,约一半的 RA 患者合并肌少症,RA 合并 OP 者肌少症的发生率为 76.6% (49/64),明显高于未合并 OP 的 RA 患者 (39.3%, 35/89),伴 OP 的 RA 患者发生肌少症的风险是不伴 OP 患者的 4.373 倍 ( $OR = 4.373, 95\% CI 1.687 \sim 11.334$ ),相关性分析也证实 RA 患者四肢骨骼肌质量与全身各部位 BMD 呈直线正相关<sup>[25]</sup>。可见,国内外研究均认为约一半的 RA 患者会发生肌少症,肌少症更会加剧 RA 患者 OP 的发生,监测 RA 患者四肢骨骼肌质量及肌少症的发生,在预防 OP 的发生中具有重要意义。

#### 5. 使用糖皮质激素 (GCs) 对 RA 患者 OP 的影响

GCs 广泛应用于 RA 的治疗中,其导致的骨质流失不可避免,权衡使用疗程和每日使用剂量是积极控制疾病活动的同时尽量减少骨质流失的关键。最早于 1986 年, Sambrook 等<sup>[27]</sup>的研究结果显示,与未接受 GCs 的 RA 患者比较,接受 GCs 治疗 RA 患者的 BMD 并未显著降低,从而为低剂量 GCs 治疗 RA 的安全性提供了证据。但更多的研究证据显示,即便短期、低剂量 GCs 使用也增加 RA 患者发生 OP 的风险。2016 年一项研究分析了 790 例 RA 患者使用 GCs 对 OP 发生的影响,结果显示,服用 GCs 的 RA 组患者 OP 发生率为 41.6%,是非 GCs 组 (29.4%) 的 1.4 倍,健康对照组、未服用 GCs 的 RA 组及服用 GCs 的 RA 组患者各部位的 BMD 呈现逐渐降低的趋势,OP 发生率呈逐渐增加趋势 ( $P < 0.01$ ),服用 GCs 的 RA 组患者 OPF 的发生率 (21.0%, 101/481) 明显高于未服用 GCs 的 RA 组 (13.3%, 41/309),服用 GCs 是 RA 患者发生 OP 的危险因素 ( $OR = 1.495, P = 0.048$ ),也是 RA 患者发生 OPF 的危险因素 ( $OR = 1.686, P = 0.013$ );不同 GCs 日剂量组 RA 患者 OP 和 OPF 的发生率均无明显差异 ( $P > 0.05$ ),但不同 GCs 使用疗程组 RA 患者 OP 和 OPF 的发生率比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),随着 GCs 使用疗程的延长,RA 患者 OP 和 OPF 的发生率逐渐增高 ( $P < 0.01$ )<sup>[28]</sup>。进一步研究发现,在服用 GCs 最初的 3~6 个月,OP 发生率增加不明显,基本维持在 30.0% 左右,在服用 GCs 的 6~12 个月,OP 发生率快速上升,在 12 个月,OP 发生率有所波动,但仍呈现出随疗程延长逐渐增加的趋势。OPF 发生率与 GCs 使用疗程间的关系和 OP 发生率随 GCs 使用疗程增加逐渐升高的规律相似,当疗程超过 24 个月后,RA 患者 OPF 的发生率加速上升<sup>[25]</sup>。2019 年 Tong 等<sup>[4]</sup>

的研究证实 RA 合并 OP 患者 GCs 使用疗程更长,GCs 日剂量、累积剂量更高。越来越多的循证医学证据也表明 GCs 诱导的 OP 无安全剂量,临床中应正确使用 GCs,积极控制日剂量,尽可能地缩短疗程,才能更好地预防 RA 患者发生 OP 和 OPF。

#### 6. 其他治疗对 RA 患者 OP 的影响

由于 RA 骨质流失与全身性炎症有关,因此从理论上讲,可以减轻炎症的药物尤其是生物制剂在抑制 RA 炎症的同时可改善骨量流失,防止 OP 的发生。2019 年最新的一项研究 (共纳入了 153 例新诊断 OP 的 RA 患者) 比较了改善病情抗风湿药 (DMARDs) 对 RA 患者 BMD 的影响,结果发现来氟米特 ( $OR = 3.0, 95\% CI 1.777 \sim 7.645$ ) 是唯一与腰椎 BMD 增加相关的 DMARDs,但未发现 DMARDs 与股骨颈 BMD 相关<sup>[22]</sup>。一项 Meta 分析结果显示,TNF- $\alpha$  与手部 BMD 降低相关,但对腰椎、髌部 BMD 无明显影响<sup>[29]</sup>。在一项对 66 例伴 OP 的 RA 患者随访长达 18 个月的回顾性研究中,所有患者均使用生物制剂治疗,其中英夫利昔单抗 14 例、依那西普 15 例、赛妥珠单抗 2 例、阿达木单抗 7 例、戈利木单抗 6 例、托珠单抗 8 例、阿巴西普 14 例,在随访第 6、12、18 个月时,腰椎和髌部 BMD 均逐渐升高 ( $P < 0.01$ ),其中托珠单抗对 BMD 的改善更显著<sup>[30]</sup>。因此,DMARDs 治疗 RA 患者 OP 的疗效尚存在争议,生物制剂可能具有较好的保护作用。

### 四、小结

RA 患者 OP (约 35%) 和 OPF 的发生率 (约 20%) 均较高,其发病机制及影响因素复杂,需要重视高龄、女性、高疾病活动性、肌少症及维生素 D 缺乏尤其要重视 GCs 对 RA 患者 OP 和 OPF 的影响。

### 参 考 文 献

- [1] Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis-Results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(3): 522-530.
- [2] Lee SG, Park YE, Park SH, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(3): 289-296.
- [3] Hauser B, Riches PL, Wilson JF, et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2014, 53(10): 1759-1766.
- [4] Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(2): 357-364.
- [5] 裴必伟, 邓娟, 徐胜前, 等. 10 年前后 RA 患者骨质疏松发生情况的横断面对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(4): 309-312.
- [6] Ghazi M, Kolt A, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids[J]. Osteoporosis Int, 2012, 23(2): 581-587.
- [7] El Maghraoui A, Sadni S, Rezqi A, et al. Does Rheumatoid Cachexia Predispose Patients with Rheumatoid Arthritis to Osteoporosis and Vertebral Fractures? [J]. J Rheumatol, 2015, 42(9): 1556-1562.

- [8] Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis; an Asian prospective cohort study [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(9): 1205-1214.
- [9] 刘文, 徐胜前, 马喜喜, 等. 类风湿关节炎患者脊柱骨质疏松性骨折临床危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(11): 852-857.
- [10] Yang HY, Liu WX, Zhou XD, et al. The association between RANK, RANKL and OPG gene polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis; a case-controlled study and meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20182356.
- [11] 王玉, 徐胜前. RANKL/骨保护素在类风湿关节炎患者血清及 T 细胞上的表达及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(11): 754-758.
- [12] 彭丽萍, 徐胜前. RANK/RANKL/OPG 系统在类风湿关节炎早期骨与关节损伤中的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(5): 2188-2191.
- [13] Xu SQ, Ma XX, Hu LW, et al. Single nucleotide polymorphism of RANKL and OPG genes may play a role in bone and joint injury in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(5): 697-704.
- [14] Zhong Z, Zylstra-Diegel CR, Schumacher CA, et al. Wntless functions in mature osteoblasts to regulate bone mass[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2012, 109(33): E2197-E2204.
- [15] Marda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5525.
- [16] 马喜喜, 徐胜前, 沈晓蒙, 等. 外周血  $\beta$ -连环蛋白和 Dickkopf 1 水平与类风湿关节炎骨与关节损伤的相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(7): 468-473.
- [17] 徐慧敏, 黄传兵, 毛古燧, 等. 类风湿关节炎患者血清骨代谢标志物水平及炎症因子变化研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(2): 152-169.
- [18] Gong X, Xu SQ, Tong H, et al. Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(8): 1443-1452.
- [19] Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W, et al. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(10): 2603-2610.
- [20] Sharma M, Dhakad U, Wakhlu A, et al. Lean Mass and Disease Activity are the Best Predictors of Bone Mineral Loss in the Premenopausal Women with Rheumatoid Arthritis [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(2): 236-243.
- [21] Salcem B, Brown AK, Keen H, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying anti-rheumatic drugs; a clinical and imaging comparative study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7): 1915-1922.
- [22] Chen J, Liu W, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(1): 66-70.
- [23] Craig SM, Yu F, Curtis JR, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent onset rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(2): 275-281.
- [24] 洪琼, 徐建华, 徐胜前, 等. 类风湿关节炎患者血清 25 羟基维生素 D 水平变化及其临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(3): 159-163.
- [25] 麻璨琛, 徐胜前, 龚勋, 等. 少肌症和维生素 D 缺乏在类风湿关节炎合并骨质疏松中的临床研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(2): 94-98.
- [26] Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, et al. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank [J]. *Maturitas*, 2020, 133(1): 60-67.
- [27] Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5867.
- [28] 麻璨琛, 徐胜前, 龚勋, 等. 类风湿关节炎患者中糖皮质激素诱发骨质疏松的临床研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(12): 806-812.
- [29] Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(6): 754-764.
- [30] Kumaki D, Nakamura Y, Suzuki T, et al. Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Two Patients with Adult-Onset Still's Disease-Denosumab Efficacy in Osteoporotic Still's Disease Patients [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(4): 63-70.

(收稿日期: 2020-03-02)

(本文编辑: 周三凤)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2020 年 5 期《临床内科杂志》综述与讲座——“骨质疏松症的诊治进展”栏目导读

根据 WHO 定义, 骨质疏松症是一种以骨量低、骨组织微结构损坏导致骨脆性增加、易骨折为特征的进展性全身性骨病。尽管骨质疏松症可发生于任何年龄, 但多见于绝经后女性和 50 岁以上男性。随着人口老龄化的加剧, 骨质疏松症已成为包括我国在内的全球各国共同面临的重要公共卫生问题。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类, 前者包括绝经后骨质疏松症 (I 型)、老年骨质疏松症 (II 型) 和特发性骨质疏松症 (包括青少年型); 后者指由任何影响骨代谢的疾病和 (或) 药物及其他明确病因导致的骨质疏松 (如类风湿关节炎、糖皮质激素导致的骨质疏松症)。本期“综述与讲座”栏目特别邀请安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科徐建华教授为“骨质疏松症的诊治进展”专栏组稿, 并邀请该领域的资深专家撰稿。上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科扶琼教授撰写的《原发性骨质疏松症的研究进展与最新指南解读》以我国《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》为基础, 结合 2018 年我国发布的《中国老年骨质疏松症诊疗指南》、2018 年及 2019 年欧洲及美国先后发布的最新版绝经后妇女骨质疏松症诊疗指南的相关推荐意见, 总结原发性骨质疏松症的临床诊疗重点; 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科徐胜前教授的《类风湿关节炎与骨质疏松》从流行病学、发病机制、临床危险因素 3 个方面对类风湿关节炎患者继发的骨质疏松症进行阐述; 海军军医大学第一附属医院风湿免疫科赵东宝教授撰写的《糖皮质激素性骨质疏松症诊治进展》强调糖皮质激素性骨质疏松症是继发性骨质疏松症最常见的病因, 并对近年来糖皮质激素性骨质疏松症领域的最新研究进展及其对临床诊治实践的影响进行详细阐述; 安徽医科大学第一附属医院骨科汤健教授的《骨质疏松性骨折的诊疗与防治》对骨质疏松症患者的最严重并发症——骨质疏松性骨折的诊断、辅助检查方法、围手术期药物治疗、术前管理、骨折的处理及骨折后期管理进行系统综述, 内容全面、实用, 旨在为临床骨质疏松症的预防和诊治提供参考。限于篇幅, 更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站 (www.lcnkzz.com) 搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!