

• 临床研究 •

类风湿关节炎并发肌少症的危险因素分析

福建医科大学附属第二医院 (泉州 362000) 施宏莹 谢嘉仪¹ 陈小青² 颜丽笙 周明宣

【摘要】 目的 分析类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 并发肌少症的危险因素。方法 收集我院门诊 RA 患者 123 例的临床资料、骨密度、体成分、血清肌生成抑制素, 将临床资料完整的 100 例患者分为肌少症组 (20 例) 和无肌少症组 (80 例)。比较两组的临床特征及肌抑素水平, 采用二元逻辑回归分析可能与 RA 并发肌少症相关的因素。结果 RA 患者中肌少症发生率 17.89%。与无肌少症组相比, 肌少症组 RA 病程较长 ($P=0.028$), 关节肿痛数、ESR、CRP、IL-6、DAS28 及 HAQ 评分、低骨量/骨质疏松发生率、激素使用率显著增高 ($P=0.000\sim0.009$)。两组脂肪含量指数 (FMI) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组血清肌抑素水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 RA 病程长且疾病控制不佳易并发肌少症, IL-6 是 RA 相关肌少症的独立危险因素。

【关键词】 类风湿关节炎; 肌少症; 肌抑素

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)02-0001-04

Risk factor analysis of sarcopenia in rheumatoid arthritis SHI Hongying, XIE Jiayi, CHEN Xiaoqing, YAN Lisheng, ZHOU Mingxuan. The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the risk factors of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The clinical data, bone mineral density, body composition and serum myostatin of RA patients in the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from June 2019 to December 2020 were collected and divided into sarcopenia group and non-sarcopenia group. The clinical characteristics and myostatin levels of the two groups were compared. Binary logistic regression analysis was used to analyze the factors that might be associated with RA complicated with sarcopenia. **Results** The prevalence of sarcopenia in RA was 17.89%. Compared with the RA with non-sarcopenia group, the duration of RA was longer ($P=0.028$), swollen joint count, tender joint count, ESR, CRP, IL-6, DAS28 and HAQ scores, the incidence rate of osteoporosis/osteopenia, and the hormone usage rate were significantly higher in the RA with sarcopenia group ($P=0.000\sim0.009$). There was no significant difference in fat mass index (FMI) between the two groups ($P=0.092$). There was no significant difference in serum myostatin level between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The long course of RA and poor disease control may lead to sarcopenia. IL-6 is an independent risk factor for RA-associated sarcopenia.

【Key words】 rheumatoid arthritis; sarcopenia; myostatin

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性、进行性、侵蚀性滑膜炎为特征的自身免疫性疾病。肌少症是一种不良肌肉变化的肌肉衰竭, 被定义为骨骼肌质量和力量的损失, 并对机体的代谢率、功能等产生负性的影响。近年来研究表明, 肌少症是类风湿关节炎的常见并发症^[1-2]。肌少症增加了 RA 患者摔倒、骨折、残疾及死亡的风险, 造成巨大医疗及社会负担, RA 并发肌少症问题近年来开始受到关注, 亟待深入广泛的研究分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 收集我院 2019 年 6 月至 2020 年 12 月 RA 患者 123 例, 其中男 21 例, 女 102 例, 平均年龄 (49.81 ± 12.34) 岁。将临床资料完整的 100 例患者分为肌少症组 (20 例) 和无肌少症组 (80 例), 肌少症组男 6 例, 女 14 例, 平均年龄 (55.0 ± 15.2) 岁; 无肌少症组男 13 例, 女 67 例, 平均年龄 (48.94 ± 12.07) 岁。入选标准: 符合 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR)^[3] 或 2010 年 ACR/欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism,

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目 (2021J01279); 泉州市科技计划项目 (2019C071R)

1 赣南医学院第一附属医院; 2 通信作者, Email: xiaoqingchen2022@163.com

EULAR)^[4]类风湿关节炎分类标准；排除标准：妊娠期、哺乳期妇女，急慢性感染、恶性肿瘤，原有肝肾疾病，内分泌疾病，长期服用性激素者。两组性别、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义，具有可比性。本研究已获福建医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准，并获得受试者书面知情同意。

1.2 方法：收集 RA 患者临床资料，包括性别、年龄、身高、体质量指数（BMI）；病程；晨僵时间、肿胀关节计数 28（SJC28）、压痛关节计数 28（TJC28）、C 反应蛋白（CRP）、红细胞沉降率（ESR）；类风湿因子（RF）、抗环瓜氨酸肽抗体（ACPA）；肿瘤坏死因子 α （TNF α ）、白细胞介素-6（IL-6）；25 羟维生素 D（25-OH-D）；健康评估问卷（HAQ）；疾病活动度评分 28（DAS28）^[5]；血清肌抑素。所有受试者由同一训练有素的医生采用双能 X 线吸收仪评估骨密度和全身成分，参考 2017 年美国放射学会发布的标准^[6]，将符合低骨量和骨质疏松者统一记录为低骨量/骨质疏松。采用弹簧握力器测定握力，双手各测 3 次，选取最大值。参考 2019 年亚洲肌少症工作组发布的《肌少症诊断与治疗专家共识》^[7]，以四肢骨骼肌指数（appendicular skeletal muscle mass index, ASMI） $<7.0 \text{ kg/m}^2$ （男性），ASMI $<5.4 \text{ kg/m}^2$ （女性）

为肌肉量减少，握力 $<28 \text{ kg}$ （男）或 $<18 \text{ kg}$ （女）为肌力下降，两者同时存在即诊断肌少症，并将 RA 患者分为肌少症组和无肌少症组。

1.3 统计学分析：应用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。服从正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示，采用独立样本 t 检验，非正态分布的数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用非参数检验；计数资料用例数/百分数描述，运用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验概率法；多因素分析采用二元 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者肌少症与无肌少症的临床特征比较：123 例 RA 中，符合肌少症者 29 例（17.89%）。肌少症组 RA 患者病程较无肌少症组显著增加（ $P=0.028$ ）。肌少症组患者晨僵时间、关节肿胀及压痛数、ESR、CRP、IL-6 水平、RA 疾病活动评分 DAS28 及 HAQ 评分均显著高于无肌少症组，两组比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组 RF、ACPA 以及 TNF α 、25-OH-D 比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。肌少症组 BMI 显著低于无肌少症组（ $P<0.05$ ），而两组脂肪含量指数（FMI）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。肌少症组低骨量/骨质疏松发生率、激素使用率显著高于无肌少症组（ $P<0.05$ ）。见表 1。

表 1 肌少症组与无肌少症组 RA 患者临床特征比较

项目	肌少症组 (n=20)	无肌少症组 (n=80)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
病程/年	11.38 \pm 9.53	6.14 \pm 6.04	2.455	0.028
晨僵时间/min	60 (4, 135)	0 (0, 10)	3.855	0.000
关节肿胀数/个	3 (1, 6.5)	0 (0, 2)	3.626	0.000
关节压痛数/个	2.5 (0.5, 5.5)	1 (0, 2)	2.623	0.009
ESR/ (mm/h)	22.95 (5.25, 53.03)	3.17 (1.97, 8.51)	3.749	0.000
CRP/ (mg/L)	58 (41, 88.5)	27 (15, 43)	4.078	0.000
RF/ (IU/mL)	180.5 (32.25, 319)	66.3 (20.45, 189.5)	1.358	0.174
ACPA/ (RU/mL)	481 (155.11, 1600)	550 (96.86, 1542.83)	-0.348	0.728
25-OH-D/ (ng/mL)	27.12 (20.71, 35.82)	25.24 (19.52, 33.03)	0.72	0.472
IL-6/ (pg/mL)	23.27 (10.55, 87.15)	6.27 (3.94, 16.82)	3.486	0.000
TNF α / (fmol/mL)	17.95 (9.11, 28.8)	10.4 (8.21, 13.7)	2.202	0.028
DAS28 评分	3.84 (3.25, 5.12)	2.58 (1.58, 3.42)	4.348	0.000
HAQ 评分	7.5 (0, 12)	0 (0, 3)	4.074	0.009
应用激素 [例 (%)]	11 (55)	20 (25)	6.732	0.009
BMI/ (kg/m ²)	20.15 \pm 3.25	23 \pm 2.98	-3.768	0.000
FMI/ (kg/m ²)	6.20 \pm 2.69	7.13 \pm 2.03	-1.702	0.092
低骨量/骨质疏松 [例 (%)]	18 (90)	44 (55)	8.319	0.004

2.2 肌抑素表达水平：对留有血清的 88 例 RA 患者进行血清肌抑素的检测，肌少症患者（4 470.54

\pm 1 866.55）pg/mL，无肌少症患者（4 231.06 \pm 1 590.36）pg/mL，两组比较，差异无统计学意义

($P > 0.05$)。

2.3 RA 患者是否发生肌少症的二元 logistic 回归分析：以肌少症 (0=无, 1=有) 为因变量, 分别以性别、年龄、病程、激素 (0=无, 1=有)、CRP、ESR、RF、ACPA、IL-6、25-OH-D、TNF α 、DAS28、HAQ 评分、低骨量/骨质疏松 (0=无, 1=有) 为自变量进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示病

程、应用激素、CRP、ESR、IL-6、DAS28、SDAI、CDAI、HAQ 评分、低骨量/骨质疏松对发生肌少症有显著影响 ($P < 0.05$), 再将以上有统计学意义的变量选入多因素 logistic 回归分析模型, 结果显示 IL-6 为 RA 患者发生肌少症的独立危险因素 [$P = 0.029$, $OR = 1.023$ (1.002, 1.045)]。见表 2。

表 2 RA 患者是否发生肌少症的二元 logistic 回归分析

项目	单因素 logistic 回归分析				多因素 logistic 回归分析			
	OR 值	95% 置信区间		P 值	OR 值	95% 置信区间		P 值
		下限	上限			下限	上限	
性别	2.209	0.717	6.809	0.168				
年龄	1.038	0.998	1.079	0.064				
病程	1.092	1.024	1.164	0.007	1.032	0.944	1.129	0.487
激素	3.667	1.328	10.127	0.012	1.823	0.420	7.912	0.423
CRP	1.027	1.008	1.045	0.004	0.751	0.085	6.631	0.796
ESR	1.043	1.021	1.065	0.000	1.014	0.971	1.059	0.534
RF	1.001	1.000	1.002	0.136				
ACPA	1.000	0.999	1.001	0.950				
IL-6	1.028	1.012	1.044	0.001	1.023	1.002	1.045	0.029
25-OH-D	1.014	0.975	1.054	0.495				
TNF α	1.018	0.994	1.043	0.144				
DAS28 评分	2.145	1.432	3.211	0.000	1.330	0.256	6.914	0.735
HAQ 评分	1.250	1.109	1.409	0.000	1.128	0.945	1.347	0.182
低骨量/骨质疏松	7.364	1.601	33.865	0.010	4.703	0.704	31.402	0.110

3 讨论

继发性肌少症与慢性疾病及不良生活方式相关^[8]。肌少症与多种疾病的相关性研究发现, RA 与肌少症的相关性较强^[9]。在本研究中, RA 患者的肌少症患病率为 17.89%, 其特征为肌力肌量减少不伴有脂肪量减少的肌力肌量减少, 不同于恶性肿瘤所致的恶液质。现阶段继发性肌少症国内外的研究更多集中于恶性肿瘤、内分泌等领域, RA 领域相对较少, RA 继发肌少症发病机制复杂, 目前尚不完全明确, 可能与炎症、废用性萎缩和治疗有关。

早期 RA 患者的横断面研究显示高炎症与肌肉量呈负相关^[10], 与本研究结果一致, 单因素分析显示高炎症水平及 RA 病情活动是发生肌少症的危险因素之一。对年龄 > 60 岁的体检人群的研究发现, 合并肌少症的老年人 IL-6 和 TNF α 水平显著高于无肌少症者^[11]。本研究 logistic 回归分析显示 IL-6 是 RA 并肌少症的独立危险因素, 提示 IL-6 可能参与了肌肉消耗。有报道 21 例活动性 RA 患者接受白介素-6 受体抗体治疗一年后, 全身肌肉

量、四肢骨骼肌质量显著增加^[12]。除了 RA 病情活动得以控制外, IL-6 对于肌肉的直接负性作用被拮抗可能也是原因之一。RA 病情的长期达标治疗管理可能可以防治继发肌少症, 尤其应关注 IL-6 水平。

本研究激素的使用是 RA 患者并发肌少症的危险因素, 前瞻性研究 ROC 曲线分析结果显示, RA 患者的平均 GCs 剂量 ≥ 3.25 mg/d 超过 1 年, 发生骨骼肌减少的风险更高^[13]。因此, 在 RA 的慢病管理中, 避免激素的长期大剂量使用对肌少症的防治具有临床意义。长病程是 RA 并肌少症的危险因素, 这可能与 RA 慢病中炎症的反复、关节破坏相关废用性肌萎缩的累积和 GCs 积累量较高有关。

本研究的 RA 患者中低骨量/骨质疏松者发生肌少症的风险是骨量正常者的 7.364 倍。肌肉和骨骼不仅在解剖学上相邻, 而且在生理学和病理学上也有密切的联系, 2009 年 Binkley 等^[14]提出了“肌少-骨质疏松症 (sarco-osteopenia)”的概念来形容肌少症和骨质疏松同时存在的疾病状态, 也指出了肌少症和骨质疏松同时诊断及干预的重要性,

维生素 D 的补充维持 25-OH-D 水平 >50 nmol/L 可能对此有利。

肌抑素是由骨骼肌分泌的一种生长因子,可抑制骨骼肌生长发育,诱发肌萎缩,还可促进炎症。有动物实验报道,抑制肌抑素可防止小鼠肌肉功能下降^[15],慢性阻塞性肺疾病合并肌肉萎缩患者血清肌抑素水平显著高于肌肉正常者^[16]。一项临床试验显示肌抑素抗体可增加体重,并可能改善老年虚弱跌倒者的肌肉力量^[17]。肌抑素是否参与了 RA 患者肌少症的发生?本研究 RA 患者中肌少症组肌抑素水平虽高于无肌少症组,但差异无统计学意义,其在 RA 合并肌少症中的地位尚有待进一步阐明。

本研究系横断面调查,有其局限性。RA 患者躯体功能评估因部分关节畸形严重患者无法配合,未纳入肌少症的评判也存在一定的偏倚,这类患者如何更好进行肌少症的诊断及评估需进一步探讨。在 RA 的诊疗过程中,长期维持达标治疗是防治肌少症的基础,还应减少激素的长期使用,加强蛋白质、维生素 D 的补充,鼓励适当运动,并对高危人群进行肌少症的筛查,及时诊断及干预。

参考文献

- [1] Lin J Z, Liang J J, Ma J D, et al. Myopenia is associated with joint damage in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10 (2): 355-367.
- [2] Brance M L, Di Gregorio S, Pons-Estel B A, et al. Prevalence of sarcopenia and whole-body composition in rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27 (6): 153-160.
- [3] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31 (3): 315-324.
- [4] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, 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.
- [5] Fransen J, van Riel P L. The disease activity score and the EULAR response criteria [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009, 35 (4): 745-757.
- [6] Ward R J, Roberts C C, Bencardino J T, et al. ACR Appropriateness criteria osteoporosis and bone mineral density [J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14 (5): 189-202.
- [7] Chen L K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21 (3): 300-307.
- [8] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [J]. *Age Ageing*, 2019, 48 (1): 16-31.
- [9] Petermann-Rocha F, Chen M, Gray S R, et al. Factors associated with sarcopenia: a cross-sectional analysis using UK Biobanks [J]. *Maturitas*, 2020 (133): 60-67.
- [10] Müller R, Kull M, Polluste K, et al. Factors associated with low lean mass in early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55 (11): 730.
- [11] Bian A L, Hu H Y, Rong Y D, et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α [J]. *Eur J Med Res*, 2017, 22 (1): 25.
- [12] Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8 (4): 639-646.
- [13] Yamada Y, Tada M, Mandai K, et al. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39 (6): 1757-1764.
- [14] Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia" [J]. *J Clin Densitom*, 2009, 12 (4): 413-416.
- [15] Mendias C L, Bakhurin K I, Gumucio J P, et al. Haploinsufficiency of myostatin protects against aging-related declines in muscle function and enhances the longevity of mice [J]. *Aging Cell*, 2015, 14 (4): 704-706.
- [16] Ju C R, Chen R C. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2012, 106 (1): 102-108.
- [17] Becker C, Lord S R, Studenski S A, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3 (12): 948-957.