

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.016>

溃疡性结肠炎患者骨密度变化及其影响因素

施慧¹, 康颖¹, 杨路昕², 魏娟¹, 王慧¹, 陈春燕¹, 杨妙芳¹, 汪芳裕¹, 陶慧¹

[东部战区总医院(原南京军区南京总医院) 1. 消化内科; 2. 中西医结合科, 南京 210000]

[摘要] 目的: 研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的骨密度变化并分析其相关的影响因素。方法: 回顾性分析正常对照组($n=30$)及UC患者($n=50$)的临床资料, 测定两组的骨密度并进行对比, 记录UC组性别、年龄、体重指数(BMI)、病程、病变累及范围、激素使用史、免疫抑制剂使用史等7个因素, 对影响因素进行统计学分析。结果: UC组患者的双股骨骨密度、双股骨T值较正常对照组明显较低, 差异有统计学意义($P<0.05$); UC组骨密度减低及骨质疏松发生率均高于正常对照组; BMI和左半结肠受累的UC可联合预测 $L_1\sim L_4$ 骨密度降低20.9%的变异量; 免疫抑制剂使用史、BMI和左半结肠受累可联合预测双侧股骨颈骨密度降低的34%的变异量。结论: UC患者骨密度减低, 骨质疏松发生率升高。免疫抑制剂使用史、BMI和左半结肠受累是影响骨密度的主要因素。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 骨密度; 骨量减少; 骨质疏松; 体重指数

Bone mineral density and its risk factors in ulcerative colitis patients

SHI Hui¹, KANG Ying¹, YANG Luxin², WEI Juan¹, WANG Hui¹, CHEN Chunyan¹, YANG Miaofang¹,
WANG Fangyu¹, TAO Hui¹

(1. Department of Gastroenterology and Hepatology; 2. Department of Integrated TCM & Western Medicine, Jinling Hospital, Nanjing 210000, China)

Abstract **Objective:** To investigate bone mineral density (BMD) in ulcerative colitis (UC) patients and to identify the risk factors of osteopenia and osteoporosis. **Methods:** Fifty UC patients and 30 healthy controls were enrolled retrospectively. The BMD was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at the lumbar spine and the femoral neck. BMD were determined and compared. The patient gender, age, BMI, history, bowel involvement, disease activity and treatment were recorded and analyzed. **Results:** BMD of the femoral neck, T score of the femoral in UC patients were lower than the control group ($P<0.05$). The rate of osteopenia and osteoporosis in UC patients were higher than the control group. BMI and UC involved in the left colitis could predict the variation of 20.9% in BMD of $L_1\sim L_4$, while immunosuppressive agents use, BMI and left colitis could predict the decrease

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-20

通信作者 (Corresponding author): 汪芳裕, Email: wangfy65@nju.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81570506)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81570506).

of BMD in femoral. **Conclusion:** The osteoporosis in UC patients is low and the rate of osteopenia increases. Immunosuppressive agents use, BMI and left colitis were the main risk factors of BMD in UC patients.

Keywords ulcerative colitis; bone mineral density; osteopenia; osteoporosis; body mass index

溃疡性结肠炎是肠道慢性炎症性疾病, 可累及多个系统, 也可以影响患者的骨骼及钙盐的沉积。据统计^[1], 炎症性肠病患者中发生骨量减少和骨质疏松的比例分别为22%~77%和17%~41%, 骨量减低会增加这类患者的骨折风险, 炎症性肠病患者的骨折风险比正常人高40%^[2]。骨质疏松也是溃疡性结肠炎患者常见而又容易被医患所忽视的肠外表现。本文采用横断面研究溃疡性结肠炎患者的骨密度, 并分析影响溃疡性结肠炎患者骨密度较大的因素。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2016年10月至2017年10月间在解放军南京总医院消化科住院的20岁以上的50例溃疡性结肠炎患者, 作为溃疡性结肠炎组。诊断标准参照我国炎症性肠病诊疗规范(2007, 济南), 根据临床表现、实验室检查、影像学、组织学及内镜表现得出诊断结论。排除标准: 患有其他可致继发性骨质疏松的内分泌或代谢性疾病者, 如甲状旁腺功能亢进、严重肝肾功能不全、性功能减退、甲状腺功能亢进等; 同时患有骨关节疾病者, 如强直性脊柱炎、类风湿关节炎、恶性骨肿瘤、恶性肿瘤骨转移、既往有股骨手术史等; 已接受骨质疏松和/或骨量减少治疗者, 如双磷酸盐类、氟化物、钙剂、维生素D类制剂、激素替代治疗等; 既往接受过生物制剂治疗者; 严重营养不良或吸收障碍者。选择与溃疡性结肠炎组年龄、性别匹配且无服用影响骨代谢药物史的25例健康体检人群为正常对照组。

1.2 方法

记录患者发病时间、病程、外科手术史、既往用药情况、病变累及范围、简化CDAI评分、BMI、并发症等。用美国GE公司Prodigy直接数字化双能X线骨密度仪进行骨密度的检测。测定部位为L₁~L₄腰椎和髌关节(包括股骨颈、WARD区、股骨大转子)。测定结果以骨密度(g/cm²)表示, 通过与数据库内储存的对照组骨密度峰值数据比较, 输出T值和Z值。T值是以同性别、

同种族的骨密度处于峰值的青年人作为对照组得出的标准差值。Z值则是以同性别、同年龄、同种族的人群骨密度作为对照组得出的标准差值。根据中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定的《原发性骨质疏松症诊治指南》^[3]进行诊断: T>-1.0为正常; -2.5≤T≤-1.0为骨量减少; T<-2.5为骨质疏松。髌关节和股骨颈的骨量都正常诊断为骨量正常; 髌关节和股骨颈中至少1个部位出现骨量减少而均未出现骨质疏松时诊断为骨量减少; 至少1个部位出现骨质疏松即诊断为骨质疏松。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行数据分析。连续变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。以t-test方法检验组间差异。用logistic逐步回归分析法分析可能影响BMD的因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料

调查两组一般情况, 其中溃疡性结肠炎组统计使用药物情况及手术史、并发症、合并症等情况。溃疡性结肠炎组年龄平均44.37岁, 男女比为27:23, 病程平均5.15年, 均使用过氨基水杨酸类制剂, 11人使用过激素类药物, 4人使用过免疫抑制剂, 均没有使用过生物制剂史, 无手术切除肠道或阑尾病史。溃疡性结肠炎患者组1例合并有系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE), 1例合并有类风湿性关节炎。两组年龄、身高、体重差异无统计学意义(P>0.05, 表1)。

2.2 骨密度指标

溃疡性结肠炎组双股骨骨密度、双股骨T值显著低于正常对照组(P<0.05); 两组L₁~L₄骨密度、L₁~L₄T值、L₁~L₄Z值、双股骨Z值比较差异均无统计学意义(P>0.05, 表2)。溃疡性结肠炎患者的骨密度异常发生率为28%, 骨质疏松发生率为2%, 而正常对照组骨密度异常发生率仅为7%, 溃疡性结肠炎组患者的骨密度异常及骨质疏松发生率均显著高于正常对照组(P>0.05, 表3)。

2.3 溃疡性结肠炎组患者骨密度影响因素的 logistic 回归分析

对溃疡性结肠炎组患者的性别、年龄、BMI、病程、病变累及范围、激素使用史、免疫抑制剂使用史7个因素进行分析。当应变量选择为L₁~L₄骨密度值时, BMI和左半结肠受累型溃疡性结肠炎影

响较大; 当应变量选择为股骨颈骨密度值时, 免疫抑制剂使用史、BMI和左半结肠受累型溃疡性结肠炎影响较大。BMI和左半结肠受累的UC可联合预测L₁~L₄骨密度降低的20.9%的变异量; 免疫抑制剂使用史、BMI和左半结肠受累可联合预测双侧股骨颈骨密度降低的34%的变异量(表4)。

表1 正常对照组和溃疡性结肠炎组患者一般情况的对比

Table 1 Comparison of general conditions between the two groups

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	身高/m	体重/kg	BMI/(kg·m ⁻²)	病程/年
正常对照组	30	18/12	39.67 ± 13.11	1.67 ± 0.85	68.70 ± 12.15	23.92 ± 3.65	—
溃疡性结肠炎组	50	27/23	44.37 ± 11.06	1.67 ± 0.09	61.22 ± 10.14	22.03 ± 2.95	5.15 ± 5.32
P		—	0.682	0.770	0.140	0.141	—

组别	累及范围	水杨酸制剂使用史/例	皮质类固醇激素使用史/例	免疫抑制剂使用史/例	阑尾切除术史/例	小肠切除术史/例	并发症/合并症/例
正常对照组	—	0	0	0	0	0	0
溃疡性结肠炎组	16/9/25*	50	11	4	0	0	2
P	—	—	—	—	—	—	—

*E1/E2/E3: 按照蒙特利尔分类进行区分溃疡累及部位情况; E1: 局限于直肠, 未达乙状结肠; E2: 累及左半结肠; E3: 广泛病变累及脾曲以近乃至全结肠。

*E1/E2/E3: classified according to Montreal classification of colon involvement; E1: lesion only limited to rectal and no lesion to sigmoid; E2: Left colon involvement; E3: Extensive lesion including spleen curve even total colon involvement.

表2 正常对照组和溃疡性结肠炎组患者骨密度各测量指标对比

Table 2 Comparison of bone density between normal group and UC patients group

组别	n	L ₁ ~L ₄			双股骨		
		骨密度/(g·cm ⁻²)	T	Z	骨密度/(g·cm ⁻²)	T	Z
正常对照组	30	1.23 ± 0.16	0.27 ± 1.38	0.11 ± 1.29	1.09 ± 0.20	1.16 ± 1.50	1.20 ± 1.31
溃疡性结肠炎组	50	1.10 ± 0.14	-0.18 ± 1.17	0.12 ± 1.02	0.97 ± 0.12	0.09 ± 0.92	0.57 ± 1.61
P		0.258	0.543	0.274	0.005	0.028	0.912

表3 两组发生骨密度减低及骨质疏松发生率

Table 3 Ratio of osteopenia and osteoporosis between the two groups

组别	n	骨密度正常发生率/%		骨密度减低发生率/%		骨质疏松发生率/%	
		以T值计算	以Z值计算	以T值计算	以Z值计算	以T值计算	以Z值计算
正常对照组	30	93	93	6	6	0	0
溃疡性结肠炎组	50	82	92	6	8	2	2

表4 逐步回归分析溃疡性结肠炎组患者骨密度的影响因素

Table 4 Impact factors of bone density in UC patients by logistic analysis

不同部位骨密度	影响因素	决定系数 R^2	标准化回归系数	95%CI	P
L ₁ ~L ₄	BMI	0.139	0.373	0.005~0.030	0.008
	左半结肠有病变	0.209	0.266	0.001~0.147	0.047
股骨颈	免疫抑制剂使用史	0.166	-0.408	-0.288~-0.061	0.003
	BMI	0.266	0.318	0.003~0.023	0.015
	左半结肠有病变	0.340	0.274	0.007~0.124	0.028

3 讨论

研究^[4]表明IBD患者骨质疏松的发病率高于普通人群。以往研究^[5]认为克罗恩病较UC更易出现骨质疏松,故专门针对溃疡性结肠炎患者的骨密度研究较少。本研究发现:溃疡性结肠炎组患者的骨密度降低及骨质疏松发生率均高于正常对照组。

本研究中溃疡性结肠炎组的L₁~L₄和双股骨颈的骨密度值明显低于正常对照组,但仅双侧股骨颈的T值差异有统计学意义,L₁~L₄的T和两者的Z值差异无统计学意义,可能是入组数量不够多。以T值为判断标准时,两组骨密度异常的概率是7%和28%,骨质疏松发生率为0%和2%,表明溃疡性结肠炎患者组中有相当一部分患者骨密度发生了改变,甚至发生了骨质疏松,需要引起重视。本研究中无1例溃疡性结肠炎患者发生骨折,回顾所有溃疡性结肠炎患者,病程较长的患者病情均较轻,可能是两组骨密度差异偏小的原因。

BMI是反映营养状况的常用指标。本研究中UC患者无BMI异常者,无论是用L₁~L₄或是用双侧股骨颈骨密度进行评估,都提示BMI是骨密度值改变的一个影响因素。营养不良和活动减少可能导致骨量减低,肠道炎症性疾病的改变可能导致进食和肠道吸收差,在肠道炎症性疾病患者中,低BMI被认为是低骨量的一个独立危险因素^[5-7]。但也有少数研究与此结果不一致,一项印度的横断面研究^[8]认为骨密度与BMI无显著相关。

本研究中左半结肠受累型的UC骨密度值有显著下降,考虑是由于溃疡的范围越广,对肠道吸收影响越大,当肠道黏膜受损严重时,营养吸收欠佳导致摄入减少是骨密度下降的主要原因之一。一项巴西的研究^[9]也同样发现左半结肠受累的患者有较低的骨密度,但全结肠炎与骨量减少或骨质疏松无相关。有研究^[10]认为部位与骨密度不相关,也有研究^[11]认为直肠乙状结肠炎和全结

肠炎的患者在T值上没有显著差异。

除疾病本身的影响,在治疗过程中使用药物对疾病进展也有重要的影响。有研究^[12-13]认为糖皮质激素的使用与炎症性肠病患者骨密度降低有关。以往很少研究免疫抑制剂使用史对骨密度的影响,本研究同时纳入激素使用史和免疫抑制剂使用史作为考察对象,结果发现免疫抑制剂使用史对骨密度影响较大,而激素使用史对UC患者的骨密度没有显著影响,有研究^[14]支持这一观点。研究^[4]发现生物制剂使用史(类克)与IBD患者的骨密度呈负相关,原因可能是该药物对患者的整体状况和炎症情况有改善。目前中国溃疡性结肠炎使用类克的患者尚少,故本研究排除了使用生物制剂治疗者。有研究^[8]认为长病程与低骨密度相关,但在本研究中并未发现病程对UC患者的骨密度有显著影响。

综上所述,免疫抑制剂使用史、BMI和左半结肠受累是影响骨密度的主要因素,提示临床中需要密切关注存在该类影响因素患者发生骨质疏松的可能性。

参考文献

1. Ali T, Lam D, Bronze MS, et al. Ali T, Osteoporosis in inflammatory bowel disease[J]. *Am J Med*, 2009, 122(7): 599-604.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(10): 795-799.
3. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年,广州)[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12): 796-813.
Inflammatory Bowel Disease Section, Digestive Division, Chinese Medical Association. Consensus opinion on the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Chinese Journal of*

- Digestion, 2012, 32(12): 796-813.
4. Ezzat Y, Hamdy K. The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases[J]. Int J Rheum Dis, 2010, 13(3): 259-265.
 5. Héla S, Nihel M, Faten L, et al. Osteoporosis and Crohn's disease[J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(5): 403-407.
 6. Noble CL, McCullough J, Ho W, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(7): 588-596.
 7. Dear KL, Compston JE, Hunter JO. Treatment for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis[J]. Clin Nutr, 2001, 20(6): 541-546.
 8. Bundela RPS, Ashdhir P, Narayan KS, et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in ulcerative colitis[J]. Indian J Gastroenterol, 2017, 36(3): 193-196.
 9. Lima CA, Lyra AC, Mendes CMC, et al. Bone mineral density and inflammatory bowel disease severity[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(12): e6374.
 10. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, et al. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study[J]. Gut, 1997, 40(3): 313-319.
 11. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut, 1997, 40(2): 228-233.
 12. Bischoff SC, Herrmann A, Göke M, et al. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(7): 1157-1163.
 13. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(8): 1878-1884.
 14. Khadgawat R, Makharia GK, Puri K. Evaluation of bone mineral density among patients with inflammatory bowel disease in a tertiary care setting in India[J]. Indian J Gastroenterol, 2008, 27(3): 103-106.

本文引用：施慧, 康颖, 杨路昕, 魏娟, 王慧, 陈春燕, 杨妙芳, 汪芳裕, 陶慧. 溃疡性结肠炎患者骨密度变化及其影响因素[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1481-1485. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.016

Cite this article as: SHI Hui, KANG Ying, YANG Luxin, WEI Juan, WANG Hui, CHEN Chunyan, YANG Miaofang, WANG Fangyu, TAO Hui. Bone mineral density and its risk factors in ulcerative colitis patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1481-1485. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.016