

血清 RANKL、OPG 联合 MRI 在早期 RA 诊断与骨关节损伤中的价值

彭丽萍 徐胜前 齐 姍 吴 颖 刘 文 肖 会 徐建华

摘要 目的 探讨血清核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 和护骨素 (OPG) 水平联合 MRI 在早期类风湿关节炎 (RA) 诊断和骨关节损伤中的价值。方法 收集 RA 患者 232 例,其中早期 RA(病程 \leq 1 年) 111 例,非早期 RA(病程 $>$ 1 年) 121 例,选择 121 例正常人为对照组。详细记录 RA 患者各临床及实验室指标,采用双能 X 线骨密度仪测定其股骨区和腰椎部位的骨密度 (BMD)。所有 RA 患者摄双手 X 线并进行 Sharp 评分,早期 RA 患者行双手 MRI 检查并进行 RAMRIS 积分。采用 ELISA 法检测 RA 患者和正常人外周血 RANKL、OPG 水平。结果 ① 对照组、早期 RA 组、非早期 RA 组血清 OPG、RANKL 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ② 对照组、早期 RA 组、非早期 RA 组在股骨区和腰椎的 BMD 差异有统计学意义 ($P < 0.000 1$) 3 组骨质疏松的发生率分别为 13.92%、23.39%、35.69% ($\chi^2 = 42.137, P < 0.000 1$)。③ 早期 RA 患者 MRI 上骨侵蚀、骨髓水肿、滑膜炎、肌腱炎的阳性率分别为 89.19%、56.76%、83.78%、29.73%; MRI 各指标之间相关分析显示:肌腱炎与骨髓水肿 ($r = 0.391, P < 0.05$)、滑膜炎 ($r = 0.330, P < 0.05$) 呈正相关。④ 早期 RA 组 MRI 各指标与 OPG、RANKL、RANKL/OPG 比值间无相关性;早期 RA 组 MRI 骨侵蚀评分与大转子和总股骨区的 BMD 呈负相关 ($P < 0.05$) 与 Sharp 评分呈正相关 ($P < 0.05$); MRI 肌腱炎评分与关节肿胀数、关节压痛数、C 反应蛋白 (CRP) 呈正相关 ($P < 0.05$)。⑤ 血清 OPG 水平与多项临床和实验室指标呈正相关 ($P < 0.05$); 血清 RANKL 水平与各部位 BMD、临床指标、Sharp 评分无相关性。结论 RA 中 MRI 的阳性率高于 X 线, RAMRIS 评分异常在早期 RA 诊断中具有较高的诊断价值, 单项以骨侵蚀阳性率最高, 且与 BMD 及 Sharp 评分有相关性; 双手 MRI 表现联合血清 OPG、RANKL 异常改变能提高早期 RA 的诊断率。
关键词 类风湿关节炎; 核因子- κ B 受体活化因子配体; 护骨素; 磁共振; 骨质疏松
中图分类号 R 593.22
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0272-05

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性持续性以关节滑膜炎为主要特征的自身免疫性疾病。局部骨侵蚀和全身骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是其骨关节损伤的主要表现形式, 最终导致关节破坏、功能的丧失。近年来, 对于 RA 骨关节损伤的早期诊断的研究热点主要侧重于影像学研究, 尤其是 MRI 在 RA 的研究, 可通过 MRI 上滑膜炎、骨侵蚀、骨髓水肿等表现进行早期诊断, 但 MRI 仍然只能发现影像学阳性的早期 RA 患者。核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor κ B, RANK) / 核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) / 护骨素 (osteoprotegerin, OPG) 系统是近年来发现的在骨调节上发挥重要作用的系统, 并认为是 RA 的关键性骨调节因子, 可能与 RA 患者的早期骨关节损伤有关。该研究主要探讨 RANKL、OPG 水平联合 MRI 在早期 RA 诊断及骨关节损伤中的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 病例选择 选择符合 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) RA 分类诊断标准^[1] 和 2010 年 ACR 会议提出的 RA 诊断标准^[2] 的患者。收集 2011 年 1 月~2014 年 10 月安徽医科大学第一附属医院风湿科住院 RA 患者, 其中早期 RA 患者 (病程 \leq 1 年) 111 例, 非早期 RA 患者 (病程 $>$ 1 年) 121 例, 同时选择 121 例正常人作为对照组。3 组的年龄、体重、身高、性别构成差异无统计学意义, 见表 1。

1.1.2 临床资料记录 RA 患者临床指标: 晨僵时间、关节肿胀数、关节压痛数等。实验室指标: 外周

表 1 RA 患者和对照组的一般情况

指标	对照组	早期 RA 组	非早期 RA 组	F/χ^2 值	P 值
	(n=121)	(n=111)	(n=121)		
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	52.63 \pm 12.50	51.58 \pm 15.75	52.52 \pm 12.08	0.753	> 0.05
体重 (kg $\bar{x} \pm s$)	56.99 \pm 10.33	58.85 \pm 10.81	57.74 \pm 10.30	0.859	> 0.05
身高 (cm $\bar{x} \pm s$)	162.53 \pm 7.43	161.53 \pm 12.37	162.13 \pm 6.28	0.778	> 0.05
男:女	35:86	32:79	37:84	0.111	> 0.05

2015-12-08 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1308085MH163); 国家自然科学基金青年基金 (编号: 81302587)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230022

作者简介: 彭丽萍, 女, 硕士研究生;

徐胜前, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: xsqian-4112@163.com

血 C 反应蛋白(C reactive protein ,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate ,ESR)、类风湿因子(rheumatoid factor ,RF)、抗环瓜氨酸肽(cycli-
ceitrullinated peptides ,CCP) 抗体,计算患者疼痛评分(visual analogue scale ,VAS)、疾病活动性积分(disease activity score in 28 joints ,DAS28)。每位患者如实填写健康状况问卷(health assessment ques-
tionnaire ,HAQ),计算 HAQ 积分。记录是否服用糖皮质激素(glucocorticoid ,GC) 和改变病情抗风湿药情况。本研究得到安徽医科大学伦理委员会支持,参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 双手 X 线摄片及 Sharp 评分的判断标准^[3]

采用型号为 MECALL castor-50-hf 的 X 线扫描仪进行摄片。Sharp 评分共分析双侧腕关节腕骨 7 个区域的骨侵蚀和 8 个区域的关节间隙狭窄,10 个掌指、近指关节的骨侵蚀和关节间隙狭窄。关节狭窄评分:正常为 0 分;部分狭窄为 1 分;普遍狭窄,有 > 50% 的原有关节间隙存留为 2 分;普遍狭窄,有 ≤ 50% 的原有关节间隙存留或关节半脱位为 3 分;关节强直或关节脱位为 4 分。关节骨侵蚀评分:正常为 0 分;散在的骨皮质破坏侵蚀为 1 分; < 50% 的任何一侧关节面的骨侵蚀为 2 分; ≥ 50% 的任何一侧关节面的骨侵蚀为 3 分;关节完全侵蚀破坏为 5 分。

1.2.2 MRI 扫描及 RAMRIS 评分系统^[4-5]

MRI 检测采用 GE3.00HDXT 仪器。MRI 评价关节损伤:滑膜炎、骨髓水肿、骨侵蚀。滑膜炎评分方法分三等级:0 分为正常,1~3 分(轻、中、重),1 分为强化范围达滑膜总体积或厚度的 1/3,2 分为强化范围达滑膜总体积或厚度的 2/3,3 分为强化范围达滑膜总体积或厚度的全层。骨侵蚀评分方法:根据侵蚀骨占被评价骨的容积分为 0~10 分,无侵蚀为 0 分,骨侵蚀的体积达 0%~10% 为 1 分,11%~20% 为 2 分,21%~30% 为 3 分,依此类推。对于长骨,被评价骨容积从关节面到深 1 cm 处,腕骨则是其整块骨头。骨髓水肿计分方法:根据水肿占骨体积的比例分为 3 分,无水腫为 0 分,1 分为骨髓水肿的体积小于 33% 的骨髓水肿,2 分为 34%~66% 的骨髓水肿,3 分为 67%~100% 的骨髓水肿。本研究中以 RAMRIS(3 项) 作为滑膜炎、骨髓水肿、骨侵蚀的合计,以 RAMRIS(4 项) 作为滑膜炎、骨髓水肿、骨侵蚀和肌腱炎的合计。

1.2.3 骨密度(bone mineral density ,BMD) 测定和 OP 判断标准

采用美国 GE Healthcare 公司型号为

Lunar Prodigy DF + 310504 的双能 X 线骨密度仪(dual energy X-ray absorptiometry ,DEXA) 测量股骨(股骨颈、Ward 区、大转子、总股骨区) 和腰椎(lum-
bar spine ,L2、3、4、L2~4) 的 BMD,以 g/cm^2 表示。参照 OP 推荐诊断标准^[6],如有一个或以上部位 BMD 低于正常同性别骨峰值 1.0 个标准差则诊断为骨量减少,低于正常同性别峰值 2.5 个标准差则诊断为 OP。

1.2.4 实验室指标测定

ESR 采用魏氏法,血清 RF、CRP、CCP、RANKL、OPG 等均采用全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料以中位数(四分位间距) [M(Q)] 表示。3 组间计量资料比较采用单因素方差分析,两组间计量资料比较采用 *t* 检验(方差齐时采用参数检验),组间率的比较采用 χ^2 检验,相关性分析用相关系数 *r* 表示。

2 结果

2.1 血清 OPG、RANKL 水平的比较

3 组血清 OPG 水平明显不同,表现为早期 RA 组患者 OPG 水平降低,而非早期 RA 组患者 OPG 水平较对照组升高($P < 0.05$); 3 组血清 RANKL 水平则表现为逐渐升高的趋势($P < 0.01$); 3 组间 RANKL/OPG 比值比较无明显差异。见表 2。

表 2 外周血 OPG、RANKL 水平及 RANKL/OPG 比值比较 [M(Q)]

项目	对照组 (n=121)	早期 RA 组 (n=111)	非早期 RA 组 (n=121)	χ^2 值	P 值
OPG(pg/ml)	272.78(326.16)	214.25(340.73)	392.68(512.29)	8.520	0.014 0
RANKL(pg/ml)	72.82(52.63)	88.17(94.92)	105.83(95.15)	32.464	<0.000 1
RANKL/OPG	0.29(0.32)	0.40(0.44)	0.34(0.38)	6.064	0.480 0

2.2 BMD 的比较

3 组的股骨颈区、Ward 区、大转子区、总股骨区、L2、L3、L4 和 L2~4 的 BMD 比较,差异有统计学意义($P < 0.000 1$),且 3 组的 BMD 呈逐渐降低趋势,见表 3。3 组 OP 的发生率分别为 13.92% (22/158)、23.39% (29/124)、35.69% (101/283) ($\chi^2 = 42.137$ $P < 0.000 1$)。

2.3 早期 RA 患者 MRI 的表现

111 例早期 RA 患者的 X 线分期结果提示: I 期 82 例, II 期 29 例,其 Sharp 评分结果均在 10 分以内; 37 例早期 RA 患者 MRI 上骨侵蚀、骨髓水肿、滑膜炎、肌腱炎的阳性率分别为 89.19% (33/37)、56.76% (21/37)、83.78% (31/

表3 患者各部位 BMD 的比较($\bar{x} \pm s$)

BMD(g/cm ²)	对照组	早期 RA 组	非早期 RA 组	F 值	P 值
股骨颈区	0.92 ± 0.15	0.86 ± 0.15	0.82 ± 0.17	19.384	<0.000 1
Ward 区	0.76 ± 0.16	0.69 ± 0.16	0.67 ± 0.21	11.911	<0.000 1
大转子	0.78 ± 0.13	0.71 ± 0.14	0.66 ± 0.18	27.476	<0.000 1
总股骨区	1.03 ± 0.76	0.90 ± 0.15	0.84 ± 0.17	10.311	<0.000 1
L2	1.07 ± 0.19	1.00 ± 0.19	0.94 ± 0.19	24.644	<0.000 1
L3	1.14 ± 0.19	1.08 ± 0.19	1.01 ± 0.20	23.529	<0.000 1
L4	1.14 ± 0.18	1.08 ± 0.20	1.02 ± 0.20	20.631	<0.000 1
L2~4	1.12 ± 0.18	1.03 ± 0.23	0.99 ± 0.20	21.627	<0.000 1

37)、29.73%(11/37)。4 项指标中任一表现阳性率为 97.30%(36/37),MRI 各指标之间的相关分析显示肌腱炎与骨髓水肿($r=0.391, P<0.05$)、滑膜炎($r=0.330, P<0.05$)呈正相关,其余指标间无相关关系。

2.4 MRI 指标、血清 RANKL/OPG 与测量指标的相关因素分析 早期 RA 患者 MRI 骨侵蚀评分与大转子($r=-0.387, P<0.05$)、总股骨区 BMD($r=-0.358, P<0.05$)呈负相关,与 Sharp 评分呈正相关($r=0.712, P<0.05$)。MRI 肌腱炎评分与关节肿胀数($r=0.371, P<0.05$)、关节压痛数($r=0.369, P<0.05$)、CRP($r=0.480, P<0.05$)呈正相关。MRI 骨髓水肿评分、滑膜炎评分与各指标无相关性。见表 4。非早期 RA 患者血清 OPG、RANKL、RANKL/OPG 比值与临床指标、BMD、Sharp 评分之间均无相关性。

表4 早期 RA 患者 MRI 各指标、RANKL/OPG 与各指标之间的相关性

指标	骨侵蚀	骨髓水肿	滑膜炎	肌腱炎	OPG	RANKL	RANKL/OPG
股骨颈	-0.252	0.238	-0.122	0.239	-0.011	0.119	0.099
Ward 区	-0.112	0.274	-0.071	0.261	0.108	0.089	0.032
大转子	-0.387*	0.152	-0.161	0.001	-0.061	0.090	0.073
总股骨	-0.358*	0.200	-0.123	0.091	-0.041	0.115	0.104
L2	-0.274	0.094	0.236	0.232	-0.161	0.139	0.194
L3	-0.231	0.103	0.174	0.289	-0.177	0.147	0.189
L4	-0.298	0.031	0.191	0.215	-0.136	0.152	0.187
L2~4	-0.275	0.079	0.200	0.255	-0.185	0.159	0.193
关节肿胀数	-0.033	0.021	0.203	0.371*	0.193*	0.071	0.080
关节压痛数	-0.043	0.115	0.278	0.369*	0.209*	0.066	0.064
VAS	0.190	0.024	0.177	0.081	0.264*	-0.053	-0.096
HAQ	0.237	0.231	0.173	0.220	0.337*	0.001	-0.058
DAS28	0.155	0.163	0.227	0.310	0.277*	0.031	0.001
ESR	0.334	0.142	0.216	0.322	0.194*	0.019	-0.045
CRP	0.067	0.340	0.284	0.480*	0.349*	0.023	-0.056
RF	-0.081	0.060	-0.100	-0.024	0.155	-0.130	-0.172
抗 CCP	-0.053	0.106	-0.290	-0.225	0.212*	-0.071	-0.188
Sharp 评分	0.712*	-0.197	0.057	0.087	0.277*	-0.022	-0.085

两两比较: * $P<0.05$

2.5 早期 RA 患者血清 OPG、RANKL 联合 MRI 的阳性率 根据非正态分布资料的分析结果,以 $OPG \leq 178.80 \text{ pg/ml}$ 或 $RANKL \geq 109.56 \text{ pg/ml}$ 为异常。OPG 降低或 MRI 上存在骨侵蚀、骨髓水肿、滑膜炎、腱鞘炎的阳性率分别为 93.94%、72.73%、87.88%、54.55%; OPG 降低或 RAMRIS(3 项) > 0 分、RAMRIS(4 项) > 0 分均为 100%。RANKL 升高或 MRI 上存在骨侵蚀、骨髓水肿、滑膜炎、腱鞘炎的阳性率分别为 90.91%、72.73%、87.88%、57.57%; RANKL 升高或 RAMRIS(3 项) > 0 分、RAMRIS(4 项) > 0 分均为 96.97%。

3 讨论

RA 的主要病理改变为滑膜炎,滑膜的异常增生导致关节软骨和骨质的破坏,最终导致关节畸形、功能丧失。按照 1987 年 ACR 的诊断标准,患者已出现骨质破坏,而 2010 年 ACR 新的分类标准虽有助于 RA 的早期诊断,但特异性有所下降,因此,寻找敏感的检查方法至关重要。而目前 MRI 在早期 RA 中的应用较多,能清晰地显示关节软骨、滑膜、骨髓、肌腱等结构,并能早期发现关节腔积液、滑膜炎增生、关节软骨破坏等 RA 病理学改变。

RANK/RANKL/OPG 系统作为调节骨代谢的中心环节,与骨代谢及骨侵蚀直接相关^[7]。Skoumal et al^[8]发现,RA 患者滑液中 OPG 水平明显降低,RANKL 的水平明显升高,且低水平的 OPG 使得骨保护作用降低,导致 RA 骨破坏更早、更明显。其另一项研究^[9]表明长病程的 RA 患者血清 OPG 水平升高是为了抑制 RANKL 升高。本研究中 RA 组血清 RANKL 水平较对照组升高,但早期 RA 组血清 OPG 的水平较对照组明显降低,随着病程的进展,OPG 的水平逐渐升高。

本研究中早期 RA 患者血清 OPG 水平与疾病活动性指标、抗 CCP、Sharp 评分呈正相关,与国外的研究^[8-10]结果一致。非早期 RA 患者血清 OPG 水平与疾病活动性无关,其原因可能与长病程 RA 患者 OPG 水平随着 RANKL 的上升反而出现代偿性上升,或者与临床药物治疗等有关,提示 OPG 与 RA 疾病活动性之间的相关性更好地体现在早期 RA 中,这对于早期 RA 病情活动性的判断是有益的。

王玉等^[11]发现 RA 患者双手 Sharp 评分与 RANKL 呈正相关。本研究中 RANKL 在 RA 中逐渐升高的表现也说明,血清中 RANKL 的水平可能是导致 RA 患者局部骨侵蚀的重要因素及 RA 患者骨

侵蚀的发生、骨侵蚀程度和预后等方面具有更重要的作用。

近年来,不断发展的实验室和影像学方法有利于 RA 的早期诊断,但骨关节损伤的发生仍难以早期预测。MRI 具有较高的软组织对比度及空间分辨率,能准确反映早期 RA 手腕关节炎的病理改变,对预测病变发展趋势具有重要意义和临床应用价值。尽管个别文献认为 MRI 在发现骨质破坏方面不如 X 线和 CT,但更多的研究^[12-13]则表明,MRI 能发现 X 线和 CT 所不能发现的骨质改变。McQueen et al^[14]对早期 RA 的研究表明,61% 的 MRI 上骨侵蚀破坏在 2 年后进展为 X 线或放射学上的相应表现,结合滑膜炎、骨髓水肿及肌腱炎等征象,MRI 上骨侵蚀更能预示疾病的进程。由此可见,MRI 在 RA 骨关节损伤中早期发现具有明显的优势,而且还能发现更多的骨侵蚀位点以及显示 X 线发现不了的滑膜炎、骨髓水肿、肌腱炎等。

本研究显示,早期 RA 患者 MRI 上骨侵蚀、骨髓水肿、滑膜炎、肌腱炎阳性率分别为 89.19%、56.76%、83.78%、29.73%,传统 X 线 II 期以上的检出率为 26.13%,低于 MRI 上任意一项的阳性率。且 MRI 上骨侵蚀评分与大转子和总股骨区的 BMD 呈负相关,与 Sharp 评分呈正相关,Sharp 评分和 BMD 是 RA 患者局部骨侵蚀和全身性骨质疏松的主要表现形式。

RANK/RANKL/OPG 系统在 RA 骨关节损伤的发生机制中具有重要的意义,考虑到 X 线发现骨侵蚀的局限性及 RAMRIS 对 RA 骨侵蚀的早期发现的优势,能否通过 MRI 扫描联合 RANK/RANKL/OPG 系统的研究,更早地发现 RA 患者骨关节的损伤及判断 RA 患者远期的骨侵蚀的发生和预后,但有关该领域的研究文献还非常少见。研究^[15]表明 RA 患者 MRI 骨髓水肿预示着活动性炎症和骨炎的存在,与 RANKL 的表达有关。Dalbeth et al^[16]的研究表明 MRI 上有骨髓水肿的部位破骨细胞水平比无骨髓水肿更高,且其数量与 RANKL 的表达相关,RANKL 的表达在 MRI 骨髓水肿位点比无骨髓水肿位点增加。德尼单抗是一种人源化 RANKL 的单克隆抗体,其能特异性地与 RANKL 结合,抑制其活性。Cohen et al^[17]发现与基线水平上相比,6 个月时德尼单抗 60 mg 组 MRI 骨侵蚀的进展比安慰剂组稍低,180 mg 组比安慰剂组显著降低。3 组 MRI 骨侵蚀评分分别降低 39%、51%、64%。本研究显示,早期 RA 组 OPG 降低或 RAMRIS(3 项) > 0 为

100%; RANKL 升高或 RAMRIS(3 项) > 0 为 96.97%,说明 OPG 降低和 MRI 异常的联合检测可提高早期 RA 患者的诊断。

参考文献

- [1] 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): 315-24.
- [2] 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): 2569-81.
- [3] van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(3): 743-5.
- [4] Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint [J]. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(Suppl 1): i23-47.
- [5] Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints [J]. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(Suppl 1): i11-21.
- [6] Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision [J]. *J Bone Miner Metab*, 2001, 19(6): 331-7.
- [7] Assmann G, Koenig J, Pfreundschuh M, et al. Genetic variations in genes encoding, RANK, RANKL, and OPG in rheumatoid arthritis: a case-control study [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(5): 900-4.
- [8] Skoumal M, Kolarz G, Haberhauer G, et al. Osteoprotegerin and the receptor activator of NF- κ B ligand in the serum and synovial fluid. A comparison of patients with longstanding rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2005, 26(1): 63-9.
- [9] Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, et al. The imbalance between osteoprotegerin and cathepsin K in the serum of patients with longstanding rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int* 2008, 28(7): 637-41.
- [10] Crotti T N, Smith M D, Weedon H, et al. Receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(12): 1047-54.
- [11] 王玉,徐胜前,陆竞秋. 外周血护骨素和核因子 κ B受体活化因子配体水平在女性类风湿关节炎中的变化及其与骨质疏松的关系[J]. *临床内科杂志*, 2010, 27(7): 449-51.
- [12] Foley-Nolan D, Stack J P, Ryan M et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis—a comparison with plain film radiographs [J]. *Br J Rheumatol*, 1991, 30(2): 101-6.

- [13] Poleksic L, Zdravkovic D, Jablanovic D, et al. Magnetic resonance imaging of bone destruction in rheumatoid arthritis: comparison with radiography [J]. *Skeletal Radiol*, 1993 22(8): 577 - 80.
- [14] McQueen F M, Benton N, Crabbe J, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using X rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001 50(9): 859 - 68.
- [15] Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin of rheumatoid arthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet*, 2012 4(4): 225 - 33.
- [16] Dalbeth N, Smith T, Gray S, et al. Cellular characterization of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009 58(2): 279 - 82.
- [17] Cohen S B, Dore R K, Lane N E, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008 58(5): 1299 - 309.

Serum of RANKL and OPG combined with MRI in diagnosis of early rheumatoid arthritis and bone joint injury

Peng Liping, Xu Shengqian, Qi Shan, et al

(Dept of Rheumatology & Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the value of combined detection of serum RANKL/OPG level and MRI of both hands in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA) and early evaluation of bone and joint damage in RA.

Methods Two hundred and thirty-two cases of RA patients were recruited, including 111 cases of early RA (disease duration ≤ 1 year) and 121 cases of established RA (disease duration > 1 year), and the control group contained 121 normal individuals. Bone mineral density (BMD) in the femur and lumbar spine was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Radiographs for two hands in all patients with RA were evaluated according to the Sharp's method. MRI of hands was executed in early RA patients and RAMRIS were used to assess the change of MRI. Serum levels of RANKL and OPG in RA and healthy controls were detected by ELISA. We kept a record of all the clinical and laboratory indexes simultaneously.

Results ① The differences of serum levels of RANKL and OPG among the control group were statistically significant ($P < 0.05$). ② There were significant differences about BMD at femur and lumbar spine among the control group, early group and established group ($P < 0.0001$). Furthermore, incidences of osteoporosis among the three groups were significantly different (13.92% vs 23.39% vs 35.69%, $\chi^2 = 42.137$, $P < 0.0001$). ③ Positive rates of bone erosion, bone marrow edema, synovitis, tendinitis on MRI in early RA were 89.19%, 56.76%, 83.78% and 29.73% respectively, while tendinitis was positively correlated with bone marrow edema ($r = 0.391$, $P < 0.05$) and synovitis ($r = 0.330$, $P < 0.05$). ④ Each index on MRI in patients with early RA had no any correlations with serum OPG, RANKL levels and the ratio of RANKL/OPG. Bone erosion score of MRI scan in early RA was negatively correlated with BMD in greater trochanter, total hip ($P < 0.05$) and positively correlated with sharp score ($P < 0.05$). Tendinitis score of MRI scan was positively correlated with the swollen joint count and tender joint count and CRP ($P < 0.05$). ⑤ Serum level of OPG was in correlation with many clinical and laboratory indexes ($P < 0.05$). Serum level of RANKL was in no correlation with BMD of each detected region, clinical index and Sharp score.

Conclusion The positive rate of abnormality is higher on MRI scan than that in X-ray examination. RAMRIS has good diagnostic value in diagnosis of early RA, especially the highest positive rate of bone erosion. Manifestations of MRI scan are correlated with BMD and sharp score. Tendinitis on MRI scan may have a certain value. Combination of MRI manifestation of two hands and abnormal change of serum level of OPG and RANKL could improve the diagnosis of early RA.

Key words rheumatoid arthritis; receptor activator of nuclear factor κ B ligand; osteoprotegerin; MRI; osteoporosis