

破骨细胞的发生和骨代谢的分子调控研究新进展

郑振峰

一、简介

骨骼的完整性包括它的形态学发生和它的塑形变化,两种主要的细胞调节骨转化——成骨细胞和破骨细胞。在正常的骨塑形和骨质稳态中它们的功能相反并维持相对平衡。成骨细胞起源于间质干细胞。通过一系列的前体阶段成为成熟的、有基质分泌功能的成骨细胞。这些间质干细胞也同样能分化成软骨细胞,肌肉和脂肪细胞^[1]。破骨细胞是一种多核巨细胞,它起源于造血系统的单核、巨噬细胞的前体细胞^[2]。它是已知的唯一一种转移到骨组织的细胞。它在形态学上的特征是高度发达的高尔基复合体,丰富的溶酶体小泡。它表现出高度极化的结构。成熟的破骨细胞表面有许多分子标志物,其中包括抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、降钙素受体、碳酸脱水酶Ⅱ(CAⅡ)、组织蛋白酶K、Vitronectin受体和空泡质子V-ATP酶(V-ATPase)^[3]。破骨细胞先黏附到骨表面将骨与细胞外环境隔离开后,破骨细胞将蛋白水解酶分泌到骨和破骨细胞原生质膜之间的吸收腔隙中,降解骨基质暴露出骨矿化物质。目前人们普遍认为破骨细胞吸收骨质后,成骨细胞形成骨质,完成一个正常的骨塑形循环。破骨细胞与成骨细胞之间的平衡打破后会造成骨质过多(骨质硬化)或骨质过少(骨质疏松)^[4]。

成骨细胞和破骨细胞之间的偶联不仅仅是维持骨质的稳态,成骨细胞还能调节破骨细胞的分化^[5]。为了阐明这种机制,人们把成骨细胞或成骨细胞的前体细胞与作为破骨细胞来源的骨髓细胞和脾细胞一同培养。结果产生了有功能的破骨细胞。而后当用可透过可溶性因子,但不能透过细胞的生物膜把两群细胞隔开,结果没能产生破骨细胞^[6,7]。这一发现表明细胞的接触是成骨细胞诱导破骨细胞发生所必须的。由此人们推想,成骨细胞表面可表达一种分子(配体),它可能被破骨细胞前体细胞表面所表

达的分子(受体)识别从而诱导破骨细胞产生。沿这一假说,人们最终在肿瘤坏死因子配体和受体家族中发现了一组调控破骨细胞发生的细胞因子。本文将讨论间质、成骨细胞表达的RANK配体(RANKL),破骨前体细胞表达的识别性受体RANK和调节RANKL的封闭性受体骨保护素(osteoprotegerin)OPG之间的相互作用。

二、OPG

OPG是肿瘤坏死因子受体家族中的新成员。它最早是由美国的Amgen Inc. 研究小组的Simonet等^[8]在1997年发现的。这之后又有人相继从不同的细胞中分离出这种分子,因此也被称为破骨细胞源性抑制因子(OCIF)^[9]、肿瘤坏死因子受体样分子-1(TR-1)^[10]、卵泡树突细胞受体1(FDCR-1)^[11],美国骨矿化研究协会(ASBMR)最终将其定名为骨保护素。

人类的OPG基因定位于染色体8q23-24,包含5个外显子和4个内含子^[8,10,12]。它的cDNA编码401个氨基酸残基的前肽,当N端的21个氨基酸残基的信号肽裂解后形成一个380个氨基酸残基的成熟蛋白质^[8,13]。OPG与TNF受体家族的其他成员特别TNFR2和CD40有明显的同源性。在细胞中OPG先生成单体约55 kDa,而后以二硫键相联形成同源二聚体约110 kDa。它与TNF受体家族的其他成员相比OPG没有疏水的跨膜结构,它是种可溶性的蛋白质^[9,14]。分子结构研究显示OPG包含7个主要的结构域(D1-D7)。D1-D4富含胱氨酸,D5和D6具有TNFR1,Fas和DR3等分子的死亡结构域相似的特征,D7含有50个氨基酸残基并有相对较高的正电荷^[12,15]。研究表明D1-D4是其抑制破骨细胞产生所必须的结构,D5和D6参与细胞凋亡,D7含有一个肝素结合位点,其中胱氨酸残基cys-400参与形成同源二聚体^[12]。

人体内许多组织都发现有OPG mRNA的表达,这包括骨、心、肺、肾、肝、胃、小肠、脑、脊髓、甲状腺

和脉管系统等^[8,9,13,14]。在胚胎发育期时 OPG 有两个分泌高峰,第一个出现在胚胎发育的第 7 d,第二个出现在第 15 天^[16]。

许多激素和细胞因子都调节 OPG 的表达,1,25(OH)₂D₃、雌激素、TGF、BMP、IL-1 和 TNF 能促进 OPG mRNA 的表达^[17-22,28]。PTH、糖皮质激素、PGE₂、IGF-1 抑制 OPG mRNA 的表达^[23-27]。这些激素和细胞因子对 OPG 表达的调节机制目前还不清楚,但调控机制中包括 cAMP 信号传导、OPG 启动子的活化、OPG mRNA 的半衰期缩短等^[19,26-28]。

OPG 的明确生理作用是人们从过度表达 OPG 的转基因小鼠和 OPG 缺陷小鼠的研究中获得的。过度表达 OPG 的小鼠 10 周龄时长骨、椎骨和骨盆出现明显的骨质硬化,骨硬化的程度与 OPG 的水平相关。OPG 缺陷小鼠在发育早期就可出现骨质疏松,骨机械强度和骨密度均下降。成年 OPG 基因缺陷小鼠表现为严重的椎骨压缩性骨折,股骨髁的碎裂。OPG 缺陷小鼠大约在 6 个月时死于骨骼异常和主动脉、肾动脉钙化相关的并发症^[29]。另外一项 OPG 抑制破骨细胞产生的证据来自卵巢切除的动物模型。卵巢切除后动物体内雌激素减少,破骨细胞数和它的活性迅速增加,骨质丢失加剧,当给这种动物体内注射重组 OPG 后骨体积增加,破骨细胞数减少。由此证明 OPG 确有保护骨质的作用^[16]。

三、RANKL

在发现 OPG 后,人们就推想它的配体可能是一种局部分泌的膜结合分子。沿着这一假设 Suda 和他的同事于 1997 年在经 1,25(OH)₂D₃ 处理的间质细胞中使用克隆表达的方法分离出一种新分子,由于它能支持破骨细胞的产生和分化,所以称之为骨破骨细胞分化因子(ODF),后来先后又有 4 个研究小组发现了这一分子^[30-33]。因此也有人称它为骨保护素配体(OPGL),TNF 相关诱导细胞因子(TRANCE),NF-κB 配体受体活化子配基(RANKL)和 TNFSF11 等。

人类的 RANKL 基因定位于染色体 13q14^[30-32]。它编码 317 个氨基酸残基的分子。RANKL 是一种 II 型跨膜蛋白质,它与 TNF 配体家族的其他成员有明显的同源性。如 TRAIL(20%~35%同源性),CD40 配基(28%同源性),FAS 配基(19%同源性)。人类的 RANKL 没有信号肽,它有一个 N 端胞浆结构域(残基 1~48)一个跨膜结构域(残基 49~69)一个细胞外结构域(残基 70~317)这其中包含一个配基结合位点(残基 158~317)。三个 RANKL 亚单位

结合成一个有功能的三聚体分子。三聚体 RANKL 首先可作为膜结合分子,或在金属蛋白酶裂解 TNF α 转化酶的作用下经蛋白水解作用裂解为可溶性蛋白。这种可溶性蛋白质和膜结合的三聚体形式的分子都是强有力的激动性配基^[30,31,33]。

高水平的 RANKL mRNA 表达在骨、骨髓、淋巴组织包括胎肝、淋巴结、脾和胸腺。在心、肺、甲状腺和胎盘中也有低水平的 RANKL mRNA 表达。许多激素和细胞因子调节 RANKL mRNA 的表达。PTH、糖皮质激素、1,25(OH)₂D₃、IL-1、IL-17、制瘤素 M 和 PGE₂ 上调 RANKL^[22,26,34-36]。TGF β 下调 RANKL^[37]。

RANKL 的生理作用是通过 RANKL 突变的小鼠研究获得的。RANKL 缺陷小鼠表现为长骨,椎骨和肋骨的严重骨质硬化,同时因为缺乏溶骨机制这些小鼠表现为牙齿萌出障碍、干骺端因过早骨化造成长骨变短甚至骨髓腔中也充满骨质。RANKL 缺陷小鼠还表现为缺乏幼稚和成熟的多核破骨细胞。这些资料表明 RANKL 是体内破骨细胞分化和骨塑型的重要分子。

四、RANK

NF-κB 配体受体活化子(RANK)是 Anderson 在 1997 年最先发现的,后来 Bucay 和 Hsu 等在造血前体细胞、破骨细胞前体细胞、软骨细胞和大动脉的内皮细胞中都发现了 RANK^[39]。

人类的 RANK 是一个有 616 个氨基酸的多肽,它有一个 28 个氨基酸残基的信号肽,一个 N 端细胞外结构域,一个 21 氨基酸的跨膜结构域,一个在 C 端细胞外结构域^[30]。RANK 是一个 I 型跨膜蛋白。人类的 RANK 基因定位于染色体 18q22.1。RANK 的细胞内信号域能与 TNF 受体相关因子(FRAF)调节分子 TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF5 和 TRAF6 结合。这种结合使 ERK1/ERK2、SAPK/JNK 和 NF-κB 活化。RANK 的活化能使细胞骨架重构,改变破骨细胞的形态,如细胞的延展性、移动性等。使破骨细胞移动并黏附到骨吸收区域。TRAF6 和酪氨酸蛋白激酶 c-src 依赖 RANK 的结合活化 PI3Ks 和 PKB/Akt。能使成熟的破骨细胞延长生存时间^[38]。

TRAF 家族中有 6 个具有锌指结构的调节蛋白(TRAF1-TRAF6),TRAF 能通过 NF-κB 或 JNK 调节细胞增殖和凋亡。RANK 的胞浆区域中包含有 3 个潜在的 TRAF 结合位点(TRAF2、TRAF5 和 TRAF6)。研究表明 TRAF6 是 RANK 活化 NF-κB 所必须的。对 TRAF6 突变的小鼠的研究发现,4 周龄的小鼠长骨

和椎骨出现严重的骨硬化,此外这些小鼠的门牙和磨牙不能萌出。TRAF6 突变的小鼠的表现型类似于 RANKL 缺陷的小鼠。但 TRAF6 缺陷的破骨细胞数是正常的但这些破骨细胞不能形成有功能的褶皱缘^[40]。

五、破骨细胞的产生机制

人们很早就发现在破骨细胞的产生过程中成骨细胞前体细胞和成骨细胞起了重要作用。但直到人们发现 OPG-RANKL-RANK 系统后,才对破骨细胞发生的分子机制有了更深入的了解。首先 RANKL 在成骨细胞前体细胞、间质细胞表面表达,破骨细胞前体细胞表面表达 RANK。当 RANKL 与 RANK 结合后启动了信号传导瀑布,这其中包括 NF- κ B 的活化和 JNK 激酶途径。JNKs 的底物中人们研究最清楚的是 AP-1,它是二聚体转录因子由 Fos 蛋白(c-Fos, FosB, Fra-1 和 Fra-2)或 ATF 蛋白(ATF-2, ATF α)和 Jun 蛋白(c-Jun, JunB, JunD)组成。当 c-Jun 上的 63 和 73 位丝氨酸被 JNKs 磷酸化后,AP-1 的转录活性增强使特定的基因表达^[41]。巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF(也称 CSF-1)也是破骨细胞发生的重要因子,M-CSF 的受体 c-Fms 表达在破骨细胞前体细胞上。它的分子结构与受体赖氨酸激酶家族成员相似。c-Fms 包含一个细胞外配体结合域,一个单一的跨膜序列和一个含有赖氨酸激酶域的胞浆尾部。当 M-CSF 的受体 c-Fms 结合后 c-Fms 二聚体化,使胞浆尾部的 6 个赖氨酸残基自身磷酸化。其中 559 和 807 位赖氨酸可诱导破骨细胞分化^[42]。OPG 是一种可溶性的封闭型受体,它可与 RANKL 结合中和其作用阻断 RANKL-RANK 诱导的信号传导机制。Cbfal 是新近确定的转录因子,是近年在成骨细胞中发现的。但 Cbfal 的反应元件能在小鼠 RANKL 基因启动子中找到。当胚胎小鼠缺少 Cbfal 时这些小鼠的长骨和颅骨中也同样缺少 RANKL mRNA。这一发现证明了破骨细胞的发育与成骨细胞密不可分^[38-40]。

许多激素、细胞因子和生长因子都调节破骨细胞的成熟。根据信号传导途径的不同可分成三种(1)Vitamin D 核受体调节途径如 1,25(OH)₂D₃;(2)蛋白激酶 A 调节途径如 PTH、PGE2 和 IL-1;(3)gp130 调节途径如 LTF、IL-6、IL-11 和制瘤素 M。这些调节因子调节 RANKL 和 OPG 的表达来调节破骨细胞产生、分化、成熟、活化和凋亡。

六、OPG/RANKL/RANK 系统的临床应用

许多疾病伴有骨破坏如绝经后骨质疏松、类风

湿性关节炎、多发性骨髓瘤、Paget's 病、溶骨性骨肉瘤等。这些骨病多以骨质丢失为主要特征。治疗这类骨病的药物主要有两大类,抗骨吸收药和促骨形成药。这些药物在临床应用中虽然有效,但有些严重的副作用限制了它们的应用,如活性维生素 D 可引起动脉钙化,雌激素可增加冠心病、中风、胸部肿瘤和血管栓塞的发生率^[43]。降钙素在使用过程中由于其受体下调影响疗效,所以人们开始寻找更有效的药物。

目前正在研究的新一代抗骨质疏松药有雌激素受体调节剂、黏合素 α V β 3 抑制子和 OPG。其中 OPG 的一期临床实验结果令人鼓舞。在以一组绝经后健康妇女为对象的随机、双盲、安慰剂对照的实验中,受试者皮下注射单剂量的 OPG,两天后尿中的骨吸收标志物 N-telopeptide 和 deoxypyridinoline 明显减少并能维持 22 d,骨特异性碱性磷酸酶在 43 d 时明显下降^[44]。OPG 的有效性和安全性还有待更大规模的二期临床检验。

七、总结

OPG-RANKL-RANK 系统为人们深入研究骨代谢和各种骨病的发生发展机制开辟了新的空间,同时也为更有效的治疗骨病带来了新的希望。

参 考 文 献

- 1 Caplan AI. Mesenchymal stem cell. J Orthop Res, 1991,9:641-650.
- 2 Roodeman GD. Cell biology of the osteoclast. Exp Hematol, 1999,27: 1229-1241.
- 3 Aubin JE, Bonnelly E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int, 2000, 11:905-913.
- 4 Roodeman GR. Advances in bone biology: the osteoclast. Endocr Rev, 1996,17: 308-322.
- 5 Suda T, Nakamura I, Jimi E, et al. Regulation of osteoclast function. J Bone Miner Res,1997, 12: 869-879.
- 6 Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, et al. Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. Endocrinology,1988, 123:2600-2602.
- 7 Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, et al. The bone marrow-derived stromal cell lines MC3T3-G2/PA6 and ST2 support osteoclast-like cell differentiation in cocultures with mouse spleen cells. Endocrinology, 1989, 125: 1805-1813.
- 8 Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell, 1997, 89:309-319.
- 9 Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of novel cytokine from human fibroblast that specifically inhibits osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 234: 137-142.
- 10 Tan KB, Harrop J, Reddy M, et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and receptor superfamily

- genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cell. *Gene*, 1997, 204:35-46.
- 11 Yun TJ, Chaudhary PM, Shu Gi, et al. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligand CD4.0. *J Immunol*, 1998, 161:6113-6121.
 - 12 Kyoji Y, Masahiko K, Masaaki G, et al. Characteristics of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem*, 1998, 273:5117-5123.
 - 13 Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG / OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*, 1998, 39:1329-1337.
 - 14 Kwon BS, Wang S, Udagawa N, et al. TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB J*, 1998, 12: 845-854.
 - 15 Sundeep K. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 2001, 142:5050-5055.
 - 16 Mark CH, Yougen X, Kimberly W, et al. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2001, 12:9-18.
 - 17 Lorenz CH, Colin RD, Thomas CS, et al. Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cell is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2 and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 250:776-781.
 - 18 Lorenz CH, Sundeep K, Colin RD, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cell. *Endocrinology*, 1999, 140:4367-4370.
 - 19 Kannan T, Rebecca RM, David LH, et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor (TGF). *J Biol Chem*, 2001, 267:36241-36250.
 - 20 Olle NAV, Klara S, Bengt IE, et al. Osteoprotegerin mRNA increased by interleukin-1 α in human osteosarcoma cell line MG-63 and in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 248: 696-700.
 - 21 Helena B, Kenneth BJ, Olle V, et al. Tumor necrosis factor- α and β up-regulate the levels of osteoprotegerin mRNA in human osteosarcoma MG-63 cell. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 248:454-457.
 - 22 Sakata III, Shiba H, Komatsuzawa H, et al. Osteoprotegerin levels increased by interleukin-1 β in human periodontal ligament cells are suppressed through prostaglandin E₂ synthesized de novo. *Cytokine*, 2002, 18: 133-139.
 - 23 Sun-Kyeong L, Joseph AL. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology*, 1999, 140:3552-3561.
 - 24 Yanfei LM, Rick LC, David LH, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and formation. *Endocrinology*, 2001, 142:4047-4054.
 - 25 Nobuhiro S, Eiji K, Ysuiro A, et al. Glucocorticoid decrease circulation osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 26:479-482.
 - 26 Helena B, Kenneth BJ, Claes O, et al. Regulation of osteoprotegerin mRNA levels by prostaglandin E₂ in human bone marrow stroma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 247:338-341.
 - 27 Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L, et al. IGF-1 regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor [kappa] B ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:4273-4279.
 - 28 Mei W, Xingming S, Xu F, et al. Transcriptional mechanisms of bone morphogenetic protein-induced osteoprotegerin gene expression. *J Biol Chem*, 2001, 276: 10119-10125.
 - 29 Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 1998, 12:1260-1268.
 - 30 Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 1997, 390:175-179.
 - 31 Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93:165-176.
 - 32 Woung BR, Rho J, Arron J, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cell. *J Biol Chem*, 1997, 272:25190-25194.
 - 33 Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 3597-3602.
 - 34 Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cell: Potential paracrine mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 1999, 140:4382-4389.
 - 35 Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but not interleukin-6 stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cell. *Bone*, 1999, 25:255-259.
 - 36 Van RLB, Papapoulos SE, Lowik CWGM. Effect of interleukin-17 on nitric oxide production and osteoclastic bone resorption: is there dependency on nuclear factor-kB (RANK)/RANKL ligand signaling? *Bone*, 2001, 28:378-386.
 - 37 Julian MWQ, Kanami I, Nobuyuki U, et al. Transforming growth factor β affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 96: 3540-3545.
 - 38 Kong YK, Penninger JM. Molecular control of bone remodeling and osteoporosis. *Exp Gerontol*, 2000, 35:947-956.
 - 39 Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 3540-3545.
 - 40 Naito A, Azuma S, Tanaka S, et al. Severe osteopetrosis defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *Genes Cells*, 1999, 4:353-362.
 - 41 Jean-Pierre D, Kanaga S, Oskar H, et al. JNK1 modulates osteoclastogenesis through both c-Jun phosphorylation-dependent and independent

许多微量元素与骨代谢密切相关。这些元素主要包括磷、锌、镁、铜、锰、锶、硅等,其中尤以磷、锌、镁对骨的生长和矿化影响明显。这些微量元素绝大部分在小肠吸收,许多肠道慢性炎症病变或手术在导致消化吸收障碍的同时也引起上述微量元素的缺乏。

2. 治疗与预防

炎症性肠病导致的骨质疏松的治疗应采取综合治疗^[20-22]。

(1) 原发疾病治疗

炎症性肠病导致的骨质疏松症由多因素引起,但主要是小肠吸收不良。因此首先要治疗原发疾病,改善肠道吸收功能,在治疗中如不可避免要使用皮质类固醇激素,则应给予相应的抗骨质疏松治疗。

(2) 补充维生素 D 和钙剂

炎症性肠病患者应在治疗原发病的同时给予维生素 D 和钙,重症患者可适当补充磷、锌、镁等微量元素。

(3) 抗骨吸收药物

雌激素替代治疗可用于围绝经期和绝经后的炎症性肠病女性患者,防止骨量丢失。对于骨痛明显或有骨质疏松性骨折患者,可予降钙素治疗,剂量同原发性骨质疏松症。

参 考 文 献

- Binachi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71:465-471.
- Thomason K, West J, Logan RF, et al. Fracture experience of patients with celiac disease: a population survey. *Gut*, 2003, 52:518-522.
- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*, 2002, 23: 464-483.
- Southerland JC, Valentine JF. Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*, 2001, 3:399-407.
- Heikaneer JT, Kroger H. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone*, 2001, 28:123-127.
- Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, et al. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int*, 2000, 66:119-122.
- West J, togan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*, 2003, 52:960-965.
- Solerio E, Isaia G, Innarella R, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 2003, 35:339-346.
- 王文奇, 刘倩, 王义国, 等. 慢性肝病患者骨骼病理变化的观察及意义. *山东医药*, 1999, 39:5-6.
- Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K. et al. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38:320-327.
- Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003, 5:71-77.
- Le Gars L. Bone involvement in patients with chronic cholestasis. *Joint Bone Spine*, 2002, 69:373-378.
- Khosla S, Ballard FJ, Conover CA. Use of site-specific antibodies to characterize the circulating for big insulin-like growth factor 2 in patients with hepatitis C-associated osteosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:3867-3870.
- Newton J, Iones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Panminerva Med*. 2002, 44:335-341.
- Menon KV, Angulo P, Boe GM, et al. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:889-892.
- Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2002, 51:654-658.
- Harpavat M, Keljo DJ. Perspectives on osteoporosis in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol*. 2003, 5:225-232.
- Jong DG, Mannaerts L, Van Rossum LG, et al. Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2003, 48:1355-1359.
- Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, et al. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:2011-2015.
- Bernstein CN. Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002, 4:513-516.
- Von Tiroitz C, Klaus J, Steinkamp M, et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomic study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17:807-816.
- Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:878-883.

(收稿日期:2004-03-26)

(上接第 513 页)

- mechanisms. *J Cell Sci*, 2002, 115:4317-4325.
- Xu F, Sunao T, Noriyuki N, et al. Tyrosines 559 and 807 in the cytoplasmic tail of the macrophage colony-stimulating factor receptor play distinct roles in osteoclast differentiation and function. *Endocrinology*, 2002, 143:4868-4874.
 - Norman HB. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Investig*, 2003, 111:1120-1122.
 - Biskobing D, Novy AM, Downs RJ. Novel therapeutic options for osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 14:447-452.

(收稿日期:2004-05-20)