

系统性红斑狼疮患者骨质疏松的相关因素

李姝玉 胡大伟

摘要：骨质疏松症对于红斑狼疮患者来说是重要的也是可以预防的并发症之一。过去的十几年里，随着红斑狼疮患者生存率的升高，临床医生把更多的精力放在了如何防治红斑狼疮的并发症上，比如骨质疏松。过去的很多代表性研究给我们提供了许多红斑狼疮的流行病学依据，提示患者的骨丢失是一个多因素共同作用的过程，其中包括传统的以及与红斑狼疮疾病本身相关因素。笔者讨论了红斑狼疮患者并发骨质疏松症的一些危险因素以及防治手段。

关键词：骨质疏松；系统性红斑狼疮

Osteoporosis in relation to systemic lupus erythematosus LI Shuyu, HU Dawei. Department of Rheumatology, Renji Hospital Affiliated to the Medical Department of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China

Abstract: Osteoporosis is an important and preventable condition associated with systemic lupus erythematosus. As prognosis has improved over the past several decades in SLE patients, clinicians have placed a growing emphasis on prevention and treatment of SLE-related comorbidities, such as osteoporosis. Previous cross-sectional and longitudinal studies have provided epidemiologic data for patients with SLE. Bone loss in lupus is likely a multifactorial process, and both traditional and SLE-related factors for osteoporosis have been implicated. In this article, the current risk factors and clinically relevant strategies to minimize bone loss in the SLE population are discussed.

Key words: Osteoporosis; SLE

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以女性发病为主的多系统损害的疾病,随着治疗手段的增多,5 年及 10 年生存率在 94% 及 80% ~ 90% 以上,预期达到绝经期的患者增多,骨质疏松症已成为影响 SLE 患者生活质量的挑战性问题之一^[1]。骨质疏松症是一种全身性疾病,其特点是骨量减少和骨组织的细微结构破坏,导致脆性增加,容易发生骨折,尤其在老年女性增加了死亡率。有研究表明,在 SLE 患者中,骨量减少占 25% ~ 46%,骨质疏松则占 1% ~ 23%。Kurt Redlich^[23] 的研究发现,SLE 患者腰椎是骨量减少占 46%,骨质疏松占 15%,而在股骨头分别是 38.5% 和 23%,而且 SLE 患者骨质疏松与激素等治疗并无明确的相关性。关于 SLE 患者骨质疏松与激素及疾病本身的关系仍然存在争论。在此文中,重点讨论骨质疏松与 SLE 疾病本身及药物治疗之间的关系。

1 抗心磷脂综合征与骨质疏松

Sangle^[2] 研究发现在 SLE 患者中抗心磷脂综合征和抗心磷脂抗体-IgG 型阳性与骨质疏松发生有一定的关联,虽然其机制现在不是很清楚,但可能和供应血管的动静脉微血栓形成而造成骨破坏有关。同样,Asherson^[3] 也发现在 SLE 中抗心磷脂抗体阳性的患者其髌关节坏死率是抗心磷脂抗体阴性患者的两倍,Tektonidou 亦发现几乎 20% 抗心磷脂综合征的患者有无症状的股骨头坏死,而 Jones^[4] 发现在有凝血障碍包括抗心磷脂抗体阳性的患者中骨质疏松发病率很高,这些有趣的发现支持了在抗心磷脂综合征和抗心磷脂抗体阳性患者中,特别是以往有血栓形成史的患者中,骨血循环中微血栓的形成可能是导致骨质疏松的重要原因。当然,这些患者所使用的抗凝剂在骨质疏松中的作用还有待进一步研究。然而 SLE 本身也是以血管炎为特征性疾病。血管炎和微血管痉挛以及局部炎症细胞的浸润产生白细胞栓子,都可以导致微循环障碍,而骨血供中断后,续之邻近的骨组织充血,引起骨的矿物质丢失,骨小梁

作者单位: 200001 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科

通讯作者: 李姝玉, Email: porjar@126.com

变细,当受到压力影响时,出现骨萎缩,这也可能是 SLE 患者发生骨质疏松的原因。

2 肿瘤坏死因子与骨质疏松的关系

SLE 损伤指数可反映疾病进展的严重性,和骨量丢失有一定关联^[5],在研究中发现,不论是接受过还是没有接受过激素治疗的损伤指数(SDI) ≥ 1 的患者,其髌关节和脊柱的骨密度(BMD)显著下降,这个结果证明了在排除激素影响下 SDI 与骨质疏松之间的相关性^[6]。SDI 反映了疾病的一个长期进展和破坏情况,SLE 自身免疫的炎症环境造成疾病持续或者是间断活动,从而导致器官的损伤。有研究表明活动期 SLE 患者血清肿瘤坏死因子(TNF- α)水平较非活动期 SLE 患者组及正常对照组为高,而炎症因子比如 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-18(IL-18)、白介素-6(IL-6)、白介素-1(IL-1)水平也是增高的^[7]。TNF- α 主要由单核巨嗜细胞产生,活化的 T 细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞、软骨细胞也能分泌此种细胞因子,它对骨代谢的影响是通过对破骨细胞的增殖、分化及成熟而介导的。TNF- α 还可以刺激巨嗜细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)及 IL-6 的分泌,而 IL-6 促进破骨细胞祖细胞的增殖。TNF- α 有两种不同的受体(P 55, P 75),它与受体结合后,通过核因子-kB 或活化蛋白将信号传入细胞内,发挥促使破骨细胞提前分化及成熟破骨细胞的功能^[8]。另外,国外有研究显示核因子-kB 及 M-CSF 能完全取代成骨细胞或骨髓基质细胞的作用,在体外能使脾细胞和外周血单核细胞分化成破骨细胞,而 IL-1 和 IL-6 正是核因子-kB 配体的受体激动剂^[9],并且 T 细胞分泌的 TNF- α 通过表达于骨髓单核细胞表面的 TNF 受体 P 55 的结合,加强核因子-kB 诱导的破骨细胞的形成,这样就使得破骨细胞量及活性增加,骨吸收增加,从而导致骨质疏松。对这些细胞因子的研究为探索 SLE 新的治疗途径提供了依据。

3 睾酮与骨质疏松的关系

在 SLE 女性患者血浆中雄激素的水平低,无论是病情活动还是不活动的 SLE 女性患者,睾酮、双氢雄酮、去氢表雄酮(DHEA)水平都低于正常。而在男性患者中,可发生功能性低雄激素血症,其血浆睾酮水平低,黄体生成素水平高。低水平的弱雄激素,如 DHEA,在两种性别的 SLE 患者均与发病密切相关,在人和动物的研究中发现,DHEA 可以使 Th 1 功

能增强和 Th 2 功能抑制,且抗 ds-DNA 抗体产生减少。而性激素,比如雌激素、雄激素和孕激素对于抑制骨吸收,促进骨形成而维持骨量起到重要作用。睾丸切除后松质骨受到刺激而成骨加速,皮质骨受到抑制而成骨减弱,从而导致骨量和骨密度减少,其中股骨颈骨密度下降最为显著,补充睾酮后骨密度增加。睾酮补充使骨密度增加,其确切机制尚不清楚,有人发现睾酮可增加血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和减少 TNF- α 浓度,IGF-1 可以促进成骨,增加骨密度^[10],而 TNF- α 是目前已知的由单核细胞和巨噬细胞产生最强的骨吸收刺激因子,并且抑制成骨,直接促进破骨细胞前体细胞的有丝分裂,还可间接激活成熟的破骨细胞,增强其吸收功能,呈现出对骨的快速分解效果。

4 糖皮质激素的使用与骨质疏松的关系

目前糖皮质激素仍然是治疗 SLE 的主要药物,一系列研究证明骨量减少多发生在糖皮质激素使用的前几个月,通过抑制骨重建和加速骨吸收而影响松质骨和皮质骨,但以前者多见^[11]。绝经前的年轻女性 SLE 患者,其腰椎、髌关节的 BMD 比同龄女性明显低下,而要明确使用皮质激素以及激素的累计用量是不是导致 BMD 减少的主要危险因素还很困难。van Staa 等^[12]发现糖皮质激素累积用量和 BMD 的减少之间有很大的相关性,有研究表明有 42% 的 SLE 患者有脊柱的骨质疏松,6% 的患者合并有脊椎的骨折,虽然髌关节情况较脊柱要好,但仍然有超过 70% 的患者有不同程度的骨量减少^[13]。但糖皮质激素引起的骨质疏松大体上在停用激素后是可逆的。糖皮质激素引起的骨质疏松症的发病机理是多因素的,糖皮质激素对骨细胞可能有直接的作用,通过减少成骨细胞的生成和缩短骨细胞的存活周期而直接抑制骨的形成。激素治疗的最后结果是造成骨形成(减少)和骨重吸收(增加)之间的失衡,相应的血清中成骨细胞的产物,降钙素和骨特异性碱性磷酸酶水平降低,而这两者都是促进骨的形成,相反反映骨吸收的生化标志比如尿 N 端肽和尿吡啶啉,在糖皮质激素治疗的早期就升高了。糖皮质激素可以调整骨形态发生蛋白(BMPs)的表达,并增加过氧化物酶体增生物激活受体-2(PPAR-2)的生成,这些转录蛋白能够促进间质小细胞分化成脂肪细胞而不是成骨细胞。Ohnaka 等^[14]发现西尼罗河病毒(Wnt)糖蛋白通过调整细胞增殖和分化参与了人类成骨细胞初期形成,而抑制因子 Dickkopf-1(DKK 1)作用于

Wnt 的共受体 LRP 5 和 LRP 6,从而抑制 Wnt 的转导信号,地塞米松却可以上调 DKK1 的表达,从而影响成骨细胞初期形成。糖皮质激素还可以通过调整 Runx 2/Cbfa 1 的表达抑制骨蛋白基质合成,影响胰岛素生长因子-1 (IGF-I)和肝细胞生长因子的表达,增加骨细胞和成骨细胞的程序性细胞死亡,延长破骨细胞生存期,以及阻止由成骨细胞或间质细胞生成的骨保护素表达,来加速骨吸收^[15]。多项研究表明糖皮质激素可以导致骨质疏松,这对于 SLE 患者长期大量激素治疗提出了挑战,如何在控制病情的前提下尽量减少激素用量也成为值得临床医生探讨的课题。

5 环磷酰胺的使用和骨质疏松的关系

环磷酰胺 (CP) 临床用作抗肿瘤药物及免疫抑制剂,国外有文献报道,许多患者在使用环磷酰胺后,通过双能量 X 线 (DEXA) 观察到 BMD 减少,继而导致骨质疏松,但国外文献缺少对其导致骨质疏松原因的进一步研究。吴铁等^[16]发现大剂量的环磷酰胺 ($12.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和中等剂量的环磷酰胺 ($4.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对大鼠的骨代谢有明显的影响,可以发现骨钙总量明显减少,骨钙/骨干重比值明显降低,骨羟脯氨酸含量明显减少,骨羟脯氨酸/骨干重比值明显降低,提示了环磷酰胺有抑制骨钙的沉积和骨胶原的形成作用。而低剂量的环磷酰胺 ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对大鼠骨代谢来说,可使骨钙总量减少和骨钙/骨干重比值明显降低,但骨羟脯氨酸含量增加和骨羟脯氨酸/骨干重比值增加,提示了该剂量的环磷酰胺可能促进骨胶原的合成,但剂量不同的环磷酰胺对骨质疏松是否有影响差异还需要进一步研究。环磷酰胺导致骨质疏松的作用机制可能与下述因素有关: (1) 环磷酰胺是一种烷化剂,它能够破坏细胞 DNA,导致核酸合成受阻。骨小梁是骨的基本结构单位,骨小梁网眼中有丰富的毛细血管和间质细胞,后者能分化为成骨细胞,骨的形成即骨的矿化是钙磷形成羟基灰石等骨矿物质沉积在成骨细胞合成并分泌到骨基质中的过程。(2) 环磷酰胺导致 DNA 变性,使间质细胞分化受阻,成骨细胞减少。并且环磷酰胺还可致成骨细胞内 DNA 的合成障碍,使成骨细胞分裂增殖降低。(3) 环磷酰胺对整个机体蛋白质的合成代谢也会有一定影响,使得骨胶原等骨基质有机物合成障碍。(4) 环磷酰胺也可能有抑制破骨细胞成熟、分化及其功能的作用,但有待于进一步研究证明。(5) 环磷酰胺影响肠道钙吸收并加快肾脏对

钙的排泄,以及导致性腺萎缩也可以导致骨质疏松。综上所述,环磷酰胺能引起以骨形成减少为特征的骨量变化,故我们在治疗 SLE 的同时,应该注意环磷酰胺所带来的副作用。

6 环孢素与骨质疏松的关系

环孢素 (CSA) 有广泛的免疫抑制作用,主要用于防止移植器官排斥和治疗自身免疫性疾病,其副作用包括牙龈过度生长、肾毒性、肝毒性和骨质疏松。很多资料表明长期服用 CSA 的患者因为快速的骨量丢失而容易并发骨折^[17]。骨细胞培养实验证明 CSA 可以抑制由甲状旁腺激素 (PTH), 1, 25-二羟维生素 D ($1, 25[\text{OH}]_2 \text{D}_3$) 和前列腺素 E_2 (PGE_2) 所激发的骨重吸收的活性。CSA 通过加速骨重吸收和骨重建来加快骨代谢,同时也增加血清降钙素的浓度。在器官移植的患者中,观察到接受免疫抑制剂 (其中包括 CSA) 治疗后的前 6 ~ 12 月其骨量丢失和骨折的危险性是最高的。而 PTH 被认为是人类 CSA 所引起的早期骨质疏松一个重要的发病因素^[18]。其原因可能是 CSA 可以提高小鼠 1- α 羟化酶的活性,从而使血清 $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 水平升高,而 PTH 因子的表达是通过 $1, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 来调节,在卵巢切除的骨质疏松小鼠模型中发现 PTH 可以增量调节组织蛋白酶 K, 组织蛋白酶 K 是属于半胱氨酸蛋白酶家族,它惟一的功能是使胶原蛋白 1 解旋和分裂其端肽区结构,而胶原蛋白 1 正是是骨胶原中主要组成成分^[19, 20]。另外有研究推测 CSA 可能通过抑制一氧化氮合酶/一氧化氮 (NOS/NO) 合成而阻碍骨髓源基质细胞 (BMSCs) 增殖及向成骨细胞分化,而精氨酸/一氧化氮 (L-arginine/NO) 通路可能是 CSA 诱发骨质疏松的关键^[21]。该实验还发现 CSA 可抑制肝细胞、血管平滑肌细胞和小鼠巨噬细胞株 J 774 中 NOS 的表达,但在骨组织中其对 NOS 的表达与活性以及哪一种 NOS 异构体发挥作用仍需要进一步实验证明。

7 其他相关因素

值得一提的是, Naomi Rothfield 和同事们在研究低 BMD 的过程中发现,在 68% 的服用 HCQ 患者都一定程度上显示出了其对髌关节和脊柱骨量丢失的保护作用。同样,使用 HCQ 和脊柱骨质疏松和骨量减少的低发生率也有一定关系^[22]。虽然这样的发生机制并不是很清楚,但这提醒我们 HCQ 应该在所有的 SLE 患者中使用。

综上所述, SLE 合并骨质疏松症其发病因素是多方面的, 既与药物治疗有关也与疾病本身有关, 这提示我们在疾病发展的初期以及治疗过程中应及早进行干预, 这对于患者生活质量的提高非常重要。

【参 考 文 献】

- [1] Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2003, 22: 318-323.
- [2] Sangle S, D'Cruz DP, Khamashta MA, et al. Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, and non-traumatic metatarsal fractures. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 1241-1243.
- [3] Tektonidou MG, Malagari K, Panayiotis G, et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipidsyndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study bymagnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 732-736.
- [4] Jones LC, Mont MA, Le TB, et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol*, 2003, 30: 783.
- [5] Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, et al. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated withreferral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosisand factors associated with reduced bone density. *Lupus*, 2004, 13: 436-441.
- [6] Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology*, 2006, 45: 53-60.
- [7] Sun KH, Yu CL, Tang SJ, et al. Monoclonal anti-doublestranded DNA autoantibody stimulates the expression and release of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis. *Immunology*, 2000, 99: 352-360.
- [8] Amerio P, Frezzolini A, Abeni D, et al. Increased IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus: relations with Th-1, Th-2, pro-inflammatory cytokines and disease activity. IL-18 is a marker of disease activity but does not correlate with pro-inflammatory cytokines. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20: 535-538.
- [9] Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, et al. Increased expression of receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), its receptor RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol*, 2004, 138: 491-498.
- [10] Lips PTA, Pluijm SMF, Snijders CP. Vitamin D status, sex hormone binding globulin, IGF-I and markers of bone turnover as determinants of bone mass and fractures in the longitudinal aging study. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 166-167.
- [11] Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int*, 2003, 14: 617-630.
- [12] Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2002, 13: 777-787.
- [13] CC Mok, A Mak, KM Ma. Bone mineral density in postmenopausal Chinese Patients with Systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 2005, 14: 106-112.
- [14] Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: Novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318: 259-264.
- [15] Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1041-1048.
- [16] Wu T, Liu YY, Chui L, et al. Effects of different doses of cyclophosphamide on bone pharmacology in male rats. *ChinesePharmacol. calBulletin*, 2001, 17 (3): 329-333 (in Chinese).
- [17] Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2003, 9: 321-330.
- [18] Wada C, Kataoka M, Seto H, et al. High-turnover osteoporosis is induced by cyclosporin A in rats. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24: 199-205.
- [19] Zaidi M, Troen B, Moonga BS, et al. Osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 1747-1749.
- [20] Farghali H, Canova N, Gaier N, et al. Inhibition of endotoxemia-induced nitric oxide synthase expression by cyclosporin A enhances hepatocyte injury in rats: amelioration by NO donors. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2: 117-127.
- [21] Van't Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology*, 2001, 103: 255-261.
- [22] Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005, 14 (2): 106-112.
- [23] Redlich K, Zieler S, Kiener HP, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59: 308-310.