

骨质疏松与类风湿关节炎

魏天佑 综述 崔燎 审校

摘要: 类风湿关节炎和骨质疏松在我国都属于常见病和多发病,而二者之间又有着非常重要的联系。但是目前临床上还没有一个广泛应用的药物可以同时两者都产生很好的治疗效果。为了进一步了解骨质疏松和类风湿关节炎的关系,将来能够找到更好的治疗药物,笔者从流行病学、发病机制以及治疗方法等方面分别进行了论述。

关键词: 骨质疏松; 类风湿关节炎

Osteoporosis and rheumatoid arthritis WEI Tianyou, CUI Liao. Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

Abstract: Both rheumatoid arthritis and osteoporosis are common disease in china, and this two disease have very important connection. But currently we haven't got an effective drug to treat both. For the sake of us to know the relationship of rheumatoid arthritis and osteoporosis and to find a better drug, this article reviews the epidemiology, the pathogenesis and the treatment of this two disease.

Key words: Osteoporosis; Rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病,发病机制未明,多见于中年女性,是最常见的关节炎性疾病之一,在我国,约有四百万人深受RA的困扰^[1]。该病致残率很高,严重威胁着广大人民的健康。RA的特征表现为对称性、慢性、进行性多关节炎并伴有全身多系统受累。关节滑膜的病理改变为慢性炎症、增生形成血管翳,侵犯关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等,造成关节软骨、骨和关节囊破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,并伴有局部和全身骨质的丢失,形成骨质疏松症。

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以单位体积内骨量减少,骨的微结构退化,骨皮质变薄,骨小梁数目减少,骨髓腔增宽,骨强度减低,易于骨折等为特征的系统性骨病。骨质疏松症分为3类(根据病因分类):原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症和特发性骨质疏松症。原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症,是最常见的临床类型,继发性骨质疏松症是指由各种其他原因所导致的骨质疏松,比如患有影响内分泌系统的疾病(糖尿病、类风湿关节炎、肿瘤等),长期使用影响骨代谢

的药物(大剂量使用糖皮质激素、大剂量氨甲蝶呤等),营养摄入和吸收障碍等等;特发性骨质疏松症指不明原因的骨质疏松,这种类型临床上比较少见。其中RA在继发性骨质疏松的产生原因中占有着重要的地位,不但在治疗RA的过程中使用大剂量糖皮质激素等药物可以引起骨质疏松,而且类风湿关节炎本身也可以引起局部的骨侵蚀和全身性的骨质丢失。

1 RA引起的骨质疏松的流行病学研究

RA可以引起继发性骨侵蚀和全身的骨质疏松,已经从流行病学的角度得到了确认。挪威人Haugeberg G^[2]调查了394例女性RA患者,用双能X射线吸收仪检测了她们的股骨颈、全部髌骨、部分腰椎的骨密度,结果显示,在这些RA患者中间,骨质疏松的发病率是正常人群的2倍;而在男性RA患者中间所作的调查,结果也很类似^[3],男性RA患者的股骨颈和腰椎的骨密度下降,与正常人相比,也具有统计学意义。而在国内,许胜前、黎伟凡、宋淑菊等^[4-6]所作的调查,也显示出了同样的结果,不管是男性女性,RA患者的骨密度均有不同程度的下降。

RA所引起的骨质疏松,与疾病所处的阶段和疾病的活动程度有关。在Roldan JF等^[7]于2006年所作的大规模调查中发现RA患者掌骨密度的下降在

RA 早期最为明显,而随着时间的推移,掌骨密度的下降逐渐减慢,同样随着疾病活动程度的增加,随着红细胞沉降率的上升,下降幅度也是明显的加快。这个调查提示我们,在对于 RA 并发骨质疏松的治疗过程中,在疾病的最早期就应该引起足够的重视,而控制 RA 的活动,也可以有效的降低 RA 患者骨密度的降低。

RA 所引起的骨质疏松,与在治疗 RA 时候所使用的药物有关。在 Roldan JF^[7]的调查中也发现,使用了大剂量糖皮质激素治疗的 RA 患者与未曾使用糖皮质激素的患者相比,虽说二者的掌骨密度的下降与正常人相比都有统计学意义,但是很明显,使用了糖皮质激素治疗的患者掌骨密度的下降程度更加严重。这个调查也说明了预防 RA 引起的骨质疏松的时候,一定要重视治疗 RA 的药物。

RA 所引起的骨质疏松,对于不同性别患者的不同部位的骨骼的影响并不完全相同,但是具体相关因素还没有研究得十分清楚,其中有报道说^[2],在女性 RA 患者中,四肢骨(股骨颈、髌骨)的骨密度下降有统计学意义而躯干骨(腰椎 2-4)的骨密度虽然与正常人相比较低但是并不具有统计学意义,而另外一个报道则说^[3],对于男性 RA 患者,不管是四肢骨还是躯干骨,其骨密度下降都有着十分明显的统计学意义。所以,对于不同性别 RA 患者不同部位的骨丢失情况,还需要作进一步的调查。

2 RA 引起的骨质疏松的机理研究

2.1 RA 本身所引起的骨质疏松

对于类风湿关节炎所造成的骨方面的损害,很早就有人进行了研究,1984 年有研究者在 RA 患者的骨-血管翳的交界处发现有具有破骨表型的多核细胞的存在,后来美国的一位研究者在 1998 年和 2000 年分别发现这些存在于吸收陷窝内的多核细胞可以表达降钙素受体 mRNA^[8]和酒石酸酸性磷酸酶以及组织蛋白酶 K 的 mRNA^[9],而这 3 样,都是成熟的破骨细胞所具有的特异性标志,从而证明了这些存在于 RA 患者关节滑膜表面的细胞就是破骨细胞。

而对于破骨细胞在 RA 骨侵蚀中间具有关键作用的最直接的证明则来自一种缺少破骨细胞的小鼠模型^[10],在这种小鼠身上诱导形成关节炎动物模型后,基本上没有发现关节炎所造成的骨质破坏,从而直接说明了破骨细胞在 RA 骨破坏中的核心作用。

1998 年 3 月份,以 YASUDA H 为首的一些研究

人员^[11]发现了一种新的破骨细胞分化所必需的因子,后来这种因子被统一命名为细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)。RANKL 属 TNF 家族,受体有两种,一种是细胞核因子受体 κ B 受体活化因子(RANK),存在于破骨细胞前体细胞的细胞膜表面上,RANKL 与 RANK 结合以促进破骨细胞的分化;另外一种受体是护骨素(OPG),OPG 与 RANKL 的结合能力比 RANK 强,可以竞争性的阻碍 RANKL 与 RANK 的结合,达到抑制破骨细胞分化的目的。RANKL 表达于 CD 4 + T 细胞、CD 8 + T 细胞、滑膜成纤维细胞、肥大的软骨细胞等,常见的骨吸收因子如 TNF- α 、IL-6、IL-17、PTH 等均可使 RANKL 表达上调。而在 RA 患者体内,T 细胞和成纤维细胞等活化增殖,释放上述一系列的因子,导致 RANKL 的大量释放,进而激活破骨细胞的分化与成熟,促进破骨而导致骨质的丢失。

虽然目前对于在 RA 过程中 RANKL 表达的调控机制,研究的并不是十分清楚,但是,以“RA—T 细胞激活—细胞因子释放—RANKL 表达上调—破骨细胞分化增加—骨吸收加快”为核心的骨损伤机制已得到了广泛的认同。

2.2 在 RA 的治疗过程中使用大剂量糖皮质激素(Glucocorticoid GC)所引起的骨质疏松

糖皮质激素具有很强的抗炎作用,能够迅速而明显的改善关节炎的各种炎症症状,是在关节炎治疗过程中使用的最广泛的药物之一^[12],但是它在大量使用的时候,同样具有很大的副作用,导致骨质疏松等继发性疾病的发生率增高。

大剂量糖皮质激素引起的骨质疏松的机制和 RA 本身引起的并不完全相同,在 GC 引起骨质疏松的过程中起主要作用的细胞是成骨细胞,糖皮质激素可以引起成骨细胞的数量减少、活性降低和生存时间的缩短等。1998 年,Weinstein RS^[13]在动物实验中发现,在泼尼松造成的骨质疏松小鼠的动物模型中,模型小鼠脊椎骨中的成骨细胞的凋亡比例比正常小鼠增加了 3 倍,而皮质骨骨细胞的凋亡数量达到了骨细胞总量的 28%。

当然,GC 对于破骨细胞同样也有影响,但是目前对于 GC 和破骨细胞之间的作用的研究还不是十分清楚,为大众接受的最广泛的说法是小剂量、短期的应用 GC 对于破骨细胞的影响不大,而大剂量、长期的应用 GC 则会促进破骨细胞的形成。

除了影响成骨细胞和破骨细胞之外,GC 还可以①影响钙的代谢,造成肠道钙吸收减少肾脏钙排

泄增加,并且影响维生素D导致负钙平衡;②影响一些细胞因子,间接影响骨代谢;③通过影响甲状旁腺激素、雌激素、雄激素、降钙素等来影响骨的代谢。

总之,GC不是通过某一方面的单一因素诱发骨质疏松的,而是通过影响各种骨组织细胞功能、细胞因子活性、内分泌系统、钙离子代谢等多方面的途径导致骨量丢失。

虽然大剂量的糖皮质激素可以引起患者骨质疏松这一现象已经达成了广泛的共识,但是低剂量激素治疗时是否会加重骨质疏松仍存在分歧,Van Everdingen A^[14]所作的一个调查显示,低剂量的糖皮质激素会使RA患者骨骼变脆从而增加骨折的发病率,而与此相反的,另一则研究^[15]则表明小剂量的泼尼松龙(7.5 mg·d⁻¹)可以减慢RA患者BMD的下降。

3 RA 并发骨质疏松的治疗

3.1 定期检查

RA患者在早期就发生了骨骼的变化,而且在早期的骨密度的下降比晚期的更加明显,而这种下降可以通过双能X线吸收仪检测到,所以对于RA患者,应该进行定期的身体检查,以便在早期就发现骨骼的改变。

3.2 严格控制糖皮质激素等的用量

糖皮质激素用量过大会引起全身性的骨丢失,所以在RA的治疗过程中应严格控制糖皮质激素的用量,美国风湿学院建议,长期使用糖皮质激素的时候用量每天不超过10 mg,而德国的风湿病学家也建议RA患者每天的糖皮质激素的用量为7.5 mg最佳^[16]。

3.3 加强锻炼

最近荷兰的一些研究人员发现^[17],RA患者长期有计划的进行高强度的有氧训练,可以十分有效地减慢患者骨密度的下降。

3.4 应用抗骨质疏松药物进行预防和治疗

抗骨质疏松的药物包括雌激素、双磷酸盐、钙和维生素D3制剂等等,有研究表明,不管是RA本身引起的骨侵蚀还是大剂量糖皮质激素引起的骨丢失,服用抗骨质疏松药物都可以有效的减少骨量的丢失^[18]。

3.5 生物治疗

RA并发骨质疏松的生物学治疗是现在发展的一个热门方向,以在RA造成骨质疏松的各个环节中起主要作用的细胞因子为靶点进行有针对性的治

疗,从而达到尽最大的可能减少RA患者骨质丢失的目的,而这其中又以TNF- α 抗体和护骨素的研究最多,在关节炎动物模型中表明^[19],OPG可以有效地增加骨小梁的数量和降低骨小梁的分离度,而TNF- α 抗体则可以使骨小梁的厚度几乎接近正常值。而在临床研究中也发现^[20],应用TNF- α 抗体药物英夫利昔(infliximab)的患者不仅仅炎症反应减轻,而且可以有效地减少RA所带来的骨丢失。目前进一步的研究还在继续之中,可以想象,在今后的段时间内,以OPG和其他细胞因子为靶点的新的防治RA所带来的骨质疏松的药物会不断的出现。

4 结语

类风湿关节炎并发骨质疏松的事实已经得到了流行病学方面的证实,并且流行病学的调查也从不同的角度说明了引起RA患者产生骨质疏松的相关因素。但是RA患者引起骨质疏松的机理还不是十分清楚,尤其是在整个过程中最重要的一个环节,就是活动期的RA如何通过各种不同的炎症因子来激活RANKL研究的还不是十分清楚,所以对于这个方面我们还需要进行更加深入的研究,从而更加清晰的阐明其原理以及调控机制,为今后进行临床治疗做好理论上的准备。

而在治疗方面,目前对于RA并发OP的治疗多是联合用药,在治疗RA的同时给予传统的抗骨质疏松的药物进行预防,而能够同时治疗两种疾病的药物如TNF- α 抗体等,由于其费用昂贵以及副作用较大,所以还没有在临床上得到十分广泛应用,所以今后我们还需要继续努力,以早日找到一种更加有效、安全、经济的药物。

【参 考 文 献】

- [1] 张乃峥. 类风湿关节炎. 见: 张乃峥主编. 临床风湿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999. 118-140.
- [2] Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3): 522-530.
- [3] Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol* 2006; 33: 1472-1475.
- [4] 徐胜前, 邵宜波, 徐建华, 等. 类风湿关节炎患者骨密度变化的临床研究. *临床内科杂志* 2004; 21: 763-765.
- [5] 黎伟凡, 钟紫如, 郑琼美, 等. 类风湿关节炎与骨质疏松关系的探讨. *Journal of Qiqihar Medical College* 2005; 26: 880-881.
- [6] 宋淑菊, 马骥良. 类风湿关节炎和强直性脊柱炎患者的骨质疏

松分析. 中华风湿病学杂志 2003, 7: 244-246.

- [7] Roldan JF ,Del Rincon I ,Escalante A ,et al. Loss of cortical bone from the metacarpal diaphysis in patients with rheumatoid arthritis : independent effects of systemic inflammation and glucocorticoids. *J Rheumatol* ,2006 ,33 :508-516.
- [8] Gravalles EM ,Harada Y ,Wang JT ,et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* ,1998 ,152 :943-951.
- [9] Gravalles EM ,Manning C ,T say A ,et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000 ,43 :250-258.
- [10] Pettit AR ,Ji H ,Von Stechow D ,et al. TRANCE/RANKL knock out mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 2001 ,159 :1689-1699.
- [11] 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.
- [12] Thiele K , Buttgerit F , Huscher D , et al. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum* 2005 ,53 :740-747.
- [13] Weinstein RS ,Jilka RL ,Parfitt AM , et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* ,1998 ,102 :274-282.
- [14] Van Everdingen AA ,Siewertsz van Reesema DR ,Jacobs JW ,et al.

Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis : discordant effects on bone mineral density and fractures ? *Clin Exp Rheumatol* , 2003 ,21 :155-160.

- [15] Haugeberg G ,Strand A ,Kvien TK ,et al. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis : results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* ,2005 ,165 :1293-1297.
- [16] Thiele K , Buttgerit F , Huscher D , et al. Prescription of glucocorticoids by rheumatologists in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Z Rheumatol* 2005 ,64 :149-154.
- [17] De Jong Z ,Munneke M ,Lems WF ,et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise : results of a randomized , controlled trial. *Arthritis Rheum* , 2004 ,50 :1066-1076.
- [18] Haugeberg G ,Orstavik RE ,Uhlrig T ,et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis : results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* ,2002 ,46 :1720-1728.
- [19] Saldenber-Kermanac'h N ,Corrado A ,Lemietier D ,et al. TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone* 2004 ,35 :1200-1207.
- [20] Serio B ,Paolino S ,Sulli A ,et al. Are there any positive effects of TNF-alpha blockers on bone metabolism ? *Reumatismo* ,2006 ,58 :199-205.

(收稿日期 :2006-12-07)