

LEP/sLEP-R 在女性类风湿关节炎中的变化及其与骨质疏松的关系研究

邓娟 徐胜前 徐建华

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0856-04

摘要: 目的 探讨女性类风湿关节炎(RA)患者外周血瘦素(LEP)和可溶性瘦素受体(sLEP-R)的变化及其与女性 RA 骨质疏松的相关性。方法 采用 ELISA 法测定 55 例女性 RA 患者和 53 例正常女性外周血中 LEP、sLEP-R 水平,采用双能 X 线骨密度吸收仪测定骨密度(BMD)。结果 (1)和正常女性相比,女性 RA 患者 LEP 水平明显升高($P < 0.0001$),sLEP-R 水平明显降低($P < 0.0001$)。 (2)女性 RA 组中骨质疏松发生率为 38.2%,明显高于正常女性组的 11.3% ($\chi^2 = 10.386, P = 0.001$);绝经后或绝经前女性 RA 患者 BMD 均明显低于绝经后或绝经前(Neck 部位除外)正常女性($P < 0.001 \sim 0.0001$);绝经后女性 RA 患者 BMD 亦明显低于绝经前女性 RA 患者($P < 0.05$)。 (3) Linear Regression 分析显示:女性 RA 患者外周血 LEP 水平与 C 反应蛋白呈直线正相关($P = 0.045$),与前臂、股骨 Ward 区和腰椎 1-4 BMD 呈直线负相关($P < 0.05 \sim 0.0001$);外周血 sLEP-R 水平与股骨 Ward 区、大转子及腰椎 1-4 BMD 呈直线正相关($P < 0.05 \sim 0.0001$)。结论 女性 RA 患者外周血 LEP 和 sLEP-R 水平的变化与 RA 患者的骨代谢状态的变化密切相关。

关键词: 瘦素; 可溶性瘦素受体; 类风湿关节炎; 骨质疏松; 骨密度

Study of the alteration of LEP/sLEP-R in rheumatoid arthritis in females and its relationship with osteoporosis DENG Juan, XU Shengqian, XU Jianhua. Hefei Medical University, Hefei 230032, China
Corresponding author: XU Shengqian, Email: xsqian-1112@163.com

Abstract: **Objective** To explore the alteration of peripheral blood level of leptin (LEP) and soluble leptin-receptor (sLEP-R) in females with rheumatoid arthritis (RA) and its relationship with osteoporosis. **Methods** The levels of peripheral LEP and sLEP-R in 55 RA females and 53 normal female controls were detected using ELISA. Bone mineral density (BMD) was measured using dual energy X-ray absorptiometry. **Results** 1) Compared with normal female controls, the level of LEP in RA decreased, while the level of sLEP-R increased significantly ($P < 0.0001$). 2) The incidence of osteoporosis in female RA (38.2%) was significantly higher than that in normal female controls (11.3%) ($\chi^2 = 10.386, P = 0.001$). BMD in postmenopausal females or premenopausal females with RA was significantly lower than that in premenopausal or premenopausal (except BMD of the femoral neck) normal female controls ($P < 0.001 \sim 0.0001$). BMD of postmenopausal women with RA was significantly lower than that of premenopausal with RA ($P < 0.05$). 3) Linear regression analysis showed that the level of peripheral LEP was positively correlated with C reactive protein ($P = 0.045$), but was negatively correlated with BMD at the position of forearm, Ward's region, and L1-4 ($P < 0.05 \sim 0.0001$). There was positive correlation between the level of sLEP-R and BMD at the position of Ward's region, the greater trochanter, and L1-4 ($P < 0.05 \sim 0.0001$). **Conclusion** There were close correlations between the levels of LEP and sLEP-R in peripheral blood and bone metabolism in female RA patients.

Key words: LEP; sLEP-R; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Bone mineral density

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以周围关节受累为主的慢性自身免疫病,骨侵蚀和破坏是导致RA患者生活质量下降和残疾的主要原因。骨质疏松是RA常见的临床合并症,也是RA患者骨侵蚀在影像学上最早期的改变之一。骨质疏松症的发生与诸多因素有关,是多种遗传基因、激素与细胞因子共同作用的结果^[1]。瘦素(Leptin, LEP)是由167个氨基酸组成的蛋白质类激素,它通过位于中枢神经系统和外周组织的瘦素受体(Leptin-Receptor, LEP-R)结合发挥作用,参与机体代谢动态平衡以及神经内分泌系统、生殖系统、免疫系统的调节。研究表明LEP及可溶性瘦素受体(soluble Leptin-Receptor, sLEP-R)和骨代谢也存在着密切的关联:一方面LEP间接地通过下丘脑和交感神经系统产生抗成骨效应^[2];另一方面LEP直接作用于外周促进骨形成或(和)抑制骨吸收。研究表明破骨细胞及其功能增强是导致骨质疏松的主要原因,破骨细胞大量形成和激活与RA关节和骨破坏密切相关^[3]。本研究测定了55例女性RA患者外周血LEP和sLEP-R水平,探讨其与女性RA患者的病情及骨代谢的相关性。

1 材料和方法

1.1 对象

选择住院的女性RA患者55例,年龄18~81岁,平均年龄(50.20±13.90)岁,平均体质指数(20.58±3.25)kg/m²,所有患者的诊断均符合美国风湿病学会1987年分类标准。无长期服用雌激素、雄激素、抗凝剂及其他影响骨代谢的药物史;无严重肾功能损害、甲状腺、甲状旁腺等疾病。选择53例正常女性作为对照组,年龄25~68岁,平均年龄(51.13±10.10)岁,平均体重指数(20.81±3.09)。两组相比,年龄、体重指数无明显统计学差异($P>0.05$)。记录RA患者的各项临床指标(如晨僵时间、关节压痛数、关节压痛指数、关节肿胀数、关节肿胀指数、关节功能等)和实验室指标(外周血白细胞、血红蛋白、血小板、血沉、C反应蛋白、碱性磷酸酶、类风湿因子等)。详细填写健康状况问卷(HAQ),计算HAQ积分。

1.2 方法

(1)外周血LEP和sLEP-R水平测定:采用酶联免疫吸附法,严格按照说明书操作。(2)骨密度(bone mineral density, BMD)测定:采用法国DMS公司的双能X线骨密度仪,测量前臂中远1/3处

(Forearm, F-arm),股骨颈区(Neck)、Ward区(Ward)和大转子区(greater trochanter, G.T.)以及腰椎(Lumbar)1-4(L₁₋₄)的骨矿含量,以g/cm²表示。骨质疏松判断标准:如有1个或1个以上部位BMD值低于正常同性别峰值1个标准差则诊断为骨量减少,低于正常同性别峰值2.5个标准差则诊断为骨质疏松症。

1.3 统计学处理

采用SPSS 11.0软件包做统计分析, $P<0.05$ 认为有统计学意义。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。多元直线回归采用Linear Regression分析。

2 结果

2.1 女性RA与正常女性组间外周血LEP和sLEP-R水平比较

正常女性和女性RA患者外周血中LEP、sLEP-R水平比较结果见表1,差别均有显著统计学意义($P<0.0001$)。

表1 女性RA与正常女性组间外周血中LEP和sLEP-R比较($\bar{x}\pm s$)

指标	例数	LEP(pg/L)	sLEP-R(pmol/L)
正常女性	53	91.66±24.32*	335.65±63.66**
女性RA	55	192.34±56.42	218.72±40.57

注: *:组间 t 检验: $t=12.117, P<0.0001$; **:组间 t 检验: $t=11.336, P<0.0001$

2.2 女性RA组和正常女性组间BMD和骨质疏松发生情况比较

女性RA组中骨质疏松发生率为38.2%(21/55);明显高于正常女性组中骨质疏松的发生率11.3%(6/53);差异有显著统计学意义($\chi^2=10.386, P=0.001$)。女性RA患者各测定部位的BMD均明显低于正常女性组,这种差别不仅体现在绝经后女性RA患者和绝经后正常女性组间($P<0.0001$),同样也体现在绝经前女性RA患者和绝经前正常女性组间(股骨Neck区除外)($P<0.001$)。绝经后女性RA患者各部位BMD亦明显低于绝经前女性RA患者($P<0.05$),见表2。

2.3 女性RA患者外周血LEP、sLEP-R水平与BMD及各指标间多元相关分析

经两两直线相关分析发现,女性RA患者外周血LEP水平与年龄呈正相关($r=0.467, P<0.0001$),与各部位BMD呈负相关($P<0.05\sim$

表 2 女性 RA 组和正常女性组间各测定部位 BMD 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	F-arm	Neck	Ward	G. T.	L ₁₋₄
正常组 绝经前	30	0.62 ± 0.08	0.89 ± 0.08	0.99 ± 0.13	0.96 ± 0.12	1.08 ± 0.06
绝经后	23	0.64 ± 0.06	0.88 ± 0.12	0.94 ± 0.16	1.00 ± 0.17	1.09 ± 0.06
RA 组 绝经前	28	0.54 ± 0.08 ^a	0.85 ± 0.17	0.83 ± 0.08 ^a	0.72 ± 0.12 ^a	0.98 ± 0.08 ^a
绝经后	27	0.48 ± 0.10 ^{aΔ}	0.74 ± 0.13 ^{aΔ}	0.71 ± 0.14 ^{aΔ}	0.63 ± 0.11 ^{aΔ}	0.90 ± 0.09 ^{aΔ}

注:与绝经前正常女性比,^a $P < 0.001$;与绝经后正常女性比,^a $P < 0.0001$;与绝经前女性 RA 比,^Δ $P < 0.05$

0.0001);外周血 sLEP-R 水平与年龄呈负相关($r = -0.487, P < 0.0001$),与各部位 BMD 呈正相关($P < 0.05 \sim 0.0001$)。采用多元 Linear Regression 分析,除了上述两两相关分析有意义的年龄和各部位 BMD 作为自变量,同时纳入病程、体质指数和 C 反应蛋白,分别以 LEP/sLEP-R 分别为应变量,结果显示:女性 RA 患者外周血 LEP 水平与 C 反应蛋白呈正直线相关($P = 0.045$),与 F-arm、股骨 Ward 区和 L₁₋₄ BMD 呈负直线相关($P < 0.05 \sim 0.0001$);外周血 sLEP-R 水平与股骨 Ward 区、G. T. 区和 L₁₋₄ BMD 呈正直线相关($P < 0.05 \sim 0.0001$);见表 3。

表 3 女性 RA 患者外周血 LEP、sLEP-R 水平与各指标间的多元相关分析

应变量	自变量	标准化回归系数	t	P
LEP	CRP	0.167	2.063	0.045
	F-arm BMD	-0.260	3.032	0.004
	Ward BMD	-0.465	4.945	<0.0001
	L ₁₋₄ BMD	-0.335	3.572	0.001
sLEP-R	Ward BMD	0.285	2.557	0.014
	G. T. BMD	0.378	3.167	0.003
	L ₁₋₄ BMD	0.311	2.993	0.004

3 讨论

近年来有研究表明 LEP 和骨代谢存在着密切的关联,人类成骨细胞的原代培养也可产生 LEP,同时 LEP 可促进细胞的矿化^[4];LEP 可直接调节成骨细胞的生长,刺激从大鼠分离的成骨细胞增殖,刺激人成骨细胞功能^[5]。动物实验研究表明 LEP 抑制破骨细胞的分化,可能与 LEP 通过提高在单核细胞中护骨素(OPG)mRNA 和蛋白质表达,增加 OPG mRNA 稳态水平,通过 RANKL/RANK/OPG 介导,降低 RANKL mRNA 表达水平而实现的^[6]。Thomas 等^[7]测量绝经前后女性和男性 BMD 及血清 LEP 浓度,发现女性血清 LEP 与 BMD 明显相关,男性则无显著相关性;提示 LEP 可能参与骨代谢,作为脂肪量和骨组织中间体而发挥作用。

研究表明 LEP 在 RA 的病程中起着双重作用^[8]:一方面,LEP 能够增强一系列致炎因子的作用,从而加重 RA 患者中关节的破坏。国内有研究发现佐剂型关节炎大鼠血清中 LEP 水平高于正常组,IL-6 水平高于正常组,且血清中 LEP 的表达水平与 IL-6 呈显著正相关,提示 LEP 可能参与了 RA 的发病^[9]。但另一方面,又发现 LEP 对 RA 患者的关节损害起着保护的作用,能减缓 RA 的关节破坏^[10];由此可见 LEP 在 RA 中参与调节炎症介质的分泌,进而影响 RA 患者炎症和骨代谢的确切机制较为复杂。

国内外有关 LEP 在 RA 患者炎症和骨代谢发病机制中的研究文献报道较少;国内路跃武等^[11]研究发现 RA 组患者血清 LEP 水平明显高于骨性关节炎组($P < 0.01$),也明显高于滑液水平($P < 0.05$);且与体质指数、a1 酸性糖蛋白呈正相关(标准化回归系数分别为 0.369 及 0.234; $P < 0.01$);与握力、胰岛素指数及空腹血糖呈负相关(标准化回归系数分别为 -0.295、-0.453 及 -0.192; $P < 0.01$);与病程、年龄、性别和绝大多数反映 RA 患者病情的指标无关。此与齐菲等^[12]研究基本相一致;RA 组男性、女性患者血清 LEP 分别均较正常组显著升高;相关性分析发现 RA 组 LEP 水平的变化与 IL-1 β 、IL-2 及 C 反应蛋白水平的变化均无显著相关性,提示 LEP 可能作为一种独立的炎症应答因子,在 RA 急性期发生过程中发挥重要作用。Bokarewa 等^[13]发现,RA 患者关节液中的 LEP 水平低于血清中的水平;在未出现关节侵蚀的 RA 患者中,其关节液中 LEP 水平更明显低于其血清中水平,提示关节液中低水平 LEP 与未出现关节侵蚀有关。且 Lee 等^[14]发现伴骨侵蚀的 RA 组血清 LEP 浓度明显升高,关节疾病活动性评分(DAS28) > 5.1 的 RA 组血清 LEP 浓度明显升高,随着治疗后病情的缓解血清 LEP 水平下降,血清 LEP 水平和 DAS28、血沉和肿胀关节数明显相关,提示血清 LEP 浓度明显升高可能与 RA 的病情进展导致的骨侵蚀有关。本研究发现女性 RA 患者外周血 LEP 水平较正常女性组明显升高,

外周血 sLEP-R 水平明显降低, Linear Regression 分析显示女性 RA 患者外周血 LEP 水平与 C 反应蛋白相关, 提示其与 RA 患者体内的炎症反应可能存在一定的相关性, 但更多的提示 RA 病情的其他指标均与外周血 LEP 和 sLEP-R 水平无相关性, 这与路跃武、齐菲等研究结果相同, 提示外周血 LEP 水平为女性 RA 患者体内独立的炎症应答因子。

文献检索未见有关 LEP 和 sLEP-R 在 RA 骨代谢中的相关研究报道, 有关 LEP 和 sLEP-R 与 BMD 的相关研究主要集中在健康人群中, Zoico 等^[15]对 68~72 岁的 92 名健康男性和 171 名健康女性的血清 LEP 水平进行了检测, 同时测量 BMD, 发现所有男性及女性循环 LEP 水平与髌骨、股骨颈 BMD 间均有明显相关性, 多元线性回归分析显示, LEP 为全身、髌骨、股骨颈 BMD 降低的明显预测因子, 说明 LEP 和 BMD 在健康的男女间有明显相关性。本研究结果有类似的发现, 女性 RA 患者中骨质疏松发生率为 38.2%, 明显高于正常女性, 其发生率是正常女性组的 3.38 倍; 且女性 RA 患者各测定部位的 BMD 均明显低于正常女性组。更重要和有意义的研究结果是女性 RA 患者外周血 LEP 水平与前臂、股骨 Ward 区和 L_{1-4} BMD 呈负直线相关, 外周血 sLEP-R 水平与股骨 Ward 区、G. T. 区和 L_{1-4} BMD 呈正直线相关, 可以推测 LEP 和 sLEP-R 可能作为重要的影响骨代谢的因素, 参与和调节了 RA 患者体内成骨和破骨的过程, 从而最终影响骨代谢和骨质疏松乃至骨侵蚀的发生, 此结果有可能为今后生产重组 sLEP-R 制剂用于 RA 患者的骨质疏松和骨侵蚀的治疗提供新的探索思路和理论设想。

综上所述, 女性 RA 患者外周血 LEP、sLEP-R 的变化可能与 RA 的炎症过程具有一定的相关性, 但它们的变化与 RA 患者的 BMD 具有更明显的相关性, 提示 LEP 和 sLEP-R 与 RA 患者的骨质疏松及骨代谢状态的变化密切相关。

【参 考 文 献】

- [1] Gennari L, De Paola V, Merlotti D, et al. Steroid hormone receptor gene polymorphisms and osteoporosis: a pharmacogenomic review. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8 (5): 537-553.
- [2] Sseur R, Sabatier JP, Potrel-Burgot C, et al. Sympathetic nervous system as transmitter of mechanical loading in bone. *Joint Bone Spine*. 2003, 70(6): 515-519.
- [3] Abu-Amer Y, Abbas S, Hirayama T. TNF receptor type 1 regulates RANK ligand expression by stromal cells and modulates osteoclastogenesis. *J Cell Biochem*, 2004, 93(5): 980-989.
- [4] Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, denovo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cel Biochem*, 2002, 85(4): 825-836.
- [5] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function *in vitro* and reduces bone fragility *in vivo*. *J Endocrinol*, 2002, 175(2): 405-415.
- [6] Burguera B, Holbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 2001, 142 (8): 3546-3553.
- [7] Thomas T, Martin A. Bone metabolism and energy balance: role for leptin. *Joint Bone Spine*, 2005, 72(6): 471-473.
- [8] 臧圣, 徐胜前. 瘦素和瘦素受体在类风湿关节炎及其骨质疏松发病机制中的研究进展. *中国医药*, 2010, 5(3): 281-283.
- [9] 邹晓军, 李明娥, 孙晓鹏, 等. 瘦素在佐剂性关节炎大鼠血清中的表达及其在关节炎发病机制中的作用初探. *黑龙江医药科学*, 2007, 30(1): 54-55.
- [10] Gabay C, Dreyer M, Pelegrinelli N, et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin-1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 783-791.
- [11] 路跃武, 陈文明, 陆江阳, 等. 瘦素在类风湿关节炎中的作用机制初步探讨. *天津医药*, 2007, 35(3): 170-172.
- [12] 齐菲, 颜光涛, 林季, 等. 类风湿关节炎急性期患者血清中瘦素及相关因子水平的变化. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10 (6): 353-355.
- [13] Bokarewa M, Bokarew D, Huhgren O, et al. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(10): 952-956.
- [14] Lee SW, Park MC, Park YB, et al. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007, 27(6): 537-540.
- [15] Zoico E, Zamboni M, Adami S, et al. Relationship between leptin levels and bone mineral density in the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(1): 97-103.

(收稿日期: 2011-02-09)

LEP/sLEP-R在女性类风湿关节炎中的变化及其与骨质疏松的关系研究



作者: [邓娟](#), [徐胜前](#), [徐建华](#), [DENG Juan](#), [XU Shengqian](#), [XU Jianhua](#)
作者单位: [安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥, 230032](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110002.aspx