

类风湿关节炎并发骨质疏松的研究进展

于善江 康轶鑫 刘忠厚

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)12-1098-06

摘要: 类风湿关节炎(RA)与骨质疏松(OP)在临床上属于常见疾病,严重威胁患者身心健康。但是,无论医生还是患者对其危害程度认识还不够。为了进一步了解类风湿关节炎与骨质疏松之间的相互关系,特别是 RA 并发 OP 的发生机制,本文对该病的流行病学研究、病理生理机制、诊断、预防与治疗的最新研究进展进行综述,以期加深医务工作者对 RA 并发 OP 的了解和重视。

关键词: 类风湿关节炎;骨质疏松;研究进展

The research progress in rheumatoid arthritis companied with osteoporosis YU Shanjiang¹, KANG Yixin², LIU Zhonghou³. ¹Department of Rheumatology, The People's Hospital of Linzi, Zibo 25540; ²Shanghai Tongfutang Health Control Company; ³Chinese Journal of Osteoporosis, China
Corresponding author: KANG Yixin, Email: kyx781214@163.com

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) and osteoporosis (OP) are common diseases in clinics, which seriously threat the physical and mental health of the patients. However, both doctors and patients have not known its damage extent very well. To learn more about the relationship between rheumatoid arthritis and osteoporosis, particularly the mechanism of RA accompanied with OP, this paper reviews current progress in epidemiological study, pathophysiological mechanism, diagnosis, prevention, and treatment for the disease, in order to improve the knowledge and concern of health care workers in RA combined with OP.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Research Progress

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、进行性、侵袭性关节炎为主要表现的全身性自身免疫性疾病,累及周围关节为主,致残率极高。骨质疏松(osteoporosis, OP)是 RA 患者常见的临床合并症,它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,易于骨折为特征的系统性骨病。当 RA 患者合并 OP 时,其治疗难度加大,医疗费用增加,患者生活质量明显降低。为进一步了解 RA 与 OP 之间的联系,本文就 RA 并发 OP 的流行病学、发生机制、诊断、治疗等方面的研究进展进行综述。

1 流行病学研究

RA 并发 OP 已经得到了流行病学研究的证实,

并且从不同的角度阐明了 RA 患者产生 OP 的相关因素。藏谋圣等^[1]采用酶联免疫吸附实验法测定 64 例 RA 患者和 60 名健康人外周血中瘦素(LEP)和可溶性瘦素受体(sLEP-R)水平,采用双能 X 线骨密度吸收仪测定骨密度(BMD),分析 RA 患者中 LEP 和 sLEP-R 水平的变化与 RA 患者 BMD、OP 发生之间的关系。结果发现 RA 患者各测定部位的 BMD 均明显低于健康对照组($P < 0.01$);其 OP 的发生率为 35.9%,骨量减少发生率 42.2%,明显高于健康对照组中的 15.0% 和 16.7%,两组间有显著性差异($P < 0.01$)。韩国一项针对 234 名 RA 患者(其中绝经期后妇女 194 名,≥50 岁男性 40 名)进行的横断面流行病学研究,其中 121 名(52%)达到世界卫生组织的 OP 诊断标准^[2]。无论在男性还是女性,RA 均为骨质疏松性骨折显著性的、独立的危险因素^[3]。回顾性队列研究中位 1.63 年的随访期间,43034 例 RA 患者中的 872 例(1.9%)出现骨折,RA 患者典型部位骨质疏松骨折的发病率是 9.6/1000 人/年,比非 RA 患者高 1.5 倍,对照非 RA

基金项目:淄博市科学技术发展计划项目

作者单位: 255400 淄博,山东省淄博市临淄区人民医院风湿免疫科(于善江);上海同福堂健康管理咨询有限公司(康轶鑫);中国骨质疏松杂志(刘忠厚)

通讯作者: 康轶鑫, Email: kyx781214@163.com

患者,RA 患者所有年龄组、性别、不同解剖部位骨质疏松骨折的风险均增加^[4]。多项研究发现 RA 患者骨量减少、OP 的发生率分别是 28% ~ 61.9%、4% ~ 24%^[5]。

2 病理生理机制

2.1 RA 炎症本身引发 OP

所有涉及骨质丢失的疾病有共同的过程,破骨细胞是导致骨质吸收的专有细胞,当破骨细胞活性超过成骨细胞活性时,则引起骨质疏松^[6]。RA 患者由于众所周知的绝经后状态、低体重指数、体力活动减少、使用糖皮质激素等危险因素,因此骨质疏松和骨折的风险性也增高。但是,炎症活动是 RA 骨质丢失相关的最重要因素^[7]。炎症主要通过两种机制引发骨质吸收。首先,促炎细胞因子是破骨细胞的最终介质:核激活因子受体(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)和核激活因子受体配体(RANKL),也称作 TRANCE(TNF-related activation induced cytokine,人肿瘤坏死因子相关激活诱导因子);其次,通过巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的调整,调节破骨细胞生成^[8]。

2.1.1 RANK/RANKL/OPG 系统:OPG 是一种诱饵性受体,能结合骨保护素配体(OPGL)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL),通过与这些配体的竞争性结合来阻断 RANKL 与 RANK 结合,进而发挥抑制破骨细胞分化成熟、诱导破骨细胞凋亡的作用^[9]。RANKL 是一种膜结合表达在成骨细胞前体细胞的 TNF 受体,可以通过细胞间的相互作用识别破骨细胞表面的 RANK。这一过程对于破骨细胞的分化、激活和生存非常重要。因此,RANKL 被认为是 RANKL-RANK 相互作用刺激几种转录因子和全部三种蛋白激酶家族的关键破骨细胞生成细胞因子^[6]。RANK/RANKL/OPG 系统参与 RA 局部和全身性骨质丢失的病理生理机制,成骨干细胞、滑膜成纤维细胞、活化的 T 细胞是 RANKL 表达引起 RANKL/OPG 失衡的重要诱导剂,导致侵蚀性关节炎的破骨细胞生成,RA 患者血清 OPG 和 RANKL 水平高于健康人,但 OPG/RANKL 比值相近^[10]。目前认为 OPG/RANKL 是 RA 中关键性调节因子,活化的 T 淋巴细胞通过 RANKL 介导滑膜巨噬细胞向破骨细胞分化,引起骨质丢失。全身性和局部性 T 淋巴细胞活化能导致 RANKL 产生继发性骨质丢失^[11]。此外,骨保护素配体(OPG)是一种膜结合

TNF 相关因子,起到 RANKL 内源性抑制剂的作用,特别是能与 RANKL 结合,并阻滞其与 RANK 的相互作用^[8]。

2.1.2 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF):炎症和 OP 明显相关,从而证明重要的破骨细胞前体细胞位于骨髓,是单核/巨噬细胞家族成员。M-CSF 由骨髓基质细胞生成,它对于巨噬细胞的存活和增殖非常重要^[6,12]。M-CSF 与前体细胞上的受体 c-Fms 相结合,使前体细胞数量增加并通过 RANKL 的作用分化为破骨细胞^[6]。在众多内皮表达因子中,M-CSF 基因,特别是在 RA 内皮细胞(RAECs)中被充分表达。成纤维细胞生长因子-2、白介素-6、骨保护素的基因在 RAECs 也被过度表达。在协调细胞培养中,由于 RAECs 培养上清液促使的单核细胞的迁移、破骨细胞的形成可被 M-CSF 中和抗体所抑制^[13]。实际上,在体外培养骨髓巨噬细胞时,仅有 RANKL 和 M-CSF 的存在,就可以培养出破骨细胞^[6,12]。

2.1.3 肿瘤坏死因子- α (TNF- α):TNF- α 被淋巴细胞表达^[12],促使骨质丢失,也可能是介导 RA 患者关节周围骨质丢失的关键细胞因子^[6]。通过两种机制,TNF- α 在破骨细胞中起作用,骨髓基质细胞和破骨细胞前体细胞表达 TNF- α 受体。主要过程是当基质细胞暴露于 TNF- α 时,产生 RANKL、M-CSF、IL-1,这些细胞因子促使破骨细胞形成和活化。TNF- α 和 RANKL 有协同作用,一种细胞因子的最低水平可增强另一种细胞因子的破骨细胞生成能力^[6]。TNF- α 也有明显的抗破骨细胞凋亡的作用,延长其寿命。第二种机制:当炎症过程更剧烈时,TNF- α 可以在基质细胞缺失的情况下,直接刺激其前体细胞应答于细胞因子,或者是通过转化生长因子 β 的活化促使破骨细胞生成^[6]。炎症组织中 TNF- α 的另一重要作用是具有诱导内皮细胞间黏附分子(ICAM-1)的能力。ICAM-1 与血液循环中白细胞结合,引起淋巴细胞聚集,产生更多的 TNF- α ,并形成自供式循环。激活的 T-淋巴细胞除可表达 RANKL 外,也可黏附于破骨细胞,诱导黏附依赖的破骨细胞成熟^[14]。

2.1.4 白介素-1(IL-1):在机体中,骨组织对 IL-1 最敏感,IL-1 是一种多功能细胞因子,可以调节各种细胞和组织的机能。对于骨吸收来说,IL-1 是一种强有力的细胞因子,它参与破骨细胞更新的多个步骤,如破骨细胞的分化、多核化、活化、生存。另一方面,在过去的十年中,有相当的证据表明 IL-1 在各种各样人类疾病的病理性骨质破坏过程中起着关键

性的作用,包括 RA 和 OP^[15]。IL-1 的主要来源是巨噬细胞,这种细胞因子通过另一些途径在破骨细胞活动中起着重要作用。首先,当作用于基质细胞时,TNF- α 刺激 IL-1 产生,后者介导一种 TNF- α 的破骨细胞生成效应的实质成分。两种细胞因子之间的紧密关系反映出炎症性破骨细胞生成和骨质破坏的理想控制,需要这两种细胞因子均得以阻滞。IL-1 通过增加 M-CSF 的产生,刺激破骨细胞活动,但仅在 RANKL 达到一定浓度时可增强破骨细胞生成^[6]。

2.1.5 其他促吸收白介素:活化的 T 淋巴细胞产生 IL-1 和其他促吸收性细胞因子,包括 IL-6、IL-11、IL-15 和 IL-17,每一种细胞因子均刺激 RANKL 表达^[12]。产生 IL-17 的 T 淋巴细胞被称作 Th17 细胞,也可表达 TNF- α 、IL-6 和 M-CSF。Th17 细胞的增殖和存活受 IL-23 调控。以基因剔除小鼠为对象的研究已明确显示出 IL-17 和 IL-23 在 RA 中的重要性,IL-17 或 IL-23 缺少的鼠对实验性胶原引发的关节炎有对抗作用^[12]。

2.2 糖皮质激素(GC)引发 OP

GC 广泛应用于风湿性疾病患者,早期 RA 患者应用小剂量 GC,由于抵消了炎症对骨质的破坏效应,可能有减少骨重塑的作用。如参与 BARFOT (Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy) 研究的 150 例早期 RA 患者,小剂量泼尼松组的股骨颈骨密度得以较好的保护^[16]。但在接受 >6 个月 GC 治疗的患者,估计 GC 诱发 OP 发生率 50%,1/3 至 1/2 的长期应用 GC 者进展为骨折^[17]。丁从珠等^[18]分析应用来氟米特和甲氨蝶呤联合糖皮质激素治疗 226 例 RA 患者的临床资料,发现小剂量糖皮质激素骨质疏松的发生率较未用糖皮质激素组无明显改变 ($P > 0.05$),中剂量组 (11 ~ 30mg/d) 发生骨质疏松、外伤性骨折分别为 32%、18%,与未用糖皮质激素组相比发生率均明显增加 ($P < 0.05$)。而王彦焱等^[19]对 66 例使用糖皮质激素治疗的 RA 患者进行骨密度测定,发现骨质疏松组较非骨质疏松组在用药时间上有统计学差异 ($P < 0.01$)。GC 引发 OP 的病理生理是多层面的:首先,GCs 对骨细胞有直接影响,可减少成骨细胞的复制、分化,并降低其功能,增加成熟成骨细胞的凋亡,从而使成骨细胞数总体减少。其次,由于 GC 的存在,骨髓干细胞不能分化为成骨细胞,而向脂肪细胞系分化。再次,GCs 增加 M-CSF 和 RANKL 的表达,减少骨壳原蛋白和成骨细胞的表达,诱导破骨细胞生成,减少破骨细胞的凋亡,增加骨吸收。此外,GC 通过抑制钙在胃肠道吸

收、减少肾小管钙的重吸收,间接对 OP 产生影响。同时,GCs 抑制了骨骼胰岛素样生长因子-I 在成骨细胞中的转录,影响成骨细胞的增殖^[16]。

3 诊断

目前确诊 OP 的常用方法为双能 X 线吸收法测定骨密度,但其有放射性,并且不能反映骨骼正在进行的代谢活动。因此,近年来骨吸收和骨形成生化指标日益受到重视。此外,数字 X 线摄影 (Digital X-ray radiogrammetry, DXR)、定量超声等影像学检查方法也有新的进展。

Joachim Böttcher 等^[20]认为数字 X 线摄影 (DXR) 是一种检测关节周围骨质疏松的有效、敏感方法,关节周围骨质疏松是 RA 在出现骨质侵蚀之前的最早期特征,因此,DXR 是一种有前景的技术,它可提供作出早期诊断的定量数据。而且在 RA 病程中,DXA 可结合 X 线评分确定预防骨质侵蚀的最佳治疗^[20],从而指导 RA 并 OP 的治疗。一项纳入 215 例患者的两年纵向性观察性研究^[21],发现以 DXR-BMD 可发现手部骨质丢失 (-0.90% , $P < 0.01$),而 DXA-BMD 不能发现 (0.00% , $P = 0.87$)。DXA-BMD 方法仅在病程 ≤ 3 年可观察到手部骨质丢失,如果更长的病程则不能发现手部骨质丢失 (-0.96% 比 0.24% , $P < 0.01$),而 DXR-BMD 的减少不依赖于病程。以多变量分析,疾病活动度 (通过包括 28 个关节疾病活动分数测得) 独立预测 DXR-BMD 的丢失,但双能 X 线吸收法测得的手部骨密度没有变化。数字化 X 线摄影掌骨皮质指数的变化与数字化 X 线摄影 BMD 有高度相关性 ($r = 0.94$, $P < 0.001$)。国内刘艳杰等^[22]利用定量超声评价早期类风湿关节炎患者骨量变化,证实宽带超声振幅衰减测值可准确反映早期 RA 患者周围骨量丢失的程度及评价疾病的活动性,超声硬度指数作为骨质量的综合评价指标,对早期 RA 患者的骨量丢失也有一定的意义。蒋耀平等研究发现联合检测 RA 患者血中骨源性碱性磷酸酶水平和尿脱氧吡啶排泄率可以准确反映其骨代谢的状态,及时发现 RA 患者出现的骨量丢失,从而早期诊断 OP^[23]。

4 预防与治疗

4.1 GCs

在治疗 RA 时,应用糖皮质激素之前,就应时刻关注患者 BMD 的变化和 OP 的发生,早期给予抗骨质疏松的治疗,并尽量短期、小剂量应用糖皮质激

素。但是有研究发现,RA 早期口服泼尼松 7.5mg/d 2 年,泼尼松组 BMD(手)降低要少于安慰剂组^[24]。小剂量泼尼松(<10mg/d)联合阿达木单抗和甲氨蝶呤治疗活动性 RA,对比没有使用泼尼松组,其股骨颈 BMD 增加更明显。提示合理应用 GCs,较好地控制炎症可减少骨质丢失^[25]。

4.2 维生素 D

维生素 D 对维持血中钙、磷正常水平起着重要的作用,如果没有维生素 D,机体仅能吸收饮食中 10%~15% 的钙、60% 的磷。维生素 D 缺乏与肠道钙吸收障碍和钙平衡受损相关,导致骨矿化和骨密度降低。因此,维生素 D 在形成和维持强壮的骨骼方面有着重大的作用^[26]。流行病学数据显示患 RA 的患者 60% 以上 25(OH)D 水平 <50 nmol/L,16% 处于维生素 D 水平缺乏(<12.5 nmol/L)的范围^[27]。动物实验也表明维生素 D 能够抑制自身免疫发展,如在人类 RA 鼠科动物模型中,应用活性维生素 D 治疗时,鼠的该病发病率和疾病严重程度均降低^[26]。

4.3 双膦酸盐类药物

双膦酸盐对骨骼和矿物质有很强的亲和性,可抑制羟磷灰石结晶及其总体物质的形成、生长和溶解,且抑制结晶的形成比抑制其形成和生长的需要量低,故小剂量的双膦酸盐类药物既可抑制骨吸收。临床常用的双膦酸盐类药物依替膦酸二钠、帕米膦酸盐、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸等。口服双膦酸盐可增加骨密度,减少椎体骨折风险,但是患者依从性差。David M Reid 等^[28]实验一次性注射唑来膦酸治疗 OP,12 月时,腰椎骨密度增加优于利塞膦酸钠。

4.4 特立帕肽(teriparatide)

它是甲状旁腺激素的衍生物,通过增加成骨细胞的活性及数量而促进骨生长,日前已经获准用于治疗骨质疏松症。Migliore A 等^[29]应用特立帕肽联合生物制剂治疗 6 例女性关节炎并椎体脆性骨折的患者经 9 个月随访,没有观察到任何新发的症状性骨折。也有研究结果表明用特立帕肽治疗糖皮质激素引发的 OP,疗程 36 个月时,对比阿仑膦酸钠组 BMD 增加更多,新的椎体骨折要少^[30]。

4.5 雷洛昔芬

选择性雌激素受体调节剂(SERM)——雷洛昔芬对抗关节炎的机制还不十分清楚。研究表明其具有抗炎作用,在治疗组血清炎症细胞因子白介素-6 水平低于对照组。雷洛昔芬抑制炎症和对抗骨质疏

松的双重作用可能治疗绝经后 RA 更加有利。在绝经后多关节炎的关节破坏和骨质疏松发展方面,雷洛昔芬有双重保护作用^[31]。在确立的绝经后 RA 动物模型上,无论治疗还是预防,雷洛昔芬能有效阻止关节炎的进展,预防关节破坏,逆转全身性的骨质疏松。由于长期激素替代治疗有明显的副作用,因此,雷洛昔芬可能成为绝经后 RA 的有益辅助治疗药物^[32,33]。

4.6 生物制剂

研究表明炎症性细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等,在关节破坏和骨质疏松中起着病理性作用,抗细胞因子治疗有明显的保护效应^[34]。生物治疗正是在 RA 造成骨质疏松的各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,达到减少 RA 患者骨质丢失的目的。除了抗 TNF- α 治疗外,其他生物制剂如狄诺塞麦、利妥昔单抗、阿那白滞素(白介素-1 受体拮抗剂)、tocilizumab(白介素-6 受体抗体)、阿巴西普等。在 RA 患者,应用单克隆抗体生物制剂狄诺塞麦可防止骨侵蚀,预防骨质丢失,而且经双能 X 线吸收法测量显示可增加手 BMD^[35]。研究发现狄诺塞麦治疗可增加 RA 患者的腰椎和髌部骨密度、减少其骨转换,为 RA 患者系统性骨质丢失提供了一种新的治疗选择^[36]。阿达木单抗治疗可以阻止 X 线影像学关节损伤,终止 RA 患者全身性骨质丢失^[25,37],英夫利昔单抗改善 RA 患者骨形成/骨吸收标志物比率,有益于其全身和局部的骨效应^[38]。也可有效阻止 RA 患者髌部炎症性骨质丢失^[39]。新一代的单抗类药物(例如:B 细胞耗竭药物,ocrelizumab 和 ofatumumab;TNF 拮抗剂赛妥珠和 golimumab)、靶向关键通路的替代疗法(如 Blys 抑制剂(atacicept)和 IL-6)及小分子化合物正越来越多的受到关注,一些蛋白激酶抑制剂也是有前景的^[40]。

5 结语

RA 并发 OP 已经得到了流行病学研究的证实。炎症活动是 RA 骨质丢失相关的最重要因素,炎症主要通过两种机制引发骨质吸收,首先,促炎细胞因子是破骨细胞的最终介质,其次,M-CSF 调节破骨细胞生成。确诊 OP 的常用方法为双能 X 线吸收法测定骨密度,联合检测 RA 患者血中骨源性碱性磷酸酶水平和尿脱氧吡啶啉排泄率可以准确反映其骨代谢的状态,及时发现 RA 患者出现的骨量丢失。DXR、定量超声等影像学检查方法也有新的研究进

展。彻底控制炎症是预防骨质疏松的最佳目标,RA 并发 OP 的治疗为综合性的,抗细胞因子治疗能防止关节结构破坏及骨质丢失。不过,RA 并发 OP 的确切机制尚不十分清楚,小剂量 GCs 对 RA 并发 OP 的影响还有争议,需要进一步研究证实。

【参 考 文 献】

- [1] Mousheng Zang, Yu Wang, Shengqian Xu, et al. Change of leptin and soluble leptin receptor in patients with rheumatoid arthritis and its relationship with osteoporosis. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2010, 14(1): 44-47.
- [2] Jiyeol Yoon, Seong Ryul Kwon, Mie Jin Lim, et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patient with rheumatoid arthritis in Korea. *Korea J Intern Med*, 2010, 25(4): 436-446.
- [3] Hippisley Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of Q Fracture Scores. *BMJ*, 2009, 339: b4229.
- [4] Seo Young Kim, Sebastian Schneeweiss, Jun Liu, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(4): R154.
- [5] Rosa Maria Rodrigues Pereira, Jozélio Freire de Carvalho, Ernesto Canalis. Glucocorticoid - induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(11): 1197-1205.
- [6] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 427-435.
- [7] Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 421-433.
- [8] Paulo Gustavo Sampaio Lacativa, Maria Lucia Fleiss de Farias. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2): 123-132.
- [9] Sasaki N, Kusano E. Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites, Measurement and clinical role of OPG. *Clin Calcium*, 2006, 16(6): 956-962.
- [10] Sofia Fili, Maria Karalaki, Bernhard Schaller. Therapeutic implications of osteoprotegerin. *Cancer Cell Int*, 2009, 9: 26.
- [11] Romas E, Gillespie M T, Martin T J. Involvement of receptor activator of NF- κ B ligand and tumor necrosis factor- α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone*, 2002, 30(2): 340-346.
- [12] Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(2): 103.
- [13] Nakano K, Okada Y, Saito K, et al. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage colony-stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007;46(4):597-603.
- [14] Tanaka Y, Nakayama S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3): 325-328.
- [15] Nakamura I, Jimi E. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitam Horm*, 2006, 74: 357-370.
- [16] Inga Lill Engvall, Björn Svensson, Birgitta Tengstrand, et al. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(6): R128.
- [17] Rosa Maria Rodrigues Pereira, Jozélio Freire de Carvalho, and Ernesto Canalis. Glucocorticoid - induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(11): 1197-1205.
- [18] Congzhu Ding, Yue Wang, Hong Wong, et al. Clinical analysis of adverse reactions on rheumatoid arthritis treated with leflunomide and methotrexate and glucocorticoid. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2010, 14(4): 252-255.
- [19] 王彦焱,赵春梅,魏丽,等. 药物对类风湿关节炎患者骨密度的影响. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(2): 172-175.
- [20] Joachim Böttcher, Alexander Pfeil. Diagnosis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis using digital X-ray radiogrammetry. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1): 103.
- [21] Mari Hoff, Glenn Haugeberg, Tore K Kvien. Hand bone loss as an outcome measure in established rheumatoid arthritis: 2-year observational study comparing cortical and total bone loss. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(4): R81.
- [22] Yanjie Liu, Yuezheng Cai. Quantitative ultrasound in evaluation of bone quality changes in patients with early rheumatoid arthritis. *Journal of Tianjin Medical University*, 2010, 16(1): 163-165.
- [23] 蒋耀平,肖敬,尹智功. 骨源性碱性磷酸酶与尿脱氧吡啶啉对类风湿关节炎患者骨质疏松的诊断意义. *广东医学*, 2009, 30(10): 1509-1510.
- [24] 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(11): 1293-1297.
- [25] Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(3): 373-376.
- [26] Ran Zhang, Declan P Naughton. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J*, 2010, 9: 65.
- [27] Yoav Arns, Howard Amital, Yehuda Shoenfeld. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1137-1142.
- [28] David M Reid, Jean-Pierre Devogelaer b, Kenneth Saag, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2009, 373(9671): 1253-1263.

(下转第 1060 页)

- rat femora; inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(11): 1389-1396.
- [10] Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48 Suppl 4: 3-8.
- [11] Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(1): 99-105.
- [12] Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, et al. Cortical and trabecular architecture are altered in postmenopausal women with fractures. *Osteoporos Int*, 2009, 20(8): 1291-1297.
- [13] Sheng ZF, Dai RC, Wu XP, et al. Regionally specific compensation for bone loss in the tibial trabeculae of estrogen-deficient rats. *Acta Radiol*, 2007, 48(5): 531-539.
- [14] Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 60-67.
- [15] Ke HZ, Jee WS, Zeng QQ, et al. Prostaglandin E2 increased rat cortical bone mass when administered immediately following ovariectomy. *Bone Miner*, 1993, 21: 189-201.
- [16] Kalu DN, Liu CC, Hardin RR, et al. The aged rat model of ovarian hormone deficiency bone loss. *Endocrinology*, 1989, 124: 7-16.
- [17] Zhang Y, Lai WP, Leung PC, et al. Short- to mid-term effects of ovariectomy on bone turnover, bone mass and bone strength in rats. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(5): 898-903.
- [18] Omi N, Ezawa I. The effect of ovariectomy on bone metabolism in rats. *Bone*, 1995, 17(4 Suppl): 163S-168S.
- [19] Teófilo JM, Azevedo AC, Petenunci SO, et al. Comparison between two experimental protocols to promote osteoporosis in the maxilla and proximal tibia of female rats. *Pesqui Odontol Bras*, 2003, 17(4): 302-306.
- [20] Rico H. The therapy of osteoporosis and the importance of cortical bone. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61: 431-432.
- [21] Rico H, Hernandez Diaz ER, Seco Duran C, et al. Quantitative peripheral computed tomodensitometric study of cortical and trabecular bone mass in relation with menopause. *Maturitas*, 1994, 18: 183-189.
- [22] Giavaresi G, Borsari V, Fini M, et al. Different diagnostic techniques for the assessment of cortical bone on osteoporotic animals. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(9): 494-499.
- [23] Comelekoglu U, Bagis S, Yalin S, et al. Biomechanical evaluation in osteoporosis: ovariectomized rat model. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(3): 380-384.
- [24] Sevil F, Kara ME. The effects of ovariectomy on bone mineral density, geometrical, and biomechanical characteristics in the rabbit femur. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2010, 23(1): 31-36.
- [25] Peng Z, Tuukkanen J, Zhang H, et al. The mechanical strength of bone in different rat models of experimental osteoporosis. *Bone*, 1994, 15(5): 523-532.

(收稿日期: 2011-01-17)

(上接第 1102 页)

- [29] Migliore A, Massafra U, Capuano A, et al. Combined use of teriparatide and TNFalpha blockade: safety. *Aging Clin Exp Res*, 2007, 19(3 Suppl): 18-20.
- [30] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3346-3355.
- [31] Jochems C, Lagerquist M, Håkansson C, et al. Long-term anti-arthritis and anti-osteoporotic effects of raloxifene in established experimental postmenopausal polyarthritis. *Clin Exp Immunol*, 2008, 152(3): 593-597.
- [32] Jochems C, Islander U, Kallkopf A, et al. Role of raloxifene as a potent inhibitor of experimental postmenopausal polyarthritis and osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(10): 3261-3270.
- [33] Caroline Jochems, Ulrika Islander, Malin Erlandsson, et al. Role of endogenous and exogenous female sex hormones in arthritis and osteoporosis development in B10. Q-ncfl * / * mice with collagen-induced chronic arthritis. *Musculoskelet Disord*, 2010, 11: 284.
- [34] Okada Y, Nawata M, Tanaka Y. Efficacy of anti-cytokines and anti-RANKL antibody for treatment of RA and osteoporosis. *Clin Calcium*, 2007, 17(11): 1762-1768.
- [35] Deodhar A, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(4): 569-574.
- [36] Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5): 872-875.
- [37] Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1171-1176.
- [38] Chopin F, Garner P, le Henanff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(3): 353-357.
- [39] Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, et al. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1898-1901.
- [40] Buch MH, Emery P. New therapies in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(3): 245-251.

(收稿日期: 2011-09-28)

类风湿关节炎并发骨质疏松的研究进展

作者: [于善江](#), [康铁鑫](#), [刘忠厚](#), [YU Shanjiang](#), [KANG Yixin](#), [LIU Zhonghou](#)
作者单位: [于善江, YU Shanjiang\(山东省淄博市临淄区人民医院风湿免疫科, 淄博, 255400\)](#), [康铁鑫, KANG Yixin\(上海同福堂健康管理咨询有限公司\)](#), [刘忠厚, LIU Zhonghou\(中国骨质疏松杂志\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112017.aspx