

风湿性疾病与骨质疏松症

陈娟 林庆衍 陈梅卿

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)01-0083-04

摘要: 类风湿性关节炎(RA)和强直性脊柱炎(AS)是两种炎性关节病,以伴发骨代谢异常骨质疏松症为特点。在RA表现为关节周围骨丢失及骨侵蚀、全身性骨质疏松症,患者的骨折风险明显增加。RA骨折的发生与下列因素相关:女性多发,骨折发生率随着年龄增长而增加,与RA疾病的严重性、糖皮质激素的使用相关。然而,进一步的数据表明,RA的骨量丢失亦可发生在未使用糖皮质激素患者;及时控制关节炎症可以减少关节结构损伤、减少骨量流失。因此,炎症在RA骨吸收中发挥重要作用。强直性脊柱炎性骨质疏松症可发生在疾病早期阶段,致椎体骨折风险增加。由于年轻成年男性易患AS,并且糖皮质激素并不用于治疗AS,因此,AS骨质疏松症与年龄、性别、糖皮质激素使用无关,AS骨丢失主要与炎症活动相关。AS特征是循序渐进、缓慢发展的晨僵和脊椎炎,进一步说明了炎症在局部骨形成中的潜在作用。

关键词: 强直性脊柱炎;骨形成;骨吸收;骨质疏松症;类风湿性关节炎;椎体骨折

Osteoporosis and rheumatoid diseases CHEN Juan, LIN Qinyan, CHEN Meiqing. Department of Rheumatoid, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: CHEN Juan, Email: juan10501@hotmail.com

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) are two inflammatory joint diseases characterized by the complications of abnormal bone metabolism osteoporosis. The bone loss, bone erosions, and systemic osteoporosis around the joint can appear in RA patients. The fracture risk of RA patients significantly increases. The RA fracture is related to the following factors: gender (more common in female), age (increasing along with age), the severity of RA, and the use of glucocorticoid. However, more data show that the RA bone loss can also appear in glucocorticoid-naive patients. Prospective data show that the optimal control of inflammation in RA can decrease the structural damage and bone loss. Inflammation plays an important role in RA bone absorption. AS accompanied osteoporosis can occur in the early stage and can increase vertebral fracture risk. Because AS is common in young males and cannot be treated with glucocorticoid, AS accompanied osteoporosis is not related to age, gender, and the use of glucocorticoid. The bone loss of AS is mainly related to the inflammation. AS is characterized with progressive stiffness and ankylosis of the spine. This further illustrates the potential role of inflammation in local bone formation.

Key words: Ankylosing spondylitis; Bone formation; Bone absorption; Osteoporosis; Rheumatoid arthritis; Vertebral fracture

1 类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)与骨质疏松症

RA是一种全身炎性疾病,以远端和对称性的滑膜炎为特征。其主要并发症是对骨骼造成影响,包括:炎症和肿胀关节的周围骨流失,关节骨侵蚀,以及全身性骨质疏松。RA患者的髌部、脊椎、骨盆

的骨折风险明显增高。同时,RA患者不论是中轴骨还是四肢骨,不论男性还是女性,其骨矿物质密度(Bone Mineral Density, BMD)下降是普遍性的。但目前BMD下降与骨折风险之间的关系并没有绝经后骨质疏松症明确,需要进一步研究。

1.1 RA炎症控制与骨质疏松症

一项BeSt研究比较了RA治疗中的四种不同策略:几种缓解病情抗风湿药物(Disease Modifying anti-Rheumatic Drugs, DMARDs)连续单一治疗,升级联合治疗,高剂量激素联合治疗,英夫利普单抗联

作者单位:361003 厦门,厦门大学附属第一医院风湿免疫科
通讯作者:陈娟, Email: juan10501@hotmail.com

合治疗,发现炎症控制越好,BMD 流失越少。其他研究也显示肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂英夫利普单抗能抑制脊柱 BMD 丢失。这些数据支持了在 RA 治疗中炎症控制和骨丢失之间的相互关系。这也导致了一个颇具争议的结论:一切抗炎治疗包括小剂量的激素治疗可能对治疗骨丢失有一定益处。数据显示在基准水平,BMD 和炎症活跃程度以及炎症持续时间相关。采用生物制剂(如 TNF 抑制剂阿达木单抗)抑制 BMD 丢失,联合小剂量激素治疗患者双手 BMD 的骨丢失要小于单独使用生物制剂的患者^[1]。

RA 患者的骨质疏松高风险因素可能来自一系列的疾病特异性因子,包括疾病活动、药物作用、物理锻炼,以及一些普遍性骨质疏松因素如绝经、老龄。在 RA 治疗中,骨质疏松的形成因素也可能是相互的,如激素可能导致骨质疏松风险增加,但是激素治疗也会降低导致骨流失的炎症活动^[2]。

1.2 RA 骨质疏松症的病理学机制

RA 患者通常具有一些公认的骨质疏松危险因素:绝经,低体重(low body mass index, BMI),体力活动减少,激素治疗等,但是炎症性疾病活动可能是其中最重要的因素。RA 患者不论是否使用激素,其椎体骨折风险是正常人的 2 倍,在未进行治疗的患者中骨流失同样存在并伴随疾病发展。研究证实,炎症标志物,如白细胞介素 6(IL-6),可以预测骨流失和骨重吸收;炎症标志物升高,骨折风险增加。此外,健康绝经后妇女阻断 TNF α 或者白细胞介素 1,骨吸收标志物降低^[1]。

通过骨吸收标志物和血清因子来观察 RA 患者发现,其尿中骨吸收标志物升高,提示 RA 患者破骨细胞活性增加。尿 I 型胶原 C 端肽(CTX-I)观察提示全身骨量丢失和局部炎症发展是相似的进程。而体内 OPG/RANKL 比值也可以在早期 RA 患者中预测关节损害。但病人接受抗 TNF 治疗、英夫利普单抗等治疗,其血清 I 型胶原 C 端肽(serum CTX)和 RANKL 显著下降,而 BMD 值得到改善^[1]。

1.2.1 T、B 细胞激活:骨流失和骨侵蚀是疾病的两个重要方面。破骨细胞聚集在滑膜以及软骨下骨组织之间,并且在 RA 患者滑膜内有大量破骨细胞前体。动物缺陷模型显示,TNF 过度表达导致 RA,但不表现骨侵蚀。T 淋巴细胞刺激破骨细胞生成,而调节性 T 细胞抑制这一过程。T 细胞表面蛋白 CTLA-4 抑制核因子- κ B 配体受体激活剂(RANKL)和 TNF 介导的破骨细胞生成。在所有 T 细胞亚群

中,Th17 是最重要的破骨细胞生成调节因子,而 IL23-IL17 轴则在骨流失和损害中至关重要^[1]。

RANKL 在骨侵蚀表面获得表达,其表达上调与炎症细胞因子 IL1、IL6、IL17、TNF 等相关。这些细胞因子广泛存在于滑膜和关节液中,与破骨细胞的活化和存活直接相关。同时,这些细胞因子能诱导单核细胞表面受体表达,从而作为破骨细胞相关受体,参与破骨细胞分化^[1]。

1.2.2 TNF 是 RA 发病的关键因子:TNF 是 RA 发病的关键因子,其过度表达将导致全身性骨流失。RANKL 对 TNF 的破骨细胞活性具有决策作用,而骨保护素能够防止 TNF 诱导的骨流失。TNF 对于骨重吸收的增加作用需要足够数量的 RANKL 存在。动物实验发现 TNF 过度表达而 IL1 缺乏不会导致骨流失,这也解释临床观察到患者关节损害严重而骨量累积现象^[1]。

RA 患者的骨侵蚀不存在修复现象,这也提示骨重吸收和骨形成是两个不同的现象。DKK-1 在 RA 患者滑膜内表达,抑制 Wnt 信号通路以及骨形成。TNF 是 DKK-1 的强力诱导剂,并因此限制 Wnt 通路促进骨保护素形成,表明 TNF 能够导致骨吸收-形成的不平衡^[1]。

1.2.3 IL-6 是骨重吸收和骨流失的重要刺激因素:在表达上调的炎症细胞因子 IL-1、IL-6、IL-17、TNF 等中,IL-6 被公认为是慢性炎症中骨重吸收和骨流失的重要刺激因素。IL-6 过度表达影响骨微结构,分离骨重吸收和骨形成,减少成骨细胞,增加破骨细胞数目和活性。同时,IL-6 显示出调节 TNF 及 IL-1 诱导的骨重吸收作用。分子研究显示 IL-6 的 mRNA 在绝经期妇女骨样本中比正常女性的表达量要高得多。一项 BMD 与炎症因子相关性的研究表明 IL-6 显示出对 BMD 流失最强有力的预测作用^[2]。

最新研究进一步突出了 IL-6 在骨松机制中的一项股骨颈骨折患者的研究显示,RANK 和 IL-6 的表达在骨折组明显增高,IL-6 的 mRNA 水平和 RANK 及 RANKL 的 mRNA 水平在骨折组密切相关,而对照组中不存在。这与小鼠模型研究结果一直,表明了 IL-6 能够诱导 RANK/RANKL 表达。最新观点认为 IL-6 利用 RANK/RANKL/OPG 的相互作用激活破骨细胞从而导致骨的重吸收。绝经状态也是 RA 患者骨质疏松的一个重要因素,绝经或者卵巢切除导致血清及骨细胞内 IL-6 水平升高^[2]。

最新研究还显示了 RA 患者骨质疏松的特异性

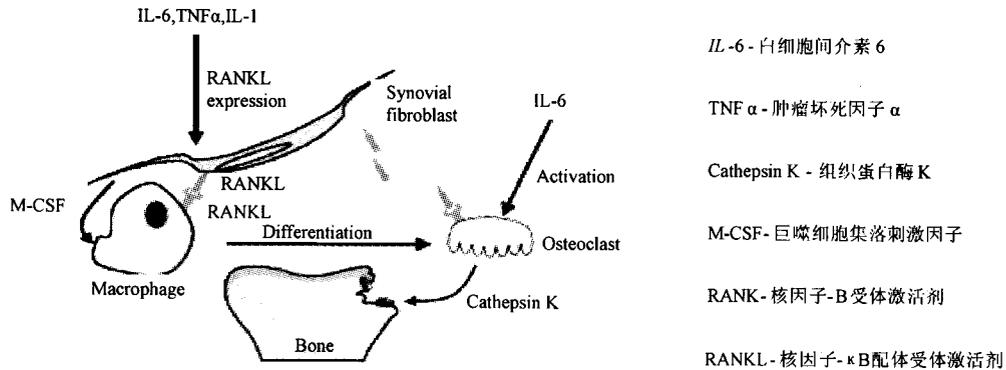


Fig.2 Effects of IL-6 on bone turnover. M-CSF macrophage colony-stimulating factor, RANK receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$

图 1 Effects of IL-6 on bone turnover. M-CSF macrophage colony-stimulating factor, RANK receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$

调节。体内循环激素水平下降,如雌激素,导致 T 细胞激活,以及分泌的 IL-6 和其他细胞因子造成骨动态平衡被打乱,引起全身性骨流失。IL-6, TNF- α 和 IL-1 β 在 RA 患者膝关节滑液中的水平要明显高于 OA 患者。IL-6 和 IL-1 β mRNA 但不包括 TNF- α mRNA 在膝关节的表达要高于 OA 患者。此外,RA 患者股骨髁松质骨的 IL-6 mRNA 不包括 TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 的表达也要高于 OA 患者。RA 患者 IL-6 和前列腺素 E2 在成骨细胞中的含量也更高。并且在体外试验中 IL-6 和前列腺素 E2 一起显示了通过 RANK/RANKL/OPG 系统增强破骨细胞的能力。这也提示 RANKL 抑制剂在骨质疏松治疗上的广阔前景^[2]。

1.3 RA 骨质疏松症的治疗策略

1.3.1 控制疾病进程与 GIOP 治疗:由于绝大多数 RA 患者需要进行激素治疗,因此有关 GIOP 预防和治疗指南必须遵循。包括阿仑膦酸钠和特立帕肽等。双膦酸盐是绝经后骨质疏松的标准治疗方案,同样也是 ACR 在 RA 骨质疏松治疗指南中的推荐措施。阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等证实能够提高 RA 患者的 BMD^[2]。

接下来的治疗步骤是针对炎症导致的骨质疏松进行专门治疗。研究证实,骨的重吸收以及破骨细胞形成能够被 IL-6 抑制剂、TNF 抑制剂以及骨保护素所抑制。有效的 DMARD 治疗能够上调骨保护素的表达并下调 RANKL 的表达,从而减少骨侵蚀。临床上缓解疾病进程有现实意义,细胞因子抑制剂治疗能够有效改善骨损伤,并对骨质疏松治疗有积极作用。完全控制疾病进程同样也是 RA 骨质疏松

治疗的重要方面^[1]。

1.3.2 细胞因子抑制剂治疗意义:如前所述, TNF 抑制剂英夫利普单抗、阿达木单抗已显示抑制 BMD 丢失,能抑制脊柱 BMD 丢失作用。破骨细胞活化增加以及之后的骨重吸收,是由 IL-6 以及其他炎性细胞因子所介导,并通过 RANK/RANKL/OPG 系统调节。RANKL 抑制剂的研究显示调节破骨细胞分化和活动的细胞因子通路可能是 RA 导致的骨质疏松治疗中的一个重要靶点。一系列生物制剂对 BMD 的积极影响可能不能简单的归结为降低疾病活动。鉴于 IL-6 在 RA 和骨质疏松中的关键作用,和 TNF- α 的相互作用,以及 RANK/RANKL 在骨质疏松治疗中的潜在意义,IL-6 抑制剂可能成为 RA 骨质疏松治疗的一个潜在方向^[2]。

2 强直性脊柱炎 (Ankylosing Spondylitis, AS) 与骨质疏松症

AS 是脊柱关节病的一种,疾病的主要指征是脊柱的肌腱和韧带中形成骨赘,导致脊柱强直。骨赘形成是 AS 疾病的根源,AS 的发展还与全身性骨质疏松有关。但这一特征与 RA 有明显区别,通常 AS 为年轻男性,不使用激素治疗。骨质疏松是 AS 的早期症状,并不仅是脊柱强直和固定。AS 是一种过量骨吸收和过量骨形成并存的炎性疾病。AS 通常导致椎体骨折而不是非椎体骨折,虽然其椎体骨折风险小于 RA,但通常导致神经系统并发症^[1]。

2.1 AS 的骨丢失与骨折风险

在 AS 患者中,椎体骨折的发生(患病率 18%)与疾病的持续时间以及 Stoke AS 脊柱评分(Stoke

AS spine score)相关,而与BMD并不直接相关,这与RA有所不同。AS患者的BMD并不能单独作为骨折风险的预测因子。AS患者的临床椎体骨折和畸形的决定因素包括性别(男性高于女性),低BMD,疾病活动,过量骨赘形成以及过度驼背^[1]。

2.2 AS骨质疏松症的病理学机制

2.2.1 AS骨质疏松症与炎症反应:AS骨质疏松症的发生可能与活动减少,脊柱受限,临床治疗等有关;遗传因素如VitD受体基因也可能导致BMD的变化;炎症活动也是因素之一。前瞻性研究表明AS患者BMD下降同时C反应蛋白升高。当患者采用TNF抑制剂治疗后,症状大大改善,炎症活动减少,BMD升高。AS患者尿中骨吸收标志物升高,并且骨流失与炎症反应相关,常用指标及IL6水平均升高。同时,AS患者血清RANKL浓度升高,CD4⁺和CD8⁺T细胞内RANKL表达也升高。正如预期,但患者采用TNF抑制剂后,血清I型胶原C端肽(serum CTX)下降,体现抑制破骨细胞作用。然而,AS的骨形成标志物却难以解释,如OPG、骨钙素等,可能升高,可能降低,或者不变^[1]。

2.2.2 AS的骨形成与炎症反应:AS局部的骨形成由一系列的软骨活动产生。这一通路包括骨形态发生蛋白(BMP)和Wnt信号通路。实际上,因为在AS和RA中,BMP水平在滑膜组织中升高是相似的,所以其骨形成的不同结果归咎于疾病的不同发展,在RA中,肌肉和韧带在骨骼上的附着点是不被累及的,因此也不会观察到骨形成。骨硬化蛋白的表达在AS患者中是受损的,表明骨细胞的功能出现变化。骨硬化蛋白抑制BMP介导的骨形成,这与Wnt信号通路拮抗剂DKK-1(dickkopf-1)有相似特性。动物实验显示DKK1抑制剂处理后的小鼠模型出现了骨形成,而对照组缺失了。在AS患者中,血清DKK1水平非常低,支持了AS中Wnt信号通路活跃的理论。这其中的关键是AS患者的DKK1结合受体减少^[1]。

在AS的骨形成和炎症反应存在这样的关系:BMP能够被TNF或者其他促炎症细胞因子诱导,而DKK的产生也受TNF促进。BMP和Wnt信号通路在软骨内骨形成的不同阶段活动,因此在骨赘形成中扮演不同的角色。但是这也不能解释所有AS患者的特征,骨赘可能发生在没有炎症反应的部位,而且骨形成和骨重吸收可能暂时或者局部分离。临床研究中,TNF α 可以显著改善症状和提高BMD,但是没有证据显示在AS中的结构性变化^[1]。

因此,对于医师来说,在AS治疗中,全身性骨质疏松和结构性损伤(如局部骨赘形成)应当分开进行考虑,代表了不同的治疗目的^[1]。

2.3 AS骨质疏松症的治疗策略

关键问题是区分如下三个事件发生的时间与空间:全身性炎症活动,骨重吸收,骨形成。全身性骨质疏松是一项长期炎症活动导致的并发症。具有性关节炎(RA、AS等)的患者必须接受BMD检测和适当的骨折风险评估,包括椎体骨折风险因素、基本信息评估以及持续性炎症评估。预防骨质疏松同样也是炎症完全控制的一个有利因素,而且也是治疗的目的^[1]。

目前缺少专门针对AS患者的相关研究,对于不采用TNF抑制剂治疗的患者,现有的骨质疏松治疗指南必须遵循。同样对于TNF抑制剂治疗并BMD低下的患者,采用抗骨质疏松药物治疗前评价其获益同样合乎逻辑^[1]。

【参 考 文 献】

- [1] Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 421-33.
- [2] Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2010, 21(8): 1287-93.

(收稿日期: 2011-08-15)

风湿性疾病与骨质疏松症

作者: [陈娟](#), [林庆衍](#), [陈梅卿](#), [CHEN Juan](#), [LIN Qinyan](#), [CHEN Meiqing](#)
作者单位: [厦门大学附属第一医院风湿免疫科, 厦门, 361003](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201020.aspx