

类风湿关节炎骨代谢研究进展

吕伟 厉小梅

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)06-0579-04

摘要: 类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种可导致骨和关节破坏的慢性疾病。在 RA 发生发展过程中,骨代谢异常可导致不同程度的骨量丢失和骨破坏。骨代谢的相关指标可以间接反映骨量丢失的严重程度。本文将对 RA 患者骨代谢的基本特点及骨量丢失相关因素的最新进展作一综述。

关键词: 类风湿关节炎; 骨量丢失; 骨代谢; 骨质疏松

Research progress of bone metabolism in rheumatoid arthritis LV Wei, LI Xiaomei, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: LI Xiaomei, Email: lixiaomei1@medmail.com.cn

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease which can lead to bone and joint destruction. During the pathogenesis of RA, abnormal bone metabolism may result in different degrees of bone loss and destruction. Relevant indicators of bone metabolism can reflect the severity of bone loss indirectly. This review focuses on the latest development of basic characteristics of bone metabolism and the factors of bone loss with RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Bone loss; Bone metabolism; Osteoporosis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎为特征的慢性进行性自身免疫性疾病,可导致骨与关节的破坏。骨代谢是成骨细胞的成骨作用与破骨细胞的破骨作用相对的动态平衡,在 RA 中这种平衡被打破,破骨作用大于成骨作用,最终导致骨的破坏。破骨细胞(osteoclasts cells)是由单核/巨噬细胞谱系分化而成的参与骨代谢的一种细胞,多种细胞因子可以促进破骨细胞对骨的破坏,虽然 RA 患者骨破坏的机制尚不清楚,但目前多认为 RANKL/RANK /OPG (Receptor activator of NFκB ligand; RANKL; Receptor activator of nuclear factor κB, RANK; Osteoprotegerin, OPG) 系统传导通路在破骨细胞对骨破坏过程中发挥关键作用。RA 患者的骨量丢失是普遍存在的, Haugeberg 等^[1]报道 RA 中骨质疏松的发生率是正常人的 2 倍。RA 的骨量丢失一般有两种表现形式:一种是局部和区域性,发生在关节的周围;另一种是全身性,可能与疾病本身内在机制有关,也可能与药物、运动减少、绝

经等因素有关。

1 RA 患者骨的代谢

骨的代谢是成骨细胞和破骨细胞相互作用的动态平衡,是新骨代替旧骨的过程,正常人每年骨骼更新约 10%。在 RA 患者中破骨细胞活性增加成骨细胞活性降低而打破了这种平衡,最终导致骨破坏。目前,人们常利用骨代谢过程的生化标志来反映成骨细胞与破骨细胞的活性。骨生化指标的测定能够了解骨形成和骨吸收的动态信息,快速查明骨代谢的改变。

1.1 骨代谢指标

1.1.1 骨吸收的指标

目前常用的骨吸收指标主要有:抗酒石酸盐酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP, I 型胶原交联羧基末端肽(C-terminal Telopeptides of Type I collagen, CTX)、I 型胶原交联氨基末端肽(N-terminal Telopeptides of Type I collagen, NTX)、吡啶啉(pyridinolin, DPD)和脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD)。

TRAP 在血液循环中有两种存在形式,分别为

作者单位: 230001 合肥,安徽医科大学附属医院
通讯作者: 厉小梅, Email: lixiaomei1@medmail.com.cn

巨噬细胞衍生的 TRAP-5a 和破骨细胞衍生的 TRAP-5b。TRAP-5b 具有催化活性的酶,在循环中被灭活、降解为碎片。对由破骨细胞新释放入血的 TRAP-5b 进行检测,可以作为活化破骨细胞总数的替代指标,其水平可以反映体内破骨细胞活性和骨吸收状态^[2]。

PYD 和 DPD 是由赖氨酰氧化酶作用于赖氨酸和羟赖氨酸形成的,是胶原纤维之间的连接物,使胶原纤维共价交联稳定相聚合,多存在于结缔组织比如骨、软骨等。一般认为 DPD 仅存在于骨的 I 型胶原中,而 PYD 则在软骨的 II 型胶原中也存在,所以人们普遍认为 DPD 较 PYD 能更准确地反映骨胶原分解的情况。骨吸收胶原分解后,PYD、DPD 被释放入血,主要经肾脏清除,以 U-PYD、U-DPD 的形式由尿排出,并且 U-PYD、U-DPD 的测量不受饮食和新合成的胶原纤维的影响^[2]。

NTX、CTX 是由破骨细胞介导的骨胶原蛋白降解过程中产生的碎片,并被释放入血液循环。NTX 是含有 PYD 和 DPD 的低分子量肽,是 I 型胶原交联末端肽,为总的 N 端交联物,是骨降解后尿中出现的一种稳定最终产物,目前被认为是骨吸收的特异指标。CTX 中有骨 I 型胶原分子间交联物的重要区段和近似交联物的残基,骨骼更新期间 I 型胶原被降解,短肽片段排泄在尿中,是衡量骨吸收的重要指标^[2]。

1.1.2 骨形成指标

骨形成的指标主要有:骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP),血清骨钙素 (Osteocalcin, OC 或 BGP),血清 I 型前胶原羧基端前肽 (C-terminal procollagen I propeptides, PICP) 和血清 I 型前胶原氨基端前肽 (N-terminal procollagen I propeptides, PINP)。上述指标皆有成骨细胞合成。

BALP 主要由成骨细胞产生,沉积在基质囊泡,以出芽的方式由细胞膜分泌到血液中,在骨代谢的骨形成阶段产生极高的数量,因此,其可以作为骨形成的良好指标。

OC 是骨骼内大量非胶原蛋白之一,主要由成骨细胞、成牙质细胞、肥大的软骨细胞形成,循环中的大量 OC 是有活化的成骨细胞产生,在骨基质中与钙结合,所以他可以反映成骨细胞的活性,但是血清里的骨钙素受性别、年龄和肾脏功能的严重影响。

PICP、PINP 是成骨细胞合成并释放出前胶原纤维的细胞外分解产物,其血中含量主要反应 I 型胶原的合成速率及骨转换情况^[2]。

1.2 骨代谢与 RA

人的一生中骨量不断变化,骨量丢失至一定程度就会发生骨质疏松。在 RA 患者中,骨质疏松是骨破坏 X 线早期表现,利用骨代谢的指标来测定 RA 患者骨量的丢失也成为一种趋势。近来越来越多的人认为,骨的生物学指标,软骨、滑液组织代谢酶类可能与 RA 骨破坏的进展有关。

在 RA 患者中,研究显示 DPD 和 PYD 的片段显著升高^[3],也有大量研究表明在 RA 患者中 U-PYD/DPD 的比率升高,并且有人认为 U-CTX-II、PYD/DPD 比率、U-DPD 可以作为预测 RA 患者骨侵蚀进展过程中 X 线表现的独立因素^[4-7],且 U-CTX-II、DPD 与 RA 患者影像学的进展有关^[8]。在一组对类风湿关节炎骨质疏松的研究中发现 BGP、BAP、D-Pyr 3 个生化指标在 RA 骨质疏松组均增高^[9],提示 RA 患者骨质疏松呈高转换型。另外有研究发现,年龄、病程较长的 RA 患者骨质疏松组与非骨质疏松组相比晨尿中 PYD/DPD 比率升高,且腰椎骨密度与 U-PYD 呈负相关^[10]。总之,RA 患者骨吸收是增加的,特别是活动性 RA 患者^[11]。

2 类风湿关节炎患者的骨代谢失衡因素

RA 患者骨破坏的发生主要由于骨重建平衡的破坏导致。骨重建是破骨细胞的吸收作用和成骨细胞的合成作用相对平衡的过程。在骨重建过程中,破骨细胞去除矿物质吸收旧骨,成骨细胞生成新骨维持骨量。在此过程中有任何的变化都会改变骨密度,骨的强度,骨的微结构。当破骨细胞活性增加,就会导致骨吸收增加从而使骨密度减少,导致骨小梁的破坏和骨脆性增加从而发生骨折;相反,成骨细胞活性增加,会使骨密度增加,导致骨的畸形或是骨硬化。因此,破骨细胞和成骨细胞数量和活性是否相对平衡对骨质疏松的发生起着关键作用。近年来许多研究发现 RANKL/RANK /OPG 系统及 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17 等细胞因子及某些生长因子在破骨细胞的分化过程中起着重要的作用。

2.1 RANKL/RANK /OPG 系统

RANKL/RANK /OPG 系统是近年来发现在破骨细胞分化过程中的一个重要信号传导通路。在破骨细胞的形成和成熟以及 RA 患者关节的破坏中都起着重要的作用。三者之间的相互作用使破骨细胞的分化处于正常状态。

RANKL(细胞核因子 κ B 受体活化因子配基)是肿瘤坏死因子超家族的成员。其受体有两种,一是

RANK(核因子 NF- κ B 受体活化因子),一是 OPG(骨保护素)。RANK 是 TNF 家族的跨膜受体,主要分布在树突状细胞和破骨细胞谱系。自由的 RANKL 与破骨细胞上跨膜受体 RANK 结合,通过泛素化信号传导,NF- κ B 被释放到细胞内,移至细胞核,促进破骨细胞基因转录。RANKL 与 RANK 的结合不仅可以促进破骨细胞的分化,成熟,还可以延缓破骨细胞的凋亡,打乱骨吸收和骨形成的平衡,最终导致骨的破坏。OPG 由成骨细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞等细胞产生,是 RANKL 的诱饵受体,与 RANKL 有较高亲和力,可以竞争 RANK 与 RANKL 的结合,阻断 RANK 的活化,同时 OPG 也可以抑制 RANKL 的活性,从而拟制破骨细胞的分化,活化,存活,进而拟制骨的吸收^[12]。

在 RA 患者的骨破坏中,目前大多学者认为无论局灶性还是系统性骨破坏皆是因为破骨细胞活性增加所致。RANKL 是破骨细胞形成、存活、发挥作用的主要媒介,可以活化存在于滑膜炎症部位单核-巨噬细胞谱系,这些细胞可以构成前体破骨细胞。有研究显示在 RA 患者关节滑液里 RANKL 的产生明显升高^[13]。在 CIA (collagen-induced arthritis, CIA) 和 AIA (adjuvant-induced arthritis, AIA) 动物模型中,Marina Stolina 等^[14]也发现在疾病的早期 RANKL 也是明显升高的。同时有人在 CIA 模型鼠的研究中也显示了血管翳部位有 RANKL 的信号表达^[15],并且在 RA 患者血管翳接口处 Gravalles^[16]也证实了一些细胞表达了 RANKL。这说明,RANKL 在 RA 患者骨破坏的过程中发挥重要作用。

2.2 细胞因子

2.2.1 IL-17

IL-17 是由 Th17 细胞产生,可激活转录因子 NF- κ B,诱导纤维母细胞产生 IL-6 等。体外成骨细胞培养以及成骨细胞与骨髓细胞的共培养实验都证实了 IL-17 可以通过刺激 RANKL 的表达进而诱导破骨细胞的分化^[17, 18]。在 CIA 小鼠的膝关节中注射过量的 IL-17 不仅增强 RANKL 的过量表达,还能增加滑液中 RANKL/OPG 的比例^[19]。Yago 等^[20]证实 IL-17 可直接通过刺激人外周血单核细胞 RANKL-RANK 关联诱发骨破坏和破骨细胞的形成。

2.2.2 TNF、IL-1、IL-6

TNF- α 、IL-6、IL-1 在 RA 患者骨破坏过程中的作用早已得到证实。他们可以通过上调 RANKL 表达,下调 OPG 的表达,从而改变 RANKL/OPG 比例以利于骨吸收。

TNF- α 和 IL-1 是介导关节炎症的关键细胞因子,但在介导关节炎症过程中,其活化需依赖 RANKL 系统,在敲除 RANKL 的小鼠试验中发现 IL-1 和 TNF 均不能加速骨的吸收^[21]。在 RA 的骨破坏中,IL-6 是另外一个经典促炎因子,其可通过促进破骨细胞的募集,增加骨的破坏。在 IL-6 缺乏小鼠的关节破坏部位发现破骨细胞募集明显减少,并且 IL-17 水平也明显降低。也有学者认为 IL-6 可以间接通过 RANKL/RANK/OPG 途径介导骨破坏。此外,IL-6 还可以通过作用于血管内皮生长因子而促进血管翳的形成,从而加速关节的炎症和破坏。

另外,IL-17、IL-6、TNF- α 和 IL-1 等细胞炎症因子之间相互作用来诱发破骨细胞的形成和骨吸收。例如,IL-17、TNF- α 和 IL-1 可以促进破骨细胞释放 IL-6,从而加快骨吸收和骨破坏的进程。

2.3 生长因子

在 RA 发病的进展过程中,多种血管生长因子包括血管内皮细胞 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 可能对 RA 的发展起着一定的作用。在 CIA 小鼠模型和人类 RA 患者关节滑液里内源性 FGF-2 增加^[22]。血管内皮生长因子是一种强力血管生长因子,促进内皮细胞的迁移和增殖,以及诱导血管通透性和炎症介导。在 RA 患者中血清及关节滑液里 VEGF 的水平均显著升高,且与疾病的活动有关,这提示 VEGF 可能参与了血管翳的形成。

3 结语

类风湿关节炎是一种常见的自身免疫性疾病,骨破坏极其常见,但是由于 RA 患者骨破坏的机制尚不清楚,骨代谢指标可以间接反映成骨细胞和破骨细胞活性,多种细胞因子参与了 RA 患者骨破坏过程,因此,希望通过对骨代谢指标的测定、细胞因子及生长因子的研究,加强对 RA 骨破坏认识,从而对 RA 患者的骨破坏加以合理的预防和治疗。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Terpos E, Dimopoulos M A, Sezer O, et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2010, 24(10): 1700-1712.

[3] Muller A, Jakob K, Hein GE. Evaluation of free and peptide bound collagen crosslink excretion in different skeletal diseases. *Ann Rheum Dis*,2003,62(1) :65-67.

[4] Hashimoto J, Garnero P, Heijde D, et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol*, 2009, 19 (3) :273-282.

[5] Christgau S, Garnero P, Fledelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone*, 2001, 29(3) :209-215.

[6] Garnero P, Landewe R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis; the COBRA study. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (11) : 2847-2856.

[7] Landewe R, Geusens P, Boers M, et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*,2004,50(5) :1390-1399.

[8] Young-Min S, Cawston T, Marshall N, et al. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum*,2007,56 (10) : 3236-3247.

[9] 宋淑菊,马骥良. 类风湿关节炎患者的骨质疏松分析. *中华内科杂志*,2002,41(2) :128-129.

[10] Oelzner P, Franke S, Lehmann G, et al. Soluble receptor activator of NFkappa B-ligand and osteoprotegerin in rheumatoid arthritis-relationship with bone mineral density, disease activity and bone turnover. *Clin Rheumatol*,2007,26(12) :2127-2135.

[11] Kaufmann J, Mueller A, Voigt A, et al. Hydroxypyridinium collagen crosslinks in serum, urine, synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*,2003,42(2) :314-320.

[12] Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis-focus on denosumab. *Clin Interv Aging*,2009,4:241-250.

[13] Fonseca JE, Cortez-Dias EN, Francisco A, et al. Inflammatory cell infiltrate and RANKL/OPG expression in rheumatoid synovium: comparison with other inflammatory arthropathies and correlation with outcome. *Clin Exp Rheumatol*,2005,23(2) :185-192.

[14] Stolina M, Adamu S, Ominsky M, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (10) : 1756-1765.

[15] Mori H, Kitazawa R, Mizuki S, et al. RANK ligand, RANK, and OPG expression in type II collagen-induced arthritis mouse. *Histochem Cell Biol*,2002,117(3) :283-292.

[16] Gravallese EM, Manning MC, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*,2000,43(2) :250-258.

[17] Kamiya S, Nakamura C, Fukawa T, et al. Effects of IL-23 and IL-27 on osteoblasts and osteoclasts; inhibitory effects on osteoclast differentiation. *J Bone Miner Metab*,2007,25(5) :277-285.

[18] Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, et al. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem*,2009,108(4) :947-955.

[19] Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/ osteoprotegerin balance. *J Immunol*,2003,170(5) :2655-2662.

[20] Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(5) :R96.

[21] Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(4) :1566-1571.

[22] Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, et al. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol*,2002,168(1) :450-457.

(收稿日期:2011-12-03)

(上接第 554 页)

significance of glucocorticoid -induced osteoporosis. *Clin Calcium*, 2010, 20(5) :645-653.

[13] Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low dose

prednisone on bone metabolism . *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (3) :464-470.

(收稿日期:2011-12-22, 修回日期:2012-03-09)