

# 炎症性肠病诱发骨质疏松症发病机制的研究进展

谢芳 许岸高 白岚

中图分类号: R574 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)12-1167-04

**摘要:** 骨质疏松症是炎症性肠病的晚期并发症之一。随着炎症性肠病的发生和发展,骨质疏松症的发病率逐渐增多。多种因素参与了炎症性肠病诱发骨量减少、骨质疏松,其中包括糖皮质激素、吸收不良及细胞因子等。因此,本文针对炎症性肠病诱发骨质疏松症的机制进行综述。

**关键词:** 骨质疏松症; 炎症性肠病; 炎症因子

## Research progress on pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD)-induced osteoporosis XIE

Fang, XU Angao, BAI Lan. Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: BAI Lan, Email: bailan99@hotmail.com

**Abstract:** Decreased bone mineral density and osteoporosis is a frequent finding in patients with inflammatory bowel disease (IBD). With the development of IBD, the incidence of osteoporosis is increasing. Many risk factors are involved in this process, including Malabsorption of vitamin D, calcium, vitamin K and other nutrients, steroid use and increase of inflammatory cytokines. In this review, we discuss the molecular pathways involved in the process of osteoporosis in IBD patients.

**Key words:** Osteoporosis; Inflammatory bowel disease; Inflammatory factor

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量下降和骨的微细结构破坏为特征的系统性骨病。随着世界老年人口的增加,骨质疏松症的发病率处于上升趋势,OP已成为未来医疗和社会的重大问题。近年来,炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)引发的OP备受关注<sup>[1,2]</sup>。随着IBD的发生与发展,OP的发病率逐渐增多。IBD诱发骨量减少、OP的发病率分别达22~77%、17~41%<sup>[1]</sup>。IBD患者患脊柱骨折风险较正常人增加6.5倍<sup>[2]</sup>。最近的一项队列研究表明,髌部骨折的相对风险(Relative Risk, RR)在溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)中为1.41,在克罗恩病(Crohn's Disease, CD)中为1.68<sup>[3]</sup>。因此,本文针对IBD诱发骨质疏松症的发病机制进行综述。

## 1 糖皮质激素的使用是IBD诱发骨量减少、骨质疏松症的重要因素

糖皮质激素是治疗炎症性肠病不可缺少的药物,被认为是IBD诱发骨质疏松症的主要因素之一。一项meta分析研究证实,IBD患者服用糖皮质激素药物后骨折风险增加,尤其是每天使用强的松或其等效剂量大于5mg的患者,而骨丢失量在治疗最初的3至6个月中达到最大,停止应用糖皮质激素之后骨折风险显著降低<sup>[4]</sup>。多项研究表明糖皮质激素通过破坏成骨细胞功能、诱导成骨细胞凋亡、减少小肠钙吸收、增加肾脏钙排泄等作用参与IBD引发骨量减少、骨质疏松症<sup>[5,6]</sup>。

## 2 小肠对维生素D、钙、维生素K等营养素的吸收不良是IBD诱发骨质疏松症的又一病因

吸收不良被认为是IBD诱发骨质疏松症的病因之一<sup>[7]</sup>。钙为骨骼正常生长和发育所必需。在IBD中,由于病变对肠黏膜的破坏或病变肠段的手术切除,使具有完整功能的肠黏膜减少,常引起钙、

基金项目: 国家自然科学基金(81170354);广东省科技计划项目(2011B031800195)

作者单位: 510515 广州,南方医科大学南方医院消化内科(谢芳);516003 广东省惠州市医学研究所(许岸高);510515 广州,南方医科大学南方医院惠侨科(白岚)

通讯作者: 白岚, Email: bailan99@hotmail.com

维生素 D 等吸收不良。在一项对 182 例 CD 患者和 62 例健康对照者的研究中发现, CD 患者维生素 D 水平较正常人低, 且维生素 D 缺乏与该病的活动度有关, 体现在低维生素 D 水平的患者克罗恩病活动指数 (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) 和 C 反应蛋白 (C Reactive Protein, CRP) 较高, 而补充维生素 D 能降低 CDAI 和 CRP 的水平及防止 CD 的复发<sup>[8]</sup>。另一项研究表明维生素 D 缺乏可激活 T 细胞介导的免疫反应, 导致小肠黏膜屏障的破坏, 从而加重钙等营养素吸收不良<sup>[9]</sup>。维生素 D 缺乏和钙吸收不良共同参与引发继发性甲状旁腺功能亢进, 从而增加骨丢失 (当维生素 D 低于 30 ng/ml 时, 出现继发甲状旁腺功能亢进)<sup>[10]</sup>。低维生素 D 和低钙血症可导致骨软化症, 使蛋白基质、类骨质矿化不良, 进而引发骨质疏松症<sup>[10]</sup>。

维生素 K 缺乏也参与了 IBD 诱发骨质疏松症<sup>[11, 12]</sup>。研究发现长期患 IBD 的患者较正常人维生素 K 水平降低, 除维生素 K 吸收不良之外, 使用单克隆抗体 (如阿达木单克隆抗体、英夫利昔单抗等) 治疗 IBD 时, 由于对肠道中产维生素 K 的细菌具有杀伤作用, 使维生素 K 生成减少, 出现维生素 K 缺乏<sup>[13]</sup>。此外, 长期处于缓解期、使用低剂量或未使用激素治疗的克罗恩病患者出现血维生素 K 浓度降低, 维生素 K 作为骨钙蛋白羧化的辅因子, 其水平减低可引起未羧化的骨钙素增高和骨密度下降, 进而导致骨折风险增加<sup>[14]</sup>。

### 3 IBD 患者体内增多的炎症因子通过多种途径参与 IBD 诱发骨质疏松症

越来越多的研究表明, 炎症因子在炎症性肠病诱发骨质疏松过程中发挥重要作用。在炎症性肠病中, 由 T 淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞等免疫细胞分泌的肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (Interleukin, IL-2、IL-6)、核转录因子 (Nuclear Factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等细胞因子增多<sup>[15]</sup>, 且 NF- $\kappa$ B 能够调节 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、粘附因子等的转录, 进一步引起炎症因子增加<sup>[15]</sup>。骨骼是一个动态活性组织, 它通过持续的重塑来维持其矿化平衡及自身结构的完整。成骨细胞 (具有骨形成功能) 和破骨细胞 (具有骨吸收功能) 在骨重塑过程中起关键作用。炎症性肠病中升高的炎症因子主要通过以下几种途径调节成骨细胞、破骨细胞的功能从而影响骨形成和骨吸收。

#### 3.1 RANKL-RANK-OPG 轴

核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand, RANKL) 是 TNF 超家族成员, 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B, RANK)、骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 是 TNF 受体超家族成员, RANK-RANKL-OPG 途径是多因素影响骨代谢的下游的共同途径。在成骨细胞、基质细胞及活化的 T 细胞表面表达的 RANKL, 可与破骨前体细胞表面的 RANK (RANKL 的受体) 结合, 也可与成骨细胞表面的 OPG (RANKL 的伪受体) 结合。当 RANKL-RANK 结合时, 激活下游 NF- $\kappa$ B 或丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK, Mitogen Activated Protein Kinase) 信号通路, 使破骨细胞分化成熟, 导致骨丢失增加。当 RANKL-OPG 结合时, 则通过抑制破骨细胞形成从而抑制骨丢失。研究表明, 多种细胞因子通过 RANK-RANKL-OPG 途径发挥骨吸收和骨形成的作用<sup>[15, 16]</sup>。

TNF- $\alpha$  不仅在炎症性肠病的急性期显著升高, 而且在小肠黏膜活检趋于正常的非急性期患者体内也显著升高, 是 IBD 诱发骨丢失最重要的原因之一<sup>[17]</sup>。当破骨细胞未分化时, TNF- $\alpha$  通过诱导 RANKL 表达促进破骨细胞的分化; 当破骨细胞分化成熟后, TNF- $\alpha$  可不依赖 RANK 信号激活破骨细胞<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$  和 RANKL 能够增强破骨细胞生成所必须的应激激活蛋白激酶 (Stress Activated Protein Kinase, SAPK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (cJun Nterminal Kinase, JNK) 的活性。TNF- $\alpha$  也可抑制成骨细胞 OPG 的表达<sup>[16]</sup>。抗 TNF- $\alpha$  单抗英夫利昔单抗能够增加儿童<sup>[19]</sup>、成人<sup>[20]</sup> IBD 患者的骨密度及升高血清骨碱性磷酸酶 (Bone Alkaline Phosphatase, b-ALP)、I 型胶原氨基端延长肽 (Amino-terminal Propeptide of Type 1 Procollagen, P1NP)、I 型胶原 C 端肽 (Collagen Type 1 Cross-linked C-telopeptide, CTX-1) 等骨形成标志物的浓度。IL-1 $\beta$  是炎症介导骨丢失的关键因子之一, 在 UC 和 CD 患者中, IL-1 $\beta$  浓度明显增高<sup>[21]</sup>。IL-1 $\beta$  通过诱导基质细胞 RANKL 的表达, 促进破骨细胞生成, 并协同 RANKL 刺激破骨细胞的晚期分化。另有研究表明 IL-1 $\beta$  作为 NF- $\kappa$ B 的诱导剂参与破骨细胞分化, 导致骨丢失。Nemetz 等<sup>[22]</sup> 发现携带 2 个等位基因 (IL-1 $\beta$ -511 \* 2) 的 IBD 患者, 以 IL-1 $\beta$  高分泌为特点, 其骨密度减少的风险较正常人显著增加。此外, IBD 患者升高的 IL-2、IL-6、IL-11 及 IL-17 等也通过 RANK-RANKL-OPG 途径刺激破骨细胞活化、抑制破骨细胞凋亡及抑制成骨细胞分化, 参与 IBD 诱发骨质疏

松症<sup>[23]</sup>。

### 3.2 胰岛素样生长因子轴

胰岛素样生长因子(Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)减少或抵抗参与了IBD诱发骨质疏松症。胰岛素样生长因子(IGF-1)是一种具有促细胞分化和增殖活性的多肽物质,为生长激素(Growth Hormone, GH)发挥作用所必须,它通过影响成骨细胞和破骨细胞的分化、增生、活化及偶联在骨骼生长发育、骨密度的维持及骨重建中起重要作用。在一项对28例儿童IBD患者的回顾性研究中发现,4例患者GH缺乏(GH及IGF-1均减少),11例患者GH抵抗(GH及IGF-1均增加),1例患者肝脏对GH反应受损(GH增加,IGF-1下降)<sup>[24]</sup>。在一项37例IBD患者的研究(17例CD,20例UC),36%的CD患者及41%的UC患者IGF-1减少<sup>[25]</sup>。另有研究表明IGF-1的减少可导致成骨细胞数量减少及骨丢失<sup>[26]</sup>。血清IGF-1浓度与骨表面OB数目呈正相关<sup>[26]</sup>。Seck等<sup>[27]</sup>发现在老年妇女中,血清低IGF-1水平与股骨骨丢失相关。骨质疏松性骨折的队列研究对9704名妇女的血清IGF-1浓度和骨折的关系进行调查发现,IGF-1水平处于下四分位数区间的妇女发生髌骨和椎骨骨折的危险性较其他妇女增加60%。

### 3.3 Phex轴

炎症性肠病诱发骨质疏松症的部分原因由Phex下调所介导<sup>[15]</sup>。Phex属于锌结合内肽酶家族,与中性肽链内切酶基因家族有高度的同源性。Phex蛋白主要在成骨细胞、骨细胞中表达<sup>[28]</sup>,具有调节磷酸盐、维生素D及骨矿物代谢的生物学功能。PHEX基因突变或敲除可出现骨矿化障碍<sup>[29]</sup>。国外研究表明,在结肠炎动物模型中,Phex mRNA表达下降40~50%<sup>[29-31]</sup>。另有研究表明,在炎症性肠病中,TNF- $\alpha$ 能下调Phex表达,进而导致骨密度下降,而抗TNF- $\alpha$ 抗体能够恢复Phex表达<sup>[32]</sup>。

## 4 吸烟等其他因素也参与了IBD诱发骨质疏松症

吸烟是女性IBD患者并发骨质疏松症的危险因素之一,吸烟破坏内环境稳态,使IBD患者的骨密度下降<sup>[33]</sup>。在克罗恩病患者中存在生殖功能不良<sup>[34]</sup>,雌二醇、睾酮的缺乏加重骨密度下降,而激素替代治疗后能增加骨密度<sup>[35]</sup>。

综上所述,IBD患者并发骨矿化密度下降、骨质疏松症的危险因素除年龄、性别、应用糖皮质激素、

营养缺乏之外,体内炎症因子量和活性的变化可能是骨形成—骨吸收失偶联导致骨盐丢失最终引发骨质疏松症的重要原因。因此,针对炎症因子的干预可能成为治疗IBD诱发骨质疏松症的新途径。

### 【参考文献】

- [1] Ali T, Lam D, Bronze MS, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*, 2009, 122(7):599-604.
- [2] Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(1):1-10.
- [3] Card T, West J, Hubbard R, et al. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut*, 2004, 53(2):251-255.
- [4] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2002, 13(10):777-787.
- [5] Duzen O, Erkoc R, Bejenik H, et al. The course of hypercalciuria and related markers of bone metabolism parameters associated with corticosteroid treatment. *Ren Fail*, 2012, 34(3):338-342.
- [6] Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Drug Ther Bull*, 2010, 48(9):98-101.
- [7] Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2008, 2(3):202-207.
- [8] Jorgensen SPG, Hvas CL, Agnholt J, et al. Vitamin D deficiency in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2008, 134(4, Suppl. 1):A668.
- [9] Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Current opinion gastroenterology*, 2010, 26(6):591-595.
- [10] Binkley N. Vitamin D and osteoporosis-related fracture. *Arch Biochem Biophys*, 2012.
- [11] Szulc P, Meunier PJ. Is vitamin K deficiency a risk factor for osteoporosis in Crohn's disease? *Lancet*, 2001, 357(9273):1995-1996.
- [12] Schoon EJ, Muller MCA, Vermeer C, et al. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: Another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut*, 2001, 48(4):473-477.
- [13] Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(6):607-613.
- [14] Nakajima S, Iijima H, Egawa S, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition*, 2011, 27(10):1023-1028.
- [15] Agrawal M, Arora S, Li J, et al. Bone, Inflammation, and Inflammatory Bowel Disease. *Current Osteoporosis Reports*, 2011, 9(4):251-257.

- [ 16 ] Veerappan SG, O' Morain CA, Daly JS, et al. The effects of antitumour necrosis factor- $\alpha$  on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 33( 12 ):1261-1272.
- [ 17 ] Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, et al. Increased production of tumour necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut*, 1996, 39( 5 ):684-689.
- [ 18 ] Fuller K, Murphy C, Kirstein B, et al. TNFalpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology*, 2002, 143( 3 ):1108-1118.
- [ 19 ] Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6( 12 ):1378-1384.
- [ 20 ] Franchimont N, Putzeys V, Collette J, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20( 6 ):607-614.
- [ 21 ] Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemonia H. [ The cytokines in inflammatory bowel disease ]. *Postepy Hig Med Dosw ( Online )*, 2009, 63:389-394.
- [ 22 ] Nemetz A, Toth M, Garcia-Gonzalez MA, et al. Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2001, 49( 5 ):644-649.
- [ 23 ] Bianchi ML. Inflammatory bowel diseases, celiac disease, and bone. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 503( 1 ):54-65.
- [ 24 ] Wong SC, Smyth A, McNeill E, et al. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2010, 73( 2 ):220-228.
- [ 25 ] Eivindson M, Gronbaek H, Flyvbjerg A, et al. The insulin-like growth factor ( IGF )-system in active ulcerative colitis and Crohn's disease: relations to disease activity and corticosteroid treatment. *Growth Horm IGF Res*, 2007, 17( 1 ):33-40.
- [ 26 ] Kasukawa Y, Stabnov L, Miyakoshi N, et al. Insulin-like growth factor I effect on the number of osteoblast progenitors is impaired in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, 2002, 17( 9 ):1579-1587.
- [ 27 ] Seck T, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, et al. Low serum concentrations of insulin-like growth factor I are associated with femoral bone loss in a population-based sample of postmenopausal women. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2001, 55( 1 ):101-106.
- [ 28 ] Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL, et al. Aberrant PheX function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*, 2008, 118( 2 ):722-734.
- [ 29 ] Xiao ZS, Crenshaw M, Guo R, et al. Intrinsic mineralization defect in Hyp mouse osteoblasts. *Am J Physiol* 1998, 275( 4 Pt 1 ):E700-708.
- [ 30 ] Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4( 12 ):1502-1506.
- [ 31 ] Lubbad A, Oriowo MA, Khan I. Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis. *Mol Cell Biochem*, 2009, 322( 1-2 ):127-135.
- [ 32 ] Majewski PM, Thurston RD, Ramalingam R, et al. Cooperative role of NF- $\kappa$ B and poly( ADP-ribose ) polymerase 1 ( PARP-1 ) in the TNF-induced inhibition of PHEX expression in osteoblasts. *J Biol Chem*, 2010, 285( 45 ):34828-34838.
- [ 33 ] Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1996, 31( 4 ):367-371.
- [ 34 ] Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, et al. Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17( 10 ):2122-2129.
- [ 35 ] Misra M. Effects of hypogonadism on bone metabolism in female adolescents and young adults. *Nat Rev Endocrinol*, 2012.

( 收稿日期: 2012-03-15 )

# 炎症性肠病诱发骨质疏松症发病机制的研究进展

作者: 谢芳, 许岸高, 白岚, XIE Fang, XU Angao, BAI Lan

作者单位: 谢芳, XIE Fang(南方医科大学南方医院消化内科, 广州, 510515), 许岸高, XU Angao(广东省惠州市医学研究所, 516003), 白岚, BAI Lan(南方医科大学南方医院惠侨科, 广州, 510515)

刊名: 中国骨质疏松杂志 

英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

年, 卷(期): 2012, 18(12)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201212025.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201212025.aspx)