

TNF- α 拮抗剂对胶原诱导大鼠类风湿关节炎骨破坏治疗作用的实验研究

高晓珺¹ 解骏¹ 肖涟波^{1*} 刘超¹ 高华利¹ 黄新星¹ 赵良春¹ 李宁丽²

(1. 上海长宁区光华中西医结合医院, 上海 200052; 2. 上海交通大学医学院免疫学研究所, 上海 200025)

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)05-0458-07

摘要: **目的** 建立模拟类风湿关节炎(RA)发病的CIA大鼠模型,明确TNF- α 拮抗剂对CIA大鼠关节局部骨破坏的改善作用,为临床提供实验依据。**方法** 利用皮下注射牛II型胶原诱导Wistar大鼠发病,建立CIA大鼠模型。将大鼠随机分为3组:①正常对照组(10只);②灭菌用水治疗组(10只);③TNF- α 拮抗剂治疗组(10只)。每只大鼠均在炎症分值达到两分及以上时开始治疗,分别在治疗4周和8周后,取胫骨上段做硬组织切片,观察胫骨上段骨小梁变化及骨量变化情况。**结果** TNF- α 拮抗剂具有明显抑制CIA大鼠关节周围骨量丢失的作用,且其抑制骨量减少主要是通过抑制骨小梁数量减少来实现的,与抑制骨小梁宽度丢失关系较小。**结论** TNF- α 拮抗剂能明显抑制CIA大鼠关节侵蚀及关节周围骨丢失。

关键词: TNF- α 拮抗剂;骨破坏;类风湿关节炎;CIA

Experimental study of the therapeutic effect of TNF- α antagonist on bone destruction in CIA rats

GAO Xiaojun¹, XIE Jun¹, XIAO Lianbo¹, LIU Chao¹, GAO Huali¹, HUANG Xinxing¹, ZHAO Liangchun¹, LI Ningli²

(1. Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052;

2. Shanghai Institute of Immunology, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

Corresponding author: XIAO Lianbo, Email: 13701888178@163.com

Abstract: **Objective** To establish CIA rat model, to confirm the potential curative effect of TNF- α antagonist on bone destruction, and to provide experimental evidence for clinical use. **Methods** CIA rat model was established by injecting bovine type II collagen into Wistar rats subcutaneously. All the rats were randomly divided into 3 groups: normal control group ($n=10$), sterilized water treatment group ($n=10$), and TNF- α antagonist treatment group ($n=10$). Each rat received treatment while the inflammation score reached to 2 points or above. After the treatment for 4 weeks or 8 weeks, the rats were killed, and the proximal tibia was collected for hard-tissue slices. The changes of bone trabeculae and bone mass were observed. **Results** TNF- α antagonist could obviously inhibit periarticular bone loss in CIA rats. The effect mainly depended on the inhibition of the loss of bone trabecular number, but not the loss of trabecular width. **Conclusion** TNF- α antagonist can obviously inhibit joint erosion and periarticular bone loss in CIA rats.

Key words: TNF- α antagonist; Bone destruction; Rheumatoid arthritis; CIA

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种

病因不明的自身免疫性疾病,在我国的患病率高达0.4%。由于病因不明,临床上尚缺乏根治方法和预防措施。而导致RA致残和丧失劳动力的主要病变是关节周围的骨破坏,早期出现的全身性的骨量减少也是RA骨破坏其中重要的因素。因此,如何早期发现和防治RA骨量减少与骨破坏是从根本上缓解RA病情、减少致残、提高患者生活质量的重要途径

基金项目:上海市卫生局项目(2010162);上海市中医药事业发展三年行动计划第二批重大项目(ZYSNXD-CC-ZDYJ054);第三批上海市中医临床优势专科—骨伤科项目(ZYSNXD-YL-YZSK016);上海市科委科技创新计划重点项目(12401903700);上海市中西医结合学会项目(ZXYQ-4224)

* 通讯作者:肖涟波,Email:13701888178@163.com

径。本实验采用目前公认的胶原诱导关节炎大鼠 (collagen induced arthritis, CIA) 模型模拟类风湿关节炎,通过腹腔注射 TNF- α 拮抗剂观察其在体内对 CIA 大鼠模型关节骨破坏的影响,并初步探讨其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 材料与试剂

实验动物:7~8周龄雌性 Wistar 大鼠 40只,由中科院上海生命科学院实验动物中心提供,体重 (170 g \pm 10 g)。饲养环境为上海交通大学医学院实验动物科学部 SPF 级动物房,大鼠自由饮水及进食,室温 (24 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C)。

药物:TNF- α 拮抗剂 (益赛普) 注射液粉剂,规格 12.5 mg/瓶,国药准字 S20050058,购自上海中信国健药业有限公司。

试剂:牛 II 型胶原蛋白,20 mg \times 4 瓶,Chondrex 公司;弗式完全佐剂 (CFA),美国 sigma 公司;不完全弗式佐剂 (IFA),美国 sigma 公司;冰醋酸,北京化学试剂公司;苏木素,上海蓝季科技发展有限公司;伊红,购买自中国医药 (集团) 上海化学试剂公司。

1.2 仪器与设备

实验仪器:超净台,上海瑞仰净化装备有限公司; -80 $^{\circ}$ C 深低温冰箱,美国 REVCO 公司;冰箱,中国海尔公司;高速台式离心机, Eppendorf 公司;高速低温离心机, HITACHI 公司; AxioCam 数码相机, ZEISS 公司;酶标仪, Heraeus 公司;硬组织切片机,德国 Exakt 3000CP;磨片机,德国 Exakt 4000CP;显微镜,德国 Zeiss M1;半自动图像分析仪,美国 OsteoMetrics Inc;包埋仪,德国 Leica;恒温培养箱,德国 Leica;真空干燥器,德国 SCHOTT;电子游标卡尺。

1.3 实验方法

1.3.1 CIA 模型造模方法:初次免疫:用 2% 戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉大鼠 (0.3 mL/只),于每只大鼠尾部皮下注射 0.12 mL 胶原乳剂 (含胶原 240 μ g)。激发免疫:初次免疫后第 7 天于大鼠臀部两侧各皮下注射 0.03 mL 胶原乳剂 (共含胶原 120 μ g)。入组标准:炎症评分 \geq 2 分即随机入组

1.3.2 分组:①正常对照组 10 只②灭菌用水治疗组 10 只③TNF- α 拮抗剂治疗组 10 只,给药方法及剂量:①正常对照组:无特殊处理。②灭菌用水组:灭菌用水 1 mL/只/天灌胃。③TNF- α 拮抗剂治

疗组:益赛普按 4 mg/Kg 给药,每只大鼠按 0.2 kg 体重计算,将益赛普粉剂溶于灭菌用水中,配成 2 mg/ml 浓度,每只大鼠一次腹腔注射 0.4 mL,每周两次。

1.3.3 关节破坏程度检查方法:胫骨上段松质骨组织形态计量学检查方法。

1.4 组织标本的制备

分别于治疗 4 周和 8 周结束当天麻醉处死大鼠,取胫骨上 1/3 段,剔除软组织,浸入冷丙酮溶液中固定、脱脂脱水,每 12 h 更换一次丙酮,连续共 6 次。配制浸透剂,将 BPO (过氧化二苯甲酰) 2 g 溶于 MMA (甲基丙烯酸甲酯单体) 30 mL,然后依次加入 HEMA (甲基丙烯酸羟乙酯单体) 60 mL、HEA (丙烯酸羟乙酯单体) 10 mL、正丙醇 10 mL,搅拌均匀后将标本浸入,放入真空干燥器内的冰浴中,真空冰浴浸透 1 h。在冰浴上将 BPO 0.4 g 溶于 MMA 40 mL,然后依次加入 HEMA 60 mL、HEA 10 mL、正丙醇 10 mL,最后加 DMA (二甲苯胺) 0.1 mL,经搅拌均匀后将溶液浇注于合适模型中包埋,最后在包埋剂表面滴加一层薄薄的石蜡油,放入 4 $^{\circ}$ C 冰箱中让其聚合。将包埋块脱模后在硬组织切片机上切下 5 μ m 厚切片,在 37 $^{\circ}$ C 温浴中展平,并在 37 $^{\circ}$ C 恒温培养箱内烘干。甲苯胺蓝染色后封固。

1.5 松质骨组织形态计量学参数计算

1.5.1 硬组织切片制备完成,甲苯胺蓝染色后,置于带有专门骨组织形态计量学测量系统软件的半自动图像分析仪上,200 倍光镜下,于胫骨上段骨骺线下 1~4 mm 间次级松质骨区域内每个标本随机选取 3 个视野,保存待分析。

1.5.2 在半自动图像分析仪上,测量每个视野的总面积即骨组织面积 (Tissue area, T. Ar),测量每个视野下骨小梁总周长 Tb. Pm (Trabecular perimeter),骨小梁总面积 Tb. Ar (Trabecular area)。

1.5.3 将测得的上述参数带入表 1 中计算:骨小梁面积 (Tb. Ar)、骨小梁宽度 (Tb. Wi)、骨小梁数量 (Tb. N)、骨小梁分离度 (Tb. Sp)。

1.6 统计学分析

采用 SPSS15.0 软件对实验数据进行统计学分析,数据符合正态分布,按照均数 \pm 标准差表示,若各治疗组方差齐,采用单因素的方差分析及 LSD-t 检验进行组间的两两比较;单独两组样本均数比较时,若方差齐,采用 t-text,若方差不齐,改用 t' 检验, $P < 0.05$ 时有统计学意义。

表1 松质骨组织形态计量学静态计算参数

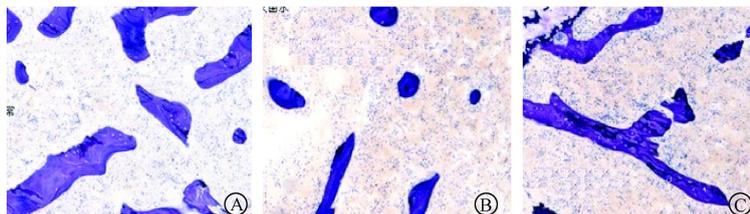
Table 1 Static bone histomorphology parameters of cancellous bone tissue

Designation	Symbol	UnitS	Formula
Trabecular bone area	Tb. Ar	mm ²	Tb. Ar
trabecula bone width	Tb. Wi	μm	(2000/1.199) × (Tb. Ar/Tb. Pm)
Trabecular Number	Tb. N	No./mm	(1.199/2) × (Tb. Pm / T. Ar)
trabecular separation	Tb. Sp	μm	(2000/1.199) × (T. Ar -Tb. Ar/Tb. Pm)

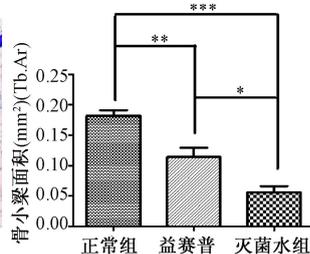
2 结果

骨组织形态计量学参数比较: 分别在治疗4周和8周后, 各组硬组织切片制作完成后, 甲苯胺蓝染色, 置于带有专门骨组织形态计量学测量系统软件的半自动图像分析仪上, 200倍光镜下, 于胫骨上段骨骺线下1~4 mm间次级松质骨区域选取各组视野(见图1-A), 计算出骨小梁面积(见图1-B), 骨小

梁面积是评价药物对骨量影响的最重要的客观指标。在治疗4周后, 经统计分析后发现, TNF-α拮抗剂治疗组的骨小梁面积高于灭菌用水组($P < 0.05$)。这反映了TNF-α拮抗剂具有明显的抑制CIA大鼠炎症关节周围骨量丢失的能力, 与正常组相比, TNF-α拮抗剂治疗组的骨小梁面积要差于正常组($P < 0.01$)。



图(1-A) Fig.1-A



图(1-B) Fig.1-B

图1-A 为大鼠胫骨上段骨骺线下, 1~4 mm间松质骨组织切片(治疗4周, 5 μm大鼠硬组织切片, A: 正常组, B: 益赛普组; C: 灭菌水组, 甲苯胺蓝染色, 200×); 图1-B 为各治疗组骨小梁面积比较 (** * 表示 $P < 0.001$, ** 表示 $P < 0.01$, * 表示 $P < 0.05$)

Fig. 1-A Cancellous bone slice of 1-4 mm below the epiphyseal line of the upper tibia (4 weeks after the treatment, 5 μm hard tissue slices of rats with toluidine blue staining, ×200). Fig. 1-B Comparison of trabecular bone area among the groups (*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

骨小梁面积是与骨小梁宽度与骨小梁数量的乘积成正比, 即骨量多少由宽度和数量两者共同决定, 骨小梁宽度与数量的变化, 主要用于描述骨小梁形态结构, 解释骨量变化。从图1-C中, 可以看出治疗4周后TNF-α拮抗剂治疗组的骨小梁宽度与灭菌用水组无明显统计学差异($P > 0.05$), 而图1-D中显示TNF-α拮抗剂治疗组的骨小梁数量明显高于灭菌用水组($P < 0.001$)。因此我们可以认为TNF-α拮抗剂能够明显抑制CIA大鼠炎症关节周围骨小梁数量的减少, 但对骨小梁宽度的影响较小; 同时, 也说明TNF-α拮抗剂抑制骨量减少的作用主要是通过抑制骨小梁数量减少来实现的, 与抑制骨小梁

宽度丢失关系较小。

从图1-B、D两图中也能看出, 在炎症开始的4周内, TNF-α拮抗剂治疗组与正常大鼠比较, 无论在骨小梁面积还是骨小梁的数量上均有统计学差异($P < 0.05$), 但在骨小梁宽度上则无差异($P > 0.05$)。因此从以上的结果分析可得, 对于抑制骨小梁数量的减少上, TNF-α拮抗剂的作用明显。

骨小梁分离度是指骨小梁之间的平均距离, 也是用于描述骨小梁形态结构的重要指标。分离度越大, 骨小梁之间的距离就越大, 意味着骨质越疏松。从图1-E中可以看出, TNF-α拮抗剂治疗组骨小梁的分离度明显低于灭菌用水组($P < 0.001$)。

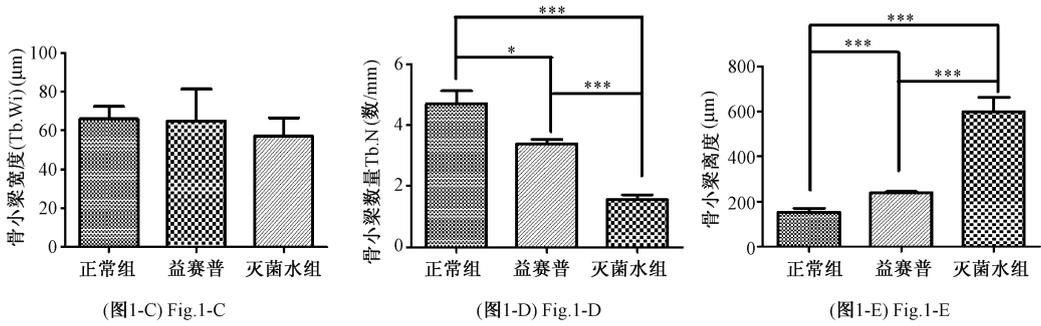


图 1-C、D、E 骨组织形态计量学数据比较(治疗 4 周,大鼠不脱钙骨组织 5μm 切片,甲苯胺蓝染色, 200 ×)。数据经过统计学分析。图 1-C、D、E 分别代表了骨小梁宽度、骨小梁数量及骨小梁分离度之间的差异(*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

Fig. 1-C、D、E Comparison of bone histomorphology data (4 weeks after the treatment, 5 μm non-decalcified bone slices of rats with toluidine blue staining, ×200) After statistical analysis, **Fig. 1-C、D、E** represent the differences of trabecula bone width, trabecular number, and trabecular separation, respectively(*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

治疗 8 周后,同样制作完成各治疗组硬组织切片后,进行统计分析。从图 2-B 可见 TNF-α 拮抗剂治疗组骨小梁面积高于灭菌用水组($P < 0.05$)。这反映了随着炎症的逐渐控制,大鼠自身的骨破坏改善明显,TNF-α 拮抗剂具有明显的抑制 CIA 大鼠炎症关节周围骨量丢失的能力。同正常组比较,两个治疗组之间无显著差异性($P > 0.05$),因此表明随着炎症的控制,TNF-α 拮抗剂对促进骨的重建效果比较明显。

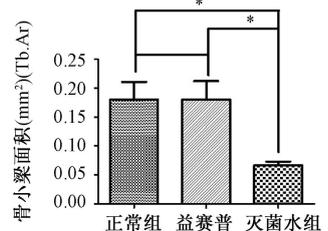
从图 2-C 中,可以看出治疗 8 周后各组间骨小梁宽度无明显统计学差异,而图 2-D 中显示 TNF-α 拮抗剂治疗组的骨小梁数量明显高于灭菌用水组($P < 0.05$),TNF-α 拮抗剂治疗组与正常组比较无

显著性差异($P > 0.05$)。因此通过 8 周用药,TNF-α 拮抗剂能够明显抑制 CIA 大鼠炎症关节周围骨小梁数量的减少,但对骨小梁宽度的影响较小;同时,也再次证明 TNF-α 拮抗剂抑制骨量减少的作用主要是通过抑制骨小梁数量减少来实现的,与骨小梁宽度关系较小。此外,实验也表明 TNF-α 拮抗剂对促进骨的重建均有明显作用,至治疗 8 周后,TNF-α 拮抗剂治疗组骨小梁数量与正常组已无显著性差异($P > 0.05$)。从图 2-E 中可以看出,TNF-α 拮抗剂治疗组与正常组之间骨小梁分离度无明显统计学差异($P > 0.05$)。这也再次证明了,TNF-α 拮抗剂对于促进骨小梁的重建有比较好的效果。

从图 3-A、B 中,通过比较治疗 4 周和 8 周的各



(图2-A) Fig.2-A



(图2-B) Fig.2-B

图 2-A 为大鼠胫骨上段骨骺线下 1~4 mm 间松质骨组织切片(治疗 8 周,5 μm 大鼠硬组织切片,A:正常组,B:益赛普组;C:灭菌水组,甲苯胺蓝染色,200 ×);图 2-B 为各治疗组骨小梁面积比较(*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

Fig. 2-A Cancellous bone slice 1-4 mm below epiphyseal line in the upper tibia of rats (8 weeks after the treatment, 5 μm hard tissue slices of rats with toluidine blue staining, ×200). **Fig. 2-B**

Comparison of trabecular bone area among the groups (** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

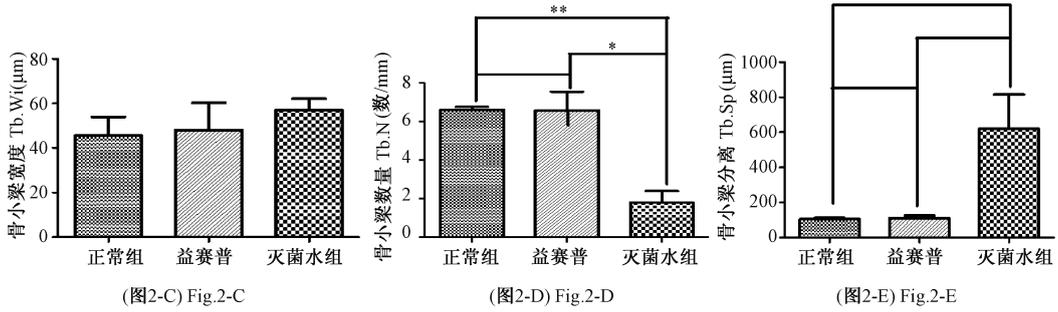


图 2-C、D、E 骨组织形态计量学数据比较(治疗 8 周,大鼠不脱钙骨组织 5 μm 切片,甲苯胺蓝染色, 200 ×)。经过统计学分析,图 2-C、D、E 分别代表了骨小梁宽度、骨小梁数量及骨小梁分离度之间的差异(*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

Fig. 2-C、D、E Comparison of bone histomorphology data (8 weeks after the treatment, 5 μm non - decalcified bone slices of rats with toluidine blue staining, ×200) After statistical analysis, Fig. 2-C、D、E represent the differences of trabecula bone width, trabecular number and trabecular separation, respectively(*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

组的数据比较,可见骨小梁面积和骨小梁宽度各组均无明显统计学差异($P > 0.05$)。而图 3-C、D 中,可见在骨小梁数量比较中,正常组 8 周比 4 周有统计学差异($P < 0.05$), TNF-α 拮抗剂治疗组显示 8 周比 4 周均有显著的统计学差异($P < 0.01$), 而灭菌水组则无差异性($P > 0.05$)。在骨小梁分离度比较中, TNF-α 拮抗剂治疗组的 8 周疗效明显小于 4 周($P < 0.001$), 而正常组和灭菌水组则无差异性($P > 0.05$)。随着鼠龄的增加,正常的大鼠一般骨量会逐渐增加,表现为骨小梁数量的增加,但在灭菌水组的 4 周和 8 周比较中,骨小梁数量并没有增加,骨小梁分离度无明显改善,因此表明类风湿关节炎对于骨小梁数量的增殖有明显的抑制作用,从而造成继发性的骨破坏。TNF-α 拮抗剂能显著的促进骨小梁数量的增殖,减少骨小梁的分离度。

3 讨论

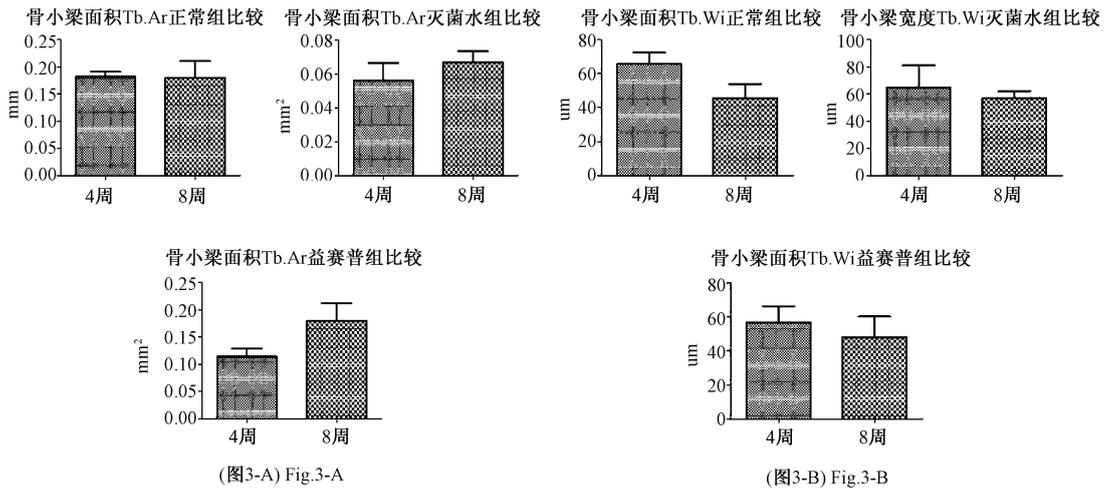
3.1 类风湿关节炎骨质疏松与骨破坏现状

类风湿性关节炎是以关节组织慢性炎症性病变为主要表现的全身性疾病,早期有游走性的关节疼痛和活动受限,中晚期则表现为关节功能障碍,继则僵硬、变形,甚至丧失劳动力,终至残疾,在自身免疫性结缔组织病中患病率列居首位,我国患病率为 0.4%,欧美约 0.5% ~ 1%,女性患者约 3 倍于男性^[1]。其发病 2 年内即可能出现全身性骨质疏松和近关节的骨破坏,进而发生不可逆的关节损伤,致残率达 50%。骨质疏松与骨质破坏是 RA 的一项重要

表现,贯穿于整个 RA 病程之中,主要表现在炎症关节骨-血管翳交界处、炎症关节软骨下骨处的骨侵蚀和累及全身的骨质疏松, RA 导致的关节畸形及易发脆性骨折,是造成我国人群丧失劳动力和致残的主要原因之一。由于病因不明,临床上尚缺乏根治方法和预防措施。局灶性的关节边缘骨侵蚀被认为是 RA 放射学上的一个特征性标志^[2,3],并且侵蚀的程度与疾病的严重性相关^[4,5]。

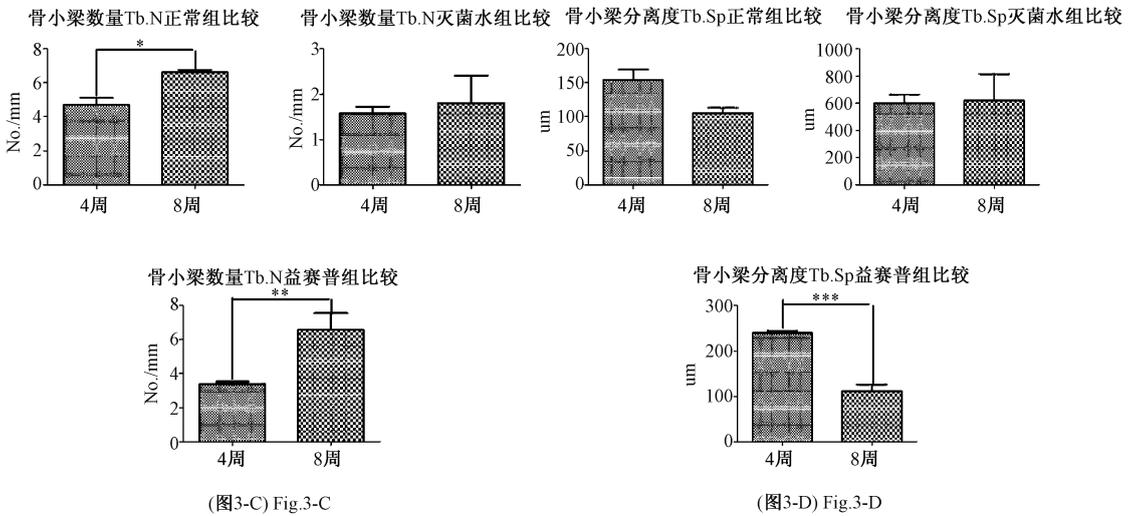
3.2 细胞因子 TNF-α 在类风湿关节炎中的作用

近年来,随着骨免疫学的快速发展,逐渐认识到 TNF-α 在 RA 炎症和骨破坏中起到了重要作用。在 RA 受累关节局部及关节滑液中 TNF-α 表达水平升高^[6]。TNF-α 作为一个主要的炎症细胞因子,在类风湿关节炎骨质疏松及骨破坏中起了重要作用, TNF-α 能够促使黏附分子表达,激活淋巴细胞并产生促炎症细胞因子,通过诱导成骨细胞/骨髓基质细胞表达 RANKL 而促进破骨细胞形成,还可以刺激 T 淋巴细胞产生 RANKL 和 M-CSF。而类风湿关节炎的炎症过程还可以通过全身作用影响骨重建而发生全身性骨量减少和骨质疏松症^[7,8]。研究发现,应用 TNF-α 拮抗药物的患者不仅仅炎症反应减轻,而且可以有效地减少类风湿关节炎所带来的骨丢失^[9,10]。TNF-α 在骨破坏过程中,一方面刺激破骨细胞增殖分化,增强破骨细胞的活性,促进骨的吸收^[11];另一方面还可以抑制成骨细胞的功能,诱导成骨细胞的凋亡,抑制骨的形成^[12,13],从而导致骨质疏松症的发生。目前 TNF-α 抗体及其拮抗剂已



(图3-A) Fig.3-A

(图3-B) Fig.3-B



(图3-C) Fig.3-C

(图3-D) Fig.3-D

图3-A、B、C、D 骨组织形态计量学数据比较(治疗4周和8周,大鼠不脱钙骨组织5 μm切片,甲苯胺蓝染色,200×)。数据经过统计学分析,图3-A、B、C、D分别代表了骨小梁面积、骨小梁宽度、骨小梁数量及骨小梁分离度之间的差异(*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

Fig. 3- A、B、C、D Comparison of bone histomorphology data (4 or 8 weeks after the treatment, 5 μm non-decalcified bone slices of rats with toluidine blue staining, ×200). After statistical analysis, Fig. 3- A、B、C、D represent the differences of trabecula bone width, trabecular number and trabecular separation, respectively (*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$)

应用于RA的治疗。

3.3 TNF-α拮抗剂治疗RA的前景展望

TNF-α拮抗剂是目前治疗RA的有效药物之一,临床表明早期运用这类药物干预治疗RA不仅能够较快地改善症状,而且能够延缓关节破坏的过程,改善患者的功能状态,通过实验我们证实了TNF-α拮抗剂具有明显抑制CIA大鼠炎症关节周围骨量丢失的能力,且其抑制骨量减少的作用主要是通过抑制骨小梁数量的减少来实现的,与抑制骨小梁宽度丢失关系较小。TNF-α拮抗剂治疗效果确切,因而利用TNF-α拮抗剂来防治类风湿关节炎继

发性骨质疏松及关节骨破坏前景广阔。

【参考文献】

[1] McInnes IB, O' Del JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(11):1898-1906.
 [2] Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, et al.: The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. [J] Arthritis Rheum, 1991, 34:660-668.
 [3] Goldring SR, Polissos RP. Bone disease in rheumatological disorders. [M] in Metabolic Bone Disease, edn 3. Edited by Avioli L, Krane SM. San Diego: Academic Press;1998: 621-

- 635.
- [4] Goldring SR, Gravalles EM: Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. [J] Curr Opin Rheumatol, 2000,12:195 - 199.
- [5] Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, et al.: Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study[J]. Rheumatol, 1993, 20:1288 - 1296.
- [6] Zhao B, Takami M, Miyamoto Y, et al. Characterization of synovial cell clones isolated from rheumatoid arthritis patients: possible involvement of TNF- α in reduction of osteoprotegerin in synovium. Cytokine, 2008,41:61-70.
- [7] Brennan FM, McInnes LB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis [J]. J Clin Invest, 2008,118(11):3537-3545.
- [8] Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2004, 43 (Suppl. 3):10 - 16.
- [9] Seriola B, Paolino S, Sulli A, et al. Are there any positive effects of TNF- α blockers on bone metabolism? [J]. Reumatismo, 2006,58(3):199-205.
- [10] Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, et al. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study [J]. Rheumatology, 2005,44(12):1546 - 1548.
- [11] Boyce BF, Li P, Yao Z, et al. TNF- α and pathologic bone resorption[J]. Keio J Med,2005,54(3):127 - 131.
- [12] Hill PA, Tumber A, Meikle MC. Multiple extracellular signals promote osteoblast survival and apoptosis [J]. Endocrinology, 1997,138(9):3849-3858.
- [13] Chae HJ, Chae SW, Kang JS, et al. Dexamethasone Suppresses Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis in Osteoblasts: Possible Role for Ceramide[J]. Endocrinology, 2000,141(8): 2904 - 2913.

(收稿日期:2012-9-22)

“骨质疏松——关爱医生行动”在京正式启动

为了进一步落实《中国慢性病防治工作规划(2012—2015年)》精神,普及骨质疏松症的防治知识,提高医务人员对自身健康的关注,由中国健康促进与教育协会主办,卫材(中国)药业有限公司协办的“骨质疏松——关爱医生”大型公益活动于2013年05月03日在北京正式启动,活动将以“关注、预防、行动”为宗旨,面向医务工作者开展骨质疏松风险筛查和骨质疏松健康知识讲座,使医务工作者提高自身健康的关注,正确掌握预防骨质疏松知识,做到早预防、早诊断、规范化治疗,最终降低骨质疏松发生的风险和危害。

中国健康促进与教育协会会长、原国家卫生部副部长殷大奎对活动表达了充分的肯定并预祝这次

活动圆满成功!中国健康促进与教育协会常务副会长兼秘书长刘克玲对活动发起的背景和意义进行了详细的介绍。卫生部北京医院党委书记王建业教授介绍了中国医生自身健康状况,并指出作为医护人员,需要把自己照顾好,才能照顾好病人。来自卫材(中国)药业有限公司基础治疗事业部中央市场科高级经理潘慰先生表示,公司有义务也有责任协助中国健康促进与教育协会完成好本次活动,为中国医务工作者和广大的骨质疏松患者的健康提供支持、服务和安全有效的整体解决方案。

据悉,此次北京首场正式启动后整个活动将在全国多个城市陆续开展,活动将持续至7月底,估计覆盖医生超过5000人次。

TNF- α 拮抗剂对胶原诱导大鼠类风湿关节炎骨破坏治疗作用的实验研究

作者:

高晓?

, 解骏, 肖涟波, 刘超, 高华利, 黄新星, 赵良春, 李宁丽, GAO Xiaojun, XIE Jun, XIAO Lianbo, LIU Chao, GAO Huali, HUANG Xinxing, ZHAO Liangchun, LI Ningli

作者单位:

高晓?

, 解骏, 肖涟波, 刘超, 高华利, 黄新星, 赵良春, GAO Xiaojun, XIE Jun, XIAO Lianbo, LIU Chao, GAO Huali, HUANG Xinxing, ZHAO Liangchun(上海长宁区光华中西医结合医院, 上海, 200052), 李宁丽, LI Ningli(上海交通大学医学院免疫学研究所, 上海, 200025)

刊名:

中国骨质疏松杂志 

英文刊名:

CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

年, 卷(期):

2013, 19(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201305009.aspx