

RANKL/RANK 信号途径与类风湿关节炎骨丢失的相关性

刘超¹ 肖连波^{2*}

(1. 上海中医药大学 研究生院, 上海 201203; 2. 上海光华中西医结合医院 骨科, 上海 200052)

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)05-0529-05

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,临床上抑制 RA 患者关节周围及全身的骨丢失是治疗的关键。研究表明炎症细胞因子(TNF- α , IL-1, IL-7, IL-17 等)是刺激导致 RA 患者骨丢失的重要介质,破骨细胞是参与骨吸收的主要细胞, RANKL/RANK 信号途径是 RA 炎症导致骨丢失的主要通路。RANKL/RANK 信号途径为以 RA 为代表的自身免疫性疾病与骨代谢疾病之间建起了一座桥梁,其在免疫系统和破骨细胞发育中的关键作用已经形成了“骨免疫”理论,以更准确的揭示在 RA 继发骨丢失的过程中免疫系统与骨代谢系统间复杂的交互作用。本文综述了 RA 继发骨丢失与 RANKL/RANK 信号途径间的相关性。

关键词: 类风湿关节炎; 细胞核因子 κ B 受体活化因子配体; 骨免疫; 骨丢失

Relationship between RANKL/RANK signaling pathway and bone loss in rheumatoid arthritis

LIU Chao¹, XIAO Lianbo²

(1. Shanghai University of T. C. M, Shanghai 201203, China; 2. Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Guanghua Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Shanghai 200052, China)

Corresponding author: XIAO Lianbo, Email: XLB@medmail.com.cn

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease. The key point of clinical treatment is to inhibit bone loss around the joint and bone loss of the whole body in patients with RA. Researches indicate that inflammatory cytokines, TNF- α , IL-1, IL-7, IL-17, etc., are important mediators leading to bone loss in patients with RA. Osteoclasts are the main cells involved in bone absorption. RANKL/RANK signaling pathway is the main pathway of RA inflammation leading to bone loss. RANKL/RANK signaling pathway builds a bridge between autoimmune diseases, represented by RA, and bone metabolism diseases. Its key role in the immune system and osteoclast development has formed the osteoimmunology theory, in order to more accurately reveal the complex interactions between the immune system and bone metabolism in the process of bone loss secondary to RA. This article reviews the correlation between bone loss secondary to RA and the RANKL/RANK signaling pathway.

Key words: Rheumatoid arthritis; RANKL; Osteoimmunology; Bone loss

类风湿关节炎是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫疾病。主要以慢性滑膜炎为临床表现,首先侵蚀性介质(TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 等)占主导,继之以炎症关节骨-血管翳交界处、炎症关节软骨下骨处骨质破坏及全身的骨量丢失为特征。

早在 1981 年 Rodan 和 Martin^[1] 就提出假说认为成骨/基质细胞可能对破骨细胞形成及骨吸收起到核心的调控作用,但之间的分子机制一直不清楚,直到 1997 年骨保护素(osteoprotegerin, OPG)被确认^[2],才渐渐揭开了细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) / 细胞核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)信号途径的神秘面纱。

OPG 是一种含有 401 个氨基酸残基的分泌型糖蛋白,是肿瘤坏死因子受体(Tumor Necrosis Factor

基金项目:上海市科委资助项目:09411967400 上海市长宁区青年课题项目(20094Q03001)

* 通讯作者:肖连波, Email: XLB@medmail.com.cn

Receptors, TNFR) 超家族成员,通常以分泌型二聚体形式存在于细胞外基质中。RANKL 是 TNF 配体超家族成员,在正常情况下以膜结合蛋白形式镶嵌于成骨/基质细胞的细胞膜上;RANK 是 TNFR 超家族成员,以跨膜蛋白形式表达于前破骨细胞、多核破骨细胞、成熟破骨细胞、活化破骨细胞及树突状细胞等细胞膜上。

正常骨量的维持是成骨细胞与破骨细胞共同作用的结果,只有当成骨细胞导致的骨形成与破骨细胞导致的骨吸收相对平衡时,骨量才能维持在一个正常的相对稳定的状态。在正常的骨重建过程中,成骨/基质细胞膜上的 RANKL 蛋白与前破骨细胞、多核破骨细胞、成熟破骨细胞及活化破骨细胞等细胞膜上的 RANK 蛋白通过细胞-细胞接触的方式结合,促使成熟破骨细胞的生成和分化,促进骨吸收;当骨吸收超过骨形成时,成骨细胞系就会分泌更多的 OPG 作为受体,其通过竞争性的与 RANKL 结合,使 RANKL 与 RANK 结合减少,从而抑制了破骨细胞的生成、活化,进而抑制了骨吸收,使骨吸收与骨形成恢复到相对稳定的状态。

RANKL/RANK 信号途径与 RA 继发的骨丢失之间存在着密切的联系,1999 年 Kong YY 等^[3]将小鼠的 RANKL 基因敲除后发现,RANKL 缺失小鼠表现为破骨细胞的完全缺失并伴有严重的骨硬化症,从而证明了 RANKL 是破骨细胞生成不可缺少的,RANKL/RANK 信号途径是破骨细胞生成的核心路径,并通过此路径将 RA 中骨丢失与异常的免疫系统联系起来。RANKL/RANK 信号途径在免疫系统和破骨细胞发育中的关键作用已经形成了“骨免疫”的概念,以更准确的揭示在 RA 及其他自身免疫疾病继发骨丢失的过程中免疫系统与骨代谢系统间复杂的交互作用。大量的 RA 模型研究^[4]已经证实 RANKL 和 OPG 在 RA 破骨细胞介导的骨量丢失中起核心作用,且 RA 动物模型与临床患者在骨丢失的理论机制及表现上相近^[5]。

1 RA 炎症关节局部的骨丢失与 RANKL/RANK 信号途径

RA 动物模型得出一致的结论,炎症关节中 RANKL 表达上调^[6],OPG 水平下降,RANKL 与 OPG 比率与破骨细胞活性及局部骨侵蚀程度呈正相关。在 RA 患者炎症关节中,炎症细胞因子的产生可能上调 RANKL 及 RANK 从而促进破骨细胞的发育和骨的侵蚀,研究发现活动期 RA 患者滑膜组

织中 RANKL 的表达水平要高于缓解期患者^[4]。且在活动期 RA 滑膜组织中能发现 RANKL 的表达却没有发现 OPG 的表达^[7],滑液中 OPG 与 RANKL 的比值与放射学诊断分数成负相关^[8],这些结果说明关节中 OPG 的缺乏或 RANKL 与 OPG 的比值可以说明骨侵蚀的进程。

另外,关节软骨的保护是 RA 治疗的重要方向,关节间隙是否正常,关节软骨面是否完整是临床评价疗效的重要方面,RA 关节软骨的损害部分是由基质金属蛋白酶等的降解以及 II 型胶原、聚集蛋白聚糖、蛋白多糖的合成不足导致的^[9],但早期亦有研究证明了 OPG 或者是去除 RANKL 对关节软骨有保护作用。关于 RANKL/RANK 信号途径对关节软骨的破坏或保护作用机制目前尚不明了,有实验证明关节软骨细胞可表达 OPG、RANKL、RANK 蛋白,但 RANK 可能在软骨细胞中处于不活跃状态^[10],因此 OPG 或去除 RANKL 对关节软骨有保护作用可能是一个间接的保护机制,由于 OPG 可以防止软骨下骨的骨丢失,从而在保护了关节几何结构的同时阻止了破骨细胞从内部侵蚀骨骺。

2 RA 继发的全身骨丢失与 RANKL/RANK 信号途径

除了局部骨侵蚀和炎症关节周围的骨丢失外,全身的骨丢失及脆性骨折危险性的增加也是 RA 的一个特征^[11]。在腰椎和髌部等骨区域,缺少明显的炎症却出现骨丢失的机理还不完全清楚,可能与在 RA 患者外周循环中较常见的高 TNF- α 和 IL-1 表达潜在地促进了全身破骨细胞的生成有关。外周血骨吸收生化指标的升高及 RA 患者增强的骨髓生成破骨细胞潜能均暗示了 RA 患者全身性的骨吸收的存在^[12]。最近有报道在 RA 患者血清中 RANKL 水平升高,血清 RANKL 水平与髌部骨密度呈负相关,与外周血骨吸收指标呈正相关。而且,RA 患者血清中的 RANKL 与 OPG 的比值典型上升是骨破坏的预兆。这些研究结果说明 RANKL 除了在 RA 患者局部骨丢失中起作用外,可能还在其全身的骨质疏松中起作用。

3 RA 中 T 细胞与骨丢失

RA 是以 T 细胞活化、炎症和关节侵害为特征的关节炎,佐剂诱导型关节炎 (Adjuvants induced arthritis, AIA) 模型就是以 T 细胞介导关节炎,以出现与 RA 近似的炎症关节中骨及软骨侵害为特征

的一类模型。大量文献报道了RA滑膜中的活化T细胞表达RANKL^[13], Kotake S等^[14]用实验证明RA患者中T细胞可以直接诱导破骨细胞的生成,他们将外周血单核细胞与M-CSF混合培养3d,再与活化的CD3+T细胞混合培养7d,在不添加RANKL的情况下培养出了破骨细胞,并进而证明了由活化T细胞诱导产生的破骨细胞可完全被OPG抑制。Kotake S等^[14]用ELISA方法测量证明了RA患者滑液中可溶性RANKL/OPG的比值远高于骨关节炎及痛风患者。这些结果都显示活化T细胞诱导产生RANKL蛋白可能导致了RA患者的骨丢失。

关于T细胞在RA患者中的作用存在不同观点:一种^[15]认为在RA病理性的骨丢失中T细胞表达RANKL的可溶性形式,可以避免在生理状态下破骨细胞形成必须细胞与细胞接触的模式,可溶性的RANKL蛋白可以不经细胞与细胞接触模式而直接与破骨细胞前体细胞上的RANK蛋白结合促进破骨细胞的形成,这样大大促进了RA的骨丢失进程。另外有研究者^[16]基于T细胞不仅表达RANKL蛋白,而且亦可表达破骨细胞抑制因子(IFN- γ , IL-4及IFN- β 等)^[17],认为T细胞对破骨细胞形成的作用实际上取决于其产生的两类对破骨细胞形成起相反作用的因子何者占优势。最近,有日本学者在大量研究的基础上又提出RA滑膜中存在一种不产生IFN- γ (IFN- γ 对RANKL产生有强抑制作用^[18])的一类T细胞——Th 17细胞(能够产生IL-17的一类T辅助细胞)^[19], Th 17细胞能产生大量IL-17,从而诱导滑膜成纤维细胞表达大量RANKL蛋白,另外,IL-17亦能引起局部炎症,刺激滑膜巨噬细胞产生大量炎症因子(如TNF- α , IL-1, IL-6等),这些炎症因子可以通过直接作用于破骨细胞前体细胞或诱导滑膜成纤维细胞表达RANKL蛋白从而促进破骨细胞产生,继而促进关节破坏;同时Th 17细胞表面也表达RANKL蛋白,也一定程度上促进了破骨细胞的产生^[20]。

4 破骨细胞的生成与RANKL/RANK信号途径

RANKL/RANK信号途径对于破骨细胞的形成是必须的,当RANKL与RANK结合后,下游信号中关键的一步是肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factors, TRAFs)与RANK在胞质内的特定区域衔接,TRAF-2, -5和-6都可与RANK衔接,其中TRAF-6对破骨细胞是必

需的(仅TRAF-6敲除小鼠表现为严重骨骼硬化症)。伴随TRAFs与RANK结合的同时有很多衔接分子也与RANK衔接起到了重要作用,如Grb-2相关结合蛋白2,其缺乏会使RANKL/RANK诱导的破骨细胞分化减弱,骨吸收减弱,出现轻度骨硬化^[21]。

RANK介导的蛋白激酶信号至少激活了7种信号通路,其中四种直接介导了破骨细胞生成(NF- κ B激酶抑制剂通路/NF- κ B, c-jun氨基末端激酶通路/活性蛋白-1, c-myc及依赖钙调蛋白的磷酸酯酶通路/活化T淋巴细胞核因子c1(nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1)通路,三种介导破骨细胞活化(src and MKK6/p38/MITF),破骨细胞存活由src及胞外信号调节激酶介导。其中NF- κ B/NFATc1信号通路对破骨细胞的形成起必不可少的作用,在生理条件下,成骨细胞产生的RANKL与破骨细胞前体表面的RANK结合并招募衔接蛋白TRAF-6,导致NF- κ B活化并使其由胞质向细胞核迁移。NF- κ B增加c-Fos的表达及c-Fos与NFATc1的相互作用从而触发了破骨细胞生成基因的转录。OPG可以与RANKL结合从起始步抑制本过程。

NFATc1已被认为是破骨细胞形成的主要调节因子,其由依赖钙调蛋白的磷酸酯酶去磷酸作用激活,虽然现在仍不清楚破骨细胞形成过程中钙信号是如何被激活的,但其可能与破骨细胞表达的FcRr(Fc receptor common γ subunit)免疫受体及与免疫受体酪氨酸基础活化基序相关联的衔接蛋白DNAX活化蛋白12相关, DNAX活化蛋白12/FcRr双敲除鼠显示RANKL诱导的NFATc1活化及破骨细胞形成被削弱,有严重的骨硬化表现^[22]。但是此受体介导的信号途径不能单独诱导破骨细胞形成。FcRr相关受体包括破骨细胞相关受体的表达受到NFATc1的调节。因此,在RA炎性紊乱中RANKL/RANK及这些受体信号途径提供一个NFATc1介导的放大机制,其对破骨细胞形成的促进可能远胜于单独的RANKL。TNF也可能提高此机制在RA中的作用,因为其不仅可通过破骨细胞前体细胞诱导c-fms的表达,而且可提高破骨细胞前体细胞增殖及生存时间,促进这些细胞从骨髓向血流移动,提高炎症区域破骨细胞前体细胞的数量。破骨细胞前体细胞在与TNF及RANKL反应的同时也增加了TNF的数量,因而诱导了一个增加破骨细胞数量的自分泌自放大的恶性循环。

5 治疗方向

综上所述,RA中炎症是导致骨丢失最主要因

素, TNF- α 等很多炎症因子是导致 RA 骨丢失的重要介质, 而 RANKL/RANK 信号途径是 RA 炎症导致骨丢失的主要通路, 在 RANK 介导的复杂的下游信号通路中 NF- κ B/NFATc1 信号通路对破骨细胞的形成起了必不可少的作用, 这些都为我们在研究治疗 RA 继发骨丢失药物提供了重要思路, 截断其中的任何一条路径从理论上都可以起到一定的治疗作用, 目前已经有研究者使用皮下注射 Denosumab (一种全人单克隆 IgG2 抗体, 对 RANKL 有很高的亲和力和特异性, 与 OPG 的作用相似) 对 RA 骨丢失进行了研究, Cohen 等人对正接受 MTX 治疗的 RA 患者皮下注射 60mg 或 180mg Denosumab 一年两次, 进行了多中心随机双盲安慰剂对照临床二期研究, 结果显示 MRI 关节损伤评分 6 个月时 180mg 剂量组就显著低于安慰剂对照组, 两者有统计学意义; 12 个月时 60mg 和 180mg 剂量组相对于对照组都有统计学意义, 对骨吸收指标的抑制亦如此, 并且不增加不良事件的发生率^[23]。Edwin Bremer 等报道了一种新的重组融合蛋白 (scFvCD7:sFasL), 它能够选择性的促进 RA 患者关节滑液中致病 T 细胞的凋亡^[24], 为未来关节腔内注射药物抑制 RA 患者关节内炎症及关节侵蚀提供了一种好的治疗前景。

在抑制炎症因子方面, Vis 等^[25]发现 RA 患者英夫利昔单抗 (TNF- α 的人鼠嵌合型单克隆抗体) 治疗引起血清 RANKL 及 RANKL 和 OPG 比值的下降, 但血清 OPG 没有改变, 同时英夫利昔单抗治疗也与髌部和腰椎骨密度的稳定相关联, 但手掌骨密度下降仍继续。这与体外研究^[26]结果相一致, 给予英夫利昔单抗的外周血单核细胞 RANK 表达下降, 在培养的滑膜细胞中给予英夫利昔单抗, 则 RANKL 表达受抑制, OPG 分泌增加。Levi M 等^[27]进行的临床研究也证明 IL-6 受体单克隆抗体能明显缓解 RA 患者疾病活动性, 且有一定的剂量依赖性。针对 RANKL/RANK 信号途径在 RA 继发骨丢失中的很多研究正越来越深入。

【参 考 文 献】

[1] Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis [J]. *Calcif Tissue Int*, 1981, 33 (4): 349-351.

[2] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density [J]. *Cell*, 1997, 89(2): 309-319.

[3] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node

organogenesis [J]. *Nature*, 1999, 397(6717): 315-323.

[4] Goldring SR, Gravalles EM. Pathogenesis of bone lesions in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 4(3): 226-231.

[5] Bendele A, McComb J, Gould T, et al. Animal models of arthritis: relevance to human disease [J]. *Toxicol Pathol*, 1999, 27(1): 134-142.

[6] 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]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(10): 1756-1765.

[7] Vanderborcht A, Linsen L, Thewissen M, et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(8): 1483-1490.

[8] Geusens PP, Landewé RB, Garnero P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(6): 1772-1777.

[9] Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(9): 972-980.

[10] Komuro H, Olee T, Kühn K, et al. The osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor κ B/receptor activator of nuclear factor κ B ligand system in cartilage [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(12): 2768-2776.

[11] van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(10): 3104-3112.

[12] Garnero P, Jovenne P, Buchs N, et al. Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment with serum type I collagen breakdown products [J]. *Bone*, 1999, 24(4): 381-385.

[13] Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, et al. Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 265(1): 144-150.

[14] Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(5): 1003-1012.

[15] Udagawa N, Kotake S, Kamatani N, et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(5): 281-289.

[16] Wyzga N, Varghese S, Wikel S, et al. Effects of activated T cells on osteoclastogenesis depend on how they are activated [J]. *Bone*, 2004, 35(3): 614-620.

[17] Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon- β [J]. *Nature*, 2002, 416(6882): 744-749.

[18] Sato K, Takayanagi H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18: 419-426.

- Nature, 1999, 402(6759): 304-9.
- [10] Pearce RN. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(20): 11581-6.
- [11] Soriano P. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. Cell, 1991, 64(4): 693-702.
- [12] Ravikumar M. Virtual screening of cathepsin k inhibitors using docking and pharmacophore models. Chemical biology & drug design, 2008, 72(1): 79-90.
- [13] Duque G, Troen B R. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. Journal of the American Geriatrics Society, 2008, 56(5): 935-41.
- [14] Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. Sub-cellular biochemistry, 2007, 45: 139-67.
- [15] Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics—fooling the calcium receptor. Lancet, 2005, 365(9478): 2237-9.
- [16] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series, 1994, 843: 1-129.
- [17] Hannan MT. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women; the Framingham Osteoporosis Study. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2000, 15(4): 710-20.
- [18] Albrand G. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women; the OFELY study. Bone, 2003, 32(1): 78-85.
- [19] Mora S, V Gilsanz. Establishment of peak bone mass. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003, 32(1): 39-63.
- [20] Xie Dongmei, Liao Zaibo, Zhang Xiaojun. Investigation and nursing care on risks factors of elderly male osteoporosis. Sichuan Med J, 2010, 31(4): 545-6.
- [21] Kelly GA, Kelly KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: A Meta-analysis of individual patient data [J]. Gerontol A Biolmed Sci, 2002, 9(57): 599-604.
- [22] Ravn P. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Journal of bone and mineral research, 1999, 14(9): 1622-1627.
- [23] Bassett J. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. Molecular Endocrinology, 2007, 21(5): 1095.
- [24] Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003, 32(1): 135-57.
- [25] Van Staa TP. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis and rheumatism, 2003, 48(11): 3224-9.
- [26] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [27] Zhu Kun, Liu Zhonghou. 骨质疏松危险因素与骨折预防. Chin J Osteoporos, 2000, 4(6): 81-82.
- [28] Ruan Cailian, Ruan Hongbin, Ai ning. The highly concentrated ethy alcohol take to the big mouse thighbone ossein ingredient influence. Chin J Osteoporos, 2009, 15(4): 250-254.

(收稿日期:2013-01-23)

(上接第532页)

- [19] Inoue H, Takayanagi H. Molecular mechanism of bone destruction [J]. Clin Calcium, 2009, 19(3): 339.
- [20] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis [J]. J Clin Invest, 1999, 109: 1345-1352.
- [21] Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, et al. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis [J]. Nat Med, 2005, 11(4): 394-399.
- [22] Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology [J]. J Mol Med, 2005, 83(3): 170-179.
- [23] Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(5): 1299-1309.
- [24] Bremer E, Abdulhad WH, de Bruyn M, et al. Selective elimination of pathogenic synovial fluid T-cells from rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis by targeted activation of Fas-apoptotic signaling [J]. Immunol Lett, 2011, 138(2): 161-168.
- [25] Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Di, 2006, 65(11): 1495-1499.
- [26] Lee CK, Lee EY, Chung SM, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(12): 3831-3843.
- [27] Levi M, Grange S, Frey N. Exposure-response relationship of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in a large population of patients with rheumatoid arthritis [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 14: 205-210.

(收稿日期:2012-01-11)

RANKL/RANK信号途径与类风湿关节炎骨丢失的相关性

作者: 刘超, 肖涟波, LIU Chao, XIAO Lianbo
作者单位: 刘超, LIU Chao(上海中医药大学, 研究生院, 上海, 201203), 肖涟波, XIAO Lianbo(上海光华中西医结合医院, 骨科, 上海, 200052)
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_zggzsszz201305024.aspx