

炎症相关骨质疏松症的发病机制

夏婷 李双庆*

四川大学华西医院金卡病房(全科病房),成都 610041

中图分类号: R34 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 01-0117-04

摘要: 炎症相关骨质疏松症是指炎症特别是系统性炎症引起的骨量减少、骨质破坏。近期的研究发现多种炎性疾病与骨质疏松症相关,炎症引起骨质疏松的发病涉及环氧化酶-2(COX-2)、白细胞介素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、RANKL/RANK/OPG 系统、C 反应蛋白、一氧化氮(nitric oxide)、端粒酶等,发病机制的研究促进了 denosumab 等骨质疏松新药的研发。

关键词: 骨质疏松症;炎症

The pathogenesis of inflammation-induced osteoporosis

XIA Ting, LI Shuangqing

Department of General Practice, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LI Shuangqing, Email: Lishuangqing@ sina. com

Abstract: Inflammation-induced osteoporosis refers to osteopenia and bone destruction caused by inflammation especially systemic inflammation. Recent research indicates that multiple inflammatory diseases are related to osteoporosis. The pathogenesis of inflammation-induced osteoporosis involves TNF- α , interleukins, RANKL \ RANK \ OPG pathway, etc. Research of the pathogenesis helps to develop new anti-osteoporosis drug such as denosumab.

Key words: Osteoporosis; Inflammation

骨质疏松症是一种在中老年人中较为常见的疾病,其病理特征主要有骨量减少、骨微结构的破坏等,使脆性增加,在老年患者中极易造成骨折,严重影响老年人的生存质量和寿命。骨质疏松症是由多因素引起的,包括遗传因素、营养因素如钙摄入不足、活动减少、性腺功能减退、随年龄增加的骨质流失、药物、肿瘤等。近期的研究证实,慢性的系统性的炎症也是引起骨质疏松症发病的因素,这种骨质疏松的类型被命名为炎症相关骨质疏松症(inflammation induced osteoporosis)。

1 与骨质疏松症相关的炎性疾病

目前的研究发现多种炎性疾病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、脂肪泻、囊性纤维化、牙周炎、慢性阻塞性肺病等都与骨的重吸收有关。Roldán JF 等^[1]实验发现在类风湿关节炎患者中,掌骨骨干皮层骨有一个早相快速的骨质丢失期,然后是一个逐渐变慢的骨丢失期,系统性的炎症是

发生骨质疏松的独立危险因素。骨骼可能是类风湿性关节炎病程中一个重要的靶器官。慢性阻塞性肺病(COPD)是一种影响广泛的慢性疾病,目前发现它是一种慢性炎性状态,重要的致炎因子特别是 TNF- α 是导致肺部病变进展的重要因素,也是引起骨质破坏、骨量减少的因素。

2 炎症相关骨质疏松症的发病机制

升高的致炎性介质与临床上很多慢性炎性疾病患者发生骨量减少和骨密度减低有关。Smith BJ 等^[2]构建了一种慢性系统性炎症诱导骨质丢失的体内的模型。在试验中,缓释微粒剂型的细菌脂多糖(LPS)被置入 3 月大的雄性 SD 大鼠皮下。受试大鼠按 LPS 剂量分为 3 组,即低剂量组(3.3 mg/d)、高剂量组(33.3 mg/d)和安慰剂组,分别治疗 90 天。在试验结束时,低剂量和高剂量组大鼠的股骨密度减低,高剂量组的椎体骨密度减低。CT 检查提示高剂量组大鼠胫骨干骺端骨小梁处骨质减少。在 LPS 干预组可见骨小梁减少和骨小梁分离,且高剂量组改变有统计学意义。在发生 LPS 破坏性改变

*通讯作者: 李双庆,Email: Lishuangqing@ sina. com

的干骺端,致炎性介质环氧化酶-2(COX-2)、白细胞介素 1、TNF- α 的浓度增高。

2.1 环氧化酶-2(COX-2)

普遍认为环氧化酶-2 在体外能诱导破骨细胞形成,环氧化酶-2 特异的抑制剂抑制破骨细胞生成。而在生物体内,COX-2 与骨质的作用相对复杂。日本学者在动物试验中,使用选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布能抑制卵巢切除小鼠的骨吸收,对骨形成没有影响^[3]。加拿大的多中心骨质疏松研究对 394 名病人使用选择性 COX-2 抑制剂干预后认为,选择性 COX-2 抑制剂使男性的骨密度降低,而在绝经后没有使用雌激素替代治疗的女性中骨密度增高,且其作用随药物剂量增加而加强^[4]。

2.2 白细胞介素、白细胞介素 1 受体相关激酶 M (Interleukin-1 receptor-associated kinase-M)

目前已有相当多的研究聚焦于骨质疏松患者的白介素的改变。研究者发现绝经后妇女骨质疏松与白介素 1 β ^[5]、白介素 6^[5] 的基因多态性相关。Jurado S 等研究发现白介素 1 β 可以增加骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和 RANKL 的 mRNA 表达,导致破骨细胞活化,骨吸收增加^[7]。

当单核细胞、巨噬细胞遭遇到细菌或肿瘤细胞时,它产生一种免疫系统的无反应状态,这种状态现在被证实患败血症、白血病、急性冠脉综合症的病人中出现,与病人血循环中单核细胞过度表达白介素 1 受体相关激酶 M (Interleukin-1 receptor-associated kinase-M)有关,而且这种假性激酶是破骨细胞分化和活化的中心调节因子,被认为与骨质疏松的发病相关。

2.3 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)

肿瘤坏死因子 α 被认为与破骨活化、骨重吸收相关。D'Amelio P 等对绝经后妇女的研究发现雌激素减少可以升高 TNF- α 水平从而增加破骨细胞和外周血中的前破骨细胞,增加骨吸收,从而导致骨质疏松^[8]。Pacifci R 认为雌激素减少,可通过 IFN γ , IL-7 和转移生长因子 β (transforming growth factor- β) 等复合机制诱导 T 细胞分泌更多的 TNF- α ,而 TNF- α 可直接活化破骨细胞或通过激活 RANKL 系统活化破骨细胞,导致骨吸收^[9]。荷兰学者用 TNF- α 阻断剂 adalimumab 治疗活动性类风湿患者,发现治疗组较对照组骨吸收被抑制,骨丢失停止^[10]。

2.4 RANKL/RANK/OPG 系统(receptor activator of nuclear factor-kB ligand/receptor activator of nuclear

factor-kB/osteoprotegerin)

RANKL 是肿瘤坏死因子家族的一员,由成骨细胞生成,与破骨细胞形成、产生效用和存活相关的调节因子,在广义上是涉及骨丢失的因子。RANKL 和 RANK 由涉及骨重塑、涉及免疫系统等多种组织细胞表达。在动物的炎症模型中,RANKL 的抑制预防了骨丢失,但对免疫介质或炎症没有可以探查到的影响。OPG 是 RANKL 的拮抗剂,可抑制破骨细胞,抑制骨吸收。Jabbar S 等^[11]证实,患骨质疏松症的妇女其 RANKL 和 OPG 水平较正常对照明显升高,且 RANKL 和 OPG 水平与股骨颈、腰椎的骨密度成反比。近期的研究对 RANKL/RANK/OPG 途径的作用已趋于统一,即 RANKL 与 OPG 水平保持动态平衡,使成骨和破骨维持平衡,减少骨丢失和维持正常的骨转换率^[12]。现有的文献证实,相当多的炎性疾病可激活 RANKL/RANK/OPG 途径,影响骨代谢。如 Franchimont N 等^[13]的研究发现,克隆病患者血清 RANKL/RANK/OPG 水平升高,并以此来解释克隆病患者常常合并骨密度减低的情况。Mori H 等^[14]发现在 II 型胶原诱发的小鼠滑膜炎模型中,发生炎症的滑膜中,抗酒石酸酸性磷酸酶阳性的单核或多个核细胞都是 RANK 阳性的真性破骨细胞或其前体。围绕这些表达 RANK 的细胞的则是滑膜成纤维细胞,而这些成纤维细胞上表达了很强的 RANKL,提示 RANK/RANKL 与炎症反应相关,可能是炎症反应激活骨溶解过程的通路之一。

2.5 C 反应蛋白

Koh JM 等^[15]对健康女性血清高敏 C 反应蛋白和骨密度的关系进行了研究。在骨量减少和骨质疏松症女性中,对数处理的血清高敏 C 反应蛋白的水平升高,且经年龄、BMI、月经状态校正后,经对数处理的 C 反应蛋白的水平与骨量直线相关。有更高 C 反应蛋白水平的 1/5 的患者血清总 ALP 水平比低 C 反应蛋白水平患者高。具有高 C 反应蛋白水平的妇女绝经前发生骨量减少和骨质疏松的 OR 值为 1.35 (95% CI, 1.08 to 1.68),绝经后其 OR 值为 1.54 (95% CI, 1.10 to 2.53),因此研究者认为亚临床的系统性炎症可能与健康女性的骨转换率和骨密度相关。

2.6 一氧化氮(nitric oxide)

早在 20 世纪 90 年代,Armour KE 等^[16]制造了炎症诱导骨质疏松的动物模型,并研究了一氧化氮对该动物模型的致病作用。他们发现在炎症诱导的骨质疏松动物模型中,NO 的水平升高,这与骨髓部

位一氧化氮合成酶的活化相关。骨质疏松模型动物的骨密度降低,其成骨细胞数量减少而破骨细胞数量增加。一氧化氮合成酶抑制剂 L-NMMA 可以反转炎症诱导骨质疏松动物的破坏性的骨量减少和骨转换,却不能使对照组动物的骨密度发生改变。一些疾病如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、炎性肠病等即与 NO 的水平升高相关,该实验解释了患有这些慢性系统性炎症性疾病患者易发生骨质疏松的机制。

2.7 端粒酶

端粒酶缺损导致端粒缩短,端粒缩短使体外培养的骨髓间充质干细胞加快衰老,而端粒酶的过度表达使端粒酶加长,骨髓间充质干细胞寿命延长,促进骨形成。在端粒酶缺乏表型的小鼠,加速的年龄相关的骨流失在小鼠 3 个月大时即开始并在其后的 12 个月中持续发生(双能 X 线)。骨组织形态测定法发现矿化的骨表面减少,骨形成率降低,而破骨细胞则增多,变大。在端粒酶缺乏表型小鼠中分离出来的间充质细胞和骨始祖细胞都存在内在缺陷,其细胞复制数量减少,成骨的分化能力受损。微阵列分析发现在端粒酶缺乏的小鼠骨组织中大量致炎性基因的过度表达参与进破骨细胞的分化。端粒酶缺乏表型小鼠的血清可以促进野生型小鼠骨髓培养中破骨细胞的生成。内在的成骨缺陷和致炎性的破骨细胞激活的微环境是端粒酶引起年龄相关骨丢失的机制^[17]。

3 炎性相关骨质疏松治疗药物

双磷酸盐是目前最好的治疗选择,但新的治疗措施也在不断的研究出来,如 denosumab、白介 1 受体拮抗剂、TNF- α 受体阻断剂作为潜在的新的治疗措施,逐渐用于炎症引起的骨质疏松。

Denosumab 是近来骨质疏松药物研究的热点。它是一种人单克隆抗体,可以与 RANKL 结合,抑制 RANKL 与 RANK 结合,从而阻断 RANKL/RANK/OPG 通路,抑制骨重吸收。2 期临床试验提示 RANKL 抑制剂 denosumab 可以使绝经后妇女的骨量增加,而其副作用仅相当于安慰剂或阿仑膦酸盐^[18]。另一些大样本的临床试验提示 denosumab 可以显著减少绝经后妇女发生椎体骨折、股骨颈和其他部位骨折的风险,与安慰剂对比,发生肿瘤、感染、心血管疾病、骨折延迟愈合、低钙血症的风险没有升高,而且没有病例发生颌骨骨坏死和注射药物引起的副反应^[19]。在类风湿关节炎患者中使用

denosumab 治疗也取得了很好的疗效。Cohen SB 等^[20]的多中心随机双盲临床试验在用甲氨喋呤进行治疗的类风湿关节炎患者中使用 denosumab,治疗组较安慰剂组在磁共振上的骨侵蚀评分(bone erosion score)明显减低,且治疗组骨转换指标也显著受到持续的抑制,提示对于系统性炎症患者的骨质疏松,denosumab 能抑制骨转换,防止骨破坏。

Icariin 能够抑制破骨细胞的分化,使其分化标志物酒石酸酸性磷酸酶降低,减少破骨细胞形成。它能抑制脂多糖诱导的骨重吸收,抑制白介素 6、肿瘤坏死因子的表达,使骨保护素表达上调,而 RANKL 水平下调。在破骨细胞,它抑制 COX-2 和前列腺素 E2 (prostaglandin E(2), PGE(2)) 合成。Icariin 能抑制脂多糖活化的 p38 和 JNK 途径,而在成骨细胞,它抑制脂多糖诱导活化的 ERK1/2 和 I-kappa-B-alpha (IkB α) 途径^[21]。

4 小结

随着研究的开展,越来越多的证据表明炎症也是导致骨转换率改变,破骨活化,骨质丢失的重要因素,与其发病机制相关的环氧化酶、RANKL/RANK/OPG 途径、肿瘤坏死因子、白细胞介素、C 反应蛋白、一氧化氮、端粒酶等与骨质疏松症的联系越来越明确,这不仅进一步明确了炎症对骨质疏松发生的诱导作用,也提示了通过抑制炎症对骨质疏松进行治疗的可能性。目前通过对炎症相关骨质疏松症发病机制的研究已开发出了多种生物治疗药物,如 denosumab 等,而这些治疗药物的相关临床试验正在进行中。可以展望与抑制炎症机制相关的生物治疗药物将为骨质疏松症的治疗增加了更多的选择。

【参考文献】

- [1] Roldán JF, Del Rincón I, Escalante A. Loss of cortical bone from the metacarpal diaphysis in patients with rheumatoid arthritis: independent effects of systemic inflammation and glucocorticoids [J]. J Rheumatol, 2006, 33(3): 508-516.
- [2] Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation [J]. Bone, 2006, 38(3): 378-386.
- [3] Kasukawa Y, Miyakoshi N, Srivastava AK, et al. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib reduces bone resorption, but not bone formation, in ovariectomized mice in vivo [J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 211(3): 275-283.
- [4] Richards JB, Joseph L, Schwartzman K, et al. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone mineral density: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study [J]. Osteoporos Int,

- 2006,17(9):1410-1419.
- [5] Chao TH, Yu HN, Huang CC, et al. Association of interleukin-1 beta (-511C/T) polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Ann Saudi Med*, 2010, 30(6):437-441.
- [6] Czerny B, Kaminski A, Kurzawski M, et al. The association of IL-1beta, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 149(1):82-85.
- [7] Jurado S, Garcia-Giralto N, Díez-Pérez A, et al. Effect of IL-1beta, PGE(2), and TGF-beta1 on the expression of OPG and RANKL in normal and osteoporotic primary human osteoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(2):304-310.
- [8] D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis[J]. *Bone*, 2008, 43(1):92-100.
- [9] Pacifici R. T cells and post menopausal osteoporosis in murine models[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(2):102.
- [10] Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(3):373-376.
- [11] Jabbar S, Drury J, Fordham JN, et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(4):354-357.
- [12] Trouvin AP, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss[J]. *Clin Interv Aging*, 2010, 19(5):345-354.
- [13] Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, et al. Increased expression of receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), its receptor RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 138(3):491-498.
- [14] Mori H, Kitazawa R, Mizuki S, et al. RANK ligand, RANK, and OPG expression in type II collagen-induced arthritis mouse[J]. *Histochemistry & Cell Biology*, 2002, 117(3):283-292.
- [15] Koh JM, Khang YH, Jung CH, et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(10):1263-1271.
- [16] Armour KE, VanT Hof RJ, Grabowski PS, et al. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation-induced osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(12):2137-2142.
- [17] Saeed H, Abdallah BM, Ditzel N, et al. Telomerase-deficient mice exhibit bone loss owing to defects in osteoblasts and increased osteoclastogenesis by inflammatory microenvironment[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(7):1494-1505.
- [18] Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2):394-402.
- [19] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8):756-765.
- [20] 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.
- [21] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icaritin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF- κ B regulated HIF-1 α and PGE(2) synthesis[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(2-3):176-185.

(收稿日期: 2014-03-04)

炎症相关骨质疏松症的发病机制

作者: [夏婷](#), [李双庆](#), [XIA Ting](#), [LI Shuangqing](#)
作者单位: [四川大学华西医院金卡病房 全科病房, 成都, 610041](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2015(1)

引用本文格式: [夏婷](#). [李双庆](#). [XIA Ting](#). [LI Shuangqing](#) [炎症相关骨质疏松症的发病机制](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2015(1)