

强直性脊柱炎继发骨质疏松的研究进展

孟怡辰 冷峰(综述) 周许辉*(审校)

第二军医大学附属长征医院,上海 200003

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0628-04

摘要: 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要侵犯脊柱、骶髂关节、髋关节的慢性进展性风湿性疾病。AS 患者常继发骨质疏松(osteoporosis, OP),常见检测方法是平片 X 线摄影、双能 X 线吸收法、定量计算机断层扫描。AS 患者继发 OP 的发生机制尚不明确。细胞核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)、细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)构成的通路功能紊乱导致破骨细胞活化可能是重要机制之一;Wnt 通路的两类调控蛋白的表达异常也可能参与了 OP 的发生;各种炎症因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)等也可能与 AS 患者 OP 的形成有关。国际 AS 指南对 OP 治疗没有统一的标准。TNF- α 抑制剂、双磷酸盐类、中西医结合疗法都有一定的治疗效果,但仍需要进一步研究证明。

关键词: 强直性脊柱炎;骨质疏松;检测;治疗

Research progress in osteoporosis secondary to ankylosing spondylitis

MENG Yichen, LENG Feng, ZHOU Xuhui. Changzheng

Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: ZHOU Xuhui, Email: xhzhou@163.com

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic progressive rheumatic disease which mainly invades the spine, sacroiliac joint, and hip joint. Osteoporosis (OP) secondary to AS is common and can be detected by X-ray photograph, dual energy X-ray absorptiometry, and quantitative computed tomography. The mechanism of OP secondary to AS still remains obscure. Activation of osteoclast induced by dysfunction of receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK), receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), or osteoprotegerin (OPG) pathway is a possible mechanism. Abnormal expression of two regulatory proteins of Wnt pathway may also contribute to the onset of OP. Inflammatory factors such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukin (IL) may be involved in the development of OP. International guideline on AS has no unified standard for the treatment of OP. TNF- α inhibitor, bisphosphonates, and combined traditional Chinese and western medicine have certain effect on the treatment of OP, but the efficacy needs further study.

Key words: Ankylosing spondylitis; Osteoporosis; Detection; Therapy

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种与人白细胞相关抗原 B27 分子(HLA-B27)强相关的慢性进展性风湿性疾病。该疾病主要侵犯骶髂关节、脊柱、髋关节,早期表现为肌腱、韧带骨附着点慢性病变,随着病情进展,椎体周围组织骨化,最终脊柱完全强直甚至发生骨折,严重影响患者的生活质量^[1]。矛盾的是,骨外组织异常钙化、骨赘形成是 AS 发展的根源,但是 AS 患者常伴有全身性的骨

质疏松(osteoporosis, OP),髋部是容易发生 OP 的部位。目前 AS 引起 OP 的机制尚不完全明确,可能是年龄、药物、遗传因素、环境因素等造成^[2]。国际上针对 AS 患者 OP 尚没有统一的筛查及治疗标准。本文就近年来 AS 合并 OP 的相关研究进行综述。

1 AS 合并 OP 患者骨折风险

Cooper 等进行的一项回顾性研究显示,与健康人群相比,AS 患者更容易发生骨折,优势比为 7.7,而且骨折发生率随着患病时间增长而升高,在疾病诊断 20-30 年,骨折发生率达到最高,为 17%^[3]。另外一项巢式病例对照研究总结了 AS 合并 OP 患者

*通讯作者: 周许辉, Email: xhzhou@163.com

孟怡辰与冷峰共同综述,为并列作者

发生骨折的危险因素,包括性别(男性高于女性)、低体重、较长的患病时间、疾病活动、低骨密度(bone mineral density, BMD)、较多骨赘形成和过度脊柱前凸^[4]。

2 AS 患者 OP 的检测

骨质疏松是炎症性疾病的常见合并症, BMD 降低是骨质疏松的重要表现^[5]。有学者认为 OP 并非 AS 的合并症,而是该病的重要表现,骨质丢失的程度决定了 AS 病情活动程度^[6]。既往研究显示 OP 在 AS 患者中的发生率为 19% - 62%^[2, 7, 8]。平片 X 线摄影曾被用作评估 AS 患者的 BMD,但是结果不可靠,而且不能对骨质减少程度进行量化^[9]。双能 X 线吸收法(dual energy x-ray absorptiometry, DEXA)价格低廉,操作方便,是目前检测 AS 患者 OP 的最常用方法。有文献指出,DEXA 相对适用于诊断 AS 十年之内的患者,可以较好地显示脊柱椎体骨质减少情况,但是在 AS 晚期,DEXA 常提示椎体 BMD 与早期相比升高,不能真实反映骨质减少情况^[5, 10, 11]。实际上 AS 晚期患者的椎体骨质在不断流失^[2]。造成这种假象的原因为,晚期 AS 椎体周围新生的骨赘遮掩了骨质减少的实际情况。此时应用 DXEA 测定股骨颈 BMD 更加可靠。或者考虑应用定量计算机断层扫描(quantitative computed tomography, QCT)也可以较好地反映晚期 AS 患者 BMD 变化情况^[12]。

3 AS 患者 OP 的发病机制

早期假说认为,AS 病程晚期椎体外新骨使脊柱活动性降低,同时分散了脊柱轴向的重力压迫,从而引起骨小梁密度下降^[13]。但是 AS 病程早期患者脊柱并无新骨形成,活动性佳,也常有骨质减少表现。因此 AS 合并 OP 的发病可能由于包括机械因素、生化因素等多个因素促成。现总结如下。

由细胞核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)、细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)构成的通路被认为是骨重构的最终共同通路^[14]。正常骨结构需要成骨细胞和破骨细胞活动的平衡来维持。成骨细胞代谢途径中的重要介质包括骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP)、甲状腺激素和 wingless(Wnt)信号蛋白。而破骨细胞分化和代谢途径主要由巨噬细胞

集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)及 RANKL 介导。RANKL 在成骨细胞上表达并由其分泌。RANKL 的受体——RANK——在破骨细胞及破骨前体细胞膜上表达。RANKL 与 RANK 的结合启动了信号传导瀑布,使破骨细胞活化并延长其生存时间,从而使骨吸收增强。RANKL 的另一受体——OPG——可以竞争性的结合 RANKL,阻止破骨细胞活化。Chen 等^[15]研究显示 AS 患者 OPG 及 RANKL 水平均显著高于健康对照,而且 OPG 水平越高,脊柱活动性越差,炎症反应越严重。Mou 等^[16]对儿童型 AS 进行的研究也显示,病例组 OPG 及 RANKL 水平均显著高于对照组。Sveaas 等^[17]研究数据表明 AS 患者血清 OPG 显著高于正常人群。因此 RANKL/RANK/OPG 系统在 AS 患者骨结构维持中的作用还不明确,需要更多的研究进行论证。

随着研究的深入,Wnt 通路在骨结构形成和重建中的作用逐渐得到重视^[18, 19]。Wnt 蛋白是一类分泌型糖蛋白,在细胞生长、分化、凋亡过程中发挥关键作用。该类蛋白也可以诱导骨形成,并通过促进 OPG 的合成而阻断骨吸收过程。Wnt 通路受到两种重要蛋白的调控。DKK-1(Dickkopf-related protein)是 Wnt 通路的阻断蛋白。AS 患者血清 DKK-1 水平升高,Wnt 功能下调,抑制调控成骨细胞分化的基因进行转录,从而骨吸收过程增强^[20, 21]。骨硬化蛋白是一种与 DKK-1 关系密切的骨特异性蛋白分子,由骨细胞产生,可以阻止 Wnt 蛋白与受体 LRP5/6 的结合从而抑制 Wnt 通路信号的传递。有研究报道,编码骨硬化蛋白的基因发生无义突变可以引起以 BMD 升高为主要特点的疾病^[22]。AS 患者血清骨硬化蛋白表达升高,抑制了 BMP 参与的成骨过程^[23]。骨硬化蛋白与 DKK-1 之间也有相互调节作用,Heiland 等^[24]研究发现中和骨细胞内 DKK-1 可以导致骨硬化蛋白的表达下降。因此 DKK-1 与骨硬化蛋白通过调节 Wnt 通路在 AS 骨量变化中发挥重要作用。

诸多研究认为炎症反应在 AS 患者骨量减少的病理生理过程中起主要作用。Grazio 等^[25]进行的一项队列研究结果显示 BMD 与炎症反应标志物成负相关,即 AS 活动性越高,患者骨丢失越严重。参与炎症反应的主要炎性介质,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)等也可能与 AS 患者 OP 的形成有关。有研究显示 AS 患者 TNF- α 水平与骨更新标志

物(吡啶啉、骨钙素)相关^[17]。TNF- α 是吞噬细胞、单核细胞、T细胞产生的一种细胞因子,通过单核吞噬细胞激活杀细胞系统,促进炎症效应。TNF- α 诱导破骨细胞募集,抑制成骨细胞分化凋亡,被认为是众多炎症性疾病发病的核心机制。此外,它还作用于软骨细胞,诱导胶原酶、基质金属蛋白酶等蛋白水解酶合成,破坏软骨形成。目前TNF- α 被认为是最强的刺激骨吸收作用的细胞因子。它在AS患者OP发生过程中的作用不可忽视。近期一项荟萃分析证明以TNF- α 为靶点的治疗可以提高AS患者BMD^[26]。IL-6也是一类在慢性炎症中活化破骨细胞的细胞因子。有研究发现单克隆抗IL-6抗体失活抑制了TNF- α 相关的破骨细胞激活,说明IL-6也参与了TNF- α 介导的骨吸收过程^[27]。炎症因子还可以通过调控其他信号通路影响骨量变化。IL-17能刺激TNF- α 的产生,还可以通过改变RANKL/OPG平衡介导骨溶解。TNF- α 和IL-6能够上调DKK-1与骨硬化蛋白水平,阻断Wnt通路而抑制成骨细胞功能。

4 AS患者OP的治疗

国际评估强直性脊柱炎工作组(Assessment in Ankylosing Spondylitis international Society, ASAS)欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)针对AS的治疗指南对OP并没有给出合理的治疗建议^[28]。临床医师在AS诊疗过程中往往将重点放在骨赘形成上,却忽视了AS早期即可以出现的OP,因此治疗方面的研究进展较少。目前针对AS的治疗主要包括:1、药物治疗:NSAIDs、肾上腺素皮质激素、甲氨蝶呤、生物制剂等;2、外科治疗:严重脊柱驼背、畸形,待病情稳定后可作矫正手术,包括脊柱畸形矫正、髋关节置换术等。AS病情活动控制稳定更有助于改善骨代谢,防治骨质疏松,抑制骨质疏松的进一步发展。双磷酸盐类广泛地被用于治疗OP,但作为替代药物治疗AS患者OP的效果仍不肯定。TNF- α 抑制剂是一种治疗AS的有效药物,其对BMD的作用也逐渐得到重视。一项纳入了8例研究的荟萃分析^[26]结果显示,共568名AS患者接受了TNF- α 抑制剂治疗,治疗1年后腰椎BMD增长5.1%(95% CI: 4.0-6.1%, $p=0.00000$),治疗2年后BMD增长8.6%(95% CI: 6.8-10.3%, $P<0.00001$)。但是该研究只纳入了一篇随机对照研究,且最长随访时间设定为2年,在结果的分析上仍存在一定的局限性。因

此我们需要对该结论持谨慎态度。中西医结合治疗AS合并OP也有一定前景,杨华娟等^[29]对96名AS合并OP患者进行研究,对照组及研究组均给予甲氨蝶呤片口服,研究组加用中药汤剂阎小萍教授补肾强督方加减,结果显示中西医结合治疗组BMD及疾病活动指标改善均较单纯西药治疗组更为明显。但是中医治疗的相关研究比较缺乏,其有效性有待进一步探究。

OP在AS患者中发生率高,增加患者骨折风险,越来越得到临床医生关注。RANKL/RANK/OPG通路、Wnt通路的紊乱,炎症反应可能是AS患者发生OP的主要机制。AS患者OP目前还没有公认的有效治疗方案,治疗的核心仍为控制炎症和尽早诊断治疗OP。通过进一步研究明确AS患者OP的发生机制,有助于更好地帮助临床诊断,为指导临床预防及治疗用药提供重要理论基础。

【参考文献】

- [1] PRIETO-ALHAMBRA D, MUNOZ-ORTEGO J, DE VRIES F, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(1): 85-91.
- [2] KLINGBERG E, GEIJER M, GOTHLIN J, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton [J]. J Rheumatol, 2012, 39(10): 1987-95.
- [3] COOPER C, CARBONE L, MICHET C J, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study [J]. J Rheumatol, 1994, 21(10): 1877-82.
- [4] VOSSE D, LANDEWE R, VAN DER HEIJDE D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(12): 1839-42.
- [5] KLINGBERG E, LORENTZON M, GOTHLIN J, et al. Bone microarchitecture in ankylosing spondylitis and the association with bone mineral density, fractures, and syndesmophytes [J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): R179.
- [6] ROSENBAUM J, CHANDRAN V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis [J]. Am J Med Sci, 2012, 343(5): 364-6.
- [7] ARENDS S, SPOORENBERG A, BRUYN G A, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(5): 1431-9.
- [8] VAN DER WEIJDEN M A, CLAUSHUIS T A, NAZARI T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review [J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(11): 1529-35.

- [9] HANSON C A, SHAGRIN J W, DUNCAN H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis [J]. Clin Orthop Relat Res, 1971, 74(59-64).
- [10] VASDEV V, BHAKUNI D, GARG M K, et al. Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis [J]. Int J Rheum Dis, 2011, 14(1): 68-73.
- [11] ULU M A, BATMAZ I, DILEK B, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(15): 2740-7.
- [12] SAMBROOK P N, GEUSENS P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2012, 4(4): 287-92.
- [13] RUBINSTEIN H M. Osteoporosis in ankylosing spondylitis [J]. Br J Rheumatol, 1991, 30(2): 160.
- [14] DAOUSSIS D, ANDONOPOULOS A P, LIOSSIS S N. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG axis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 39(5): 369-83.
- [15] CHEN C H, CHEN H A, LIAO H T, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation [J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(10): 1155-61.
- [16] MOU Y K, ZHANG P P, LI Q X, et al. Changes of serum levels of MMP-3, sRANKL, and OPG in juvenile-onset ankylosing spondylitis patients carrying different HLA-B27 subtypes [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(6): 1085-9.
- [17] SVEAAS S H, BERG I J, PROVAN S A, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study [J]. Scand J Rheumatol, 2015, 44(2): 118-24.
- [18] BARON R, KNEISSEL M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. Nat Med, 2013, 19(2): 179-92.
- [19] TORNERO-ESTEBAN P, PERALTA-SASTRE A, HERRANZ E, et al. Altered Expression of Wnt Signaling Pathway Components in Osteogenesis of Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis Patients [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137170.
- [20] UDERHARDT S, DIARRA D, KATZENBEISSER J, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(3): 592-7.
- [21] KWON S R, LIM M J, SUH C H, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(8): 2523-7.
- [22] USTUN N, TOK F, KALYONCU U, et al. Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis [J]. Acta Reumatol Port, 2014, 39(2): 146-51.
- [23] KORKOSZ M, GASOWSKI J, LESZCZYNSKI P, et al. High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14(99).
- [24] HEILAND G R, ZWERINA K, BAUM W, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(12): 2152-9.
- [25] GRAZIO S, KUSIC Z, CVIJETIC S, et al. Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(9): 2801-8.
- [26] HAROON N N, SRIGANTHAN J, AL GHANIM N, et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(2): 155-61.
- [27] EDWARDS C J, WILLIAMS E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(8): 1287-93.
- [28] BRAUN J, VAN DEN BERG R, BARALIAKOS X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 896-904.
- [29] 杨华娟, 王颖, 鲁纓, et al. 中西医结合治疗强直性脊柱炎并骨质疏松探讨 [J]. 中外医疗, 2014, 157-8.
- Yang HJ, Wang Y, Lu Y, et al. Treatment of ankylosing spondylitis and osteoporosis with combined traditional Chinese and western medicine [J]. China & Foreign Medical Treatment, 2014, 34: 157-8. (in Chinese)

(收稿日期: 2015-11-17)