

强直性脊柱炎引起骨代谢紊乱的分子学机制

宋永嘉¹ 王凯² 宋志靖^{2*} 宋敏²

1. 上海中医药大学康复医学院, 上海 201203

2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R274 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1382-05

摘要: 强直性脊柱炎属于风湿免疫科的常见疾患, 以累及骶髂关节和中轴骨的自发性炎症为病变特征, 除脊柱关节的进行性退化、功能遭受破坏外, 全身性骨代谢紊乱贯穿疾病的始末, 后期极易导致脆性骨折的发生, 严重影响患者身心健康和生活质量。骨质疏松作为强直性脊柱炎最常见的并发症, 其本质还是强直性脊柱炎引起的机体内环境紊乱, 破骨细胞与成骨细胞之间脱耦联, 骨吸收作用强于骨形成, 进一步造成骨代谢失衡、骨量丢失。本文在分子生物学层面围绕强直性脊柱炎造成骨代谢紊乱的具体机制展开综述, 阐明二者之间的因果关系, 为强直性脊柱炎诊疗过程中积极配合抗骨质疏松治疗提供科学依据, 以期更好地指导临床。

关键词: 强直性脊柱炎; 骨代谢紊乱; 分子学机制; 综述

Molecular mechanism of bone metabolism disorder by ankylosing spondylitis

SONG Yongjia¹, WANG Kai², SONG Zhijing^{2*}, SONG Min²

1. School of Rehabilitation Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: SONG Zhijing, Email: 752601367@qq.com

Abstract: Ankylosing spondylitis is a common disease in the rheumatology and immunology department. It is characterized by spontaneous inflammation involving the ankle joint and the central axis. In addition to the progressive degeneration of the spinal joint and the destruction of function, systemic bone metabolism disorders are throughout the disease. At the end, it is very easy to cause the occurrence of brittle fractures, that seriously affects the physical and mental health and quality of life of the patient. Osteoporosis is the most common complication of mandatory spondylitis. Its essence is the internal environment disorder caused by ankylosing spondylitis, the decoupling between osteoclasts and osteoblasts, and bone resorption over bone formation, leading to imbalance of bone metabolism and loss of bone mass. In this paper, the specific mechanism of bone metabolism disorder caused by ankylosing spondylitis is reviewed at the molecular biology level, and the causal relationship between them is clarified. It provides a scientific basis for active anti-osteoporosis treatment in the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis.

Key words: ankylosing spondylitis; bone metabolism disorder; molecular mechanism; review

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以累及骶髂关节和脊柱关节为主要病变的慢性结缔组织疾病^[1], 起初以骶髂关节的自发性炎症为特征, 引起腰骶部僵硬、疼痛, 逐渐蔓延侵犯至中轴骨后发生脊柱强直、畸形。AS的发病年龄主要集中在15~35岁, 男性患病率明显高于女性^[2], 具体病因尚不明确, 目前多认为该病的发生与HLA-B27密切相关。

血清检测 HLA-B27 呈阳性者 AS 发病率可达 10%~20%^[3], 具有强烈的遗传影响性。其居高不下的致残率和巨额的经济投入, 给社会和家庭造成了沉重的负担。骨骼的健康依赖于骨组织微环境的稳定, 在 AS 病变过程中, 炎症细胞因子表达异常, 导致机体内环境紊乱; 脊柱生理功能减退, 机械应力降低; 肠道菌群失调, 肠-骨轴紊乱等各种不良因素的叠加作用, 导致骨吸收与骨形成之间调节机制失衡, 造成骨代谢紊乱、骨量流失加剧, 引起不同程度的骨质疏松(osteoporosis, OP)^[4]。本文根据国内外近年来在该研究领域取得的进展做一综述, 在分子

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048); 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放基金项目(GSMBKY2015-07)

* 通信作者: 宋志靖, Email: 752601367@qq.com

生物学水平探讨 AS 引起骨代谢紊乱的具体机制,为 AS 治疗过程中配合改善骨代谢治疗方案的制定提供科学依据,拓宽该疾病的诊治思路,以期更好地指导临床。

1 免疫应答异常

AS 属于自身免疫性疾病,免疫系统异常活化、功能失调是本病发生的主要原因。生理条件下,T 淋巴细胞和 B 细胞通过各种调节机制,使人体免疫反应维持在平衡状态,发挥正常的保护功能。研究表明,AS 患者体内的免疫细胞发生了明显的变化,尤以 T 细胞改变最为显著^[5]。T 细胞来源于骨髓的多能干细胞,是介导人体细胞免疫应答的功能性细胞,由于在免疫反应中的功能存在差异,分为辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)和细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T cells, Tc)。Th 细胞因表面表达 CD4(cluster of differentiation 4)被称为 CD4⁺T 细胞,与抗原递呈细胞表达的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC II)呈递的多肽抗原发生特异性结合后被激活,分泌相关的细胞因子,从而发挥免疫效应。CD4⁺T 细胞亚群比例失调、功能紊乱在 AS 发生发展过程中具有重要作用^[6]。Th17 作为 CD4⁺T 细胞的新型亚群可分泌白介素(interleukin, IL)-17、IL-22 等免疫因子,能够促进 T 细胞的激活并刺激其他细胞产生 IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)等多种细胞因子,介导炎性反应的发生^[7]。Treg 属于调节型 T 细胞,对于体内自身免疫反应的发生具有调控作用,对机体特异性免疫抑制和免疫耐受具有显著的影响作用。该亚群分泌的高水平 IL-10 和中等水平的 TGF- β 在一定程度上可以抑制幼稚型与记忆性 T 细胞的增殖;另一方面可通过对转录因子 Foxp3 功能的影响,对 Th17 细胞的增殖呈现出阶段性的抑制作用^[8]。AS 患者免疫系统功能紊乱,体内 Th17 细胞明显升高,Treg 呈低水平状态,导致 Th17/Treg 比值增高,使 IL-17、IL-22、IL-23、IL-6 等炎性因子处于高表达水平,机体长时间处于促炎性反应状态^[9],作用于相关信号通路和细胞因子,使破骨细胞(osteoclast, OC)活性增强,成骨细胞(osteoblast, OB)功能受到抑制,骨代谢失衡造成进行性骨量丢失、骨强度降低。

1.1 促进破骨细胞的增殖

OP 的发生是 OC 活性异常、功能太过活跃造成的不良结果,骨吸收能力强于骨形成,骨量流失、骨

质量下降。OC 属于巨大的多核细胞,直径一般在 100 μm 以上,成熟的 OC 结构与单核巨噬细胞类似,来源于造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC),位于哈弗斯系统内骨膜的内表面。OC 是人体唯一能够溶解骨组织的细胞^[10],骨吸收的作用能清除旧骨基质、完成新骨重塑,使骨重塑周期保持稳态化。核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κB ligand, RANKL)、核因子- κB 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)及骨保护素(osteoprotegerin, OPG)组成的 OPG/RANKL/RANK 信号转导系统是诱导 OC 成熟、促进骨吸收的主要通路,在 OC 的分化成熟中发挥着关键作用^[11]。RANKL 与 OC 或者 OC 前体细胞表面的 RANK 相结合,产生的刺激信号通过核转录因子 NF- κB 呈递转运至细胞核内^[12],使 c-Fos 的表达增强,活化的 T 细胞核因子和 c-Fos 结合后信号进一步传导,使与 OC 生成相关的特异性基因开始发生转录。生理状态下,OPG/RANKL/RANK 信号通路在促进 OC 的分化、增殖并抑制其凋亡的同时,骨髓基质及 OB 分泌的 OPG 使 OPG/RANK 比例保持在适当水平^[13],以防止骨吸收过度,从而维持骨代谢的平衡。AS 患者免疫系统紊乱,Th17 细胞的异常增殖、活化可使其表面的 RANKL 过度表达,与 OC 前体细胞表面的 RANK 结合后启动 OC 链式反应信号的传递,加速 OC 的发育成熟^[14];另一方面 Th17/Treg 的失衡使得免疫因子调节网络也发生了相应的改变,Th17 细胞分泌大量的 IL-17、IL-22、IL-23、IL-6 等炎性因子,可直接促进 RANKL 的表达,RANKL 水平显著升高后,OPG/RANKL/RANK 信号通路被激活^[15],作用于 OC,骨吸收作用增强,骨形成相应地减少。

1.2 抑制成骨细胞的活性

OB 由骨髓来源间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cell, BMSC)分化而来,在骨代谢中负责骨形成与修复的同时,还能对破骨细胞的生成及活性起到主导作用。Wnt/ β -catenin 是调控 OB 早期发育、成熟的关键信号通路,能够直接促进 OB 的增殖分化并增强其活性,还可通过对 OB 细胞表面 OPG 与 RANKL 表达水平的影响,减少 OC 的生成^[16],对骨吸收作用进行间接调节。Wnt 配体、膜受体卷曲蛋白(frizzled, Fz)、共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein, LRP)5/6 及 β -连环蛋白(β -catenin)等构成了经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路。Wnt 信

号通路激活时, Wnt 配体与 Fz 受体及 LRP5/6 共同受体结合形成受体复合物, 抑制糖原合酶激酶-3 β 磷酸化 β -catenin 蛋白的过程, 导致 β -catenin 在细胞质内大量聚集, 达到一定程度后与 T 细胞转录因子/淋巴样增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合, 以复合体的形式进入到细胞核内, 启动下游特定靶基因的转录与表达^[17], 调控 OB 的增殖、分化及相关蛋白的合成, 从而促进骨的形成。虽然 Wnt 信号是维持骨形成的关键通路, 若功能失调同样会导致一系列骨骼疾病的发生, 其生物活性需要骨硬化蛋白 (sclerostin)、DKK-1 及分泌型卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related proteins, SFRPs) 等拮抗物的调节维持在最佳水平^[18]。Sclerostin 通过竞争性结合 LRP5/6 受体抑制 Wnt 信号的活性, 进而阻止 OB 的聚集、分化; DKK-1 可以直接与 LRP5/6 结合阻断 Wnt/ β -catenin 信号转导系统信息的传递, 也可与含 Kringle 结构域的跨膜蛋白 Kremen 结合形成聚合物以增强细胞自身的内吞作用^[19], 使 LRP5/6 的表达水平降低从而抑制 β -catenin 的磷酸化过程, 进一步影响骨的生长发育。AS 患者免疫系统持续低度活化, 机体处于促炎性反应状态, IL-17、IL-6 及 TNF- α 等炎性因子可上调 DKK-1 与 Sclerostin 的表达水平^[20], 下调 Wnt 信号的功能活性。体内 DKK-1 与 Sclerostin 水平增多, Wnt/ β -catenin 信号通路被阻断后抑制核下游调控 OB 分化基因的转录, 从而促进骨吸收; 另外, AS 患者血清内 Sclerostin 表达水平的升高还可影响 BMP 参与骨形成的过程^[21], 进一步加剧骨量的流失。

2 脊柱运动减退

废用也是造成 AS 患者骨量丢失、诱发 OP 的危险因素。骶髂关节受到侵犯后病变逐渐向上蔓延, 累及滑膜、韧带附着点发生炎症反应, 容易造成软骨破坏、纤维化、骨化, 软骨内新骨形成; 软骨下骨板在促炎性反应状态下变性坏死, 大量钙盐沉积; 肌肉微环境紊乱, 韧带纤维化或骨桥形成等一系列的病理改变。脊柱本身的解剖结构比较复杂, 椎体、椎间盘及附属韧带属于内源性稳定结构, 椎旁肌肉属于外源性稳定结构, 二者共同维持着脊柱结构的稳定与功能活动的正常进行, 任何的不良刺激都会造成生物应力的改变^[22]。随着病程的进展, AS 患者后期常出现脊柱僵硬、强直甚至后凸畸形, 在机体活动明显受限的同时, 脊柱及其附属结构的生物力学特性也发生了相应的改变。运动在骨组织的发育与重建

中有着重要作用, 机械应力刺激可通过 Wnt、cAMP/PKA/Atf4、OPG/RANKL/RANK 等信号轴逐级传递^[23], 影响 OC 及 OB 的分化、凋亡; 还可以提高 G 蛋白偶联受体 48、IL-2、IFN 等保护性因子的表达水平, 抑制骨吸收, 促进骨形成, 从而调控骨代谢的正向平衡。研究表明, 机体受到适宜的机械应力刺激后能够上调 β -catenin 蛋白的表达, 抑制过氧化物酶增殖激活受体 γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptors γ 2, PPAR γ 2) 的活性^[24], 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路后不但能促进 OB 的增殖、分化, 还能提高其对机械应力刺激的敏感性。OPG/RANK/RANKL 信号通路对骨代谢具有双向调控作用, 长时间、高强度的运动可抑制 OPG 的分泌合成, OPG/RANK 比值降低, OC 活性增强; 机体可耐受范围内的运动作用于骨骼属于良性应力刺激, 不仅可以提高 OB 表达 OPG 基因的水平, 还能抑制 RANKL 的分泌及基因的表达^[25], 对骨形成具有促进作用。AS 患者脊柱运动功能发生退变, 活动明显受限, 长时间处于静息状态, 骨骼受到的应力负荷降低, 体内相关蛋白及细胞因子合成减少, BMP/Smads、OPG/RANK/RANKL、Wnt 等信号通路受到的有效机械刺激也相应地减少, 骨代谢紊乱, 骨吸收大于骨形成。遵循 Wolff 定律, 附着于骨骼表面的肌肉收缩后产生的生物应力可通过上述信号转导系统直接作用于骨细胞, 也可驱动 BMSC 成骨分化的过程, 共同维持骨组织内部结构的稳定, 增加骨密度^[26]。长期的炎性刺激导致 AS 患者肌肉微环境紊乱, 后期脊柱周围韧带钙化、肌肉萎缩, 肌肉功能减退, 机体受到的有效机械负荷降低, 进一步影响 OP 的发生。

3 肠道菌群失调

肠道内寄宿着大约 10^{14} 数量级的微生物菌落, 至少有 1 000 种细菌参与构成了人体最大的微生态系统。正常情况下, 肠道菌群与宿主不同发育阶段的生理活动之间构成了严格的平衡关系^[27], 在促进消化代谢、营养吸收, 调节免疫应答反应, 构建肠黏膜保护屏障中具有重要作用。肠道菌群对骨代谢的调控通过“菌群-肠道-骨骼”生物轴来实现, 菌落分泌的血清素、雌激素类似物等小分子物质影响钙磷代谢; 益生菌通过改变菌群的组成和代谢以维持 Th17/Treg 细胞的平衡^[28], 抑制免疫系统低度活化, 降低炎性反应, 阻断促 OC 分化相关传导通路的信号传递, 从而减少骨吸收。研究表明, 肠道菌群失调与 AS 的发生、发展密切相关。炎症性肠病

(inflammatory bowel disease, IBD) 是 AS 最常见的关节外并发症, 其发生率为 5%~10%, 约有 70% 以上的患者为亚临床肠道炎症表现, 肠道微生态的紊乱是并发 IBD 的主要原因^[29]。AS 患者的亚临床肠道炎症常局限于结肠或回肠远端, 通过 16S rDNA 及宏基因组高通量测序等技术, 与健康人群相比, AS 患者回肠末端毛螺旋菌、拟杆菌、韦荣球菌、普雷沃菌、紫单孢菌等明显增加^[30], 拟杆菌属和肠杆菌属显著降低。处于活动期的 AS 患者肠道内小杆菌属丰度明显减低, 且双歧杆菌属的丰度水平与 HLA-27B 阳性率成反比。上述一系列的研究表明, AS 打破肠道菌落与宿主之间共栖互生的平衡状态, 益生菌减少、致病菌增多, 通过“菌群-肠道-骨骼”轴影响骨代谢。肠道微生态紊乱抑制 Treg 细胞的活性, 同时激活 Th1 与 Th17 细胞, Th17/Treg 比值升高, 介导异常免疫反应^[31], IL-6、IL-17、IL-23 等炎症因子的积累导致 NF- κ B 信号激活, 进一步加重炎症反应; 促炎性反应状态下 OPG 的表达水平降低, RANKL 与 RANK 过度结合后启动 RANKL/RANK/OPG 信号传递系统, 作用于相关的分子靶点后促进 OC 增殖、分化并增强其活性, 造成骨量流失, 最终导致 OP 的发生。

4 结语

OP 作为 AS 主要的并发症, 在病变早、中期就可导致骨密度的减低, 其造成进行性脊柱破坏和脊柱骨折是致残的首要危险因素。AS 属于自身免疫性疾病, 免疫应答异常, 促炎性反应状态造成 OC 与 OB 脱耦联, 骨吸收强于骨形成是诱发 OP 的主要原因。随着病情的发展脊柱周围韧带钙化、软组织骨化造成脊柱僵硬、强直, 功能活动受限, 脊柱受到的有效生物力学刺激下降, 也是引起 OP 的重要方面, 至于 AS 造成脊柱周围肌肉微环境的改变仍需进一步深入研究。另外, 肠道菌群失调, 通过“菌群-肠道-骨骼”轴功能紊乱也是导致骨量丢失的重要方面, AS 患者肠道菌群确实发生了改变, 菌群失调与 AS 发生、发展的具体机制将是今后研究的重点。本文从上述三个方面阐述了 AS 引起骨代谢紊乱的分子学机制, 以期为 AS 临床诊疗中积极配合抗 OP 治疗提供理论依据, 延缓病情发展, 降低不良事件的发生。

【参 考 文 献】

[1] Kaprove RE, Little HA, Graham DC, et al. Ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis & Rheum*, 1980, 23(1): 57-61.

- [2] Ward MM, Leach TJ, Gensler LS, et al. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: differences in early and late disease[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(2): 257-265.
- [3] Martín-Esteban A, Guasp P, Barnea E, et al. Functional interaction of the ankylosing spondylitis associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 with the HLA-B*27 peptide in human cells[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10): 2466-2475.
- [4] Lukaszewicz AM, Bohl DD, Varthi A G, et al. Spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis: cohort definition, distribution of injuries, and hospital outcomes[J]. *Spine*, 2016, 41(3): 191-196.
- [5] Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis-recent advances and future directions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(6): 359.
- [6] Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates[J]. *Immunol Letters*, 2018, 196(4): 52-62.
- [7] Li X, Chen L, Wu Z, et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(1): 151-161.
- [8] Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2010, 60(6): 1647-1656.
- [9] Schmitt V, Rink L, Uciechowski P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging[J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(12): 1379-1386.
- [10] Sims NA, Martin TJ. Coupling signals between the osteoclast and osteoblast: how are messages transmitted between these temporary visitors to the bone surface? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 41-47.
- [11] Ostrowska Z, Ziora K, Oświećimska J, et al. RANKL/RANK/OPG system and bone status in females with anorexia nervosa[J]. *Bone*, 2012, 50(1): 156-160.
- [12] Boyce Brendan F, Xing Lianping. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin[J]. *Arthritis Res Therap*, 2007, 9(Suppl 1): S1-S1.
- [13] Wang F, Liu Z, Lin S, et al. Icarin enhances the healing of rapid palatal expansion induced root resorption in rats[J]. *Phytotherapy*, 2012, 19(11): 1035-1041.
- [14] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.
- [15] Chen CH, Chen HA, Liao HT, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(10): 1155-1161.

- [12] 曹小青.中老年人原发性骨质疏松患者中医体质类型与骨代谢指标关系分析[J].中国初级卫生保健,2019,33(2):49-50.
- [13] 曾昭洋,胡文斌,张华,等.中老年人原发性骨质疏松中医体质及辨证分型分布[J].中国老年学杂志,2018,38:435-438.
- [14] 葛臻,丁阅昇.骨质疏松症的中医证素分布研究[J].湖南中医药杂志,2019,35(9):126-127.
- [15] 熊书英,万小明,杨阳.中医“治未病”在骨质疏松症保健康复中的应用[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(4):413-415.
- [16] Zhou LY, Huang GC. Analysis of the theory of preventive treatment of disease in osteoporosis basing on coordination of spleen and stomach in four stages of lifetime [J]. Chin J Osteoporos,2016,22(9):1174-1177.
- [17] 张长彪,赵军,邓强等.基于“治未病·未病先防”理论探讨中西医结合预防绝经后骨质疏松症[J].西部中医药,2017,30(1):69-72.
- [18] Yang LY, Wang YH, Gao SB, et al.Evidence of Clinical Studies on Baduanjin Based on Bibliometric Analysis [J]. J TCM,2019,60(8):664-670.
- [19] 沈茂荣,冯彦红,韦文武,等.华佗五禽戏锻炼对老年性骨质疏松患者骨代谢的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(3):895-897.
- [20] 王立红,张跃,白璧辉,等.中医传统运动与骨质疏松症相关性研究现状[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(8):1086-1099.
- [21] 王辉昊,詹红生,石印玉,等.八段锦导引功法防治骨科常见疾病研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(10):78-82.
- [22] Cao Q, Zhu ST, He F, et al, Meta-analysis of health qigong in the prevention and treatment of primary osteoporosis in the elderly [J]. Chin J Osteoporos,2018,24(1):131-136.
- [23] 陈燕,熊兴娟,刘浩,等.八段锦对原发性骨质疏松症患者疼痛及生活质量的影响[J].中国民间疗法,2017,25(3):18-19.
- (收稿日期:2019-10-11;修回日期:2019-12-30)

(上接第1385页)

- [16] Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation[J].Dev Cell,2005,8(5):751-764.
- [17] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. Cell, 2017, 169(6):985-999.
- [18] Balaian E, Wobus M, Weidner H, et al. Erythropoietin inhibits osteoblast function in myelodysplastic syndromes via the canonical Wnt pathway[J].Haematologica,2018,103(1):61-68.
- [19] Gregory CA, Gunn WG, Reyes E, et al. How Wnt signaling affects bone repair by mesenchymal stem cells from the bone marrow[J].Ann N Y Acad Sci,2005,1049(1):97-106.
- [20] Heiland GR, 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):2152-2159.
- [21] Kuperus JS, Waalwijk JF, Regan EA, et al. Simultaneous occurrence of ankylosing spondylitis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a systematic review [J]. Rheumatology (Oxford),2018,57(12):2120-2128.
- [22] Luo J, Annesley-Williams DJ, Adams MA, et al. How are adjacent spinal levels affected by vertebral fracture and by vertebroplasty? A biomechanical study on cadaveric spines[J]. Spine J,2017,17(6):863-874.
- [23] Ann-Kristin P, Lykke S, Møller LLV, et al. Differential effects of high-fat diet and exercise training on bone and energy metabolism[J].Bone,2018,116:120-134.
- [24] Robinson JA, Chatterjeekishore M, Yaworsky PJ, et al.Wnt/ β -Catenin Signaling Is a Normal Physiological Response to Mechanical Loading in Bone[J].J Biol Chem, 2016,281(42):31720-31728.
- [25] Wolski H, Drews K, Bogacz A, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis[J].Ginek Pol, 2016,87(5):347-352.
- [26] Metzger CE, Baek K, Swift SN, et al. Exercise during energy restriction mitigates bone loss but not alterations in estrogen status or metabolic hormones[J].Osteoporos Int,2016,27(9):1-10.
- [27] Pham Hien TT, Boger Markus CL, Dijkhuizen L, et al. Stimulatory effects of novel glucosylated lactose derivatives GL34 on growth of selected gut bacteria[J].Appl Microbiol Biotechnol, 2019,103(2):707-718.
- [28] Kaminogawa Shuichi. Effects of food components on intestinal flora, intestinal immune system and their mutualism[J].Biosci Microflora,2010,29(2):69-82.
- [29] Klingberg E, Strid H, Ståhl A, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis[J].Arthritis Res Ther,2017,19(1):21.
- [30] Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheumatol, 2015,67(3):686-691.
- [31] Min HK, Kim JK, Lee SY, et al. Rebamipide prevents peripheral arthritis and intestinal inflammation by reciprocally regulating Th17/Treg cell imbalance in mice with curdlan-induced spondyloarthritis[J].J Translat Med,2016,14(1):190.
- (收稿日期:2019-09-17;修回日期:2019-11-11)