

· 综述 ·

系统性红斑狼疮相关骨质疏松危险因素的研究进展

金迪¹ 王玉伟² 安颖¹ 刘建忠¹ 王小磊^{3*}

1. 潍坊医学院附属益都中心医院风湿免疫科, 山东 青州 262500

2. 潍坊医学院附属益都中心医院心内科, 山东 青州 262500

3. 潍坊护理职业学院, 山东 青州 262500

中图分类号: R593.24 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0431-05

摘要: 系统性红斑狼疮(SLE)是累及多个系统的自身免疫性疾病,患者大多是年轻女性,病程较难预测,常常是病情缓解和病情活动交替出现。临床上,SLE合并骨质疏松并不少见,其病理机制复杂,尚无确切定论。骨质疏松也是SLE疾病的并发症之一,但并非单纯由糖皮质激素治疗等原因导致。近年来研究发现,SLE患者骨密度减低与疾病活动和病情进展有关,疾病相关炎症反应、代谢、内分泌、自身抗体、遗传因素及药物影响均参与骨质疏松的发生。因此,本文对SLE相关骨质疏松的研究进展做一综述。

关键词: 系统性红斑狼疮;骨密度;骨质疏松;危险因素

Research progress in the risk factors of systemic lupus erythematosus-related osteoporosis

JIN Di¹, WANG Yuwei², AN Ying¹, LIU Jianzhong¹, WANG Xiaolei^{1*}

1. Department of Rheumatology, the Affiliated Yidu Center Hospital of Weifang Medical College, Qingzhou 262500, China

2. Department of Internal Medicine, the Affiliated Yidu Center Hospital of Weifang Medical College, Qingzhou 262500, China

3. Weifang Nursing Vocational College, Qingzhou 262500, China

* Corresponding author: WANG Xiaolei, Email: wy964932758@163.com

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that damages multiple systems. Most of the patients are young women. The course of SLE is difficult to predict. The remission and active phase of the disease often occur alternatively. SLE with osteoporosis is not uncommon in clinical practice. The pathological mechanism is complex and there is no definite conclusion. Osteoporosis is also one of the complications of SLE, but it is not caused by glucocorticoid therapy alone. Recent studies have found that the decrease of bone mineral density in SLE patients is related to disease activity and progression. Disease-related inflammatory reaction, metabolism, endocrine, autoantibody, genetic factors, and drug use are involved in the occurrence of osteoporosis. Therefore, this article reviews the research progress of SLE-related osteoporosis.

Key words: systemic lupus erythematosus; bone mineral density; osteoporosis; risk factors

近年来,研究发现 SLE 患者骨质疏松发病率升高^[1],SLE 继发骨质疏松的传统危险因素有高龄、女性、绝经及低体重等^[2]。1999 年至 2012 年,英国 Rees 等^[3]开展了一项大规模研究,研究发现 SLE 患者骨质疏松的发病率较普通人群增加 2.53 倍。近期一项 Meta 分析发现 SLE 的骨质疏松患病率为 16%^[4],SLE 患者骨质疏松性骨折发生率是非 SLE 患者的 1.78 倍^[5]。Tedeschi 等^[6]最近报道,在 47 709

例 SLE 中发现骨折风险增加 3 倍,除外糖皮质激素的影响后只降低部分患者骨折风险。

SLE 患者容易合并骨质疏松,除传统危险因素的作用外,还有多个因素共同参与,本文将从 SLE 疾病相关炎症反应、代谢、内分泌、自身抗体、遗传因素以及药物影响来探讨 SLE 相关骨质疏松危险因素的研究进展。

1 疾病相关炎症反应

SLE 的系统性炎症会增加骨吸收和减少骨形成,主要由 IL-1、IL-6、IL-17 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 介导的炎症反应可促进破骨细胞分化并抑制成骨

基金项目:潍坊市科技发展计划项目(2019YX094);潍坊市卫健委科研项目(wfwsjk-2019-167)

* 通信作者:王小磊,Email:wy964932758@163.com

细胞活性,从而导致骨量丢失^[7-8]。于1999年,Teichmann等^[9]开展了一项关于绝经前期女性SLE患者的研究,纳入研究对象均为近期诊断且未经治疗的患者,研究发现患者体内骨形成的指标——血清骨钙素水平减低,尿液中检测到骨吸收的代谢产物增多,提示SLE疾病本身会影响骨代谢。Petri^[10]研究发现低C4水平能预测脊椎的骨量丢失,而低C4水平作为狼疮活动的一个重要指标,这提示系统性炎症在SLE患者骨质病变中的作用。Zhu等^[11]开展一项研究,对125名中国女性SLE患者随访5年,研究发现随访期间患者髌部出现明显的骨量丢失,SLE的疾病活动度(SLEDAI评分)与SLE骨量丢失明显相关,也支持系统性炎症促进SLE骨量丢失的假说。

免疫系统异常激活改变成骨细胞和破骨细胞之间的平衡从而影响骨重建,导致骨质疏松。在骨质疏松发病中起主要作用的是骨代谢的信号传导途径,保护素(OPG)、核因子- κ B受体活化因子(RANK)、核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)分子及相关的信号传导通路组成的OPG/RANKL/RANK系统,此信号传导通路参与调节破骨细胞的分化成熟,是成骨细胞与破骨细胞相互作用的重要途径。免疫调节功能紊乱以及T、B细胞功能异常是SLE的重要特征,T、B细胞功能异常导致OPG和RANKL基因的表达异常可能是引起SLE患者骨量减少的原因之一^[8]。

SLE血清中炎症因子能诱导并促进RANKL表达,RANK与受体RANKL结合后,促进破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞,刺激破骨细胞活性,进而促进骨吸收。同时,TNF- α 能够促进骨吸收及骨基质胶原合成,减弱成骨细胞对维生素D的转录反应性,抑制细胞外基质沉积并刺激基质金属蛋白酶的合成,从而降解有机骨质。另外,SLE患者体内氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL)水平升高,Ox-LDL能够活化T细胞,诱导RANKL和TNF- α 的升高,促进骨质疏松的发生。近年来研究发现,在SLE病情活动时,TNF- α 、Ox-LDL水平明显升高,激活T细胞可诱导RANKL和TNF- α 升高,RANKL和TNF进一步促进破骨细胞分化和活性^[12]。RANKL和OPG比值异常与低骨密度有关,最近一项关于SLE儿童的研究发现血清RANKL/OPG比值升高是导致骨量减少的危险因素^[13]。

2 代谢因素

动脉粥样硬化和骨质疏松是SLE患者常见的合并症,尽管动脉粥样硬化和骨质疏松病理机制不同,但它们存在双向相关性:一方面,骨量减少的患者发生心血管事件危险增加,SLE患者骨密度减少是早期冠状动脉钙化的独立危险因素;另一方面,有心血管疾病的女性患者发生骨质疏松及骨折的风险也升高。

研究发现男性、绝经前和绝经后女性患者中均发现血清LDL和三酰甘油水平与腰椎和髌部的骨密度呈显著负相关^[14]。血清LDL是动脉粥样硬化性疾病的传统危险因素,在动脉粥样硬化发生和发展的病程中发挥重要作用。动脉粥样硬化和骨质疏松具有潜在联系,血清LDL水平可能作为两者共同的危险因素。健康女性患者减少脂肪摄入、控制血清LDL水平可维持较高的骨密度^[15]。之后,于2015年我国发表一项研究纳入119名未经治疗的女性SLE患者,并测定脊柱和髌部的骨密度,该研究也发现患者骨密度与血清LDL水平呈负相关^[16]。此项研究认为未经治疗的女性SLE患者血清LDL水平越高,其脊柱和髌部的骨密度越低。

此外,SLE患者普遍存在维生素D缺乏,是引起SLE骨量丢失的重要代谢因素^[17]。荷兰SLE患者的一项横断面研究发现血清25-羟基维生素D水平减低与脊柱骨密度低明显相关^[18]。荷兰开展一项6年的前瞻性研究,纳入126例SLE患者,发现血清25-羟基维生素D水平减低是脊柱和髌关节的骨质疏松的独立危险因素^[19]。SLE患者对紫外线不耐受,避免阳光照射并使用防晒霜^[20],进而会减少皮肤中维生素D的合成。深肤色的SLE患者黑色素较多,更大程度上阻碍紫外线吸收导致维生素D产生进一步减少。SLE患者中,非洲裔美国人比白种人血清维生素D水平低^[21]。另外,SLE患者发生肾衰竭后会导致1,25-二羟基维生素D水平减低,有研究发现血清肌酐水平高与1,25-二羟基维生素D水平减低相关^[22]。有高达60%的SLE患者在病程中可能合并狼疮肾炎,甚至发生肾功能不全。严重的肾衰竭患者会出现继发性甲状旁腺功能亢进,进而促进破骨细胞增多、骨质溶解,也会出现血清1,25-二羟基维生素D水平下降,影响肠道钙吸收,最终引起骨量丢失。此外,长期糖皮质激素治疗可以影响维生素D的代谢。近期一项研究纳入43名维生素D缺乏的SLE患者并随访12周,研究发现与

安慰剂组相比,每天补充 2 000~4 000 IU 维生素 D 的患者骨转换指标无明显变化,此研究提示 SLE 患者额外补充维生素 D 对骨代谢的短期影响可能并不显著^[23]。

3 内分泌因素

绝经是骨质疏松和脆性骨折的危险因素,性激素对骨质代谢有保护作用,绝经后 SLE 患者发生骨质疏松和相关骨折的风险增加^[24]。与同性别、同年齡段健康人群相比,SLE 患者雌激素水平较高,雄激素水平减低,脱氢表雄酮(DHEA)的水平也减低。而且,在 SLE 疾病活动时,DHEA 较缓解期更低。随着年龄增加,大多数人 DHEA 水平逐渐减低会引起骨量丢失,这也是老年人发生骨质疏松的原因之一。SLE 患者雄激素水平减低要比雌激素升高对骨代谢的作用更加明显,所以会出现骨量丢失甚至骨质疏松。绝经后 SLE 患者比绝经前更容易发生椎体压缩性骨折。Formiga 等^[25]研究发现绝经前女性 SLE 患者骨量丢失与 DHEA 水平减低相关,这也为应用 DHEA 治疗 SLE 相关骨质疏松提供依据^[26]。选择性雌激素受体激动剂如雷洛昔芬常用于绝经后 SLE 患者维持骨密度治疗。

4 自身抗体

Mok 等^[27]开展了一项关于中国绝经后女性 SLE 患者的横断面研究,发现抗 Ro 抗体阳性患者髌部骨量减低,抗 Sm 抗体阳性的患者髌部骨量相对较高,考虑其原因可能是抗 Ro 抗体阳性患者往往被建议在日常生活中避免日晒,从而导致骨量减少,该研究还发现抗 dsDNA 抗体与 SLE 骨质改变关系不大。另外,4 % 的 SLE 患者体内检测到抗维生素 D 的自身抗体,但是它们的临床意义尚不清楚^[28]。目前有关 SLE 患者自身抗体对骨代谢的研究较少,SLE 骨质疏松与其他自身抗体之间的相关性仍需要深入研究。

5 遗传因素

研究已发现携带 FOK-1 维生素 D 受体(VDR)ff 基因型的 SLE 患者血清维生素 D 水平要高于携带 FF 基因型的患者^[29]。2015 年,荷兰 Jacobs 等^[30]发现 FOK-1 VDR ff 基因型 SLE 患者脊椎骨密度要高于携带 FF 和 Ff 基因型。此外,我国也开展一项研究测量 74 例女性 SLE 患者腰椎、股骨上端的骨密度,并检测 61 例女性 SLE 患者的维生素 D 受体基

因型,研究发现 SLE 患者骨质疏松的发病率较正常人群明显增高,但其骨质疏松的发生与维生素 D 受体基因型关系不明显^[31]。

6 药物影响

糖皮质激素在 SLE 及其并发症的治疗中应用较普遍,对骨质的影响具有双面性:一方面,长期或大量使用糖皮质激素会促进骨质疏松发生或发展;另一方面,糖皮质激素又能抑制全身炎症反应对骨质的破坏作用。糖皮质激素治疗与骨量变化的纵向随访研究相对较少,有两项大型前瞻性研究发现 SLE 合并骨质疏松多见于泼尼松服用剂量达 7.5 mg/d 以上的患者,但是使用低剂量泼尼松治疗的患者与骨质减少相关性不大^[19,32]。为探讨小剂量泼尼松与骨密度之间的关系,于 2017 年我国发表一项研究,为尽可能排除疾病活动对骨密度的影响,研究纳入长期服用小剂量激素的缓解期 SLE 患者。其结果发现与健康对照组相比,泼尼松 ≤ 7.5 mg/d 者、泼尼松 7.5~10 mg/d 者骨密度均减低,研究认为即使泼尼松 ≤ 7.5 mg/d 长期服用也会导致骨密度明显减低,提示长期服用激素对骨密度可能并无安全剂量^[33]。

疾病活动会促进 SLE 患者骨量丢失,免疫抑制药物治疗尤为重要。一方面,免疫抑制药物能够减少疾病活动;另一方面,对于反复发作、慢性活动期需频繁或长期应用糖皮质激素的患者来说,免疫抑制药物的应用有助于减少糖皮质激素治疗的剂量和使用时间^[2]。免疫抑制剂的对骨质疏松的影响存在争议,免疫抑制剂的使用通常表明患者存在病情活动或病情较重,很难清楚地确定其对骨骼的作用。此外,Cramarossa 等^[1]开展的一项大规模横断面研究未能发现免疫抑制剂的使用与骨密度之间的相关性。

羟氯喹治疗 SLE 对骨质的影响尚不统一。有研究认为羟氯喹通过抑制 25-羟基维生素 D 向 1,25-双羟维生素 D 转化,从而干扰骨代谢^[34],另有研究却认为羟氯喹是保护因素^[2]。研究报道环孢素可能通过多个途径影响骨代谢,环孢素和他克莫司等钙调酶抑制剂可能导致维生素 D 抵抗而影响维生素 D 的正常生理代谢^[35]。环磷酰胺导致骨质疏松的机制可能与细胞 DNA 的变性与破坏,蛋白质的合成代谢减少,导致骨细胞形成减少,部分骨基质合成异常有关;另外,环磷酰胺与卵巢功能不全有关,可引起绝经时间提前,间接影响骨代谢^[36]。服用吗

替麦考酚酯的 SLE 患者与未服用此药患者比较,两组血清 RANKL 水平相近,但服用吗替麦考酚酯组破骨细胞数量下降^[37],其临床意义尚不清楚。

7 总结

SLE 治疗主要是抑制疾病活动、防治器官损害。但是,随着 SLE 患者骨质疏松及骨折风险增加,我们应将骨健康也作为 SLE 治疗的一个目标。治疗的主要方面是控制病情活动,抑制免疫炎症反应。骨骼和免疫系统由共同的细胞因子及受体、信号分子和转录因子等调节,免疫功能紊乱影响骨重建进而导致骨质疏松。另外,动脉粥样硬化和骨质疏松存在双向相关性,血脂代谢对骨代谢的影响机制需深入研究。SLE 患者疾病活动度对血清维生素 D 水平的影响以及抗维生素 D 的自身抗体对代谢的抑制作用仍需进一步研究。绝经与 SLE 多种合并症有关,包括动脉粥样硬化和骨质疏松,提示性激素在其中发挥作用,选择性雌激素受体激动剂可能成为潜在的防治 SLE 绝经女性骨质疏松的重要药物。FOK-1 维生素 D 受体基因多态性可能与 SLE 患者合并骨质疏松有关,进一步研究有较高的临床价值,如通过检测基因分型可对特定人群进行针对性预防和定期评估。各种免疫抑制剂对 SLE 患者骨代谢的作用仍需进一步明确,制定治疗方案需兼顾 SLE 病情活动及骨代谢情况,防治 SLE 骨质疏松的药物也将成为今后的研究热点。

【 参 考 文 献 】

- [1] Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, et al. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2017, 26(4):365-372.
- [2] Irene EM Bullink. Bone disease in connective tissue disease/systemic lupus erythematosus[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(5): 575 - 591.
- [3] Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. Burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the UK, 1999 - 2012[J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(6):819-827.
- [4] Gu CY, Zhao R, Zhang XM, et al. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors[J]. *Arch Osteoporos*, 2019, 15(1):1.
- [5] Lai SW, Kuo YH, Liao KF. Bone health in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*. 2019, annrheumdis-2019-216417.
- [6] Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, et al. Comparative fracture risks among united states medicaid enrollees with and those without systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7):1141-1146.
- [7] Ralston SH, Schett G. Osteoimmunology[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(5):501-502.
- [8] Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in rheumatic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):5867.
- [9] Teichmann J, Lange U, Stracke H, et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis[J]. *Rheumatol Int*, 1999, 18(4):137-140.
- [10] Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the hopkins lupus cohort: An update[J]. *Arthritis Care Res*, 1995, 8(3):137-145.
- [11] Zhu TY, Griffith JF, Au SK, et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(10):1990-1997.
- [12] Mazière C, Salle V, Gomila C, et al. Oxidized low density lipoprotein enhanced RANKL expression in human osteoblast-like cells. Involvement of ERK, NFkappaB and NFAT[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10):1756-1764.
- [13] Ali R, Hammad A, El-Nahrery E, et al. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG) and RANKL/OPG ratio in children with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2019, 28(10):1233-1242.
- [14] Marwaha R, Tandon N, Bhadra K, et al. Relationship of lipid parameters with bone mineral density in Indian population[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(3):325-332.
- [15] Sarkis KS, Martini Ligia A, Szejnfeld VL, et al. Low fatness, reduced fat intake and adequate plasmatic concentrations of LDL-cholesterol are associated with high bone mineral density in women: a cross-sectional study with control group[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11(1):37-44.
- [16] Sun YN, Feng XY, He L, et al. Prevalence and possible risk factors of low bone mineral density in untreated female patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:510514.
- [17] Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(4):1413-1423.
- [18] Bultink IEM, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumat*, 2005, 52(7):2044-2050.
- [19] Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(6):1827-1833.
- [20] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6):736-745.
- [21] Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 5(2):114-117.

