

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.010
文章编号: 1005-8982(2020)24-0051-06

类风湿关节炎合并骨质疏松的 发病机制和治疗进展*

于晶晶¹, 李慧敏¹, 马瑞瑞², 吴天进¹, 应振华²

(1. 蚌埠医学院 研究生院, 安徽 蚌埠 233030; 2. 浙江省人民医院 风湿免疫科, 浙江 杭州 310014)

摘要: 随着我国人口老龄化日益加重, 骨质疏松的患者也愈来愈多, 并且呈逐渐年轻化的趋势。性激素、钙吸收下降、炎症因子等多种因素均可能引起骨质疏松。继发性原因导致的骨质疏松占绝大多数, 在风湿免疫疾病中, 部分疾病如类风湿关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎等均可导致骨质疏松, 其原因可能与肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子相关。该文对类风湿关节炎合并骨质疏松的发病机制和治疗进展进行综述。

关键词: 关节炎, 类风湿; 骨质疏松; 发病机制; 治疗

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

Pathogenesis and treatment progress of rheumatoid arthritis with osteoporosis*

Jing-jing Yu¹, Hui-min Li¹, Rui-rui Ma², Tian-jin Wu¹, Zhen-hua Ying²

(1. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310014, China)

Abstract: With the increasing aging population in China, the number of patients with osteoporosis is as well on the rise, and the onset age gradually tends to be younger. Various factors such as sex hormones, decreased calcium absorption, and the effects of certain inflammatory factors may contribute to osteoporosis. Generally, osteoporosis secondary to other disorders accounts for the vast majority. Some rheumatic diseases including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis can cause osteoporosis, which may be related to certain inflammatory factors such as tumor necrosis factor and interleukin. This article will provide a detailed review of the pathogenesis and treatment of osteoporosis secondary to rheumatoid arthritis.

Keywords: osteoporosis; rheumatoid arthritis; pathogenesis; treatment

骨质疏松是给你一种以骨量减少及骨组织微结构破坏为特征, 从而导致骨脆性增加、易于骨折的代谢性疾病^[1]。类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫介导的全身性疾病, 其特点是关节及

滑膜炎性表现, 以及关节损伤、软骨破坏和破骨细胞活化引起的骨侵蚀^[2], 最终引起骨、软骨及肌腱的破坏甚至畸形。现就 RA 合并骨质疏松的发病机制和治疗进展作一综述。

收稿日期: 2020-06-30

* 基金项目: 中华国际医学交流基金会先声临床科研专项基金 (No: Z-2014-06-2-1854)

[通信作者] 应振华, E-mail: 13706712139@126.com; Tel: 13989897128

1 骨质疏松的发病机制

骨质疏松的发病机制和因素往往涉及多方面,受遗传与环境影响,凡能使骨吸收增加和/或骨形成减少的因素均可导致骨量丢失并最终可能发展为骨质疏松,致使骨强度降低、脆性增加,最终在跌倒或其他外力刺激作用下引起骨折。

骨骼是一种代谢很活跃的组织,在机械应激与激素等因素的作用下不断地进行自我重塑,维持其矿化平衡及自身结构的完整性^[1]。骨重塑包括 3 个阶段:破骨细胞诱导骨吸收、成骨细胞前体细胞出现在骨表面的逆转期、成骨细胞介导的骨形成和矿化。骨重塑过程受到多种激素及细胞因子的作用,包括性激素、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、维生素 D、糖皮质激素、生长激素(growth hormone, GH)及各种细胞因子诸如白细胞介素 1(Interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(Interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、核转录因子- κ B 受体激活因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)、胰岛素生长因子-1(insulin growth factor-1, IGF-1)等^[1, 3]。在这些因素中,已知 PTH、维生素 D 和雌激素等因素可以刺激骨形成,促进骨吸收的因素包括 RANK、TNF、IL-1 等^[1]。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)可以促进成骨细胞增殖,还可以阻断成骨细胞凋亡,并将成骨细胞前体募集到骨表面,在骨形成中起重要作用^[4]。IGF-1 介导 GH 对骨骼代谢的大部分影响,通过调节分化的成骨细胞的功能来促进软骨形成^[5]。成骨细胞可分化形成骨细胞,维生素 D 和 PTH 可以促进成骨细胞形成骨的过程,维生素 D 还能促进成骨细胞矿化^[6]。骨细胞遍布于骨骼之中,可分泌硬化蛋白,以限制成骨细胞进一步形成骨,并在基质矿化中发挥重要作用^[7]。破骨细胞可以被不同的细胞因子包括 IL-1、IL-6 等激活^[4],核转录因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)可以通过 RANK 诱导破骨细胞的增殖和活化^[4, 8]。骨重塑涉及破骨细胞和成骨细胞的偶联和调节,再吸收与形成之间的平衡决定了骨质疏松的进展。

2 RA 引起骨质疏松的发病机制

RA 是最常见的炎症性关节炎,而 RA 患者发生骨质疏松及骨折的风险大大增加。

2.1 RANK/RANKL/护骨因子

RANK/RANKL/护骨因子(osteoprotegerin, OPG)信号通路是直接调节人体骨代谢过程中破骨细胞功能的一个重要途径。成骨细胞释放的 RANKL 与位于破骨细胞表面的 NF- κ B 结合后,通过多种化学途径促进破骨细胞的分化和激活,且过程中受到各种配体与细胞因子[包括 TNF、IL-1、IL-6、抗瓜氨酸蛋白自身抗体(ACPA)等]的控制。OPG 则通过竞争性抑制 RANK 与 RANKL 的结合,从而抑制破骨细胞的分化和成熟,并诱导其凋亡,减少骨质破坏^[9-10]。

RANKL 调控破骨细胞介导的关节结构破坏,有研究表明,RANKL 抑制剂通过抑制破骨细胞分化和活化,有效抑制了 RA 患者骨侵蚀的进展,并且对骨质疏松患者的骨骼具有保护作用^[11]。此外,相关数据表明,在中国 RA 患者中,OPG/RANKL 系统的调节改变导致外周血 RANKL 升高,OPG 降低,可能导致这些患者骨质流失和骨质疏松症。故 OPG/RANKL 的变化可能是 RA 骨丢失加速的保护机制^[12]。

2.2 Wnt 信号通路

在骨形成过程中,Wnt 信号通路发挥一定的调节控制作用。相关研究发现,Wnt6、Wnt10a 和 Wnt10b 刺激成骨细胞生成并抑制脂肪生成,Wnt16 缺乏会使骨密度降低并增加骨折风险^[13]。Wnt 信号通路不仅可以直接通过抑制破骨细胞减少骨质吸收,而且可以通过促进成骨细胞的活性及其分化从而增加骨质形成;此外,Wnt 信号通路还可以与骨形态发生蛋白信号等通路共同作用调节体内骨代谢^[14]。

2.3 TNF- α

TNF- α 是促进 RA 骨侵蚀的主要炎症因子之一。LAM 等^[15]通过小鼠实验研究发现,单纯的 TNF- α 并不能诱导鼠破骨细胞前体分化,但是 TNF- α 可以在体外增强由 RANKL 引发的体外破骨细胞生成。同时实验数据表明,即使体内 RANKL 水平较低,TNF- α 也可直接作用于破骨细胞前体,以加强 RANKL 诱导的破骨细胞生成。在炎症状态下,TNF- α 同时使用 2 种途径来增强巨噬细胞的作用,获得破骨细胞表型。TNF- α 和 RANKL 对破骨细胞分化有协同作用,能显著增强 NF- κ B 和应激激活蛋白激酶/c-Jun NH2-末端激酶活性,这是破骨细胞发生所必需的信号通路。因此,尽管 TNF- α 不能单独诱导破骨细胞发生,但是其通过直接靶向作用于 RANKL 刺激巨噬细胞,在

体内外诱导破骨细胞发生, 产生的最有效的破骨细胞生成细胞因子。

2.4 组织蛋白酶 K

组织蛋白酶 K 自 20 世纪 90 年代被发现以来, 通过验证其在骨吸收腔中的活性, 已被证明是破骨细胞骨吸收的关键酶。组织蛋白酶 K 在酸性环境下具有活性, 是少数能够降解原纤维胶原蛋白的细胞外蛋白水解酶之一, 在破骨细胞中可见组织蛋白酶 K, 在炎症滑膜组织中可诱导其产生^[16], 其在炎症滑膜组织中表达上调。RA 小鼠模型显示, 组织蛋白酶 K 抑制剂可抑制骨破坏, 提示其可能对人类疾病具有临床效用^[16]。

2.5 Dickkopf 家族

Dickkopf (DKK) 家族是一组分泌性蛋白, DKK 蛋白是最佳的 Wnt 信号传导抑制剂。DKK-1 主要在成骨细胞和骨细胞中表达^[13], 其通过结合 Wnt 受体和细胞表面共受体 Kremen-1/2 抑制 Wnt 通路。研究发现, RA 患者血清和滑膜中的 DKK-1 水平升高^[17]。CAETANO-LOPES 等^[18]的临床研究也表明 IL-17 和 DK-1 通路调节可预防风湿性关节炎患者全身骨质流失。

2.6 IL 家族

破骨细胞可以被不同的细胞因子激活, 与刺激或抑制破骨细胞生成的相关细胞因子包括 IL-1、IL-6、IL-18、IL-23 和 TNF- α 等^[19], 可通过骨重建中的 RANKL 诱导和抑制破骨细胞生成。IL-1 是 RA 中软骨损伤的关键参与者, 可能通过 NF- κ B/RANKL 信号传导促进骨细胞活力的丧失^[20]; 可溶性 IL-6 可促进正常骨生长和重塑过程中不同水平的骨形成或破骨细胞生成^[21]; 在炎症期间, IL-1 β 、IL-6 等可能加快破骨细胞的分化和活化^[22]。炎症细胞因子如 IL-17a 和 M-CSF 可在 RA 中过度表达, 导致破骨细胞形成。LIN 等^[8]研究表明通过下调 IL-17a 和 M-CSF, 减少 IL-6 和 TNF- α 蛋白表达可降低 RA 破骨细胞生成, 进而有助于防止关节的破坏。IL-18 可能促进 Th17 分化, 是 TNF- α 介导的破骨细胞生成的抑制剂。在女性骨质疏松患者中观察到血清 IL-18 结合蛋白水平降低和血清 IL-18 水平升高^[23]。IL-23 通过诱导破骨细胞生成和 T 细胞中 RANKL 的表达直接介导骨质流失, 将 IL-23 添加到骨髓基质细胞中导致向成骨细胞谱系分化的增多^[24]; 大鼠骨质疏松症模型的股骨经充分的雌激素治疗后, IL-23 水平降低以改善骨矿物质密度^[25]。

2.7 抗瓜氨酸蛋白自身抗体

抗瓜氨酸蛋白自身抗体 (ACPA) 是骨破坏的主要危险因素之一。RA 的标志之一是针对瓜氨酸化蛋白的免疫应答, 其被 ACPA 特异性靶向^[26]。在 RA 的临床前阶段产生针对自身蛋白质的抗体^[26], 此时 ACPA 可由浆细胞早期产生。ACPA 可以刺激破骨细胞分化并导致最初的骨质流失^[27]。此外, 破骨细胞表达酶在破骨细胞分化过程中可诱导波形蛋白特异性 n 端瓜氨酸化。亲和纯化的人抗瓜氨酸化波形蛋白 (anti-MCV) 突变的自身抗体不仅与破骨细胞表面结合, 而且能强力诱导破骨细胞生成和骨吸收活性。将纯化的人 MCV 自身抗体过继转移到小鼠体内, 诱导小鼠骨质减少, 促进破骨细胞形成。这种效应是基于破骨细胞前体诱导释放 TNF- α , 随后破骨细胞前体细胞数量增加, 活化和生长因子受体表达增强。

2.8 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 被认为是 RA 中最重要的一种基质降解酶, 在 RA 患者的软骨破坏中起着重要作用。TOLBOOM 等^[28]的临床研究发现, MMP-1、MMP-3 和 MMP-10 的表达与成纤维细胞样滑膜细胞 (FLS) 侵袭性生长之间存在相关性, 提示这些 MMP 参与了 RA 患者 FLS 的侵袭性生长, 而 RA 软骨的破坏则很大程度上是由 FLS 介导的。HAMAMURA 等^[29]研究发现, MMP-13 高表达会导致软骨基质降解、细胞变性坏死, 从而破坏关节软骨内环境的稳定, 引起软骨组织的破坏。LIN 等^[8]研究显示, 通过降低 MMP-9、MMP-2 及组织蛋白酶 K 的过度表达, 可抑制人体破骨细胞的异常形成和活性, 从而预防 RA 关节的破坏。

3 骨质疏松治疗

骨质疏松主要为骨吸收与形成的失衡所致, 故而抗骨质疏松药物主要为抗吸收药物与合成代谢药物两大类。

3.1 抗吸收药物

抗吸收药物的主要作用是抑制破骨细胞的募集和活性, 从而降低重塑的速度, 并逆转由尚未发生或已形成的吸收腔造成的瞬时缺陷, 这些药物可能不能完全纠正负重平衡, 但由于重塑单位的数量大大减少, 任何负面不平衡的影响都会减轻, 减少重塑与骨的二次矿化, 进一步增加了骨密度^[30]。

3.1.1 双膦酸盐 双膦酸盐是一种有效的抗吸收药

物,目前在临床应用最为广泛^[30]。双膦酸盐能有效降低骨质疏松性骨折的风险^[31],提高骨密度。阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐是首选,因为其不仅可以有效减少椎骨和髌部骨折,并且成本低廉^[1]。双膦酸盐的严重副作用为双膦酸盐相关的颌骨坏死,此外还有非典型股骨骨折等不良反应^[2]。

3.1.2 RANK 配体抑制剂 地诺单抗是一种人类单克隆抗体,通过与 RANK 配体结合并抑制其作用,抑制破骨细胞形成,进一步减少骨吸收,从而对骨重建产生明显但可逆的抑制作用^[32],其疗效已被证实为高效和广泛^[2],类似于双膦酸盐。其整体安全性良好,但仍报告有以下不良反应,包括颌骨坏死、非典型股骨骨折、严重感染、皮肤病反应、肌肉骨骼疼痛和低钙血症等^[2],可能适用于骨折风险较高或不适合口服双膦酸盐的绝经后妇女^[33]。

3.1.3 雌激素激动剂和拮抗剂 雷洛昔芬是弱抗吸收药物,通过骨骼与雌激素受体结合,发挥类雌激素的作用,抑制骨吸收,改善骨密度^[34],从而降低绝经后骨质疏松妇女椎体而非椎骨或髌部骨折的风险^[30]。对于老年女性骨质疏松治疗,雷洛昔芬可首先考虑^[35]。

3.2 合成代谢药物

合成代谢药物主要通过增加重塑及正性重塑平衡或刺激骨骼建模来产生效果^[30]。

PTH 类似物特立帕肽是首个用于治疗骨质疏松的合成代谢药物,通过与骨靶细胞上的 I 型受体 PTH1R 结合,发挥 PTH 对骨骼的生理作用。这种药物非常有效,并且可以降低椎体和非椎骨骨折的风险(髌部骨折风险的降低尚未得到证实)^[33]。在随机匹配的对照研究中,特立帕肽治疗绝经后妇女骨质疏松骨折的效果显著高于利塞膦酸盐^[36],且其可长期增加腰椎和股骨颈的骨密度^[37]。但其缺点是成本较高,适用于具有高骨折风险或之前治疗不成功或不能忍受的个体^[33]。

阿巴洛帕肽是 PTH 受体 1 (PTH1R) 的选择性激动剂,具有类似于特立帕肽的骨骼效应,能与 PTH1R 结合,激活靶细胞内的环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路,促进骨骼形成^[38],并且与特立帕肽相比能更加显著地促进骨的形成^[39]。这种药物已在美国获批上市,但由于怀疑其降低绝经后妇女非椎骨骨折的效果及心率和心悸的增加,在欧洲被拒绝的注册^[30]。

3.3 生活方式

治疗骨质疏松症的目的是通过加强骨骼和 / 或降

低跌倒频率来降低脆性骨折的发生率。对于所有存在骨质疏松症风险的患者,建议采取一般措施(如良好的营养,确保足够的膳食钙和维生素 D 摄入量;规律的体力活动,防止跌倒损伤,戒烟,减少酒精摄入量,避免有害的生活习惯等)^[33,40]。

4 类风湿关节炎合并骨质疏松治疗

早期干预抗风湿治疗是预防骨侵蚀的最有效策略。治疗 RA 的抗风湿药物例如糖皮质激素、甲氨蝶呤和来氟米特,可以有效减轻滑膜炎的症状而具有保骨效果^[27,41];即使是对骨平衡有明显负面影响的糖皮质激素,也可以通过有效减轻滑膜炎的症状来防止骨质侵蚀;相比之下,滑膜炎的不完全控制使破骨细胞介导的骨侵蚀进展,导致结构损伤的进展^[27]。当然,使用抗风湿药物治疗的同时也要联合抗骨质疏松药物,双管齐下方能达到更想好的效果。

当全身炎症受到不同生物制剂(包括抗 TNF- α 、抗 IL-6、抗 IL-1、T 细胞和 B 细胞调节剂等)的控制时,这些抗细胞因子疗法与骨质流失的改善有关^[42]。细胞因子抑制包括 TNF 阻滞剂和 IL-6 受体阻断剂,是减缓或阻止 RA 骨侵蚀过程的最有效方法之一,并且可以预防全身性骨丢失的进展^[41]。目前尚无证据表明在使用常规药物或细胞因子阻滞剂治疗的缓解期 RA 患者的滑膜炎症状不同;并且阻断 TNF 和 IL-6R 会直接影响破骨细胞生成。临床研究发现,在 RA 患者中,托珠单抗可以充分抑制循环中的 IL-6,从而改善患者的骨质流失^[43]。研究证明抗 IL-1 β 治疗可明显减少骨吸收^[20]。

IL-23 表达可诱导破骨细胞生成,在炎症期间致骨破坏;目前针对 IL-23 的单药治疗已被用于治疗绝经后妇女的骨质流失^[24]。IL-27 可以抑制 RANKL 的表达并抑制成骨细胞的凋亡,研究发现用 IL-27 治疗可以防止骨小梁微结构的丢失和皮质骨参数的保留^[28]。TADA 等^[44]研究表明,干扰 T 细胞功能的阿巴西普可能会增加 RA 患者股骨颈的骨矿物质密度。T 细胞活化则是由小分子酪氨酸激酶抑制剂如 Tofacitinib 靶向的^[27]。

除了细胞因子阻断剂,细胞间蛋白激酶的抑制剂也对破骨细胞生成产生影响,临床试验中用于改善疾病的新化合物有托法替尼、Janus 相关激酶抑制剂^[45]和 Fostamatinib[一种靶向脾酪氨酸激酶 (SYK) 的酪氨酸蛋白激酶抑制剂]^[46]。这些酪氨酸激酶由免疫细

胞(包括破骨细胞)表达,并在炎症时发挥整合细胞因子信号和细胞反应的作用。因此,其抑制可同时导致抗炎症及 RA 的抗侵蚀作用。当激酶如 SYK 和 Brutton 酪氨酸激酶被小分子药物靶向时,可能直接抑制破骨细胞和骨侵蚀,因为这些激酶优先由抗原呈递细胞如 B 细胞和单核细胞表达^[47]。而 B 细胞分化成浆细胞,浆细胞则是 RANKL 的来源。研究表明, B 细胞被 CD20 抗体(利妥昔单抗)溶解清除,并被小分子酪氨酸激酶抑制剂 Fostamatinib 抑制^[27]。

生物制剂的使用固然效果良好,但其过于昂贵。近年来艾拉莫德因其较良好的效果,以及相对生物制剂而言低廉的价格而广受欢迎。艾拉莫德是一种新型抗风湿药物,主要抑制炎症反应因子,减少免疫球蛋白和自身抗体的产生^[48];在骨代谢方面,其能够直接作用抑制破骨细胞的形成,通过调节 RANK/RANKL/骨质疏松 G 系统抑制骨吸收,促进骨合成代谢^[49];并且其不仅能够抑制骨质破坏,还能通过抑制 MMP-1 和 MMP-3 保护关节软骨,调节骨代谢平衡^[50]。临床实验证明,艾拉莫德联合生物制剂将是一种更高效、安全的治疗策略,对于甲氨蝶呤等传统抗风湿药物不耐受或者长期治疗(12 个月)不达标的 RA 患者,艾拉莫德联合依那西普可以快速缓解症状,疗效显著;并且生物制剂作为桥梁,在停药后利用艾拉莫德单药序贯治疗,能够持续缓解,保护软骨^[51]。

新型抗风湿生物制剂已引起类 RA 治疗模式的转变,通过更加细致的细胞因子等在发病机制中的研究,未来有望研发出更多具有针对性的药物,以减轻广大患者的病痛。

参 考 文 献:

- [1] YEDAVALLY-YELLAYI S, HO A M, PATALINGHUG E M. Update on osteoporosis[J]. Prim Care, 2019, 46(1): 175-190.
- [2] LIN Y Y, JEAN Y H, LEE H P, et al. Excavatolide B attenuates rheumatoid arthritis through the inhibition of osteoclastogenesis[J]. Mar Drugs, 2017, 15(1): 9.
- [3] ANTHAMATTEN A, PARISH A. Clinical update on osteoporosis[J]. J Midwifery Womens Health, 2019, 64(3): 265-275.
- [4] YANG D H, YANG M Y. The role of macrophage in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): DOI: 10.3390/ijms20092093
- [5] PERRINI S, LAVIOLA L, CARREIRA M C, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis[J]. J Endocrinol, 2010, 205(3): 201-210.
- [6] van DRIEL M, van LEEUWEN J. Vitamin D endocrinology of bone mineralization[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 453: 46-51.
- [7] POOLE S E K, van BEZOOIJEN R L, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation[J]. the FASEB Journal, 2005, 19(13): U117-U134.
- [8] CHEN X, WANG Z Q, DUAN N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J]. Connect Tissue Res, 2018, 59(2): 99-107.
- [9] KIESEL L, KOHL A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer[J]. Maturitas, 2016, 86: 10-16.
- [10] SOBACCHI C, MENALE C, VILLA A. The RANKL-RANK axis: a bone to thymus round trip[J]. Front Immunol, 2019, 10: 629.
- [11] TANAKA S. RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. F1000Res, 2019, 8: DOI: 10.12688/f1000research.17296.1.
- [12] XU S Q, WANG Y, LU J Q, et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(11): 3397-3403.
- [13] WANG Y, LI Y P, PAULSON C, et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease[J]. Frontiers in Bioscience, 2014, 19: 379-407.
- [14] AMJADI-MOHEB F, AKHAVAN-NIAKI H. Wnt signaling pathway in osteoporosis: epigenetic regulation, interaction with other signaling pathways, and therapeutic promises[J]. J Cell Physiol, 2019: DOI: 10.1002/jcp.28207
- [15] LAM J, TAKESHITA S, BARKER J E, et al. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand[J]. J Clin Invest, 2000, 106(12): 1481-1488.
- [16] SALMINEN-MANKONEN H J, MORKO J, VUORIO E. Role of cathepsin K in normal joints and in the development of arthritis[J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(2): 315-323.
- [17] RUARO B, CASABELLA A, PAOLINO S, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS) [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(11): 3057-3062.
- [18] CAETANO-LOPES J, RODRIGUES A, LOPES A, et al. Rheumatoid arthritis bone fragility is associated with upregulation of IL17 and DKK1 gene expression[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2014, 47(1): 38-45.
- [19] SRIVASTAVA R K, DAR H Y, MISHRA P K. Immunoporosis: immunology of osteoporosis-role of T cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 657.
- [20] QU X H, MEI J T, YU Z F, et al. Lenalidomide regulates osteocytes fate and related osteoclastogenesis via IL-1 β /NF- κ B/RANKL signaling[J]. Biochemical And Biophysical Research Communications, 2018, 501(2): 547-555.
- [21] MCGREGOR N E, MURAT M, ELANGO J, et al. IL-6 exhibits both cis- and trans-signaling in osteocytes and osteoblasts, but only trans-signaling promotes bone formation and osteoclastogenesis[J]. the Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(19): 7850-7863.
- [22] JUNG Y K, KANG Y M, HAN S. Osteoclasts in the inflammatory

- arthritis: implications for pathologic osteolysis[J]. *Immune Netw*, 2019, 19(1): e2.
- [23] MANSOORI M N, SHUKLA P, KAKAJI M, et al. IL-18BP is decreased in osteoporotic women: prevents Inflammasome mediated IL-18 activation and reduces Th17 differentiation[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: DOI: 10.1038/srep33680.
- [24] SHUKLA P, MANSOORI M N, SINGH D. Efficacy of anti-IL-23 monotherapy versus combination therapy with anti-IL-17 in estrogen deficiency induced bone loss conditions[J]. *Bone*, 2018, 110: 84-95.
- [25] KHERA A, KANTA P, KALRA J, et al. Resveratrol restores the level of key inflammatory cytokines and RANKL/OPG ratio in the femur of rat osteoporosis model[J]. *J Women Aging*, 2018, 31(6): 540-552.
- [26] O'NEIL L J, KAPLAN M J. Neutrophils in rheumatoid arthritis: breaking immune tolerance and fueling disease[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2019, 25(3): 215-227.
- [27] SCHETT G, GRAVALLESE E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(11): 656-664.
- [28] TOLBOOM T C, PIETERMAN E, van der LAAN W H, et al. Invasive properties of fibroblast-like synoviocytes: correlation with growth characteristics and expression of MMP-1, MMP-3, and MMP-10[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(11): 975-980.
- [29] HAMAMURA K, LIN C C, YOKOTA H. Salubrinal reduces expression and activity of MMP13 in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(5): 764-772.
- [30] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376.
- [31] BYUN J H, JANG S, LEE S, et al. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis[J]. *Journal of Bone Metabolism*, 2017, 24(1): 37-49.
- [32] RACHNER T D, SUNDEEP K, HOFBAUER L C. Osteoporosis: now and the future[J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [33] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Endocrine Practice*. 2016, 22(9): 1-42.
- [34] UM M J, CHO E A, JUNG H. Combination therapy of raloxifene and alendronate for treatment of osteoporosis in elderly women[J]. *J Menopausal Med*, 2017, 23(1): 56-62.
- [35] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12): 6-32.
- [36] KENDLER D L, MARIN F, CAF Z, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 391: 230-240.
- [37] YUAN F, PENG W, YANG C H, et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2019, 66: 1-11.
- [38] SHIRLEY, MAT T. Abaloparatide: first global approval[J]. *Drugs*, 2017, 77(12): 1363-1368.
- [39] CHEW C K, CLARKE B L. Abaloparatide: recombinant human pthrp (1-34) anabolic therapy for osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2017, 97: 53-60.
- [40] COMPSTON J, COOPER A, COOPER C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12(1): 43.
- [41] GEORG S, CHRISTIAN S, JOCHEN Z, et al. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 58(10): 2936-2948.
- [42] ZERBINI C A F, CLARK P, MENDEZ-SANCHEZ L, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(2): 429-446.
- [43] TAKAKO S, YUKIO N, HIROYUKI K. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis[J]. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, 2018, 14: 453-459.
- [44] TADA M, INUI K, SUGIOKA Y, et al. Abatacept might increase bone mineral density at femoral neck for patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: AIRTIGHT study[J]. *Rheumatology International*, 2018, 38(5): 777-784.
- [45] FLEISCHMANN R, KREMER J, CUSH J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 495-507.
- [46] WEINBLATT M E. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1303-1312.
- [47] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*. 2011, 365(23): 2205-2219.
- [48] TANAKA K, YAMAGUCHI T, HARA M. Igaratimod for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015, 11(5): 565-573.
- [49] WU Y X, SUN Y, YE Y P, et al. Igaratimod prevents ovariectomy-induced bone loss and suppresses osteoclastogenesis via inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor- γ [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6): 8200-8208.
- [50] SONG J L, HONG L L, QI Z, et al. T-614 promotes osteoblastic cell differentiation by increasing *Dlx5* expression and regulating the activation of p38 and NF- κ B[J]. *Biomed Research International*, 2018, 2018: 1-8.
- [51] 李学荣, 陈永平, 张榜硕, 等. 艾拉莫德联合依那西普对难治性类风湿关节炎患者 CD4⁺、CD8⁺T 细胞及免疫球蛋白的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2018(2): 141-145.

(李科 编辑)

本文引用格式: 于晶晶, 李慧敏, 马瑞瑞, 等. 类风湿关节炎合并骨质疏松的发病机制和治疗进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(24): 51-56.