

系统性红斑狼疮相关性骨质疏松的影响因素及防治

付俊¹, 黄传兵², 闫学朋¹, 毛古燧¹

(1. 安徽中医药大学研究生部, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院风湿科)

【摘要】 近年来, 随着对于系统性红斑狼疮诊治的不断发展, 骨质疏松作为其重要并发症之一, 其相关的骨代谢指标被广泛关注及研究。系统性红斑狼疮合并骨质疏松的原因包括疾病本身的影响, 治疗药物如糖皮质激素、免疫抑制剂等, 除此之外, 与疾病的活动性炎症、体内激素水平、月经周期等因素也一定关联, 从而导致骨代谢异常, 最终出现骨质疏松。因此系统性红斑狼疮患者在控制疾病活动的同时, 保证骨代谢的正常, 关节功能的正常, 提高患者的生活质量也尤为重要。

【关键词】 红斑狼疮; 系统性; 骨质疏松; 危险因素

中图分类号: R593.241

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.031

The influencing factors and prevention of osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus Fu Jun*, Huang Chuanbing, Yan Xuepeng, Mao Gusui (* Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

【Abstract】 In recent years, with the development of diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE), osteoporosis as one of the important complications, its related to bone metabolism index was wide attention and research. SLE with osteoporosis including the cause of itself, the influence of drugs such as corticosteroids, immunosuppressant, etc. In addition to this, the activity of the disease is inflammation, hormone levels, menstrual cycle and other factors must also link, leading to bone metabolic abnormalities, eventually appear osteoporosis. In addition to the control of disease activity, it is also important to ensure the normal bone metabolism, the normal function of the joint, and improve the quality of life of patients with SLE.

【Key words】 Lupus erythematosus, systemic; Osteoporosis; Risk factors

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及全身多系统多脏器、病程迁延反复的慢性自身免疫性疾病, 导致骨代谢异常及骨质疏松的发生。骨质疏松是以骨量减少, 骨微结构破坏为特征, 骨强度下降及骨脆性增加, 易发生骨折的一种综合征。在 SLE 患者中因成骨细胞的成骨作用和破骨细胞的破骨作用的动态平衡被打破, 破骨作用大于成骨作用, 最终导致骨破坏的形成。引起 SLE 骨代谢异常的原因复杂, 本文结合临床和近年来研究进展, 针对 SLE 患者骨代谢指标的关系、骨代谢异常的原因及防治作以简要阐述。

1 骨代谢标志物在 SLE 中的意义

正常的骨代谢是骨形成与骨吸收周而复始反复循环的过程, 在这一过程中破骨细胞骨吸收的功能起着关键性的作用, 其“形成”和“活化”是发挥生理作用的两个重要方面, 与局部或全身性骨质疏松密切相关^[1]。骨代谢标志物大致可分为: 一般生化标

志物、骨转换标志物以及骨代谢调控激素^[2]。

1.1 一般生化指标 在临床上通常通过对血清钙、血清磷的检测来了解骨代谢情况。叶学斌^[3]对合并激素性骨质疏松(GIOP)的 SLE 患者研究发现可通过降低血钙(Ca)浓度, 使血清钙离子沉积到骨骼中, 从而改善骨质疏松症状。但这些指标易受饮食、血清总蛋白等各种因素的影响, 有研究发现血 Ca、磷(P)水平与患者的骨密度水平无显著相关性^[4], 其水平不能显示体内骨代谢的真实水平。

1.2 骨转化标志物

1.2.1 骨形成的指标 骨形成标志物主要包括骨钙素(OC)、骨碱性磷酸酶(ALP)、I 型原胶原分子 N 端前肽(PINP)和 C 端前肽(PICP)等。骨组织中 I 型胶原蛋白含量最为丰富, 其细胞外裂解的 N 端前肽释放入血, 其中 PINP 和 PICP 在骨形成时产生, 是骨形成的特异性敏感性指标。PINP 是目前认为较敏感的骨形成标志物之一, 受饮食、环境等外在因素干扰性小。临床研究证实^[5], 其敏感性明显优于骨密度、血清钙、血磷及碱性磷酸酶等一般性指标, 因

基金项目: 安徽省卫生计生委中医药科研课题(2012zy28)

作者简介: 付俊, 硕士在读, Email: fj772670407@qq.com

此国际骨质疏松研讨会将其作为特异且敏感的骨形成指标^[6],其对早期诊断骨质疏松起到关键作用。唐颂军等^[7]对 110 例骨质疏松患者研究发现 PINP 水平较正常组明显增高与骨密度呈负相关。

1.2.2 骨吸收的指标 骨吸收标志物主要包括 I 型胶原交联 C-末端肽 (CTX)、I 型胶原交联 N-末端肽、尿吡啶啉 (PYD)、尿脱氧吡啶啉 (DPD) 等,其中 CTX 是目前评价骨吸收的最佳检测手段之一^[8],也是国际公认的骨吸收指标。张萌萌等^[9]发现 CTX 与各年龄段女性骨密度均呈负相关,表明 CTX 可以作为监测骨代谢水平的指标之一。在对 SLE 患者予以糖皮质激素治疗前后进行对比发现 CTX 水平在治疗前期明显增高,能过灵敏的反映 SLE 患者骨代谢情况,因此对于预测骨质疏松或骨量减少具有重要意义^[10]。

1.3 骨代谢调控激素 维生素 D 对于体内钙、磷的稳态起着非常重要的作用,而 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是维生素 D_3 的活性代谢产物,可以和体内维生素 D 受体结合,从而维持体内钙、磷的平衡。有关学者^[11-12]通过对 SLE 患者进行统计分析发现血清维生素 D 水平,较正常人显著降低。在对 SLE 患者血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平的研究发现起水平与骨密度呈正相关^[13]。

2 SLE 患者骨代谢失衡的因素

在对 SLE 患者骨代谢失衡的因素的研究发现,出现骨代谢异常主要是由于体内磷脂抗体及凝血机制发生异常,自身抗体和免疫复合物导致的血管炎,部分患者长期服用糖皮质激素等治疗药物,加之活动量减少等诸多因素共同导致的^[14-15]。

2.1 疾病本身因素 SLE 是一种可累及全身多系统、多脏器的自身免疫性疾病,除常见的皮损、发热、关节炎、口腔溃疡等临床表现外,部分患者亦可见骨代谢异常。部分学者研究发现 SLE 患者体内骨形成蛋白的水平下降,活化的 NF- κB 通过下调 Smad 信号系统,抑制 BMP-2 诱导作用,抑制成骨细胞的分化,最终导致骨质的流失^[16-17]。骆宇验等^[18]观察不同疾病活动度的 SLE 患者骨密度水平,发现疾病本身炎症活动与骨质疏松密切相关。胡怀霞等^[19]通过对女性 SLE 患者骨密度的研究发现,患者除腰椎外的各处骨密度水平与疾病活动度呈负相关。

2.2 疾病治疗中药物影响 SLE 临床表现多样,病程迁延不愈,病因尚未明确,随着对于疾病不断认识,其治疗手段亦在不断发展。目前 SLE 的治疗方

法主要包括:传统药物治疗,如非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂等;新型生物靶向药物,如阿巴西普、贝利单抗等;其他辅助治疗,如静脉用免疫球蛋白、血液净化、干细胞移植等,其中糖皮质激素及免疫抑制剂的应用最为广泛。

2.2.1 糖皮质激素 糖皮质激素是治疗 SLE 的首选药物,长期应用可导致骨代谢异常,诱发骨质疏松 (GIOP),这是糖皮质激素治疗 SLE 最常见的副作用之一。目前 SLE 患者经正规治疗后,多数患者可实现长期缓解,但缓解期仍需要使用小剂量糖皮质激素维持治疗^[20]。刘蕊等^[21]在对自身免疫疾病患者予以糖皮质激素治疗的研究过程中发现,糖皮质激素组的 PINP、骨钙素、CTX 明显低于未予糖皮质激素的治疗组。在对 SLE 患者给予不同剂量糖皮质激素治疗时^[22],发现中剂量组 (泼尼松 14 g) 的治疗效果与高剂量组相近,但骨损伤率低于高剂量组。有报道认为糖皮质激素用量每日 $\geq 5 \text{ mg}$ 便可导致显著的骨丢失,从而增加骨质疏松的风险^[23]。许多研究也发现长期服用糖皮质激素的 SLE 患者骨质疏松和骨量减少的发生率明显增高^[24]。

2.2.2 免疫抑制剂 在 SLE 治疗过程中应用免疫抑制剂有利于更好的控制 SLE 活动,减少 SLE 的爆发和激素用量^[25]。环磷酰胺在 SLE 的联合治疗中应用广泛,其导致骨代谢异常可能与细胞 DNA 的变性,蛋白质合成代谢及骨细胞形成减少,部分骨基质合成异常,同时也与其对性腺的抑制作用有一定关系^[26]。环孢素也是在 SLE 治疗中常用的免疫抑制剂之一,在对小鼠的研究过程中发现可诱导破骨细胞数量增加,可能是通过上调破骨细胞系统,从而导致骨质疏松的发生^[27]。雷公藤多苷片对于本病亦有一定的疗效,但其副作用较大,尤其对性腺的抑制,进而导致骨代谢的异常。羟氯喹、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂对于骨代谢也有一定的影响,目前仍在研究中。

2.3 其他因素的影响 大量研究证明^[28-29],雌激素对骨形成具有一定的促进作用,因此当雌激素缺乏时,就会出现骨形成障碍,而大量的临床实验也证实了,当绝经后女性雌激素水平下降时,可导致骨形成和骨吸收的失衡,从而造成骨质疏松。根据 2010 年我国第 6 次人口普查的结果,预测我国原发性骨质疏松人数约占总人口的 8.02%,其中 60 岁以上的患有绝经后骨质疏松的女性约有 7191 万人^[30]。国内外大量关于性别因素对 SLE 合并骨质疏松的

影响的研究中均提示女性明显高于男性,这与 SLE 患者性激素水平下降有关。在绝经后最初几年,由于雌激素降低引起骨转换率升高可导致血清中 PINP、OC、ICTP 水平增加^[31]。过度饮酒和吸烟、维生素 D 及钙的摄入不足、骨质疏松家族史、长期避光等因素也同样会导致钙质的流失,最终导致骨质疏松的形成。

3 SLE 相关骨质疏松的防治

临床上除了对原发病的治疗外,对于骨质疏松的预防和治疗也同样重要。临床上无论是在疾病活动期或维持期的治疗,激素的应用对骨质疏松的影响一直存在,糖皮质激素用量越大,疗程越长,其骨质疏松发生率越高,因而目前对于 SLE 骨质疏松的相关研究大多是针对长期应用糖皮质激素,因此许多指南所关注的是糖皮质激素所诱导的骨质疏松。

SLE 患者应重视生活方式的调整,赵晔^[32]经多元 Logistic 回归分析后发现,SLE 患者合并骨代谢异常的危险因素与口腔溃疡、雷诺现象、血管炎、总胆固醇、三酰甘油等自身状况有关,因此在疾病过程中需采取相应的治疗措施加以干预。对于糖皮质激素诱导的骨质疏松患者应戒烟戒酒,同时为了预防骨丢失,可进行适当的负重锻炼。维生素 D 和钙剂目前被广泛应用于 GIOP 的治疗中,其可以使变细的骨小梁增粗,修复穿孔,但并不能使断裂的骨小梁再连接,也不能完全修复已破坏的骨组织,因此在治疗过程中需注意早期预防骨质疏松的发生。刘颖等^[33]发现予活性维生素 D₃ 联合钙剂在小剂量糖皮质激素治疗方案中能够保持骨量稳定。但是部分研究发现单纯的补充钙剂不能完全防止 SLE 患者治疗过程中的丢失,可配合阿仑膦酸钠等药物抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收,增加骨量^[34]。杜迅等^[35]研究发现⁹⁹Tc-MDP 通过减低 SLE 患者的 CTX 水平,从而对 SLE 继发骨量减少及骨质疏松起到治疗作用。

SLE 归属于中医“阴阳毒”“痹症”“日晒疮”“温毒发斑”“蝴蝶斑”等的范畴。长期或大剂量的糖皮质激素治疗,往往出现口干咽燥、失眠烦热等肝肾阴虚症状,阴不潜阳而化火,热毒内扰,致使精血亏虚,筋骨失于濡养,发生骨代谢异常,最终导致骨质疏松的发生^[36-37]。祖国医学认为,肾主骨生髓,许多医家将从肾论治作为治疗骨质疏松症的治疗基本原则。本病的病源在肾,病症在骨,治疗上中医通过滋补肝肾之法进行治疗,发现其可以改善长期服

用糖皮质激素导致的上述症状^[38],同时也可以显著改善 SLE 患者的骨质疏松症状^[39]。

总之,SLE 相关性骨质疏松一直存在于整个疾病过程中,而 SLE 患者也是骨质疏松发生的高危人群。尤其在应用糖皮质激素及多种免疫抑制剂的治疗过程中,及应用某些可能导致骨质疏松发生或加重的药物时,更应关注骨质疏松问题。因此在疾病治疗过程中需重视补充钙和维生素 D,权衡利弊,调整治疗药物的种类及剂量。同时,要提高对 SLE 患者早期预防骨质疏松的认识,使 SLE 患者在疾病控制的同时,保证骨代谢的正常,关节功能的正常,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] 韩金祥. 骨分子生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 55-91.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 283-293.
- [3] 叶学斌. 补肾强骨法治疗系统性红斑狼疮患者激素性骨质疏松症临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(3): 369-372.
- [4] 杜迅, 任天丽. 骨密度及相关生化指标在系统性红斑狼疮继发骨量减少及骨质疏松中的临床应用[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 30-33.
- [5] 苏燕, 范光磊, 赵骏, 等. 骨代谢生化指标在评价绝经后女性骨质疏松治疗中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(4): 422-426.
- [6] VASIKARAN S, COOPER C. International osteoporosis foundation and international federation of clinical chemistry and laboratory medicine position on bone marker standards in osteoporosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1271-1272.
- [7] 唐颂军, 宋力轶, 朱文峰, 等. 骨转换标志物 PINP 和 β -CTX 的测定在预测骨质疏松性骨折中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 17-19.
- [8] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 骨代谢标志物在骨质疏松中的应用指南(2012 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 645-649.
- [9] 张萌萌, 张艳会, 毛未贤, 等. 1084 例女性 TRACP、CTX-1、BALP、BGP、钙磷代谢指标与 BMD 相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(9): 902-906.
- [10] 陈红, 徐霖, 吴立兵, 等. 糖皮质激素治疗 SLE 对骨代谢标志物的影响分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 1004-1007.
- [11] 石慧, 任天丽, 黄红宇, 等. 系统性红斑狼疮患者血清维生素 D 水平及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(2):

- 104-105.
- [12] 卢勤燕,蔡小燕,林小军,等. 系统性红斑狼疮患者外周血维生素 D 水平及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2015,31(7):1123-1125.
 - [13] 石慧,任天丽,林华,等. 系统性红斑狼疮女性患者血清 25(OH)D₃ 水平测定及其与骨密度关系的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2012,18(4):313-316.
 - [14] 刘兆云,赵铨. 系统性红斑狼疮并发股骨头缺血性坏死研究进展[J]. 广东医学,2010,31(20):2732-2734.
 - [15] 沈敏宁,苏定雷,王小琴. 系统性红斑狼疮合并股骨头缺血性坏死临床观察(附 10 例临床分析)[J]. 医学综述,2013,181(2):308-309.
 - [16] TANG Y1, XIE H, CHEN J, et al. Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling[J]. Stem Cells Dev, 2013,22(4):668-678.
 - [17] MARUOTTI N, CORRADO A, CANTATORE FP. Osteoporosis and rheumatic diseases[J]. Reumatismo, 2014, 66(2):125-35.
 - [18] 骆宇验,吴杰,黄龙,等. 系统性红斑狼疮炎症状态与骨质疏松的相关性研究[J]. 现代医药卫生,2014,30(18):2730-2732.
 - [19] 胡怀霞,庄万传. 女性系统性红斑狼疮初治患者骨密度变化及其与疾病活动性的相关性[J]. 山东医药, 2015,55(1):31-32.
 - [20] 刘爱华,张颖,王钱,等. 老年系统性红斑狼疮[J]. 中国临床保健杂志,2005,8(3):276-279.
 - [21] 刘蕊,刘湘源. 骨标志物检测在预测糖皮质激素诱发自身免疫疾病骨质疏松中的意义[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,20(7):728-731.
 - [22] 吴南辉,许亦多,赵玲,等. 糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的剂量探讨[J]. 医学综述杂志,2014,20(7):1288-1290.
 - [23] 莫汉有,王丽芳,杨敏,等. 系统性红斑狼疮维持期激素剂量与骨代谢的相关性[J]. 山东医药,2010,50(52):15-16.
 - [24] 樊雪梅. 长期服用糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮对患者骨量的影响[J]. 中国医药指南,2013,11(28):167-168.
 - [25] 陈竹,厉小梅,汪国生,等. 晚发系统性红斑狼疮 35 例临床及免疫学特点分析[J]. 中国临床保健杂志, 2009,12(4):365-367.
 - [26] 李姝玉,胡大伟. 系统性红斑狼疮患者骨质疏松的相关因素[J]. 中国骨质疏松杂志,2007,13(6):447-450.
 - [27] 吴学宾,陈建新,周越,等. 免疫抑制剂环孢素 A 对小鼠骨代谢的生物学效应[J]. 首都医科大学学报, 2008,29(2):133-136.
 - [28] 李洪亮,司家文,沈国芳. 骨代谢过程中雌激素的影响与作用[J]. 中国组织工程研究,2015,19(7):1077-1081.
 - [29] 易伟莲,廖德权,林柏云,等. 绝经后骨质疏松症患者性激素、细胞因子及骨代谢指标的变化及关系[J]. 检验医学,2012,27(4):296-298.
 - [30] 张智海,刘忠厚,石少辉. 等. 中国大陆地区以-2.5SD 为诊断的骨质疏松发病率文献回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(1):1-7.
 - [31] 邓永梅,张金山,林炎彬. 绝经早期妇女血清 PINP、IC-TP 和 OC 水平与骨密度的关系[J]. 放射免疫学杂志, 2013,25(6):604-606.
 - [32] 赵晔. 影响狼疮性肾炎患者并发股骨头坏死危险因素的多元 Logistic 回归分析[J]. 临床和试验医学杂志, 2015,14(17):1456-1457.
 - [33] 刘颖,张晓,崔阳,等. 阿仑膦酸钠与活性维生素 D₃ 对比防治绝经前 SLE 患者 GIOP[J]. 中国骨与关节杂志,2012,1(4):376-380.
 - [34] 林红晓,王东岩. 阿仑膦酸钠对系统性红斑狼疮患者激素维持期的骨保护作用[J]. 杏林医学,2016,37(2):321-323.
 - [35] 杜迅,任天丽,陆亚华. 锝[^{99m}Tc]亚甲基二膦酸盐治疗系统性红斑狼疮继发骨量减少及骨质疏松的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(6):786-789.
 - [36] 陈晓云,顾军花. 陈湘君教授治疗骨质疏松症经验[J]. 山东中医杂志,2015,34(4):396-297.
 - [37] 朱福兵,刘健,方利,等. 刘健教授治疗系统性红斑狼疮经验[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(1):86-88.
 - [38] 陈晓云,顾军花,戴清漪,等. 滋肾青芪颗粒对系统性红斑狼疮糖皮质激素导致骨代谢异常的调节作用[J]. 世界中医药,2016,11(4):650-652.
 - [39] 叶学斌. 补肾强骨法治疗系统性红斑狼疮患者激素性骨质疏松的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2014,31(3):369-372.

(收稿日期:2016-12-05)