

传统改善病情的抗风湿药对骨代谢的影响

黄正平 丰帆 李天旺

【摘要】 传统改善病情的抗风湿药(cDMARD)是治疗风湿性疾病的常用药物。研究表明,不同的cDMARD对骨代谢的影响也不同,如来氟米特和羟氯喹可抑制破骨、减少骨丢失,而环磷酰胺促进破骨、加重骨丢失,低剂量甲氨蝶呤一般不会对类风湿关节炎患者骨密度造成影响。骨代谢异常是风湿性疾病患者的常见表现,临床医师应了解cDMARD对骨代谢的影响。为此,该文就cDMARD对风湿性疾病患者骨代谢的潜在作用和相关机制进行综述,旨在为临床实践和科学研究提供参考。

【关键词】 传统改善病情的抗风湿药;骨代谢;骨质疏松;强直性脊柱炎;类风湿关节炎

Effect of cDMARD on bone metabolism Huang Zhengping, Feng Fan, Li Tianwang. Department of Rheumatology and Immunology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

Corresponding author, Li Tianwang, E-mail: litian-wang@163.com

【Abstract】 Conventional disease-modifying anti-rheumatic drug (cDMARD) are widely used in the treatment of rheumatic diseases. Previous studies have demonstrated that different cDMARD exert varying effects upon bone metabolism. For instance, leflunomide and hydroxychloroquine can inhibit bone injury and decrease bone loss. Cyclophosphamide can accelerate bone injury and aggravate bone loss. Low dose of methotrexate exerts no effect upon the bone density of patients diagnosed with rheumatoid arthritis. Abnormal bone metabolism is one of the common symptoms of rheumatic diseases. Clinicians should be aware of the effect of cDMARD on bone metabolism. Hence, the potential role and underlying mechanism of cDMARD on the bone metabolism of patients with rheumatic diseases were summarized in this article, aiming to provide reference for relevant scientific research and clinical practice.

【Key words】 Conventional disease-modifying anti-rheumatic drug; Bone metabolism; Osteoporosis; Ankylosing spondylitis; Rheumatoid arthritis

骨代谢异常是风湿性疾病的主要特征,常见风湿性疾病如强直性脊柱炎(AS)、类风湿关节炎(RA)、SLE和系统性硬化(SSc)等,由于骨及关节受累和药物等因素,其骨质疏松、骨折发生率高,造成严重危害^[1-2]。传统改善病情的抗风湿药(cDMARD)广泛用于治疗风湿性疾病,具有改善病情和延缓病情进展的作用。有关cDMARD对骨代谢的影响未见综述报道。目前临床常用的cDMARD有羟氯喹、来氟米特、甲氨蝶呤、雷公藤多苷、柳氮磺吡啶(SSZ)、吗替麦考酚酯(MMF)、环孢素和硫唑嘌呤。本文就上述药物对骨代谢的影响做一综述,探讨其对骨代谢的潜在作用和相关机制,旨在为临床实践和科学研究提供参考。

一、羟氯喹

羟氯喹主要抑制巨噬细胞抗原递呈功能和IL-1分泌,减少淋巴细胞活化。研究发现,羟氯喹可增加髌关节和脊柱的骨密度。Lakshminarayanan(2001年)对92例SLE患者的随访研究发现,服用羟氯喹的髌关节和脊柱骨密度为 $(0.89 \pm 0.15) \text{ g/cm}^2$,高于未服用羟氯喹患者的 $(0.77 \pm 0.16) \text{ g/cm}^2$,且服用羟氯喹的疗程越久,脊柱骨密度越高。在干燥综合征患者的研究中证实,服用羟氯喹的患者腰椎和股骨颈骨密度高于对照组^[3]。Both等^[4]研究发现,羟氯喹可以引起破骨细胞溶酶体膜透化作用,从而抑制骨吸收,而对破骨细胞凋亡无影响。羟氯喹并不引起成骨细胞凋亡,但可以减少人间充质干

细胞向成骨细胞分化^[5]。因此,羟氯喹增加骨密度的作用可能通过抑制骨吸收、骨破坏而非促进骨生成实现的。

二、来氟米特

来氟米特的活化代谢产物二氢乳酸脱氢酶抑制嘧啶核苷酸的合成,使活化的淋巴细胞合成生长受阻。来氟米特可抑制 RA 患者滑膜细胞前列腺素 E2(PGE2)、IL-6 和基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的生成,阻断其介导的细胞外基质降解、吸收和矿物相吸收,同时抑制破骨细胞介导的骨吸收,从而延缓 RA 患者疾病进展。Kobayashi 等(2004 年)报道,来氟米特活性代谢产物 A771726 可抑制破骨细胞分化与成熟,抑制破骨细胞介导的骨吸收。Urushibara 等(2004 年)研究显示,来氟米特可以阻止激活活化 T 细胞的核因子 κ B(NFATc1)的活化,从而抑制核因子- κ B 受体活化因子配基(RANKL)介导的破骨细胞分化,减轻骨破坏。Pfeil 等^[6]报道,40 例 RA 患者经过 2 年半的来氟米特治疗后,手掌骨密度从 $(0.480 \pm 0.095) \text{ g/cm}^2$ 增至 $(0.482 \pm 0.098) \text{ g/cm}^2$,虽然差异无统计学意义,也提示来氟米特有潜在预防骨丢失的作用。

三、环磷酰胺

环磷酰胺主要破坏 DNA 的结构和功能,对淋巴细胞的功能产生抑制作用。近年环磷酰胺导致的骨质疏松引起广泛关注。Davies 等在 2003 年进行的体外细胞实验表明,环磷酰胺会引起成骨细胞数量减少。动物实验也证实,环磷酰胺主要是通过抑制骨的形成作用而诱发大鼠骨质疏松,且与环磷酰胺剂量呈正相关^[7]。Michaud 等(2006 年)研究发现,使用环磷酰胺治疗的肿瘤患者出现骨丢失,骨密度下降,最终导致骨质疏松。SLE 患者容易出现骨质疏松,原因较为复杂。有研究显示,环磷酰胺的使用是导致 SLE 患者发生骨质疏松的原因之一^[8]。环磷酰胺致骨质疏松可能与以下几方面有关:①环磷酰胺可明显减少骨髓有核细胞数量,破坏骨髓微环境,通过破坏骨与免疫的平衡,抑制骨形成;②环磷酰胺可致自由基大量产生,进而引起骨髓损伤,表现为骨基质框架结构的破坏,骨中矿物质沉积减少,骨的矿化作用减弱;③环磷酰胺可破坏成骨细胞 DNA,抑制核酸合成,抑制成骨细胞功能,影响成骨;④环磷酰胺可诱导自由基脂质过氧化,引起性腺损伤,导致雌激素水平下降,而雌激素具有促进成骨细胞活性和调节钙磷代谢的作用,雌激素减少可使骨代谢发生明显变化,骨转化

增加、吸收大于生成,导致代谢的负平衡,进而造成骨丢失;⑤环磷酰胺具有多脏器毒性,对于生长活跃的组织如胃肠道黏膜作用更强,这些细胞的损伤将直接影响钙的吸收利用,而皮肤、肾脏功能低下将影响 1,25-二羟基维生素 D₃ 合成,钙和 1,25-二羟基维生素 D₃ 的缺乏将影响骨形成和骨矿化^[9-10]。

四、甲氨蝶呤

甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸还原酶抑制嘌呤、嘧啶核苷酸的合成,使活化的淋巴细胞合成和生长受阻。研究表明,化学治疗剂量的甲氨蝶呤可以造成肿瘤患者的骨丢失^[11-12]。May 等(1994 年)对大鼠的研究发现,低剂量甲氨蝶呤可抑制成骨细胞活性,促进破骨细胞募集,使骨吸收增加,导致骨质疏松。然而,临床研究发现,长期服用低剂量的甲氨蝶呤对 RA 患者的骨密度没有明显负面影响^[13]。Torikai 等(2006 年)研究发现,口服甲氨蝶呤(4~10 mg)可以减少 RA 患者尿 I 型胶原 N 末端肽(NTX)和脱氧吡啶诺林(DPD)的排泄率,提示甲氨蝶呤可能抑制骨吸收。也有研究对 RA 患者使用常规剂量的甲氨蝶呤(每周 15~25 mg)治疗 6 个月,对甲氨蝶呤反应良好的 RA 患者其血清 Wnt/ β -catenin 信号通路拮抗蛋白 Dickkopf 相关蛋白 1(Dkk-1)水平下降,骨保护素/RANKL 比率增加,提示骨吸收被抑制,对骨代谢起正性调节作用^[14]。目前关于甲氨蝶呤对骨代谢的研究结论不一。但普遍认为甲氨蝶呤对骨代谢的作用可能与剂量有关,化学治疗剂量甲氨蝶呤可抑制骨形成、降低骨密度,而治疗风湿性疾病所使用的低剂量甲氨蝶呤可能对骨密度无影响。

五、雷公藤多苷

雷公藤多苷可以抑制细胞免疫和体液免疫,其主要有效的二萜类成分之一是雷公藤甲素。莫淡雅等^[15]通过建立胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠模型发现,雷公藤甲素能减轻 CIA 小鼠关节炎性细胞浸润,改善软骨和骨破坏,增加膝关节和腰椎骨密度,提示雷公藤甲素对小鼠的关节炎症和骨破坏可能具有一定的抑制作用。也有研究发现雷公藤多苷另一有效的三萜类成分雷公藤红素能减少 CIA 大鼠关节滑膜 IL-1 及关节 TNF- α 的表达,从而抑制关节肿胀和骨破坏的进展^[16]。另有研究显示,雷公藤红素能下调 CIA 大鼠趋化因子(调解活化正常 T 细胞表达和分泌的趋化因子、单核细胞趋化蛋白-1、单核细胞趋化蛋白-1 α 和趋化因子 CXCL1)及

细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,减轻 CIA 小鼠的关节侵蚀程度,并能够通过抑制炎症和 RANKL 的表达减少破骨细胞的形成^[17]。彭柳莹等^[18]发现雷公藤红素可通过抑制趋化因子 CXCL2 及其受体的表达,抑制炎症细胞对滑膜的浸润、减轻滑膜炎、抑制破骨细胞的形成。Xu 等^[19]的研究表明,雷公藤红素可以增强调节性 T 细胞的抑制效应,促进 IL-10 和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的分泌,抑制破骨细胞的分化和骨吸收。上述研究提示,雷公藤多苷可能有利于抑制骨的破坏和吸收,减少骨丢失。

六、SSZ、MMF、环孢素和硫唑嘌呤

Jin 等^[20]在对小鼠卵巢去势致骨质疏松症模型的研究中发现,SSZ 能够抑制溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 基因表达,从而增加骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,促进骨形成蛋白的形成,减少骨质丢失。另外,SSZ 还能通过减少 NF- κ B 配体的表达和增加骨保护素的表达,从而抑制破骨细胞生成,保护关节骨质。Tengstrand 等(2002 年)的研究也表明,大部分男性 RA 患者均有骨密度降低的情况,但在使用 SSZ 治疗 RA 的男性患者中,在股骨转子处的骨密度明显高于使用其他慢作用风湿药的患者,提示 SSZ 可能对提高骨密度有利。但 Gout 等(2001 年)的研究显示,SSZ 有抑制胱氨酸/谷氨酸转运体的作用。Spencer 等(2007 年)认为,谷氨酸信号传导系统在骨的形成过程中发挥重要作用,SSZ 抑制谷氨酸信号传导系统的胱氨酸/谷氨酸转运体,可能抑制骨的生成及促进骨的重吸收。在 Rexhepi 等^[13]的回顾性研究中,使用低剂量甲氨蝶呤与 SSZ 的 RA 患者骨密度均降低,但无法排除 RA 本身致患者骨密度降低的影响。

Dissanayake 等(1998 年)研究发现,MMF 虽可降低大鼠体内骨钙素水平,但未对骨量造成影响。Stracke 等(2006 年)研究发现,MMF 抑制人成骨细胞 hOB 的增殖,呈剂量依赖性;MMF 100 μ g/L 能抑制骨肉瘤细胞系 TE85 的增长。因此,MMF 可能通过抑制成骨细胞生长而导致自身免疫性疾病中的骨丢失。目前 MMF 对骨代谢影响的报道较少,需进一步研究明确。

Yang 等(1998 年)用环孢素处理小鼠 28 d,血清骨钙蛋白和 1,25-二羟基维生素 D₃ 升高,提示环孢素治疗可能会导致高代谢性骨疾病和骨量丢失。Goodman 等(2001 年)发现,高剂量(7.5 mg/kg)环孢素可导致小鼠骨钙蛋白明显升高,骨量减少;

而低剂量(1.5 mg/kg)环孢素组骨钙蛋白低于高剂量组,提示使用高剂量的环孢素会导致骨量丢失,低剂量的环孢素对骨有保护作用。Yeo(2007 年)培养成骨细胞发现,低浓度(<1 μ mol/L)环孢素通过增加 Fra-2 基因和蛋白水平的表达以及激活子蛋白-1 的 DNA 结合活性,促进骨形成、增加成骨细胞分化和骨量,而高浓度环孢素(\geq 1 μ mol/L)通过激活 NFATc1 的过度表达抑制成骨细胞的分化。

Bryer 等(1995 年)发现,硫唑嘌呤可抑制大鼠成骨细胞的活性,但对骨量无明显影响。Zukiene 等(2003 年)发现,硫唑嘌呤可使大鼠胚胎四肢骨生成延迟和受损,且剂量越高,骨生成受抑制的程度越重。硫唑嘌呤对炎症性肠病(IBD)患者骨代谢的影响研究结果不一。Frei 等(2006 年)报道,硫唑嘌呤与 IBD 患者骨密度水平较低相关,Kaya 等^[21]却认为硫唑嘌呤可以增加 IBD 患者骨密度。

虽然有一些研究探讨了 MMF、环孢素和硫唑嘌呤对骨代谢的影响,但研究相对有限,结果也不尽一致,且在缺乏风湿性疾病患者中的临床研究。因此,有关上述药物对骨代谢的影响,还需要更多的研究探讨。

七、总结

风湿性疾病是一组累及骨、关节及其周围组织的疾病,可以影响患者骨代谢,引起骨破坏、骨质疏松,造成患者骨折风险增加。临床医师需要重视疾病对患者骨代谢造成的不良影响,同时,也需要关注药物对患者骨代谢可能带来的影响。研究表明,不同的 cDMARD 对骨代谢的影响不同,如来氟米特和羟氯喹抑制破骨、减少骨丢失,对骨质疏松有防治作用;环磷酰胺促进破骨、加重骨丢失,可能是骨质疏松的加重因素;低剂量甲氨蝶呤一般不会对 RA 患者骨密度造成影响;MMF、环孢素和硫唑嘌呤对骨代谢的影响研究相对有限,需要更多的研究探讨。正确认识 cDMARD 对骨代谢的影响,将有助临床实践和科学研究的开展。

参 考 文 献

- [1] Gao LX, Jin HT, Xue XM, Wang J, Liu DG. Osteoporosis in rheumatic diseases. *World J Rheumatol*, 2015, 5 (1): 23-35.
- [2] 欧阳霞,戴冽,朱浪静. 骨代谢标志物的检测在类风湿关节炎中的临床意义. *新医学*, 2012, 43 (2): 71-74.
- [3] Both T, Zillikens MC, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JA, Dalm VA, van Duijn CM, Versnel MA, Maria NI, van Hagen PM, van Daele PL. Bone mineral density in sjögren syndrome patients

- with and without distal renal tubular acidosis. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98 (6): 573-579.
- [4] Both T, Zillikens MC, Schreuders-Koedam M, Vis M, Lam WK, Weel AEAM, van Leeuwen JPTM, van Hagen PM, van der Eerden BCJ, van Daele PLA. Hydroxychloroquine affects bone resorption both in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (2): 1424-1433.
- [5] Both T, van de Peppel HJ, Zillikens MC, Koedam M, van Leeuwen JPTM, van Hagen PM, van Daele PLA, van der Eerden BCJ. Hydroxychloroquine decreases human MSC-derived osteoblast differentiation and mineralization in vitro. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (2): 873-882.
- [6] Pfeil A, Lippold J, Eidner T, Lehmann G, Oelzner P, Renz DM, Hansch A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA, Böttcher J. Effects of leflunomide and methotrexate in rheumatoid arthritis detected by digital X-ray radiogrammetry and computer-aided joint space analysis. *Rheumatol Int*, 2009, 29 (3): 287-295.
- [7] Ponnappakkam T, Katikaneni R, Nichols T, Tobin G, Sakon J, Matsushita O, Gensure RC. Prevention of chemotherapy-induced osteoporosis by cyclophosphamide with a long-acting form of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34 (11): e392-e397.
- [8] González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G Jr, Roseman J, Reveille JD, Vilá LM, Alarcón GS; LUMINA Study Group. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*, 2009, 18 (2): 184-186.
- [9] Shang DP, Lian HY, Fu DP, Wu J, Hou SS, Lu JM. Relationship between estrogen receptor 1 gene polymorphisms and postmenopausal osteoporosis of the spine in Chinese women. *Genet Mol Res*, 2016, 15 (2): gmr15028106.
- [10] Ribeiro RA, Lima CA, Mauricio J, Marcos M, Brito G. Chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis: pathogenesis, pharmacological approaches and new insights. *J Exp Integr Med*, 2012, 2 (2): 95-112.
- [11] Ahn JH, Cho WH, Lee JA, Kim DH, Seo JH, Lim JS. Bone mineral density change during adjuvant chemotherapy in pediatric osteosarcoma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20 (3): 150-154.
- [12] Corrado A, Neve A, Marucci A, Gaudio A, Cantatore FP. Combined effects of infliximab and methotrexate on rheumatoid arthritis osteoblastic cell metabolism. *Clin Exp Med*, 2015, 15 (3): 277-283.
- [13] Rexhepi S, Rexhepi M, Sahatçiu-Meka V, Mahmutaj V, Boshnjaku S. The impact of low-dose disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) on bone mineral density of premenopausal women in early rheumatoid arthritis. *Med Arch*, 2016, 70 (2): 101-103.
- [14] Swierkot J, Gruszecka K, Matuszewska A, Wiland P. Assessment of the effect of methotrexate therapy on bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015, 63 (5): 397-404.
- [15] 莫淡雅, 刘春芳, 林娜. 雷公藤甲素对胶原诱导型关节炎小鼠骨与关节的影响. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16 (11): 33-36.
- [16] Li H, Zhang YY, Tan HW, Jia YF, Li D. Therapeutic effect of tripterine on adjuvant arthritis in rats. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118 (3): 479-484.
- [17] Venkatesha SH, Astry B, Nanjundaiah SM, Yu H, Moudgil KD. Suppression of autoimmune arthritis by Celastrus-derived Celastrol through modulation of pro-inflammatory chemokines. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20 (17): 5229-5234.
- [18] 彭柳莹, 钱晨, 谈文峰, 冯小可, 张前德. 雷公藤红素对破骨细胞及胶原诱导关节炎小鼠中趋化因子 CXCL2 表达的影响. *云南中医学院学报*, 2014, 37 (2): 1-5.
- [19] Xu HH, Zhao HY, Lu C, Qiu A, Wang G, Huang J, Guo MH, Guo BS, Tan Y, Cheng X. Triptolide inhibits osteoclast differentiation and bone resorption in vitro via enhancing the production of IL-10 and TGF- β 1 by regulatory T cells. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8048170.
- [20] Jin C, Zhang P, Zhang M, Zhang X, Lv L, Liu H, Liu Y, Zhou Y. Inhibition of SLF7A11 by sulfasalazine enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by modulating BMP2/4 expression and suppresses bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, 2017, 32 (3): 508-521.
- [21] Kaya G, Koçak E, Akbal E, Taş A, Köklü S. Comparison of the possible risk factors of bone mineral density in subjects with ulcerative colitis and healthy subjects. *South Med J*, 2011, 104 (11): 747-751.

(收稿日期: 2017-12-15)

(本文编辑: 林燕薇)