

血清骨代谢标志物在类风湿关节炎诊疗中的意义

闫学朋,毛古燧,付俊,黄传兵

作者单位:安徽中医药大学第一附属医院风湿病科,安徽 合肥 230038

通信作者:黄传兵,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为风湿免疫,E-mail:chaunbinh@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81473672);国家临床重点专科中医风湿病科建设项目(财社[2013]239号);安徽省自然科学基金(1208085MH180)

摘要:查阅国内外近5年与骨代谢标志物和类风湿关节炎(RA)相关性文献,从中梳理骨代谢标志物与RA的诊疗及预后的相关性。早期骨代谢标志物敏感性高于放射学检查及一般的生化检查,骨代谢标志物的检测可以发现早期X线尚不能检测出的骨质破坏,这对于RA病人早期诊断及减少致残率都有重要意义。此外,病程发展过程中骨代谢指标与炎症的发展呈正相关,与疾病活动密切相关,医生可以据此对RA病人的治疗方案及时进行调整,进而改善RA病人预后。

关键词:骨代谢标志物; 类风湿关节炎; 研究进展

The important role of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis and to understand the research progress of bone metabolic markers

YAN Xuepeng, MAO Gusui, FU Jun, HUANG Chuanbin

Author Affiliation: Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China

Abstract: Researching the literature in the five years to analyze the correlation between the bone metabolic markers in serum and the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Bone metabolic markers plays an important role in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis and it has higher sensitivity than ordinary biochemical indexes in the early stage of RA. Meanwhile, it was positively associated with the development of inflammation and closely associated with disease activity. To measure the levels of bone metabolism index can make a rational judgment of the prognosis of patients with RA. The early bone destruction which cannot be discovered by X-ray, can be find out through detecting bone metabolic markers. It is of great significance for early diagnosis of RA. It can reduce disability rate of RA. Bone metabolic markers can also reflect the progression of disease. Doctors can adjust the treatment plan timely based on it, by which RA patients can achieve good prognosis. To conclude, the bone metabolic markers in serum are with properties of high specificity and sensitivity in the diagnosis, treatment and disease development of RA.

Key words: Bone turnover markers; Rheumatoid arthritis; Research progress

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜炎为特征的慢性全身性免疫性疾病,是临床常见的一类以对称性多关节炎为主要表现,以关节破坏为病变结果的炎症性关节病,受累关节表现为疼痛、肿胀、畸形、功能障碍,此类疾病多呈现为慢性反复发作,最终导致病变关节功能丧失^[1]。RA至发病伊始即出现关节损伤,这种损伤往往并不伴发明显的临床症状,此时的放射学检查及与RA相关的免疫学指标并不能很好的检测出病变。而骨代谢指标是在早期骨质破坏不明显的时候就可以体现骨质破坏的生化指标。骨代谢标志物与RA的发生、发展及预后之间的关联性正在逐步被发现,并且得到临床医生的重视,不同岗位的学者正从自己的领域对骨代谢标志物与RA之间相关性作出论

释,骨代谢标志物与RA相关性研究的重要意义已得到学界的认可。骨代谢标志物在RA早期诊断中重要作用,在RA病程进展中重要地位及在治疗方

案中的所提供的依据均已被临床重视。骨代谢标志物在RA诊疗及预后中的重要作用已被认可,但是,骨代谢标志物与RA之间的确切关系并未被明确,如何明确骨代谢标志物在RA中的量化作用及如何使得骨代谢标志物在临床上得到更广泛的认可显得日趋重要,笔者在梳理国内外近5年骨代谢标志物与RA相关性文献后,就骨代谢标志物在RA诊疗中的研究进展做一综述。

1 骨代谢标志物与类风湿关节炎相关性研究的意义

1.1 骨代谢标志物 骨代谢是破骨细胞的破骨作用与成骨细胞的成骨作用之间的动态平衡^[2]。骨

代谢标志物主要分为三大类:BTMs,骨代谢调控激素和一般生化标志物(Bone turnover markers)^[3],研究血清骨代谢标志物在类风湿关节炎诊疗中的意义主要强调 BTMs。BTMs 可以分为两类:一是骨吸收标志物,即破骨细胞的活性;二是骨形成标志物,即成骨细胞活性^[4]。骨吸收标志物主要包括 I 型胶原梭基末端肽(CTX-1)、I 型胶原氨基末端肽(NTX-1)、I 型胶原交联梭基末端肽(1CTP)、尿脱氧吡啶诺林(D-PYR)、耐酒石酸盐(TRACP)等^[5]。骨形成标志物主要包括 I 型前胶原梭基端前肽(PICP)、碱性磷酸酶(ALP)、I 型前胶原氨基端前肽(P1NP)、骨碱性磷酸酶(BALP)等。BTMs 在骨质疏松、骨折等骨质破坏疾病的诊疗中承担着重要作用,可决定其治疗方案及疗效的评定。已报道的相关研究证明骨代谢标志物的测定在代谢性骨病的诊疗以及疗效的评估中具有不可替代的作用^[6]。骨代谢标志物作为无创性检查方法,在代谢性骨病的诊疗中占有重要地位,并且随着检测方法的不断更新和相关研究的不断深入,骨代谢标志物将成为代谢性骨病危险评估和治疗的有利工具^[7]。

1.2 骨代谢与 RA 相关性 RA 以全身及受累关节周围骨丢失、骨质破坏和关节功能丧失为主要特征^[8]。RA 的病情呈进展性,从疾病开始早期即表现出轻微的骨质破坏,随着病情的发展骨质破坏不断加重^[9]。RA 病情发展主要分为两个部分,第一部分主要病变为关节渗出和关节间隙变窄。第二部分病变主要是关节软骨收到侵蚀,出现骨质疏松,并最终发展成关节破坏和关节功能丧失^[10]。可以说在 RA 病人中骨质破坏是广泛存在的,尤其是在 RA 活动期其骨质破坏更加明显。有报道指出 RA 病人骨质疏松的发生率是正常人的两倍^[11]。骨代谢指标的测定是了解骨形成和骨吸收动态变化的重要手段。故 RA 病人应定期测定 BGP、CTX、P1NP、BAP、D-Pyr 等指标,以了解 RA 病人的骨代谢状态,这对早期治疗及选择最佳药物、改善骨缺失等具有重要的临床意义^[12]。

2 国内外研究现状

2.1 骨代谢在 RA 诊断中的重要作用 目前 RA 早期诊断主要依赖于与 RA 相关的血清学标志物等实验室检查及以 X 线为主的影像学检查,根据 RA 的病程特点不难发现 RA 病人在早期病变过程中以不明显的骨质变化为主,在这个阶段骨代谢指标往往先于 X 片及 RF 等实验室诊断,对于疾病的诊断及治疗及病情评估都有着十分重要的意义^[13]。尤其对于 RA 继发骨质疏松的病人检测骨代谢指标对

于早期的诊疗及病情评估发挥重要作用^[14]。

2.2 骨代谢标志物与 RA 病程进展相关性 骨代谢指标 NTX-1 及 B-ALP 测定可作为早期活动性指标^[15]。有报道指出 RA 病人血清中 NTX-1 与 CRP 水平呈正相关关系,提示 RA 病人骨吸收的主要原因可能是由于炎症增强引起^[16]。骨代谢指标 s-CTX、sP1NP、s-CTX/P1NP 比值的检测与 RA 病人的疾病活动性密切相关^[17]。相关研究证明骨代谢指标与 RA 病人病情活动指标、放射学评分及骨密度之间存在相关性,从骨代谢入手判定 RA 病情真实可靠^[18]。沈晓濛等^[19]研究发现 s-CTX 与疾病活动性指标 CRP 呈正相关,s-CTX/s- P1NP 比值与 RA 病人关节肿胀指数及 CRP 等均呈正相关。吕伟等研究发现 RA 病人的 X 线分期与骨吸收指标 CTX 呈正相关,与 BMD 呈负相关外,随着 X 线分期的递进 CTX 水平明显上升,由此证明了 CTX 可以用来衡量 RA 病人的骨破坏程度^[20]。CTX-1 和 BAP 是评价骨吸收和骨形成的特异性生化指标,且 CTX-1 可作为判定 RA 病程进展的指标,用以衡量骨吸收的敏感指标,故检测 CTX-1 和 BAP 不仅可以发现 RA 病人的骨代谢呈现一种很明显的骨吸收增加的状态,而且对 RA 病情活动性及预后均有参考价值^[21]。RA 病人的病程进展与骨破坏是相辅相成的,最终导致破骨细胞和成骨细胞的动态平衡失衡,继而导致骨质破坏加重,形成骨质疏松^[10]。越来越多的研究发现 RA 病人的骨破坏与骨的生物学指标密切相关^[22]。多项研究均证实 RA 病人的骨吸收增加^[23],骨代谢平衡破坏,并且随着 RA 病程的进展成骨细胞成骨作用逐渐被削弱,破骨细胞破骨作用逐渐增强。

2.3 骨代谢指标对 RA 治疗方案的影响 姜爱菊等^[24]研究发现与正常人相比 RA 病人骨量下降明显,及时监测 RA 病人骨代谢水平的变化对于治疗方案改变有着极为重要衡量标准。阻止 RA 病人的骨破坏可以在一定程度上阻止 RA 病程进展^[25]。徐建明等^[26]研究发现多种促炎症介质是导致 RA 合并骨量丢失的重要介质,OPG-RANKL-RANK(骨保护素-核因子- κ B 受体活化因子配体-核因子- κ B 受体活化因子)系统是骨代谢的重要环节,截断其中任意一条路径,都可以达到控制 RA 病程进展和延缓骨质破坏的目标。朱浪静等^[27]研究发现骨形成标志物 P1NP 和 N-MID-OC(大片段氨基中段降钙素)均可作为 RA 病情变化的辅助性指标,在治疗过程中应当定时检测 P1NP 和 N-MID-OC 的变化,以便衡量治疗的方案的可行性。骨代谢在 RA 病人体

内成骨作用减弱,破骨作用增强,呈现高转换型骨丢失的状态,检测骨代谢指标的变化可以预测 RA 病人的骨破坏进展,依此及时调整治疗方案,可为 RA 的治疗提供依据^[28]。密切观察骨代谢指标变化,借此判定 RA 活动性并制定治疗方案,以达到控制 RA 病情^[29]。绝大部分 RA 病人关节破坏呈进行性发展,故早期明确 RA 病人关节骨质破坏进展的程度有助于制定合适的治疗方案,临床上可通过测定相关骨代谢标志物水平及早的了解骨质破坏程度,对于关节破坏进展迅速的病人,可根据情况适时联合使用改变病情抗风湿病药、生物制剂或糖皮质激素治疗。

3 总结及展望

综上所述,RA 是目前发病率较高的风湿免疫系统疾病,以关节的慢性病变为主。其发病从开始到结束都以关节损伤为主要变现,从初期轻微的骨质破坏都后期的关节畸形,均可以骨质的破坏来衡量其病程的进展。从骨代谢标志物入手衡量 RA 病人的骨质破坏情况进而决定治疗方案,可以对 RA 病人的病情有一个很好的评估和预测。从目前已经报道的相关研究结果可以看出骨代谢标志物在 RA 的诊疗及预后中有着极为重要的作用,基于骨代谢标志物与 RA 相关性的研究具有重要的现实意义。从不同角度进行的骨代谢标志物与 RA 相关性的研究均提示骨代谢标志物对于 RA 骨质破坏极为敏感,尤其是对 RA 的病情变化中骨质破坏表现的更为敏感。骨代谢标志物的监测对于 RA 病情的掌握及预后有着十分重要的意义。但仍有一些问题不容忽视:(1)目前基于骨代谢标志物与 RA 相关性的研究报道大多以回顾性为主,前瞻性研究则较少,而且各项研究可重复性较差,使得结果报道难以得到广泛的认可。(2)近年来,虽然骨代谢标志物与 RA 相关性的研究无论是实验室研究还是临床研究均数量上均有提升,但大都趋向于某一种趋势,在研究广度和深度上并没有明显的提高。(3)目前尚未明确骨代谢标志物在 RA 病情变化中的量化指标,骨代谢标志物与 RA 之间相关性处于笼统的概念。笔者认为骨代谢标志物在 RA 的诊疗中的重要作用应当得到进一步的重视的同时,还应在深度和广度上有更进一步的追求。骨代谢标志物在 RA 病情变化及骨质破坏中的具体作用应当有一个量化的标准。在 RA 的诊疗及疾病活动评定过程中骨代谢标志物的检测应当逐步成为一种常规。另外还应密切关注 RA 病人的骨代谢平衡状态,以期从阻止骨质破坏的角度阻止 RA 病程进展。

参考文献

- [1] 栗占国,张奉春,鲍春德. 类风湿关节炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2009;3.
- [2] 吕伟,厉小梅. 类风湿关节炎骨代谢研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2012,18(6):579.
- [3] 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(第一版讨论稿)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(4):283-293.
- [4] 刘敏燕,李春霖. 骨代谢标志物研究现状与进展[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(10):1056.
- [5] 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[J]. 新医学,2012,43(2):71.
- [6] 朱传美. 骨代谢指标在骨质疏松症诊疗中的应用进展[J]. 华西医学,2015,30(8):1567-1568.
- [7] 张新菊,李融. 骨代谢标志物相关研究进展[J]. 山东医药,2014,54(16):94.
- [8] GUERRA JJ,STEINBERG ME. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip[J]. J Bone Joint Surg Am, 1995,77:616-624.
- [9] IWAMOTO J,SATO Y,UZAWA M,et al. Seven years' experience with alendronate in postmenopausal Japanese women with osteoporosis[J]. Ther Clin Risk Manag,2010,6:201-206.
- [10] 孙倩,李明芬,潘清,等. 骨质疏松标志物在评价类风湿关节炎骨代谢及侵蚀作用的临床研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(27):5331.
- [11] VOSSE D,DE VLAM K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. Clin Exp Rheumatol,2009,27(4 Suppl 55):S62-S67.
- [12] 贾济刚,祁干. 类风湿关节炎继发骨质疏松症 28 例临床分析[J]. 中国医药指南,2010,8(28):88.
- [13] 孙钢,姜庆军,刘训伟,等. 髌部一过性骨质疏松症的 MRI 表现及与股骨头缺血性坏死的鉴别[J]. 医学影像学杂志,2009,19(11):1454-1456.
- [14] 吴松,袁万博,王昌富. 骨代谢标志物检测在类风湿关节炎患者继发骨质疏松症中的意义[J]. 实用检验医师杂志,2014,6(2):81.
- [15] 高洁,刘小娟,孔瑞娜,等. 类风湿关节炎患者骨密度及骨代谢生化标志物的变化[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1119.
- [16] BERTOLDI I,FILIPPOU G,SCIRE CA,et al. Disease activity and bone mineral density of MCP joints in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis:is there a correlation? a study in patients treated with methotrexate and an anti-TNF α agent[J]. ISRN Rheumatol, 2013,2013:708323. DOI:10.1155/2013/708323.
- [17] 亚萍,徐冉行,李宇宁. 类风湿关节炎与骨质疏松的相关性研究[J]. 现代实用医学,2014,26(12):1543.
- [18] 朱琦,姜婷,周嘉陵,等. 不同治疗方案对类风湿关节炎患者关节放射学评分骨密度及血清骨代谢标志物影响的研究[J]. 中国药物与临床,2012,12(10):1266.
- [19] 沈晓濛,刘童,徐胜前,等. 骨代谢指标与类风湿关节炎病情活动性及骨质疏松相关性的研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(17):5046. DOI:10.3877/cma.j. issn. 1674-0785. 2012.17.102.
- [20] 吕伟,马艳,厉小梅,等. 类风湿关节炎患者骨密度与骨代谢指标的临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2014,8(1):38.
- [21] 杨汝文,张曼丽,李雷,等. 骨代谢标志物检测在骨质疏松、糖尿病、甲状腺功能亢进及类风湿性关节炎中的应用[J]. 检验医学,2006,21(4):355-357.