

# 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 拮抗剂对类风湿关节炎伴发骨质疏松患者骨密度及血清骨代谢标志物的影响

吕倩,刘惠杰\*,邵平,马林霄

连云港市第一人民医院风湿科,江苏 连云港 222000

**[摘要]** 目的:研究肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 拮抗剂对已出现骨质疏松的稳定期老年类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者骨密度(bone mineral density, BMD)及血清骨代谢标志物的影响。方法:50例稳定期RA患者按照随机数字表法随机分为研究组和对照组,其中研究组使用TNF- $\alpha$ 拮抗剂,对照组使用阿仑膦酸钠,在治疗第0、32周进行BMD检测,在治疗第0、16、32周检测骨代谢标志物。结果:两组患者治疗后腰椎BMD均升高( $P < 0.01$ ),组间差异无统计学意义,研究组治疗后股骨颈的BMD无明显变化。两组治疗后血清I型胶原羧基末端肽(serum C telopeptide of type-I collagen, CTX)水平与治疗前比较有不同程度的改善( $P < 0.05$ ),两组相比差异无统计学意义。研究组治疗后血清I型胶原羧基端前肽(C-terminal propeptide of type-1 procollagen, PICP)水平无明显变化。结论:TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗老年类风湿关节炎并骨质疏松可以有效减少骨吸收。

**[关键词]** 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 拮抗剂;关节炎,类风湿;骨质疏松;骨密度;骨代谢

**[中图分类号]** R593.22

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)05-696-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180526

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及多关节的慢性侵袭性关节炎,可导致关节侵蚀及破坏,也可致骨量减低,表现为骨密度减低,甚至骨质疏松。RA继发骨质疏松的发生率明显高于同年龄段的健康人群,也是影响疾病预后的重要因素。RA患者骨量减低,可导致骨痛,并增加椎体及股骨颈骨折发生率。多项研究发现肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 拮抗剂不仅能快速有效地抗炎、缓解病情,而且可能改善RA的骨量减少<sup>[1-3]</sup>。目前临床上抗骨质疏松药常使用双膦酸盐,但对老年患者疗效欠佳。还可以使用甲状旁腺激素,但不良反应较多,价格昂贵,无法长期使用。本研究采用前瞻、配对、开放研究,评价TNF- $\alpha$ 拮抗剂对RA伴骨质疏松患者骨密度及骨代谢标志物的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择2017年5月—2017年12月在本院接受治疗的类风湿关节炎并骨质疏松患者50例,年龄45~

74岁,平均( $57.06 \pm 7.62$ )岁;其中男6例,女44例;病程1.2~14.5年,平均( $6.6 \pm 3.6$ )年。均符合美国风湿病学会1987年RA诊断标准,疾病处于稳定期。患者入组前近半月内均未用过肾上腺糖皮质激素(包括口服或注射)、生物制剂,均排除原发性骨质疏松、其他自身免疫病、重度高血压、心血管疾病、急慢性感染、结核感染、乙型肝炎或丙型肝炎、恶性肿瘤、内分泌代谢系统疾病及其他系统重大疾病。所有患者均自愿参加试验,已了解试验目的、步骤和内容,并签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 试验分组

按照随机数字表法把患者随机分为研究组和对照组,每组各25例。两组患者年龄、性别、病程、疾病活动程度各项基线资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组给予TNF- $\alpha$ 拮抗剂为重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(商品名益赛普,上海中信国健药业股份有限公司,国药准字S20050059),皮下注射,50 mg/周。对照组给予阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字H20010515),口服,70 mg/周。所有的患者均口服碳酸钙0.5 g/d及阿法骨化醇0.25 g/d。

**[基金项目]** 连云港市卫生计生科技项目(201705)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuhj1971@126.com

### 1.2.2 骨密度(bone mineral density, BMD)测定

BMD检测应用双能X线骨密度仪测定,在治疗前及治疗32周后进行,检测腰椎及股骨颈2个解剖部位,以 $g/cm^2$ 表示。骨密度仪由专业的技术人员操作,根据机器标准操作规定选取测定点,以排除人为测量误差,所有入选者均使用同一台骨密度测定仪检查BMD。双能X线骨密度测定仪购自美国Hologic公司。

### 1.2.3 骨代谢标志物检测

每位研究对象在治疗前、治疗后16周及32周时抽静脉血4 mL,分离出血清,保存于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱,用于检测骨代谢指标:血清I型胶原羧基端前肽(C-terminal propeptide of type-I precollagen, PICP)及血清I型胶原羧基末端肽(serum C telopeptide of type-I collagen, CTX)检测采用ELISA法(试剂盒购自美国R&D公司),测定方法按说明书进行。

### 1.3 统计学方法

本研究采用SPSS19.0进行分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用 $t$ 检验、方差分析。 $P \leq$

0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BMD比较

研究组患者在治疗32周后腰椎BMD值升高,股骨颈BMD值无明显变化;对照组患者在治疗32周后腰椎和股骨颈的BMD值均有不同程度的升高( $P < 0.01$ ,表1);但两组治疗后腰椎BMD值升值比较,差异无统计学意义( $t=1.903, P=0.063$ )。

### 2.2 骨代谢标志物比较

研究组和对照组治疗后较治疗前CTX明显下降( $P < 0.05$ ,表2),但两组治疗方案对CTX的主效应相比差异无统计学意义( $F=0.728, P=0.402$ )。而在治疗16周与32周时研究组PICP水平与治疗前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),对照组治疗后PICP水平较治疗前上升( $P < 0.05$ ,表2)。

### 2.3 两组患者不良反应情况

患者在随访期间均未见严重不良反应,无肝肾损害不良反应。

表1 两组治疗前及治疗32周时各部位BMD的比较 ( $n=25, g/cm^2, \bar{x} \pm s$ )

组别	腰椎				股骨颈			
	治疗前	治疗32周	$t$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗32周	$t$ 值	$P$ 值
研究组	$-2.82 \pm 0.48$	$-2.44 \pm 0.43$	8.681	$< 0.01$	$-2.58 \pm 0.44$	$-2.62 \pm 0.37$	-0.967	0.343
对照组	$-2.75 \pm 0.45$	$-2.50 \pm 0.33$	4.503	$< 0.01$	$-2.65 \pm 0.33$	$-2.46 \pm 0.29$	4.927	$< 0.01$

表2 两组治疗不同时间的骨代谢指标CTX与PICP的比较 ( $n=25, ng/mL, \bar{x} \pm s$ )

组别	CTX					PICP				
	治疗前	治疗16周	治疗32周	$F$ 值	$P$ 值	治疗前	治疗16周	治疗32周	$F$ 值	$P$ 值
研究组	$0.56 \pm 0.18$	$0.46 \pm 0.17$	$0.36 \pm 0.15$	8.361	0.001	$27.37 \pm 12.05$	$28.77 \pm 13.10$	$30.61 \pm 14.93$	0.368	0.693
对照组	$0.53 \pm 0.15$	$0.49 \pm 0.13$	$0.43 \pm 0.12$	3.313	0.042	$29.54 \pm 13.03$	$33.60 \pm 13.03$	$39.53 \pm 12.43$	3.834	0.026

## 3 讨论

骨质疏松是RA的主要并发症之一,其发生率明显高于同年龄段健康人群。骨代谢表现为两方面:骨吸收和骨形成,RA患者骨吸收与骨形成都增加,但骨吸收增幅大于骨形成,致BMD下降<sup>[4]</sup>。骨密度下降会引起骨痛,还会增加骨折的风险,甚至引发残疾及死亡,尤其对老年RA患者影响更为显著。

研究发现,TNF- $\alpha$ 拮抗剂不仅可控制RA炎症、缓解症状,还能改善RA继发的BMD降低<sup>[5]</sup>,对RA患者骨代谢标志物形成有较好影响<sup>[6]</sup>。TNF- $\alpha$ 不仅和RA活动关系密切,而且与骨代谢相关。老年性骨质疏松组与骨量减少组的TNF- $\alpha$ 与对照组相比明

显升高,骨质疏松组又较骨量减少组升高明显<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$ 影响骨代谢主要通过促进破骨细胞的分化及激活<sup>[8]</sup>,即促进骨吸收,导致BMD下降和骨质疏松,对成骨细胞的影响较小,即对骨形成影响较小。故推测TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗骨质疏松的主要机制就是阻断TNF- $\alpha$ ,抑制骨吸收,而对骨形成影响较小。另有研究认为,对于RA继发的骨质疏松,TNF- $\alpha$ 拮抗剂通过抑制RA炎症来影响BMD,且影响效果与RA病情活动度呈正相关<sup>[9]</sup>。

Sakthiswary等<sup>[1]</sup>认为TNF- $\alpha$ 拮抗剂抑制RA患者骨吸收表现为抑制患者椎体和髌部BMD的降低,但对于骨形成无明显效果。Chopin等<sup>[2]</sup>用另一TNF- $\alpha$ 拮抗剂英夫利昔单抗治疗RA得到的研究结果与其

基本一致。李海波等<sup>[10]</sup>研究发现TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗对患者不同部位的BMD影响有所不同,对腰椎BMD的影响最大,不但可阻止其BMD的减低,甚至还可出现修复;而对股骨颈、Ward三角、大转子BMD影响较小,只表现出阻止BMD下降,对大转子作用最弱。Kriekaert等<sup>[3]</sup>也发现使用阿达木单抗治疗1~4年后的RA患者腰椎的BMD下降被阻止,但髌部的BMD仍继续下降。出现这种差异的原因目前尚不明确。本研究亦发现TNF- $\alpha$ 拮抗剂可阻止腰椎BMD下降,对股骨颈BMD下降无明显影响。

与BMD检查相对比,检测骨代谢标志物能更快速、动态地反映RA骨代谢转换的情况,评估治疗效果、预测骨折风险。骨代谢标志物可分为骨吸收指标和骨形成指标。骨吸收指标有:CTX、抗酒石酸性磷酸酶(TPACP)-5b、I型胶原羧基端肽(ICTP)、尿吡啶啉(Pyr)和脱氧吡啶啉(d-Pyr)等。骨形成指标有:PICP、I型原胶原N端前肽(PINP)、骨钙素(BGP)、骨源性碱性磷酸酶(BALP)等。Sassi等<sup>[11]</sup>发现与健康人群相比,46%的RA患者ICTP水平升高,5.6%的RA患者CTX水平升高。朱琦等<sup>[12]</sup>研究结果显示骨吸收指标TRACP-5b、ICTP、 $\beta$ -胶原降解产物( $\beta$ -CTX)在TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗后均显著下降,骨形成指标BGP在治疗后上升。本研究发现TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗后RA患者的骨吸收指标CTX明显下降,而骨形成指标PICP无明显变化,与国内外应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗RA的结果相似<sup>[13-14]</sup>。

总之,本研究显示,TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗可有效减少骨吸收,增加RA患者的BMD,与阿仑膦酸钠无明显统计差异。本研究TNF- $\alpha$ 拮抗剂治疗仅到32周,可能需要更长时间的观察来显现对RA患者BMD的长期影响。此外导致RA患者骨质疏松的机制复杂,TNF- $\alpha$ 水平升高只是其中一种,故TNF- $\alpha$ 拮抗剂对骨量的影响有限。

[参考文献]

[1] Sakthiswary R, Das S. The effects of TNF alpha antagonist therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14 (13) : 1552-1557

[2] Chopin F, Garnero P, Le Henanff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers

in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(3):353-357

[3] Kriekaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, et al. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study [J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2013, 52(3):547-553

[4] Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3):234-250

[5] 高晓,解骏,肖涟波,等. TNF- $\alpha$ 拮抗剂对胶原诱导大鼠类风湿关节炎骨破坏治疗作用的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(5):458-464

[6] Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 39(2):116-122

[7] 郑青,梁宁. 老年骨质疏松患者细胞因子水平与OPG/RANKL/RANK轴的相关性 [J]. *中国老年学*, 2012, 32(17):3651-3653

[8] Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):235

[9] 范文斌,黄思霞,李云鹏,等. 肿瘤坏死因子拮抗剂对炎性关节炎血脂的影响及作用机制 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(4):276-278

[10] 李海波,刘荣清,池淑红,等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 拮抗剂对伴有骨量降低的活动性类风湿关节炎患者的骨量影响 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(1):46-50

[11] Sassi ML, Aman S, Hakala M, et al. Assay for crosslinked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) unlike crosslaps assay reflects increased pathological degradation of type I collagen in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(8):1038-1044

[12] 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, 10(12):1264-1269

[13] Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1069:420-427

[14] 程韬,张育,陈志伟,等. 英夫利西单抗对类风湿关节炎患者血清抗酒石酸性磷酸酶5b的影响 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(2):87-90

[收稿日期] 2017-11-17