

炎症性肠病与骨质疏松

李攀, 钱家鸣

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科, 北京 100730

通信作者: 钱家鸣 电话: 010-65295019, E-mail: qjiaming57@gmail.com

【关键词】炎症性肠病; 骨质疏松

【中图分类号】R574; R589.5

【文献标志码】A

【文章编号】1674-9081(2010)02-0191-05

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是以反复发作的慢性肠道炎症为特点的一组疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn disease, CD), 同时伴有多种肠道外表现。骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构破坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病, 同时也是 IBD 严重却又易被忽视的并发症之一。随着 IBD 发病率的增加, 其骨质疏松并发症及其危害性越来越受到了人们的关注。

自 1976 年 Genant 等^[1]发表了第 1 篇关于 IBD 患者骨代谢异常的论文以来, 大部分相关研究均显示 IBD 患者骨质疏松和骨量减少的发病率分别为 15% ~ 45% 和 17% ~ 70%^[2-4], 其差异可能是由于样本量大小、研究人群的不同所致。Card 等^[5]的队列研究, 纳入了 16 550 例 IBD 患者和 82 917 例正常对照者, 结果发现 UC 和 CD 发生髌骨骨折的风险分别是正常对照的 1.49 倍和 2.08 倍。因此, 提高临床医生对骨质疏松高风险人群的认识, 并进行相应的筛查、预防、治疗是非常必要的。

炎症性肠病骨质疏松的 发病机制

骨骼是一个活组织器官, 其通过成骨细胞和破骨细胞的协调作用而不断地进行重塑。成骨和破骨平衡被打破将导致骨质疏松。目前认为部分消化道疾病将导致骨质疏松和骨量减少, 其中包括 IBD、乳糜泻及慢性肝脏疾病。IBD 患者骨质疏松的病因是多方面的。

糖皮质激素

糖皮质激素是治疗 IBD 的主要药物之一, 认识其在骨骼重塑方面的作用是非常重要的。糖皮质激素能够抑制骨基质蛋白质的合成, 抑制肠内钙吸收, 增加钙磷排泄, 促进破骨细胞活性从而导致骨质疏松。研究发现使用糖皮质激素治疗的患者骨折发生的风险增加, 其中最严重的骨丢失发生在治疗的最初几个月内, 停止使用糖皮质激素后患者的骨折风险能够降低到使用前的基线水平^[6]。但对于 IBD 患者, 要去掉疾病活动程度因素, 单独区分糖皮质激素在多大程度上影响骨代谢是非常困难的, 因为疾病活动程度增加常常是使用激素的指征。尽管如此, Card 等^[5]研究表明, 在 IBD 患者骨折风险中激素增加骨折的风险不超过总风险的 50%。

肠道炎症

目前已有大量研究报道 IBD 患者肠道炎症在骨质疏松发展中的作用。IBD 患者体内异常的免疫反应, 会导致各种促炎细胞因子的产生, 如白细胞介素 (interleukin, IL) -1、IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) - α 等。而近年来的研究发现部分炎症因子, 如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等能够促进破骨细胞的活性^[7]。性激素减少后骨质疏松的研究发现, IL-6 是骨质疏松的一个致病因子^[8]。IL-1 受体拮抗剂和 IL-6 基因的遗传变异与 IBD 临床病程和骨质丢失的严重程度相关^[9]。

新近研究在骨代谢中发现了一个新的 TNF 家族通路, 即核激活因子受体-核激活因子受体配体和骨保护素 (receptor activator of nuclear factor- κ B, receptor acti-

vator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, RANK-RANKL-OPG) 通路^[10]。如果 RANKL 和 RANK 结合, 将促进破骨细胞分化成熟进而导致骨丢失增加。但若 RANKL 和 OPG 结合, 则阻断 RANK 和 RANKL 的交互作用, 抑制破骨细胞的产生。

最近的研究表明 RANKL:OPG 比值的改变可能是 IBD 患者骨丢失的原因之一。血浆 OPG 和 RANKL 的水平与骨密度及治疗方案相关^[11]。有研究发现血浆 OPG 水平在 CD 中升高 2.4 倍, 在 UC 中升高 1.9 倍^[12]。增高血浆 OPG 水平可能为机体维持正常骨代谢状态的代偿反应。炎症黏膜中释放出的破骨细胞因子, 包括 IL-1、IL-6 和 TNF- α 可能通过增强间质成骨细胞上的 RANKL 表达而间接促使破骨细胞生成增加。但 IL-1 β 和 TNF- α 同时也增加间质成骨细胞上 OPG 的表达^[13]。因此, 与结肠炎相关的细胞因子能改变 RANKL:OPG 的比值。研究还发现 OPG 在原发病治疗后降低, 间接表明其与炎症细胞因子相关^[14]。但是尚需进行 OPG/RANKL 和骨密度的纵向研究以进一步证实上述现象, 并评估疾病所致炎症状态在骨丢失中的作用。

遗传因素

Wnt 信号通路在调节成骨细胞功能、决定骨量和骨强度方面具有重要作用, 而低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5) 是 Wnt 蛋白的跨膜受体^[15]。研究发现 LRP5 基因的多态性与骨量高低相关^[16]。此外, 还有许多与骨代谢相关的细胞因子和炎症因子的多态性也被证实与 IBD 患者骨质疏松相关^[9, 17]。

营养因素

IBD 相关的营养缺乏已被证实为 IBD 导致低骨密度的原因之一。国内外研究均表明低体重是 IBD 患者发生骨质丢失的危险因素之一^[18-20]。

钙和维生素 D 对于维持骨骼的健康是非常重要的。但目前仅有少数研究发现 IBD 患者存在钙缺乏 (由于摄入不足或小肠吸收不良所致)^[21]。另外与相应年龄组的正常人群相比, 维生素 D 缺乏在 IBD 患者中也更为常见^[19-20]。IBD 患者维生素 D 水平降低可能与以下几种原因相关: 回肠病变致小肠对维生素 D 的吸收减少, 维生素 D 肠肝循环障碍, 饮食摄入减少及阳光暴露减少^[22]。钙和维生素 D 缺乏将导致 IBD 患者骨密度降低。

维生素 K 缺乏也与 IBD 患者骨量减少有关。IBD 患者低维生素 K 的原因目前尚不完全清楚。部分 CD 患者可能由于回肠病变致脂溶性维生素吸收障碍; 另外常用于治疗 IBD 患者的抗生素可能同时杀死了能产生维生素 K 的肠道菌群, 从而导致 UC 及主要累及结肠的 CD 患者出现维生素 K 的缺乏^[23]。研究表明维生素 K 与骨质疏松关系密切, 它可影响谷氨酸 γ 羧基化骨钙素的合成和分泌, 进而起到促进骨形成、抑制骨吸收以提高骨量的作用。此外, 维生素 K 还可能通过影响肾钙素及 IL-1、IL-6, 调节钙平衡, 间接影响骨代谢^[24]。因此, 维生素 K 的缺乏将增加 IBD 患者骨质疏松和骨折的风险^[25]。

炎症性肠病骨质疏松的 筛查标准

美国胃肠病协会 (American Gastroenterological Association, AGA) 发布了对于具有一个或多个危险因素 IBD 患者使用双能 X 线骨密度仪 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 进行骨质疏松筛查的指南。其中危险因素包括: 既往椎骨骨折的病史、绝经后女性、>50 岁男性、长期使用糖皮质激素治疗或性腺功能减退^[26]。如果初始 DXA 是正常的, AGA 推荐每 2~3 年应进行重复检测。如果该患者已有骨质疏松或已有轻微外伤后骨折的病史, 那么则应对其行进一步的评价和治疗。

炎症性肠病骨质疏松的 治疗方案

非药物治疗

非药物治疗方案包括经常进行负重练习, 避免吸烟、饮酒和跌倒^[26]。

药物治疗

钙剂和维生素 D: AGA 和英国胃肠病协会 (British Society of Gastroenterology, BSG) 推荐对于具有发生骨质疏松危险的患者进行钙剂和维生素 D 补充治疗。对于较年轻的男性和绝经前女性患者推荐每日服用元素钙 1000 mg。超过 50 岁的男性和绝经后女性推荐每天补充元素钙 1500 mg。健康人群每天摄入维生素 D 400~800 IU 已足够, 但对于具有小肠

吸收不良、慢性肾功能不全或需要长期留在室内的患者则需要更大的剂量。对于具有维生素 D 缺乏的患者,首要治疗目标是将 25-OH 维生素 D 补充至 ≥ 30 ng/ml 或 75 nmol/L^[26-27]。

双磷酸盐化合物:美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准将双磷酸盐药物用于预防和治疗已发生骨质疏松、无外伤史而发生骨折和连续使用糖皮质激素 3 个月仍不能撤药的患者。BSG 推荐对于使用糖皮质激素 > 3 个月或具有其他致骨质疏松的高危因素的患者,应先行 DXA 骨密度检测,如果 T 值 < -1.5 应考虑给予双磷酸盐药物治疗^[27]。BSG 还推荐如果患者 > 65 岁则可在使用激素治疗的初期即进行双磷酸盐治疗。在一项前瞻性的随机双盲对照试验中,81 例患有骨质疏松的 IBD 女性随机接受利塞膦酸盐或安慰剂治疗,治疗后 1、2、3 年检测研究人群的腰椎、股骨转子、股骨颈骨密度,结果发现 2 组间有明显的差异;而且利塞膦酸盐组脊椎和非脊椎骨折发生的累计风险明显低于安慰剂组^[28]。上述试验表明双磷酸盐用于治疗 IBD 患者是安全而有效的。

降钙素:FDA 推荐鲑降钙素(密钙息)可用于绝经后 5 年以上女性骨质疏松患者的治疗。一项预防复发性骨质疏松性骨折的研究共纳入 1255 例绝经后骨质疏松妇女,共治疗 5 年,200 U 鲑降钙素鼻喷组与安慰剂组比较,椎体骨折发生危险性降低 36% ($P=0.03$);在年龄超过 70 岁的患者中,椎体骨折的风险下降 53%,治疗 3 年后髌部骨折的风险下降 72%^[29]。但目前尚无降钙素用于 IBD 患者骨质疏松的临床研究。

激素:主要包括雌激素、选择性雌激素受体调节剂及甲状旁腺激素。目前已有大量研究证实这些药物用于绝经后妇女和性腺功能减退的老年性骨质疏松患者,能够改善骨密度和降低骨折风险,但目前尚无这些药物在 IBD 患者并发骨质疏松方面的研究。由于这些药物均有各自的适应证和风险,因此拟使用这些药物治疗胃肠道疾病患者的骨质疏松则需要骨质疏松专科医生的参与。

局部作用的糖皮质激素和免疫调节剂:具有全身作用的糖皮质激素是导致 IBD 患者骨质疏松的主要原因之一;而布地奈德作为局部作用的激素,由于全身不良反应较小,已被越来越多的用于 CD 和

UC 患者的治疗。新近的一项病例对照研究比较了布地奈德和其他经口服用的激素(包括泼尼松、泼尼松龙、甲强龙和氢化可的松)发生骨折风险的差别^[30]。结果发现口服泼尼松/泼尼松龙约 ≥ 6.7 mg/d 时,将会导致剂量依赖的骨折风险增加;而口服布地奈德和氢化可的松则与骨折风险增加无关。另一项 272 例多中心随机试验发现与泼尼松相比,布地奈德能够较好的保留骨量。初次使用糖皮质激素治疗的患者,泼尼松比布地奈德更易导致骨丢失,尤其在开始治疗的前 6 个月。在上述研究人群中,泼尼松与布地奈德治疗从第 6 个月始骨密度出现显著差异,骨密度较基线降低的百分比在布地奈德为 -0.9%,而在泼尼松为 -3.35% ($P=0.002$)^[31]。这些研究提示使用局部作用的激素有助于骨密度的改善。

目前 AGA 和 BSG 均推荐应尽早将激素减至最低剂量并尽早使用免疫调节剂,以减少 IBD 患者骨质疏松的发生。在一项 137 例 IBD 患者的研究中,处于疾病缓解期的患者与活动期的患者相比具有更高的骨密度(Z-值),同时骨密度与疾病缓解时间长短相关^[32]。事实上,疾病缓解 3 年以上的患者,其骨密度可达到与其相应年龄段正常人群的水平。此外,使用硫唑嘌呤治疗的患者其 Z-值明显增加,原因可能与药物使疾病缓解相关而非药物的直接作用^[32]。

另外 TNF- α 单抗治疗能否对骨密度产生有利影响及其能否降低骨折发生的风险,目前仅有少数几个试验进行了这方面的研究,且这些试验由于样本量太小而价值有限^[33-35]。一项回顾性研究表明 TNF- α 单抗合并使用双磷酸盐与单用双磷酸盐比较,前者骨密度水平更高;但是单用 TNF- α 单抗并不能提高骨密度^[36],这需要更大规模的研究明确。TNF- α 单抗减少 IBD 患者骨丢失的具体机制目前尚不清楚。TNF- α 单抗可能通过拮抗 TNF- α 而直接拮抗破骨细胞介导的骨破坏;或者它可能通过下调疾病的炎症状态,减少破骨细胞激活剂,如 IL-6 和 IL-1 的产生及改善患者的营养状态而发挥间接改善骨密度的作用。上述直接和间接作用机制在维持和改善 IBD 患者骨密度中均可能发挥作用。但是 TNF- α 单抗是否能改善患者的远期临床结局,如骨折;及其发挥抗骨质疏松的具体作用机制尚需进一步的研究明确。

结 论

近十几年来,胃肠道疾病骨代谢异常已成为研究热点之一。2002 和 2003 年美国胃肠病协会和美国胃肠病学会先后制定了胃肠道疾病相关骨质疏松诊疗指南及炎症性肠病相关骨质疏松诊疗指南,使包括 IBD 在内的胃肠道疾病相关的骨质疏松有了较为规范的诊治指南。近几年来,我国 IBD 发病率有显著上升的趋势,但目前我国有关 IBD 患者骨质疏松的相关研究还较少,且主要为横断面小样本 IBD 患者骨质疏松相关危险因素分析^[19-20]。由于遗传因素的差异,不同种族 IBD 人群合并骨质疏松的情况可能不尽相同,因此建立一个符合我国国情的胃肠道疾病/IBD 相关骨质疏松诊断治疗标准是当务之急。

参 考 文 献

- [1] Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, et al. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease [J]. *Invest Radiol*, 1976, 11:541-549.
- [2] Noble CL, McCullough J, Ho W, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27:588-596.
- [3] Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, et al. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:1483-1490.
- [4] Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 1997, 40:228-233.
- [5] Card T, West J, Hubbard R, et al. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study [J]. *Gut*, 2004, 53:251-255.
- [6] Van Staa TP, Leufkens HG, and Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13:777-787.
- [7] Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15:857-864.
- [8] Manolagas SC. The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 840:194-204.
- [9] Schulte CM, Dignass AU, Goebell H, et al. Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119:909-920.
- [10] Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2007, 5:98-104.
- [11] Bernstein CN, Sargent M, and Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11:325-330.
- [12] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss [J]. *Gut*, 2005, 54:479-487.
- [13] Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells [J]. *Bone*, 1999, 25:255-259.
- [14] Miheller P, Muzes G, Racz K, et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13:1379-1384.
- [15] Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development [J]. *Cell*, 2001, 107:513-523.
- [16] Mizuguchi T, Furuta I, Watanabe Y, et al. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density [J]. *J Hum Genet*, 2004, 49:80-86.
- [17] Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, et al. Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease [J]. *Gut*, 2005, 54:1579-1584.
- [18] Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, et al. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15:1028-1034.
- [19] 刘建彬, 高翔, 张芳宾, 等. 炎症性肠病并发低骨量/骨质疏松的危险因素分析 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48:833-836.
- [20] 张文燕, 袁耀宗. 炎症性肠病患者骨代谢状况评估 [J]. *中华消化杂志*, 2009, 29:437-441.
- [21] Silvennoinen J, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, et al. Dietary calcium intake and its relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Intern Med*, 1996, 240:285-292.

- [22] Gilman J, Shanahan F, and Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2006, 60:889-896.
- [23] Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15:607-613.
- [24] 罗林枝, 徐苓. 维生素 K 与骨质疏松 [J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25:346-349.
- [25] Duggan P, O'Brien M, Kiely M, et al. Vitamin K status in patients with Crohn's disease and relationship to bone turnover [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99:2178-2185.
- [26] Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124:795-841.
- [27] Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology* [J]. *Gut*, 2000, 46 Suppl 1: i1-8.
- [28] Palomba S, Manguso F, Orio F Jr, et al. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study [J]. *Menopause*, 2008, 15 (4 Pt 1):730-736.
- [29] Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group [J]. *Am J Med*, 2000, 109:267-276.
- [30] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures [J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82:249-257.
- [31] Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3:113-121.
- [32] Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, et al. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 1267-1273.
- [33] Franchimont N, Putzeys V, Collette J, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 607-614.
- [34] Abreu MT, Geller JL, Vasilias EA, et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40:55-63.
- [35] Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, et al. Effect of antitumour necrosis factor- α therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20:851-857.
- [36] Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, et al. The effect of anti-TNF- α therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1068:543-556.

(收稿日期: 2010-08-03)