

“2.1”项色谱条件检测时,样品中待测峰分离度较佳,峰形良好,理论塔板数不低于 4 000,待测峰保留时间与标准品基本无差别。

本实验以甘草酸为定量指标,建立了高效液相色谱法测定我院自制复方甘草口服液中甘草酸含量的方法。方法学考察结果表明,该方法线性关系良好,分离度和重现性均满足色谱分析要求,结果可靠、实验方法简单,建议作为自制复方甘草口服液中甘草酸的含量测定方法,以加强对医院制剂有效成分的控制,保证用药的有效性。

参考文献:

[1] 张明发,沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 33-35.
 [2] 雍建平,阿吉艾克拜尔·艾萨. 甘草酸及其衍生物的活性研究进展[J]. 宁夏工程技术, 2010, 9(3): 277-281.

[3] NISHIMOTO Y, HISATSUNE A, KATSUKI H, et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression in vivo and in vitro [J]. Journal of pharmacological sciences, 2010, 113(1): 76-83.
 [4] 刘源. 高效液相色谱法测定利肺片中甘草酸含量[J]. 中国药业, 2012, 21(1): 27-28.
 [5] 张克. HPLC 法测定益艾康胶囊中甘草酸含量[J]. 中医研究, 2011, 24(4): 20-22.
 [6] 曹英华,贾丽,夏敏,等. 高效液相色谱法测定凉茶中绿原酸、新橙皮苷、甘草酸的含量[J]. 现代科学仪器, 2010, (6): 112-114.
 [7] 刘亚萍,曹雨诞. HPLC 法测定炙甘草中主要化学成分含量的研究[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1272-1273.
 [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2010 年版(二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 574-575.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-08-17 修回日期:2015-10-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.10.018

• 综述 •

风湿性疾病并发骨质疏松研究进展

唐婷婷 综述,唐雪梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)10-0053-05

Research Progress in Rheumatoid Diseases Combined with Osteoporosis

Tang Tingting, Tang Xuemei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

风湿性疾病是一大类可能引起关节和肌肉肿胀、疼痛的炎症性疾病的统称,可导致患者生活质量的下降甚至残疾。继发于风湿性疾病的骨质疏松(osteoporosis, OP)主要是指由于疾病或治疗风湿性疾病的药物等原因产生的以骨量减少、骨微结构破坏为特点,致使脆性增加和易于骨折的全身性系统性骨病。常见发生 OP 的风湿性疾病,成人主要包括类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)^[1],儿童则主要为幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、幼年型系统性红斑狼疮(juvenile-onset systemic lupus erythematosus, JSLE)及幼年型皮肌炎(juvenile dermatomyositis, JDM)^[2]。为进一步了解风湿性疾病与骨质疏松的关系,笔者就风湿性疾病并发 OP 的流行病学研究、病理生理机制、诊断、预防及治疗等方面的研究进展进行综述。

1 流行病学研究

多项研究已证实,风湿性疾病常见的并发症是骨质疏松,发生骨质疏松相关的因素可能与老年、绝经后及病程长等相关。韩国一项由 234 例 RA 患者参与的横断面研究^[3](包括

194 例绝经后妇女)结果显示,121 例(51.7%) RA 患者达到了世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的 OP 诊断标准。采用酶联免疫吸附法测定 60 例 RA 患者和 20 例健康人的外周血骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、骨钙素(bone gla protein, BGP)及白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 水平,采用双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测定骨密度(bone mineral density, BMD),分析 OPG、BGP、IL-1 β 水平变化与 RA 患者 BMD、OP 之间的关系^[4],结果显示,RA 患者 OP 发生率为 56.7%(34/60),老年及绝经后女性更明显,合并 OP 的 RA 患者 OPG、IL-1 β 水平高于骨量正常或骨量减少的 RA 患者。用双能 X 线骨密度仪测定 217 例 RA 患者 BMD, OP 与骨量减少发生率分别为 35.0%和 40.6%,高于健康对照组的 14.5%和 37.9%^[5]。日本一项 9 987 例 RA 患者参与的长达 10 年的队列研究显示,即使在 RA 疾病活动度有缓解的情况下,双膦酸盐类药物治疗率也从 5.0%增加到 23.4%,非椎体骨折发生率也由每年 24.6%增加到每年 35.5%^[6]。随访时间为 6 年的前瞻性研究中,126 例 SLE 患者(89.7%为女性)参与,结果显示,患者 OP 和骨量减少的发生率分别为 4.0%~6.3%和 35.7%~39.7%^[7]。128 例均为绝经前女性的 SLE 患

作者简介:唐婷婷(1990.12~),女,硕士,主要从事风湿免疫系统疾病研究,E-mail: tangtingting098@yeah.net.

者 OP 和骨量减少总发生率 (25.0%) 明显高于健康对照组 (10.5%)^[8]。AS 患者 OP 和骨量减少总发生率为 19.0% ~ 62.0%, 其中病程短于 10 年的患者 OP 和骨量减少发生率也可达 13.0% ~ 16.0% 和 51.0% ~ 54.0%, 同时显示 BMD 降低与椎体骨折有关^[9-10]。对于儿童和青少年来说, 约 60% 的 JIA 患儿有 BMD 降低及相关功能受限^[11], 对 JSLE 患儿进行了 OP 和低骨量发生率的调查, 发现 OP 和低骨量的发生率分别为 20.3% 和 37.5%^[2]。JDM 患儿 OP 和低骨量的发生率分别为 3.8% 和 17.0%^[12]。

2 病理生理机制

2.1 炎症本身引起的骨质疏松

风湿性疾病患者由于活动量减少、维生素 D 缺乏、钙的摄入减少、使用糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 等危险因素, 发生 OP 和骨折的风险也增高。但炎症活动是风湿性疾病患者骨量丢失的主要原因^[5,8,13-15]。炎症最主要通过由细胞核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator nuclear factor kappa B, RANK) 及其配体 (receptor activator nuclear factor kappa B ligand, RANKL) 和 OPG 组成的 RANKL/RANK/OPG 系统调节骨吸收。OPG 是一种关键性负调节因子, 对破骨细胞起调控作用, 能抑制破骨细胞的分化及骨吸收活动。风湿性疾病患者较健康人血清 OPG 水平低^[4], 引起滑膜巨噬细胞向破骨细胞分化增加, 促进骨吸收, 从而引起骨量丢失, 导致继发性 OP。促炎细胞因子如巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 及 IL-6、IL-17 均对破骨细胞生成、破骨细胞的功能有调节作用^[16]。

2.2 糖皮质激素引起的骨质疏松

大多数的风湿性疾病的发生可归咎于过度活化的免疫反应^[17]。GC 是抑制这种过度活动的炎症反应的主要药物, 因此 GC 广泛用于治疗风湿性疾病。虽然 GC 可以明显控制风湿性疾病症状并延缓疾病的进展, 但即使是小剂量 (相当于泼尼松 8.7 mg/d)、短期 GC 治疗的 RA 患者也伴有骨量减少、骨质丢失^[18]。在对 64 例 RA 患者进行的研究中, 有 GC 治疗史患者 OP 发生率 (44.2%) 明显高于无 GC 治疗史患者 (19.0%)^[19]。对 98 例 GC 治疗中的绝经前 SLE 患者中进行 BMD 测定, 结果发现 6 例 (6.1%) 患者有 OP, 41 例 (41.9%) 患者有骨量减少, 并且 GC 疗程及累积剂量与低骨量密切相关^[20]。GC 主要促进破骨细胞介导的骨吸收和抑制成骨细胞介导的骨形成, 也可抑制肠道对钙的吸收以及使甲状腺激素血清水平升高, 从而导致增加破骨细胞活动, 最终导致继发性 OP^[21]。

3 诊断

目前通常用 DXA 测定 BMD 来确诊 OP。将所测得的 BMD 值与正常成人的值比较得出 t 值, t 值的高低可按 WHO 的标准将骨量丢失的程度分为骨量正常、骨量减少和 OP。因为 20 岁以下人群还未达到峰值骨量, 因此, t 值不能作为这一人群 BMD 的分析指标, 使用与同一年龄组、同一性别人群平均 BMD 值比较所得的 Z 值更为合适。对于儿童及青少年, 除非有明显的骨折史, 否则 OP 不应轻易被诊断。对儿童 Z 值减低的描述, 骨量减少也是不恰当的, “实足年龄低骨量” 是较为合适的诊断性用语^[11]。有研究^[22]显示, RA 患者腰椎 BMD 与健

康人无明显差异, 但患者股骨颈 BMD 提示低于健康人, 因此, 测定时应同时测定腰椎和股骨颈 BMD。但由于儿童股骨颈骨性标记未完全发育, 而且标准测量软件对于儿童股骨颈过大, 因此会造成测量不准确, 建议以腰椎 BMD 作为儿童 BMD 分析指标^[11]。

DXA 测定骨密度具有一定的放射性, 而定量超声 (quantitative ultrasonography, QUS) 则无辐射损伤, 检测结果准确性高, 因此, 有学者认为比起 DXA, QUS 更适用于儿科 BMD 的检测^[23]。同时使用 DXA、外周定量计算机断层扫描 (peripheral quantitative computed tomography, pQCT) 及 QUS 评价 JIA、JSLE 患儿骨量变化, 证实 pQCT、QUS 对测定 JIA、JSLE 患儿骨量丢失有一定的意义^[24-25]。

近年来, 骨转化生化指标日益受到重视, 由于骨转化生化指标能够快速预测骨量丢失, 因此, 美国国家骨质疏松基金会 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 建议骨转化生化指标可以辅助 OP 骨折风险因素评估, 并在抗骨质疏松治疗开始后作为监测指标^[1]。一项前瞻性队列研究显示, 血清骨源性碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP) 水平是 OP 骨折患者发生再骨折风险的有效可行的预测指标^[26], BALP 在 RA 患者的早期诊断、预测病情进展及临床治疗效果观察等方面也有重要意义^[27]。

4 预防和治疗

对于所有 OP 患者, 建议定期进行负重和肌肉强化训练以提高敏捷性和平衡性, 维持或提高骨强度, 从而减少跌倒和骨折的风险, 戒烟、避免酗酒也是必须的^[1]。对预计 GC 治疗超过 3 个月的患者, 无论任何剂量, 通常需要同时进行抗骨质疏松药物治疗^[28]。

4.1 类风湿性关节炎

由于大多数的 RA 患者都要接受 GC 治疗, 即使是使用相当于泼尼松 2.5 ~ 7.5 mg/d 剂量也会增加椎体和非椎体骨折风险^[28]。在使用 GC 治疗的最初 3 个月骨量丢失最迅速, 在 6 个月时达到顶峰, 随着 GC 继续使用, 出现比较慢、稳步的丢失。因此, 必须遵循有关糖皮质激素诱导的骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 的防治指南。双膦酸盐是预防和治疗 GIOP 的一线药物, 主要抗骨吸收, 抑制破骨细胞活性, 促进破骨细胞凋亡, 从而增加 BMD^[29]。美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 也在 RA 并发 OP 治疗指南中推荐使用双膦酸盐。研究证实, 双膦酸盐能够抑制 RA 患者骨量继续丢失, 并降低椎体和非椎体骨折的发生率^[17], 还能降低 RA 患者的心肌梗死发生率, 抑制骨破坏, 同时又改善了 BMD^[30-32]。对早期 RA 患者, 使用泼尼松 10 mg/d 剂量, 规范进行双膦酸盐治疗及钙剂、维生素 D 的补充, 在 2 年的随访期内 OP 是很罕见的^[33], 因此, 也应同时注意钙剂和维生素 D 的补充。有研究显示, 使用常规剂量 (0.25 μ g/d) 活性维生素 D₃-骨化三醇联合抗风湿药物治疗 RA 并发 GIOP 患者, 6 个月后腰椎及髌部 BMD 均得到改善, 效果良好^[34]。

研究发现, 骨吸收及破骨细胞形成能被 IL-6 抑制剂、TNF 抑制剂以及骨保护素所抑制, 证实了促炎细胞因子在风湿病发生中的作用^[13]。有效的缓解病情抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 治疗能够调节滑膜组织水平 OPG 和 RANKL 的表达, 抑制破骨细胞形成, 从而减少骨侵蚀

及减轻关节损伤^[35]。已证实 RANK 抑制剂(狄迪诺塞麦)治疗能使 RA 患者 BMD 增加和骨损害减少,骨转化生化指标持续减低,而且没有副反应发生^[36]。

细胞因子抑制剂治疗也能够有效改善骨损伤及骨量丢失。TNF 抑制剂(英夫利昔单抗、阿达木单抗)已证实能抑制脊柱 BMD 降低^[17]。生物制剂对 BMD 的积极影响是否与降低疾病活动有关还尚未明确。

4.2 系统性红斑狼疮

SLE 病程的发生发展中,多种因素均可能导致骨量丢失^[8]。大部分 SLE 患者都需要使用 GC 治疗,因此也同样需要遵循有关 GIOP 的防治指南。在没有合并肾脏损害情况下,双膦酸盐被 ACR 推荐为 OP 治疗和预防的一线药物。研究证实,双膦酸盐能改善 SLE 患者骨量丢失^[37]。锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐可提高 SLE 患者的血清维生素 D 水平,抑制骨吸收,但在 6 个月内对患者 BMD 提高不明显;而锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐联合碳酸钙 D₃、阿法骨化醇治疗则能提高患者 BMD,更好地改善 OP^[38]。SLE 患者有维生素 D 缺乏,是导致 SLE 并发 OP 的重要原因之一^[39]。光敏性是 SLE 患者的一个重要特征,避免阳光照射也可导致维生素 D 合成与代谢障碍,因此,对于 SLE 患者补充足量维生素 D 是很重要的^[40]。根据 NOF 制定的 OP 防治指南,对成人钙剂和维生素 D 的每日推荐摄入量分别为 1 000 ~ 1 200 mg/d 和 800 ~ 1 000 IU/d^[1]。

4.3 强直性脊柱炎

由于强直性脊柱炎通常发生在年轻男性,因病情进展慢,多不使用激素治疗,因此,AS 并发 OP 的特点与 RA、SLE 是有明显区别的,AS 通常导致的是椎体骨折。

目前对 AS 并发 OP 还没有统一的治疗指南。建议控制炎症活动以减少骨量丢失。所有患者必须遵循现有的 OP 治疗指南。双膦酸盐可能对治疗 AS 并发 OP 是有效的。英夫利昔单抗能改善 AS 患者 BMD^[41]。另外有研究^[42]发现,补肾中药联合 TNF 抑制剂能影响骨代谢,有效改善骨质破坏,对 AS 并发 OP 有积极作用。

4.4 儿童风湿性疾病

目前关于儿童及青少年 OP 的研究少见报道,风湿性疾病方面的文献更为匮乏,尚无治疗指南可循。由于儿童及青少年未达到峰值骨量,因此,抗骨质疏松治疗显得更为重要。儿童应更谨慎使用 GC,尽量避免 GIOP 的发生或降低 GC 对儿童生长发育的影响。双膦酸盐为目前最常用的抗骨质疏松药物。OP 患儿使用双膦酸盐治疗能增加患儿 BMD,降低骨折发生率^[43]。目前尚未有研究提到 OP 患儿在双膦酸盐治疗过程中发生不良反应,而且双膦酸盐治疗并不会影响患儿生长^[43]。但是,双膦酸盐在儿童 OP 中的应用仍有很多不确定性,而且其长期疗效及安全性也是未知的。目前并不推荐双膦酸盐用于 GIOP 患儿的初级预防。文献报道,在大量低骨量和 OP 患儿中,25-羟基维生素 D 水平降低,虽然没有进行维生素 D 与骨折风险的相关联系检测,但是可以推测对于低骨量和骨质疏松儿童,补充维生素 D 可能会降低骨折发生率^[44]。活性维生素 D(如 1 α -骨化醇)比维生素 D 有更好的抗骨质疏松治疗效果,但是,活性维生素 D 并不能降低髌部骨折发生率。维生素 D 预防用量推荐为 400 ~ 800 IU/d,治疗已出现低骨量的患儿推荐摄入量为 2 000 ~ 4 000 IU/d^[23]。在补充维生素 D 的同时也应给予钙剂的补充。适量的钙剂补充对促进骨重塑及生长

是非常重要的。国外钙剂每日推荐摄入量根据年龄不同有所变化,0 ~ 1 岁 400 mg/d, >1 ~ 3 岁 600 mg/d, >3 ~ 10 岁 800 mg/d, >10 ~ 14 岁 1 000 mg/d, >14 ~ 18 岁 1 300 mg/d^[43,45];国内推荐摄入量为 30 ~ 40 mg/(kg · d)^[23]。

全身性 OP 是由长期炎症活动引起的并发症。为了能找到合适的预防 OP 及骨折的方法,患者必须进行 BMD 监测和骨折风险评估,包括基本情况、椎体骨折评估及持续性炎症评估等^[1]。预防 OP 是炎症完全控制的一个有利因素,同时也是治疗的目标。

5 结语

风湿性疾病患者有较高的 OP 发生率。炎症活动是风湿性疾病患者骨量丢失的最重要因素,主要通过 RANKL/RANK/OPG 系统调节骨吸收。通常用 DXA 测定 BMD 确诊 OP,但儿童及青少年不应轻易诊断 OP。风湿性疾病患者积极控制炎症是预防 OP 的最佳目标,定期进行 BMD 检测,及时诊断 OP 并合理治疗,特别是儿童 OP 的治疗,以最大程度改善风湿性疾病的预后,提高生存质量以及减少致残率。风湿性疾病并发 OP 的确切机制尚不明确,有关儿童风湿性疾病并发 OP 治疗的研究是很有限的,有待更多的临床研究以帮助找到更好的治疗方案改善风湿性疾病的远期预后。

参考文献:

- [1] COSMAN F, DE BEUR S J, LEBOFF M S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Int Osteoporos*, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [2] COMPEYROT-LACASSAGNE S, TYRRELL P N, ATENAFU E, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 1966-1973.
- [3] YOON J, KWON S R, LIM M J, et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea [J]. *Korean J Intern Med*, 2010, 25(4): 436-446.
- [4] 黄新翔, 王俊祥. 类风湿关节炎患者合并骨质疏松的临床研究[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2013, 7(1): 41-44.
- [5] 李雪, 李青, 康丽荣, 等. 类风湿关节炎患者骨质疏松发病情况及其与临床因素的关系[J]. *山东医药*, 2014, 54(48): 63-64.
- [6] OCHI K, INOUE E, FURUYA T, et al. Ten-year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3): 961-968.
- [7] JACOBS J, KORSWAGEN L A, SCHILDER A M, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(6): 1827-1833.
- [8] 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.
- [9] VAN DER WEIJDEN M A, CLAUSHUIS T A M, NAZARI T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review [J].

- Clin Rheumatol, 2012, 31(11): 1529-1535.
- [10] 陈静. 强直性脊柱炎骨质疏松 128 例临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(4): 735-736.
- [11] 李冬松, 林红, 蔡波, 等. 儿童骨质密度低下相关研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(10): 953-959.
- [12] KRISTENSEN V A, NIELSEN S, HERLIN T, et al. PRÉS-FINAL-2016: Bone mineral status in a long-term follow up of juvenile dermatomyositis [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013, 11(Suppl 2): 29.
- [13] ROUX C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases [J]. *Osteoporosis Int*, 2011, 22(2): 421-433.
- [14] 陈娟, 林庆衍, 陈梅卿. 风湿性疾病与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(1): 83-86.
- [15] 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.
- [16] 于善江, 康轶鑫, 刘忠厚. 类风湿关节炎并发骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1098-1102, 1060.
- [17] FENG Z, ZENG S, WANG Y, et al. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80890.
- [18] KORCZOWSKA I, OLEWICZ-GAWLIK A, TREFLER J, et al. Does low-dose and short-term glucocorticoids treatment increase the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis female patients? [J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(5): 565-572.
- [19] 叶青, 张育红. 类风湿关节炎患者骨质疏松情况分析[J]. 中西医结合研究, 2014, 6(1): 17-19.
- [20] YEAP S S, FAUZI A R, KONG N C, et al. Influences on bone mineral density in Malaysian premenopausal systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids [J]. *Lupus*, 2009, 18(2): 178-181.
- [21] 刘媛, 王永福, 刘忠厚. 糖皮质激素和骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(9): 713-718.
- [22] BRANCE M L, BRUN L R, LIOI S, et al. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(3): 499-505.
- [23] 杨晓, 夏正坤, 樊忠民, 等. 糖皮质激素所致儿童骨质疏松的诊断和治疗[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(2): 203-206.
- [24] STAGI S, CAVALLI L, BERTINI F, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass and quality in children and young adults with juvenile onset systemic lupus erythematosus (JSLE): role of bone mass determinants analyzed by DXA, PQCT and QUS [J]. *Lupus*, 2014, 23(1): 57-68.
- [25] STAGI S, CAVALLI L, SIGNORINI C, et al. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants using dual-energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): 83.
- [26] 胡芯源. 骨源性碱性磷酸酶预测骨质疏松骨折患者再骨折的意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 640-643.
- [27] 张景霞, 庄民佗, 吴丽娟. 类风湿性关节炎患者血清骨钙素、骨源性碱性磷酸酶及肿瘤坏死因子水平的观察[J]. 吉林医学, 2011, 32(8): 1462-1463.
- [28] GROSSMAN J M, GORDON R, RANGANATH V K, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(11): 1515-1526.
- [29] MAZZIOTTI G, GIUSTINA A, CANALIS E, et al. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2009, 1(1): 27-34.
- [30] WOLFE F, BOLSTER M B, O'CONNOR C M, et al. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(5): 984-991.
- [31] 邹亮, 熊永梅. 锝(⁹⁹Tc)亚甲基二膦酸盐联合辛伐他汀治疗类风湿关节炎继发骨质疏松[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(2): 24-27.
- [32] 焦瑞英, 庞丽霞, 林涛, 等. 锝(⁹⁹Tc)亚甲基二膦酸盐治疗老年类风湿关节炎合并骨质疏松的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(1): 147-149.
- [33] JACOBS J W, BIJLSMA J W, VAN LAAR J M. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis the effects on bone in the utrecht study and the CAMERA-II study [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(1-2): 66-71.
- [34] 周静, 王晋平, 周孝德, 等. 骨化三醇在类风湿关节炎合并骨质疏松中的作用研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24): 116-119.
- [35] HAYNES D, CROTTI T, WEEDON H, et al. Modulation of RANKL and osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis in response to disease-modifying antirheumatic drug treatment and correlation with radiologic outcome [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(7): 911-920.
- [36] COHEN S B, DORE R K, LANE N E, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5): 1299-1309.
- [37] EDWARDS C J, WILLIAMS E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis [J]. *Osteoporosis Int*, 2010, 21(8): 1287-1293.
- [38] 杜迅, 任天丽, 陆亚华. 锝(⁹⁹Tc)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.
- [39] YEAP S S, OTHMAN A Z, ZAIN A A, et al. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids [J]. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(1): 17-24.
- [40] 石慧, 任天丽, 林华. 系统性红斑狼疮相关骨质疏松及其影响因素[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(8): 611-615.
- [41] MAGREY M, KHAN M A. Osteoporosis in ankylosing spondylitis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12(5): 332-336.
- [42] 戴森华, 胡建康. 补肾中药联合 rhTNFR: Fc 对治疗强直性

脊柱炎继发骨质疏松的临床评价[J]. 江西医药, 2013, 48(1): 14-18.

[43] UZIEL Y, ZIFMAN E, HASHKES P J, et al. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2009, 7: 16. doi: 10.1186/1546-0096-7-16.

[44] BOWDEN S A, ROBINSON R F, CARR R, et al. Prevalence

of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(6): e1585-e1590.

[45] 张驰, 涂萍, 陈大福, 等. 小儿骨质疏松症的发病机制, 诊断, 预防和治疗[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(1): 64-73.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2015-03-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.10.019

• 综述 •

慢性肉芽肿病治疗进展

李春震 综述, 蒋利萍 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R730.263

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)10-0057-04

Therapeutic Advances in Chronic Granulomatous Disease

Li Chunzhen, Jiang Liping (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)是一种罕见的 X-连锁或常染色体遗传的原发性免疫缺陷病。基因突变引起吞噬细胞还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶活性缺陷, 导致产生活性氧的能力减弱, 严重损害了吞噬细胞吞噬微生物的能力。具有反复感染、强烈炎症反应以及肉芽肿形成等表现的患者需高度怀疑本病, 使用四唑氮蓝试验(NBT)或二羟罗丹明 123(DHR) 试验检测中性粒细胞呼吸爆发功能可筛查本病, 基因序列分析可明确致病基因。随着常规治疗方法及免疫重建技术包括造血干细胞移植(HSCT)及基因治疗的发展, CGD 患者病死率及并发症发生率逐渐降低。笔者对近年有关 CGD 常规治疗、HSCT 治疗和基因治疗及其相关研究进行综述, 以进一步提高儿科医生对于 CGD 治疗的认识。

1 感染的预防和治疗

1.1 预防感染

CGD 的常规治疗包括感染的预防治疗及并发症治疗。预防感染是 CGD 患者临床治疗的基础, 需长期预防性使用抗细菌及抗真菌药物, 常用磺胺类药和三唑类抗真菌药。重组人干扰素- γ (IFN- γ) 能促进超氧化物的释放, 临床应用证实其联合抗菌药物治疗能进一步降低感染风险^[1]。推荐使用复方磺胺甲噁唑 [20~30 mg/(kg·d), 分 2 次口服]、伊曲康唑 (<13 岁, 体质量 <50 kg, 100 mg/d; >13 岁, 体质量 >50 kg, 200 mg/d)、IFN- γ (0.05 mg/m², 每周 3 次皮下注射)^[2]。多数 CGD 患者对这些药物耐受性好, 且较少出现耐药情况。药物预防的同时, 应尽量避免接触可能致病的病原体。有规律的随访能帮助早期识别潜在的严重感染或其他并发症, 有助于提高患者生活质量。CGD 患者应完成国家免疫规划中适龄儿童需常规接种的疫苗(如麻疹疫苗、百白破疫苗、流脑疫苗等)及水痘疫苗、每年一次的流感疫苗等的接种, 以防止潜在的细菌二重感染。

CGD 患儿能正常抵御病毒感染, 但要慎重接种细菌减毒活疫苗。由于 CGD 患儿接种卡介苗可导致播散性卡介苗感染, 故需要避免^[3]。

1.2 抗细菌感染治疗

CGD 患者最常感染的细菌包括金黄色葡萄球菌、洋葱伯霍尔德杆菌、粘质沙雷菌和诺卡菌属^[4]。若暂未取得病原学结果, 则经验用药, 常选择对革兰阴性菌作用好的广谱抗菌药物, 常用环丙沙星(7.5 mg/kg, 每天 2 次口服)。若用药后 24~48 h 感染症状无改善, 需考虑更换抗生素或使用抗真菌药物。CGD 患者抗感染治疗原则是使用积极的抗感染治疗方案, 并通过延长抗感染疗程来达到根除病原菌的目的。在静脉使用足疗程抗生素后, 需改为口服抗生素继续使用, 服用时间根据患者炎症指标等情况相应延长, 可达数月^[5]。

1.3 抗真菌感染治疗

随着新的唑类药物的出现, 真菌感染的发病率明显下降, 但侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFIs) 仍是 CGD 患者死亡的主要原因。烟曲霉菌是最常见的致病菌。过去主要使用两性霉素 B 治疗 CGD 患者的 IFIs, 但该药易引起肾功能损害, 不宜长期使用。而伏立康唑比两性霉素 B 疗效好^[6], 现作为治疗 IFIs 的首选药物。对于伏立康唑不耐受或治疗效果欠佳的患者, 可选泊沙康唑补救^[7]。

近几年在欧洲发现了耐药的烟曲霉菌^[8], 有研究认为该耐药菌的出现与当地农业中广泛使用抗真菌药物有关^[9], 但荷兰报道了 3 例因长期预防性口服伊曲康唑而出现烟曲霉菌耐药(对伊曲康唑及伏立康唑耐药, 泊沙康唑敏感度降低)的病人^[10]。目前尚无常见耐药真菌及其耐药率的统计, 但耐药真菌的出现必将对 CGD 病人造成威胁。为控制耐药率以及减少新的耐药真菌出现的几率, 临床医生需增强对病原菌进行药敏

作者简介: 李春震(1990.12~), 女, 硕士, 主要从事小儿免疫疾病研究, E-mail: lichunzhen1227@126.com.