



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.021

· 继续教育园地 ·

信号通路在强直性脊柱炎成骨机制中的研究进展

王欣荣 徐胜前

[关键词] 强直性脊柱炎; 新骨形成; 信号通路

强直性脊柱炎(AS)是一种以侵犯骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节为主的慢性炎症性疾病,“炎症”和“新骨形成”是 AS 的两大特点,其病理改变为关节滑膜部位慢性炎症、滑膜细胞增生、淋巴样浸润和血管翳形成,随之导致骨骼、软骨、脊柱周围韧带、纤维环、椎间盘等多部位的侵蚀与破坏。由此可见,AS 的病理性成骨过程是患者致残的主要原因。近年来,国际脊柱关节病组织提出,消除炎症是 AS 达标治疗关键,在控制炎症的同时,还必须解决韧带骨化(新骨形成)问题^[1]。目前 AS 的临床治疗方案已有较大改善,尤其是生物制剂能明显抑制 AS 患者的炎症表现和降低炎症指标,但也有研究发现 AS 患者的脊柱放射学进展并未随着炎症的控制得到有效抑制^[2],因此,探讨 AS 的新骨形成机制及抑制 AS 新骨形成的新的靶向药物一直是临床关注和研究的热点。相关研究认为 AS 的成骨过程主要受多种因素和信号通路的调控,涉及转化生长因子(TGF)-β/骨形态发生蛋白(BMP)信号通路、Wnt/β-连环蛋白(catenin)信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)等多条信号通路,各信号通路之间相辅相成,联系与制约共存,形成错综复杂的调节网络。本文现对各信号通路在 AS 新骨形成机制中的作用进行综述。

一、AS 的炎症与骨化的关系

目前对于 AS 炎症与骨化的关系尚存争议,但大多数文献报道均倾向于炎症可以引发新骨形成。Poddubnyy 等^[3]对 210 例中轴型脊柱关节炎(axSpA)患者进行 2 年的随访,并采用 2 年前后改良的 Stoke AS 脊柱 X 线评分(mSASSS)差值(ΔmSASSS)作为判定脊柱影像学进展的指标,结果发现,14.3% 的患者在随访 2 年后出现脊柱放射学进展,其中 115 例 AS 患者中有 20% 出现脊柱放射学进展,95 例放射学阴性的 axSpA 患者中有 7.4% 出现脊柱放射学进展,除了基线期已经出现韧带骨赘(OR=6.29, P<0.001)和吸烟(OR=2.75, P=0.012)的患者更易出现脊柱放射学进展外,升高的系统性炎症标志物[包括红细胞沉降率(ESR, OR=4.04, P=0.001)和 C 反应蛋白(CRP, OR=3.81, P=0.001)]均与 2 年后脊柱的放射学进展密切相关。Ramiro 等^[4]对 184 例 AS 患者进行长达 12 年的随访研究发现,疾病活

动性与患者的放射学进展密切相关,且这种相关性不受治疗药物或是否存在关节外表现的影响。基于 CRP 计算的 AS 疾病活动性积分(ASDAScrp)每升高 1 个单位将导致 2 年内 mSASSS 升高 0.72 单位;疾病活动度较高的患者(ASDAScrp>3.5)2 年内 mSASSS 升高的数值较疾病非活动期患者(ASDAScrp<1.3)高 2.31 单位。Poddubnyy 等^[5]共纳入 178 例确诊的 axSpA 患者(其中 100 例 AS 和 78 例放射学阴性的 axSpA),评估其脊柱 X 线片(基线和第 2 年)影像学进展及是否发生骨赘,结果显示,ASDAS 与脊柱放射学进展呈明显正相关;logistic 回归分析结果显示,2 年内 mSASSS 升高≥2 分与 ASDAS 明显相关[校正前 OR=1.64(95% CI 1.03~2.62),校正基线时存在韧带骨赘、吸烟及非甾体类抗炎药(NSAIDs)治疗后 OR=1.80(95% CI 1.04~3.13)],骨赘形成与 ASDAS 相关性更强[校正前 OR=2.62(95% CI 1.46~4.68),校正后 OR=2.45(95% CI 1.26~4.77)]。德国的一项临床试验再次肯定了 NSAIDs 在 AS 放射学进展中的作用,该研究采用一个新的变量——按照 NSAIDs 使用剂量和时间计算 NSAIDs 使用指数,同时以 ΔmSASSS 恶化≥2 个单位为显著放射学进展的标准,结果显示,AS 患者中高 NSAIDs 摄入组(NSAIDs 使用指数≥50)发生显著放射学进展的患者比例明显低于低 NSAIDs 摄入组(NSAIDs 使用指数<50, OR=0.15, 95% CI 0.02~0.96, P=0.045);低 NSAIDs 摄入患者的平均 ΔmSASSS 明显高于高 NSAIDs 摄入患者(4.36 比 0.14, P=0.02)^[6]。综上所述,NSAIDs 的持续使用既能抑制 AS 患者的炎症,又可能延缓 AS 达标治疗中的新骨形成和骨桥等损伤,从而佐证了炎症引发新骨形成的观点。上述研究均从 AS 的不同炎症表现形式(临床、系统炎症指标)方面证明了炎症与 AS 患者脊柱新骨形成之间的内在联系,因此,2016 年更新的国际脊柱关节炎评估协会与欧洲抗风湿病联盟(ASAS-EULAR)关于 axSpA 的治疗推荐中强调了 NSAIDs 在 AS 中的持续应用^[7],因为 NSAIDs 的连续使用有可能在抑制炎症的同时延缓 AS 患者脊柱放射学的进展。随着 MRI 在 AS 中的应用,越来越多的研究发现, MRI 检查中的急性炎症(尤其是骨髓水肿)和慢性炎症(尤其是脂肪沉积)均有可能与 AS 的新骨形成相关。Baraliakos 等^[8]对 39 例持续 2 年使用肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂的 AS 患者(922 个椎角)进行观察,结果显示,基线时存在 MRI 急性炎症组脊椎边缘发生新骨形成的比例是基线时无急性炎症组的 3 倍(6.5% 比 2.1%),提示急性炎症更容易促发 AS 的新骨形成。Maksymowych 等^[9]对 AS 患者骶髂关节(SIJ)MRI 检查结果进行评估,采用 mSASSS 评估影像学进展,随访期间脊柱放射

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571572);安徽省转化医学研究院科研基金资助项目(2017zhxy03)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科

通讯作者:徐胜前, E-mail:xsqian-1112@163.com

学进展患者基线时 SIJ 存在的 MRI 结构病变(包括脂肪化生、回填及强直)程度明显加重,基线时已确诊为 SIJ 强直的患者放射学进展更明显,推测脂肪化生而非炎症病变增加了脊柱放射学进展的风险,提示慢性炎症也与 AS 的新骨形成相关。究竟是急性炎症水肿还是慢性脂肪沉积与新骨形成的相关性更高呢? Poddubnyy 等^[10]发现在早期(症状持续时间 <3 年)脊柱关节炎(SpA)患者中使用英夫利昔单抗加萘普生或安慰剂加萘普生治疗 28 周的试验中,绝大多数新发生的脂肪性病变(骶髂关节为 83%,脊柱为 70%)出现在炎症发作后第 28 周,表明炎症与脂肪性病变发展密切相关,急性炎症与脂肪沉积均会引发新骨形成,尤其是随着急性炎症向脂肪沉积的转变会更加速此过程,因此应把握好炎症水肿时期这个治疗机会窗。Kang 等^[11]纳入 115 例 SpA 患者,分别测量其血清碱性磷酸酶(ALP)、骨特异性 ALP(BALP)、I 型胶原的血清交联端肽(sCTX)和炎症标志物水平,结果显示,SpA 患者血清 ALP 水平为(77 ± 26) U/L,其中 14 例(13%)患者血清 ALP 水平升高;校正年龄和性别后,血清 ALP 与基于 ESR 计算的 AS 疾病活动性积分(ASDASesr)、ASDAScrp、骶髂关节炎等级及 mSASSS 均呈明显正相关,与腰椎及股骨颈 BMD 均呈负相关;多变量分析结果显示,血清 ALP 与 ASDAScrp 独立相关,表明血清 ALP 水平升高与 SpA 患者的高疾病活动性、低 BMD 和较高的结构损伤评分相关。综上所述,炎症与新骨形成之间的联系确实存在,炎症的存在可能是触发 AS 患者新骨形成的始动因素,但一旦激活新骨形成的信号通路,其后续的信号转导又不完全或部分依赖于炎症的持续存在或消失,这也许是临床上观察到抑制炎症后出现的对脊柱新骨形成的抑制作用并不完全一致的原因。因此,从后续的信号通路入手探讨 AS 新骨形成的机制可能对开发新的抑制 AS 新骨形成的药物具有更重要的意义。

二、TGF-β/BMP 信号通路在 AS 成骨机制中的研究

在成骨的早期阶段,主要的信号通路为 TGF-β/BMP 信号转导通路,既往研究表明该信号通路可能参与 AS 的新骨形成。TGF-β/BMP 是多功能生长因子,具有诱导成骨与促进成骨细胞分化的能力,TGF-β 和 BMP 均能够与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体(I 型和 II 受体)结合,经过一系列传导,启动细胞内信号,促进成骨。在骨骼发育和骨折愈合过程中,BMP 是一个极其重要的调节蛋白家族。BMP-2 作为 BMP 的一个重要亚型,可刺激间充质干细胞向成骨细胞分化,还可上调 ALP、I 型胶原、细胞外基质磷酸化糖蛋白、骨桥蛋白和骨涎蛋白等成骨特异性标志物的表达^[12]。Liao 等^[13]通过检测 72 例 AS 患者和 30 例健康对照者的血清 BMP 发现,AS 患者血清 BMP 高于对照组;血清 BMP-7 水平与骶髂关节炎严重程度、Bath 强直性脊柱炎放射学指数(BASRI)、mSASSS 及疾病持续时间均明显相关;血清 BMP-2、BMP-4、BMP-6 与 BASRI、疾病持续时间均呈明显正相关;受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,BMP-2/Dkk-1 和血清 BMP-2 是预测 AS 患者疾病活动、功能指数及对其进行整体评估的良好指标,提示 BMP 可作为反映疾病严重程度的生物标志物或 AS 治疗结果的预测因子。Xie 等^[14]为了探讨 AS 患者骨髓间充质干细胞成骨分化能力和异常成骨分化机制,收集健康

志愿者和 AS 患者的骨髓间充质干细胞,在成骨细胞培养基中培养 21 天,采用茜素红 S 和碱性磷酸酶检测二者成骨分化的能力,采用高通量-定量反转录聚合酶链反应检测成骨细胞标记基因和相关细胞因子表达水平,采用酶联免疫吸附试验检测细胞培养上清液中 BMP-2 浓度,结果显示,AS 患者骨髓间充质干细胞较正常人群分泌更多的 BMP-2,当 BMP-2 浓度降低或表达被抑制时,异常成骨分化的骨髓间充质干细胞也随之受到影响。Chen 等^[15]采用 TNF-α 和白细胞介素(IL)-1β 刺激后测量外周血单个核细胞(PBMCs)中 BMP-2、BMP-4 及 BMP-7 基因表达的变化,结果显示,TNF-α 和 IL-1β 均可增强 AS 患者 PBMCs 中 BMP-2 的表达;PBMCs 中 BMP-2、BMP-4 及 BMP-7 基因表达的增加与 ΔmSASSS 评分呈正相关;与非严重骶髂关节炎患者比较,AS 患者在 TNF-α 和 IL-1β 刺激后 PBMCs 中 BMP-2、BMP-4 及 BMP-7 基因表达的增加量更多;4 例总体(颈、胸、腰)脊柱关节强直患者 PBMCs 中 BMP-2 和 BMP-7 表达增加的发生率高于 8 例未发生完全性脊柱关节强直的患者,表明在 AS 中,炎症上调 PBMCs 中 BMP 的表达,这可能导致新骨形成的放射学进展。类似的研究证实 AS 患者血清 BMP 水平明显升高,且放射学改变更严重的 AS 患者血清 BMP 水平更高^[16-17]。上述研究结果均证明 TGF-β/BMP 信号可能在脊柱强直过程中发挥作用,血清 BMP 水平可能反映脊柱的放射学进展。

三、Wnt/β-catenin 信号通路在 AS 成骨机制中的研究

Wnt 信号转导通路在成骨晚期阶段发挥重要调控作用。多项研究表明,该信号通路的激活与 AS 的新骨形成密切相关,尤其是该信号通路的抑制分子水平降低与 AS 新骨形成密切相关^[18]。Wnt 信号通路中各分子及其相互作用可通过调节成骨细胞的分化、增殖及功能而间接影响骨形成,经典 Wnt/β-catenin 信号通路在成骨细胞的增殖、分化及骨形成过程中起关键作用。Wnt 信号通路是由 Wnt 蛋白及其受体、调节蛋白等组成的复杂信号转导通路,包括 Wnt/β-catenin 经典通路和非经典 Wnt 信号途径。Li 等^[19]通过检测 AS 患者和健康志愿者脊髓组织和血清 Wnt 蛋白的表达,采用改良的胶原诱导的关节炎(CIA)和蛋白多糖诱导的脊椎炎(PGIS)动物模型进行研究发现,AS 患者血清和脊髓组织中骨诱导性 Wnt 蛋白水平升高;抑制 Wnt/β-catenin 或 Wnt/蛋白激酶 Cδ(PKCδ)途径显著抑制新骨形成;在改良的 CIA 和 PGIS 模型中均证实了 Wnt 蛋白表达增加,从而证明骨诱导性 Wnt 蛋白的炎症强度依赖性表达是 AS 炎症和异位新骨形成之间的关键联系。经典的 Wnt/β-catenin 和非经典的 Wnt/PKCδ 途径激活为炎症诱导的新骨形成所必需。在生理和病理条件下,抑制 Wnt 经典通路的 DKK-1 均是骨质重塑的重要调节因子,关于 AS 患者体内 DKK-1 水平的变化,目前的观点尚不一致。田丽贞等^[20]选取 200 例 AS 患者作为观察组,同期健康体检者 50 例作为对照组,观察组患者采用 TNF-α 抑制剂进行治疗,经过 2 年随访发现,观察组血清 DKK-1 表达水平低于对照组,TNF-α 抑制剂治疗后 AS 患者血清 DKK-1 表达水平升高;血清 DKK-1 表达水平与 mSASSS 评分呈负相关,提示 DKK-1 与 AS 的骨化形成有一定关系,DKK-1 能够作为影像学进展和骨化指标的血清标志物。崔银凤等^[21]采用酶联免

疫吸附试验检测 71 例初次就诊 ax-SpA 患者[其中 51 例 AS 和 20 例非放射 axSpA (nr-axSpA)], 34 例疾病对照者(其中类风湿关节炎患者 14 例、骨关节炎患者 10 例、痛风患者 10 例)及 15 例健康人血清 DKK-1 水平,结果显示,AS 患者血清 DKK-1 水平高于疾病对照者和健康人。AS 导致骨形成过度的原因是 DKK-1 的生成减少还是 DKK-1 的无效生成过多但功能下降,DKK-1 与 AS 间的相关性还有待进一步深入研究。但无论 DKK-1 的水平升高还是降低,都无疑提示 Wnt/ β -catenin 信号通路在 AS 的新骨形成中发挥关键作用^[22]。

四、BMP 和 Wnt/ β 信号通路在 AS 成骨机制中的交互作用

TGF- β /BMP 和经典 Wnt/ β -catenin 两条通路还可在成骨的不同阶段相互调节^[23],BMP-2 和经典 Wnt 信号通路共同调节成骨分化标志物的表达。Zhang 等^[24]的研究结果显示,采用外源性 Wnt3a 蛋白(20~80 ng/ml)处理 C2C12 细胞 24 h 后,BMP-2 启动子活性和 BMP-2 mRNA 水平明显升高,经典 Wnt 信号通路的阻断剂 DKK1 和 sFRP4 可阻断上述过程。罗高斌等^[25]将预先准备好的重组人骨形态发生蛋白(rhBMP)-2 质粒转染至 C3H10T1/2 细胞,采用 G418 抗性筛选转染成功的细胞,将实验细胞分为转染组和空白组,结果显示,与空白组比较,转染组 BMP-2 水平升高并维持在较高水平, β -catenin mRNA 表达上调,且磷酸化水平增加,表明在成骨细胞分化过程中,BMP-2/Smad 信号通路与 Wnt/ β -catenin 通路存在串话机制,可增加 β -catenin 的表达水平,促进 β -catenin 的磷酸化。Intini 等^[26]通过动物实验发现,对于 Dkk1 单倍体不足(Dkk1 +/−)的小鼠,由于经典 Wnt 信号传导的上调而表现出高骨量表型,而肢体缺乏 BMP2 表达的小鼠(BMP2c/c;Prx1::cre)出现自发性骨折的延迟愈合甚至无法愈合;当将 Dkk1 +/−小鼠与 Bmp2c/c;Prx1::cre 小鼠杂交,携带两种遗传改变的后代则出现骨量不能增加和骨折的愈合,表明经典 Wnt 信号传导不能在缺乏 BMP-2 的情况下发挥其活性,可见 BMP 信号传导是 Wnt 介导的合成代谢所必需,且在预防骨折和促进骨折修复的治疗中,可能需要针对两种途径以获得最佳疗效。鉴于成骨增殖分化过程是一个动态过程,在成骨分化的不同阶段,分子通路间相互调节也是动态变化的,因此两条通路之间的相互作用机制值得进一步探索。

五、PPAR γ 信号通路在 AS 成骨机制中的研究

PPAR 是一类配体激活核转录因子,属于核受体超家族成员。PPAR 家族存在多种亚型,目前已知的亚型包括 PPAR α 、PPAR β / δ 及 PPAR γ 3 种。在人体内,PPAR γ 基因位于染色体 3p25。纵览文献,PPAR γ 可抑制炎症反应,目前认为 PPAR- γ 抗炎的主要机制包括抑制核因子(NF)- κ B 的转录、抑制 AP-1、抑制 JAK-STAT 信号转导途径。正常成人骨代谢的主要形式是骨重建,骨重建是一个周期性过程,主要由成骨细胞、骨细胞及破骨细胞共同参与协同完成,PPAR γ 信号通路也参与此过程的调控。有研究证实,PPAR γ 及其配体易导致骨质疏松。朱亦堃等^[27]通过体外培养大鼠成骨细胞发现,不同浓度氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)、15 脱氧-前列腺素 J(15d-PGJ)、白三烯 B4(LTB4)均呈剂量依赖性下调成骨细胞 NF- κ B 活化受体配体

(RANKL)、ALP、护骨素 mRNA 的表达水平,同时呈剂量依赖性上调 PPAR γ 2 mRNA 的表达水平,提示 PPAR γ 2 内源性配体 Ox-LDL、15d-PGJ2、LTB4 可能通过激活 PPAR γ 2 转录活性抑制成骨细胞的成骨标记物基因表达,说明其可抑制成骨细胞的合成,是骨代谢的负调控因子。Wnt 信号通路作为重要的促进成骨通路,Wnt5a 被证实可通过抑制 PPAR γ 转录发挥抑制脂肪生成的作用,其机制为间充质干细胞(MSCs)可在不同调节因子的作用下向成肌细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成骨细胞分化。BMP 和 Wnt 信号可促进成骨、抑制成脂,PPAR γ 可促进成脂、抑制成骨。以上研究结果证实,PPAR γ 影响 AS 的成骨过程,具体与 BMP 及 Wnt 信号通路的相互作用机制尚需进一步探讨。

六、总结与展望

骨化是 AS 发病中的重要过程,病理性成骨导致的脊柱强直或驼背是 AS 患者致残的主要原因。目前 AS 发病机制的探索集中于基因组学研究,深入探讨 AS 骨化信号通路及信号通路之间的相互作用有助于进一步了解 AS 的发病机制,对探讨抑制 AS 新骨形成的机制、开发新的抑制 AS 新骨形成的药物(如 PPAR γ 激动剂)、防止 AS 患者残疾的发生具有重要意义。

参考文献

- [1] 徐胜前,黄烽.强直性脊柱炎的达标治疗[J].中华内科杂志,2014,53(11):841-843.
- [2] Ramiro S, Stolwijk C, Van tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis; a 12 year prospective follow-up of the OASIS study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1):52-59.
- [3] Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(5):1388-1398.
- [4] Ramiro S, Van der heijde D, Wan tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis; 12-year longitudinal data from the OASIS cohort [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(8):1455-1461.
- [5] Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondylarthritis; results from the GERMAN SPondylarthritis Inception Cohort [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(12):2114-2118.
- [6] Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondylarthritis; results from the German Spondylarthritis Inception Cohort [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(10):1616-1622.
- [7] Vander heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondylarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6):978-991.
- [8] Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis [J]. Arthr Res Ther, 2008, 10(5):R104.
- [9] Maksymowych WP, Swichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondylarthritis [J]. RMD Open, 2017, 3(1):e000399.
- [10] Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondylarthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(9):55.
- [11] Kang KY, Hong YS, Park SH, et al. Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondylarthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(2):202-207.
- [12] Yuan B, Wu Z. MMP-2 silencing reduces the osteogenic transformation of fibroblasts by inhibiting the activation of the BMP/Smad pathway in ankylosing spondylitis [J]. Oncol Lett, 2018, 15(3):3281-3286.
- [13] Liao HT, Lin YF, Tsai CY, et al. Bone morphogenetic proteins and Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis [J]. Scand J Rheumatol, 2018, 47(1):56-61.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.022

· 临床诊疗指南(解读) ·

《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读

林淑芹

[关键词] 高尿酸血症; 痛风; 指南解读

近年来,我国高尿酸血症的发病率呈明显上升和年轻化趋势^[1],中国高尿酸血症的总体患病率为 13.3%,痛风为 1.1%^[2],已成为继糖尿病、高血压、高脂血症后的“第四高”。由于我国临床医生和患者对高尿酸血症和痛风的诊断、治疗及预防可能存在一些认识盲区与误区,出现了诊疗水平参差不齐、患者依从性差、转归不良等现状,因此中华医学会内分泌学会制定了《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》(以下简称本指南)。本文结合国内外相关文献、指南和共识对本指南进行解读,为广大基层临床医生提供参考。

一、《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》制定的方法学特点

本指南的制定过程有以下 3 个特点:(1)遵循国际通用 GRADE 分级系统,采用临床循证指南制订方法和工作流程;(2)包括方法学、内分泌科、肾脏病科、消化科、心血管内科在内的多学科专家参与;(3)采用问卷调查和专家组面对面会议讨论的方式,筛选出针对高尿酸血症与痛风的 10 个临床问题,形成了 3 项总则和 10 项推荐意见。

作者单位:100853 北京,解放军总医院全军肾脏病研究所 解放军总医院肾脏病国家重点实验室 国家慢性肾病临床医学研究中心 解放军总医院肾脏病科

二、推荐总则

临床中常有一些高尿酸血症和痛风患者服用降尿酸药物达标后即停药、不再随诊复查的情况,患者和部分医生对高尿酸血症和痛风需要终身治疗、可能导致的并发症及危害并不十分了解,这些认识误区和盲区导致我国高尿酸血症和痛风的治疗率、控制率不高。因此本指南在总则中强调高尿酸血症是一种慢性、全身性疾病,可导致多个靶器官的损伤,可能影响患者预后,与痛风、肾结石、慢性肾脏病、心脑血管疾病、糖尿病、高血压密切相关^[3];强调了终身治疗和监测、预防并发症的重要性,纠正了一些盲区和误区,也是广大基层医生对患者进行宣教的重点,这部分内容是既往指南未曾专门提及的。本指南形成的 3 条总则是所有高尿酸血症和痛风患者均应遵循的治疗原则,见表 1。

三、高尿酸血症与痛风的诊断标准及更新、治疗时机、目标值及分型

本指南对高尿酸血症和痛风的诊断标准依然沿用 2016 年美国风湿病协会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)的标准^[4]。由于近年来痛风诊断技术的不断进步,如高频超声^[5]、双能CT^[6]等影像检查手段的广泛应用,发现无症状高尿酸血

- [14] Xie Z, Wang P, Li Y, et al. Imbalance Between Bone Morphogenetic Protein 2 and Noggin Induces Abnormal Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Ankylosing Spondylitis [J]. Arthritis Rheum, 2016, 68(2):430-440.
- [15] Chen MH, Chen HA, Chen WS, et al. Upregulation of BMP-2 expression in peripheral-blood mononuclear cells by proinflammatory cytokines and radiographic progression in ankylosing spondylitis [J]. Modern Rheumatol, 2015, 25(6):913-918.
- [16] Haroon N. Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(6):1003-1007.
- [17] Mahmoud A, Fayed D, Gabal MM, et al. Insight on Bone Morphogenetic Protein 7 in Ankylosing Spondylitis and its association with disease activity and radiographic damage [J]. Electron Physician, 2016, 8(7):2670-2678.
- [18] Rohinton ST, Jason L, Chen T, et al. NF-κB has a direct role in inhibiting Bmp and Wnt induced matrix protein expression [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(1):52-64.
- [19] Li X, Wang J, Zhan Z, et al. Inflammation Intensity-Dependent Expression of Osteoinductive Wnt Proteins Is Critical for Ectopic New Bone Formation in Ankylosing Spondylitis [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(7):1056-1070.
- [20] 田贞贞, 杜红卫, 童爱飞, 等. DKK-1 在强直性脊柱炎患者外周血中的表达及临床意义研究 [J]. 中国全科医学杂志, 2017, 20(z1):131-133.

- [21] 崔银凤, 张莉芸, 张改连, 等. 中轴型脊柱关节炎血清 Dickkopf-1 表达及相关性分析 [J]. 当代医学, 2015, 21(5):8-10.
- [22] Xie W, Zhou L, Li S, et al. Wnt/β-catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1364(1):25-31.
- [23] Liou SF, Hsu JH, Chu HC, et al. KMUP-1 promotes osteoblast differentiation through cAMP and cGMP pathways and signaling of BMP-2/Smad1/5/8 and wnt/β-catenin [J]. Cell Physiol, 2015, 230(9):2038-2048.
- [24] Zhang R, Oyajobi BO, Harris SE, et al. Wnt/β-catenin signaling activates bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblast [J]. Bone, 2013, 52(1):145-156.
- [25] 罗高斌, 劳山, 杜刚, 等. 诱导成骨分化过程中 BMP 与 WNT 信号通路串话机制 [J]. 广东医学, 2017, 38(24):3780-3783.
- [26] Intini G, Nyman JS. Dkk1 haploinsufficiency requires expression of Bmp2 for bone anabolic activity [J]. Bone, 2015, 75:151-160.
- [27] 朱亦堃, 李丽婷, 郝光霞, 等. PPARγ2 内源性配体对成骨细胞骨代谢相关基因表达的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(3):221-225.

(收稿日期:2019-03-22)

(本文编辑:周三凤)