

# 强直性脊柱炎病理性新骨形成机制研究进展

王志强<sup>1,2△</sup> 宫彩霞<sup>3</sup> 李振彬<sup>1△</sup>

【关键词】 强直性脊柱炎;病理性新骨形成;发病机制;研究进展

【中图分类号】 R593.23 【文献标志码】 A 【文章编号】1005-0205(2019)06-0083-06

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种病因不明的、主要影响中轴骨骼的慢性炎症性风湿病,患病率约 0.1~1.4%<sup>[1]</sup>,与 HLA-B27 密切相关。强直性脊柱炎患者还可出现周围关节炎、附着点炎以及葡萄膜炎、银屑病和炎性肠病等关节外表现<sup>[2]</sup>。强直性脊柱炎的特点是骶髂关节和脊柱的慢性炎症以及病理性新骨形成,最终导致高达 40% 的患者出现严重的脊柱强直和关节畸形<sup>[3]</sup>。由于大多数患者发病年龄较轻,强直性脊柱炎的致残问题对社会经济有重要影响<sup>[4]</sup>。减少临床负担和预防残疾的最好方法是针对炎症和病理性新骨形成的早期适当治疗,因此新骨形成机制研究具有重要意义。近年研究发现,遗传因素和炎症均参与了强直性脊柱炎的病理性新骨形成过程,该过程的分子机制涉及多条信号通路,此外生物力学特性在其中也有一定作用。本文对强直性脊柱炎病理性新骨形成的相关机制研究进行系统综述。

## 1 强直性脊柱炎的病理性新骨形成

与对骨侵蚀的认识相比,目前对强直性脊柱炎病理性新骨形成的认识十分有限。这主要是由于:1)强直性脊柱炎新骨形成是一个较缓慢的病理过程,对其研究常需较长周期;2)直接参与强直性脊柱炎病理性新骨形成过程的人体组织获取十分困难,大多数病理学研究都是基于尸检结果,样本量有限,且不能捕捉疾病的动态变化;3)模拟人类强直性脊柱炎病理性新骨形成进程的动物模型较少,几乎所有研究都是基于周围性关节炎模型。

附着点病(炎)是肌腱和韧带附着于骨关节部位的非特异性炎症,是强直性脊柱炎基本病理改变,滑膜炎和骨炎也是其中之一。基于此认识,一般认为病理性新骨形成是从这些部位发起并与生物力学特性相关。脊柱新骨形成的位置和形态与附着点炎密切相关。然

而,尚无确凿证据表明胚胎细胞是增殖和分化为骨和软骨的细胞。相邻的骨膜和滑膜可能是病理性分化的祖细胞的来源。从关节组织中鉴定出的间充质干细胞或祖细胞具有多向分化潜能<sup>[5,6]</sup>,但骨膜细胞仅具有稳定的极强的软骨和成骨分化潜能<sup>[7]</sup>。此外,附着点、滑膜和骨髓之间的血管通道,也为骨髓祖细胞的向外迁移提供了可能<sup>[8,9]</sup>,这对强直性脊柱炎病理性新骨形成可能有重要作用。

一般情况下,骨形成有两种方式:膜内成骨和软骨内成骨<sup>[10]</sup>。强直性脊柱炎病理性新骨形成在组织水平上可能存在不同的骨形成过程:1)软骨内成骨,动物实验<sup>[11]</sup>证实,新骨形成经历了软骨模板的中间阶段,软骨细胞分化并吸引成骨细胞前体细胞,逐渐被骨细胞取代<sup>[12-14]</sup>。2)直接或膜内成骨,人类的病理学研究<sup>[15,16]</sup>表明,直接或膜内成骨可能更重要,但具体作用尚不清楚。3)伴软骨细胞周围的细胞外基质钙化的软骨化生,这也是在人类病理中观察到的,具体机制不清。

## 2 遗传因素在强直性脊柱炎病理性新骨形成中的作用

已知强直性脊柱炎是一种遗传易感性疾病,与 HLA-B27 高度相关。虽然有研究发现,HLA-B27 与强直性脊柱炎患者更重的骶髂关节炎<sup>[17]</sup>、脊柱和髋关节受累<sup>[18]</sup>相关,但全基因组关联研究(GW 强直性脊柱炎)并不支持 HLA-B27 在强直性脊柱炎病理性新骨形成中的作用<sup>[19]</sup>。

最近研究发现 HLA-B27 以外的多个基因可能与强直性脊柱炎的病理性新骨形成相关。炭疽毒素受体 2(ANTXR2)也称为毛细血管形态发生蛋白 2(CMG2),一方面其可与 Wnt 信号通路中的共受体低密度脂蛋白受体 5/6(LRP5/6)相互作用<sup>[20]</sup>,另一方面 MicroRNA-124 通过抑制 ANTXR2 表达激活 JNK 并诱导自噬<sup>[21]</sup>。前列腺素 E 受体 4(PTGER4)是前列腺素 E2(PGE2)的受体之一,PGE2 可通过 PTGER4 诱导矿化骨结节的形成<sup>[22]</sup>,PTGER4 还能促进骨形态发生蛋白(BMP)介导的骨形成<sup>[23]</sup>。透明质酸和蛋白多糖连接蛋白 1(HAPLN1)可稳定软骨细胞外基质中的

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2014207)

<sup>1</sup> 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院(石家庄,050082)

<sup>2</sup> 南京中医药大学第一临床医学院

<sup>3</sup> 石家庄平安医院

△通信作者 E-mail:1040988746@qq.com

蛋白多糖(AggreCAN)和透明质酸聚集体<sup>[24]</sup>, Hapln1 基因缺陷的小鼠可出现软骨内骨形成异常<sup>[25]</sup>, HAPLN1 也与人椎间盘退变和骨赘形成有关<sup>[26]</sup>。表皮生长因子样重复 I 型盘状结构域样蛋白 3(EDIL3) 又称发育性内皮细胞基因 1(Del1), EDIL3 缺陷的小鼠牙周炎模型与骨丢失和 IL-17 产生增加相关<sup>[27]</sup>, EDIL3 还对 Wnt 和 BMP 通路有调节作用<sup>[28]</sup>。Ano-tamin 6 (ANO6) 在分化成熟的成骨细胞中表达, ANO6 缺陷导致小鼠骨骼异常, 尤其是矿化减少<sup>[29]</sup>。尽管这些基因与强直性脊柱炎病理性新骨形成的直接相关性尚不明确, 但值得深入研究。此外, 还有研究<sup>[30]</sup>显示, 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)和前列腺素内过氧化物合成酶 1(PTGS1)多态性与强直性脊柱炎放射学损害程度显著相关。

### 3 炎症对强直性脊柱炎病理性新骨形成的影响

通常认为强直性脊柱炎是一种慢性炎症性疾病, 基于此认识, 在过去几十年里, 炎症一直是强直性脊柱炎病理性新骨形成机制的研究重点<sup>[31,32]</sup>。已公认以 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)为代表的炎症参数是强直性脊柱炎疾病进展的强有力的预测因素<sup>[33,34]</sup>。研究表明 MRI 显示有炎症的椎体角比没有炎症的椎体更有可能产生新骨形成<sup>[32,35]</sup>。在过度表达肿瘤坏死因子(TNF)的小鼠中, 由于 TNF 诱导 Wnt 通路抑制剂 Dickkopf-1(DKK1)的表达, 并没有发生新骨形成<sup>[36]</sup>, 这也提示炎症与新骨形成的关系。非甾体抗炎药(NSAIDs)不仅可改善强直性脊柱炎的症状和体征, 而且还会延缓疾病的结构进展, 这似乎也支持炎症在强直性脊柱炎病理性新骨形成中的作用。Wanders 等<sup>[37]</sup>研究发现, 与按需使用的患者相比, 持续使用塞来昔布的强直性脊柱炎患者改良 Stroke 强直性脊柱炎脊柱评分(mSASSS)进展更小。GESPIC 队列研究进一步显示, 高炎症参数强直性脊柱炎患者使用高剂量 NSAIDs 才能获益<sup>[38]</sup>。但 Haroon 等<sup>[33]</sup>的研究并未显示 NSAIDs 治疗对强直性脊柱炎影像学进展的益处。因此, 关于持续使用 NSAIDs 治疗强直性脊柱炎的证据尚不充分, 对于高炎症参数和基线有结构损伤的强直性脊柱炎患者, 可考虑持续使用 NSAIDs 治疗。尽管早期研究显示, TNF 抑制剂能显著减轻强直性脊柱炎的症状和体征、改善躯体功能, 但并不能延缓强直性脊柱炎的结构进展<sup>[39-41]</sup>。最近研究显示, 强直性脊柱炎疾病活动与脊柱放射学进展密切相关<sup>[34]</sup>, 更长期的 TNF 抑制剂治疗可显著改善强直性脊柱炎的结构损伤进展<sup>[42-44]</sup>, 提示 TNF 抑制剂对强直性脊柱炎结构进展的影响与治疗时间有关。此外, MRI 显示的炎症性病变可发展脂肪性病变<sup>[45]</sup>, 这个阶段对 TNF 抑制剂治疗应答较差, 提示 TNF 抑制剂在强直性脊柱炎早期阶段治疗的疗效更明显。

但也有观点认为强直性脊柱炎的炎症和新骨形成

是相对独立的过程。NSAIDs 抑制强直性脊柱炎病理性新骨形成<sup>[37]</sup>的作用并非其抗炎作用, 而是抑制了成骨细胞分化的重要介质 PGE2 的合成。强直性脊柱炎患者 MRI 数据也并不完全支持炎症与病理性新骨形成之间的联系<sup>[39,40]</sup>, 没有炎症的慢性病变似乎更容易出现病理性新骨形成<sup>[41]</sup>。导致特定部位局部间质重塑的机械因素, 可能对病理性新骨形成有更重要的影响, 而非炎症<sup>[46]</sup>。许多促炎细胞因子是骨吸收的有效诱导剂, 同时也是新骨形成的有效抑制剂<sup>[47]</sup>, 因此, 与炎症相关的骨侵蚀并不是病理性新骨形成的先决条件。

总之, 强直性脊柱炎的炎症过程与病理性新骨形成之间的关系, TNF 抑制剂对强直性脊柱炎病理性新骨形成的作用仍有待进一步研究, 这更好地理解强直性脊柱炎病理机制以及最终的治疗干预措施具有重要意义。

### 4 强直性脊柱炎病理性新骨形成的可能分子机制

强直性脊柱炎的病理性新骨形成过程涉及 BMP 信号通路、Wnt 信号通路、刺猬蛋白(Hedgehog, Hh)信号通路等多条通路。

BMP 蛋白属于转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族, 在骨骼发育和生长过程中具有多种重要作用, 能诱导软骨内成骨的完整级联反应。BMP 活性可被同源结合蛋白 Noggin, Greml, Chordin, CHL 和 Follistatin 所拮抗。BMP 与 II 型同源受体结合, 转磷酸酶 I 型受体可诱导 Smad 依赖和非 Smad 依赖信号。在 Smad 依赖信号通路中, 磷酸化 Smad(Smad1, 5 或 8)复合物与 Smad4 和共转位因子结合转移到细胞核内, 通过辅助因子和 Runx2 来调控成骨基因的表达, 例如 Runx2, Dlx5 和 OSX。在非 Smad 依赖通路中, 磷酸化 TGF 激活激酶 1(TAK1)启动 MAPK 途径编码基因激酶(MKK)-p38MAPK 或 MKK-ERK1/2 信号级联反应。MAPK 磷酸化 Runx2, Dlx5 和 OSX 促进转录活性。MAPK 还可磷酸化 Runx2, 促进 Smad-Runx2 复合物的形成。I-Smad(Smad6 或 7)通过阻止 Smad 磷酸化, 以 Smurf1 介导的靶向泛素-蛋白酶体降解的 Smad 或 I 型受体, 抑制 Smad/co-Smad 复合物进入细胞核, 对 Smad 信号产生负向调控作用。Arkadia 可通过靶向泛素-蛋白酶体降解 I-Smad, 正向调控 Smad 信号传导。Ubc9/SUMO 复合物通过靶向泛素-蛋白酶体降解 Smad4 来负向调控 Smad 信号。BMP-Smad 信号通路参与了成骨细胞分化和成熟过程中所有步骤。Lories 等<sup>[48]</sup>研究发现, 自发性强直性脊柱炎(雄性 DBA/1)小鼠的附着点炎以炎症和增殖为特征, 随后细胞分化为软骨细胞、前肥大软骨细胞和肥大软骨细胞, 软骨逐渐被骨替代, 最终导致关节强直。附着点炎的不同阶段检测到不同的 BMP 表达, 早期阶段软骨细胞表达 BMP-2, 后期阶段前肥大软骨细胞表达 BMP-7, 肥大软骨细胞表达 BMP-6。在肌肉注射编码

noggin cDNA 的质粒后,关节炎发生率降低,软骨形成、骨形成和关节强直不同程度减轻,BMP-2,BMP-6 及 BMP-7 表达减少,进一步研究发现,磷酸化 Smad1/5、增殖细胞核抗原(PCNA)、Y 染色体性别决定区域 9(Sox9)及促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  表达被抑制。这项研究证实了 BMP 信号通路的活化在新骨形成中的作用,炎症与 BMP 表达相关,Noggin 可通过抑制强直性脊柱炎的 BMP 信号通路减少新骨形成。因此,BMP 信号通路可作为干预强直性脊柱炎病理性新骨形成的潜在靶点。

Wnt 信号通路(尤其是经典 Wnt 信号通路)是维持骨稳态过程的关键调节因素<sup>[49]</sup>。Wnt 信号通路包括经典 Wnt 信号通路(即 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路)和非经典 Wnt 信号通路(Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  信号通路和 Wnt/平面细胞极性信号通路)。经典 Wnt 信号通路中,可溶性 Wnt 与细胞表面的 Frizzled(Fzd)受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)5/6 共受体结合,导致糖原合成酶激酶 3(GSK-3 $\beta$ )功能抑制, $\beta$ -catenin 不被磷酸化降解,累积的  $\beta$ -catenin 进入细胞核,激活靶基因的转录。Wnt 信号通路的阻断因子包括分泌型 Fzd 相关蛋白(SFRPs),Wnt 抑制因子(WIF),klotho,Dickkopf-1(DKK-1)及硬骨素(SOST)家族成员。蛋白多糖诱导的脊柱炎(PGISp)小鼠可模拟人类强直性脊柱炎中轴骨炎症和强直的临床特点<sup>[50]</sup>,是研究强直性脊柱炎炎症和病理性新骨形成较好的动物模型。Haynes 等<sup>[51]</sup>研究发现 PGISp 小鼠模型脊柱的炎症最终导致大量过度软骨和骨基质形成,相关成骨基因 I 型和 II 型胶原、骨唾液蛋白、骨连接蛋白、骨钙素等过度表达,进一步的定量 PCR 显示,Wnt 抑制剂 DKK-1 和 SOST 表达显著下降。该研究证实了强直性脊柱炎小鼠模型 Wnt 信号通路在病理性新骨形成和脊柱强直中的作用,为在强直性脊柱炎中针对 Wnt 信号靶向治疗提供了依据。

Hh 是由声波 Hh(SHh)、印度 Hh(IHh)和沙漠 Hh(DHh)组成的蛋白质家族,在调控软骨细胞发育和促进软骨内成骨中发挥重要作用<sup>[52]</sup>。Hh 信号通路由 Hh,受体 patched1(Ptch1),smoothed(Smo)及胶质瘤相关癌基因同源物(Gli)等组成。Hh 与 Ptch1 结合导致其与 Smo 解离。Smo 是一种 G 蛋白偶联受体样分子,通过激活 Gli1/2/3 诱导 Hh 依赖基因的转录,从而正向调节 Hh 信号转导。Hh 信号通路的激活是软骨内成骨的关键步骤<sup>[52]</sup>。Ruiz-Heiland 等<sup>[52]</sup>研究发现,LDE223 阻断 Smo 可特异性抑制血清转移诱导关节炎(SIA)小鼠模型骨膜区新骨形成,其机制可能是对软骨细胞和成骨细胞分化基因表达的影响,即下调 IHh,Smad3,Sox9,TGF- $\beta$ ,BMP-2,Runx2 及 Osterix 的表达,下调骨钙素(Osteocalcin)的表达。基于 Hh 阻断对新骨形成的抑制作用,Ruiz-Heiland 等<sup>[52]</sup>进一步研究发现,Smo 阻断可显著抑制骨膜区 X 型胶

原(肥大软骨细胞的特异性标记物),Gli2 及 Perostin 表达,提示骨膜活化和软骨细胞肥大依赖于 Hh 信号。此外,Smo 阻断后血清 TGF- $\beta$  和 II 型胶原裂解产物和骨钙素水平显著下降,提示 Smo 能直接调节软骨和骨代谢。由于对新骨形成的靶向性更强,因此对 Hh 信号通路的干预可能比 BMP 信号通路、Wnt 信号通路的安全性更好。

然而,来自人类强直性脊柱炎的研究有相互矛盾的结果。Mahmoud 等<sup>[53]</sup>研究发现,强直性脊柱炎患者血清 BMP-7 明显高于类风湿关节炎(RA)患者和健康对照者,强直性脊柱炎患者 BMP-7 水平与 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(B 强直性脊柱炎 DAI)显著正相关,但与 Bath 强直性脊柱炎放射学指数(BASRI)无显著相关性。而 Park 等<sup>[54]</sup>的研究显示,强直性脊柱炎患者和 RA 患者血清 BMP-2 和 BMP-7 明显高于健康对照者,强直性脊柱炎患者 BMP-2 水平与 BAS-DAI 显著正相关,BMP-7 水平与 BASRI 显著正相关。Korkosz 等<sup>[55]</sup>观察到,TNF 抑制剂治疗后强直性脊柱炎患者血清 BMP-7 显著升高。Zhang 等<sup>[56]</sup>的 Meta 分析显示,强直性脊柱炎患者血清 DKK-1 水平显著高于健康对照者,而最近 Wu 等<sup>[57]</sup>的 Meta 分析显示,强直性脊柱炎患者血清 DKK-1 浓度与健康对照者差异无统计学意义,高 CRP 和高 mSASSS 患者血清 DKK-1 明显低于健康对照者,CRP 正常患者血清 DKK-1 升高。Korkosz 等<sup>[55]</sup>研究还发现,TNF 抑制剂治疗后强直性脊柱炎患者血清 DKK-1 显著下降,而 Daoussis 等<sup>[58]</sup>研究显示,接受 TNF 抑制剂治疗后强直性脊柱炎患者血清 DKK-1 水平明显升高。

## 5 强直性脊柱炎病理性新骨形成的中轴(脊柱)肌筋膜高张力假说

如前所述,炎症和强直性脊柱炎病理性新骨形成可能并不平行,因此有研究者提出中轴(脊柱)肌筋膜高张力假说<sup>[59]</sup>。中轴(脊柱)肌筋膜高张力假说认为,长期慢性的机械负载导致了病理性新骨形成。肌筋膜组织网络允许传递被动和主动的张力,提供稳定的支持和帮助控制运动。被动或静止的肌筋膜张力是一种与生俱来的特性,不依赖中枢神经系统控制,其低水平的存在,以帮助维持平衡的姿势。不同年龄、性别和遗传人群被动中轴(脊柱)肌筋膜张力存在较大的个体差异,即少数人群为低张力或高张力。青少年男性表现为中轴(脊柱)肌筋膜高张力,这与强直性脊柱炎年龄和性别相关的发病风险模式一致。张力较高的中轴(脊柱)肌筋膜系统可长期放大沿脊柱传递的应力,导致肌腱附着点的微小损伤和病理性新骨形成。慢性脊柱负载还增强患者骶髂关节微损伤和修复过程,从而导致滑膜炎、糜烂和晚期骨性强直<sup>[60]</sup>。生物力学应变在炎症和新骨形成的作用也在动物实验<sup>[61]</sup>中被证实。然而,由于缺乏这种机制的定量检测手段,这一假说尚未得到直接证实。

## 6 总结与展望

病理性新骨形成是强直性脊柱炎致残的主要原因,但其发生机制极为复杂,这仍然是困扰风湿病研究者的关键问题。目前针对强直性脊柱炎病理性新骨形成的研究已经从发育生物学向疾病病理学转变,并且对一些可能触发病理性新骨形成的分子通路取得了一些新的进展,但这些进展在人类强直性脊柱炎中的作用及具体调节机制仍有待进一步的研究和证实,同时也需要发现新的配体、受体和通路。作为强直性脊柱炎主要治疗药物的 NSAIDs 和 TNF 抑制剂对病理性新骨形成的影响,需要前瞻性队列研究进一步确认,这可能也包括 IL-17 和 IL-23 抑制剂等新的治疗方法。对于疾病控制良好但结构损伤风险较高的患者治疗选择仍是一个有争议的话题。随着更多研究数据的积累,相信未来强直性脊柱炎病理生理学和临床研究将提高对这一复杂疾病的认识。

## 参考文献

- [1] SIEPER J,PODDUBNYY D. Axial spondyloarthritis[J]. *Lancet*,2017,390(10089):73-84.
- [2] DE WINTER J J,VAN MENS L J,VAN DER HEIJDE D,et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis;a meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*,2016,18:196-201.
- [3] LANDEWÉ R,DOUGADOS M,MIELANTS H,et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine[J]. *Ann Rheum Dis*,2009,68(6):863-867.
- [4] FRANKE L C,AMENT A J,VAN DE LAAR M A,et al. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2009,27(4 Suppl 55):S118-S123.
- [5] DE BARI C,DELL'ACCIO F,TYLZANOWSKI P,et al. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane[J]. *Arthritis Rheum*,2001,44(8):1928-1942.
- [6] DE BARI C,DELL'ACCIO F,VANLAUWE J,et al. Mesenchymal multipotency of adult human periosteal cells demonstrated by single-cell lineage analysis[J]. *Arthritis Rheum*,2006,54(4):1209-1221.
- [7] DE BARI C,DELL'ACCIO F,LUYTEN F P. Human periosteum-derived cells maintain phenotypic stability and chondrogenic potential throughout expansion regardless of donor age[J]. *Arthritis Rheum*,2001,44(1):85-95.
- [8] MARINOVA-MUTAFCHIEVA L,TAYLOR P,FUNA K,et al. Mesenchymal cells expressing bone morphogenetic protein receptors are present in the rheumatoid arthritis joint[J]. *Arthritis Rheum*,2000,43(9):2046-2055.
- [9] BINKS D A,GRAVALLESE E M,BERGIN D,et al. Role of vascular channels as a novel mechanism for subchondral bone damage at cruciate ligament entheses in osteoarthritis and inflammatory arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*,2015,74(1):196-203.
- [10] KLAR R M. The induction of bone formation;the translation enigma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*,2018,6:74-80.
- [11] LORIES R J,MATTHYS P,DE VLAM K,et al. Ankylosing enthesitis,dactylitis,and onychoprosiostitis in male DBA/1 mice:a model of psoriatic arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*,2004,63(5):595-598.
- [12] LEFEBVRE V,BHATTARAM P. Vertebrate skeletogenesis[J]. *Curr Top Dev Biol*,2010,90:291-317.
- [13] LORIES R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2011,7(12):700-707.
- [14] LORIES R J,SCHETT G. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis[J]. *Rheum Dis Clin N Am*,2012,38(3):555-567.
- [15] FRANCOIS R J,GARDNER D L,DEGRAVE E J,et al. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis[J]. *Arthritis Rheum*,2000,43(9):2011-2024.
- [16] APPEL H,MAIER R,LODDENKEMPER C,et al. Immunohistochemical analysis of osteoblasts in zygapophyseal joints of patients with ankylosing spondylitis reveal repair mechanisms similar to osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*,2010,37(4):823-828.
- [17] XIONG J,CHEN J,TU J,et al. Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Pak J Med Sci*,2014,30(1):22-27.
- [18] YANG M,XU M,PAN X,et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B\* 27 carrier status of Chinese ankylosing spondylitis patients[J]. *Tissue Antigens*,2013,82(5):338-343.
- [19] NEERINCKX B,KOLLNBERGER S,SHAW J,et al. No evidence for a direct role of HLA-B27 in pathological bone formation in axial SpA[J]. *RMD Open*,2017,3(1):e000451.
- [20] DEUQUET J,LAUSCH E,SUPERTI-FURGA A,et al. The dark sides of capillary morphogenesis gene 2[J]. *EMBO J*,2012,31(1):3-13.
- [21] XIA Y,CHEN K,ZHANG M H,et al. MicroRNA-124 involves in ankylosing spondylitis by targeting ANTXR2[J]. *Modern Rheumatol*,2015,25(5):784-789.
- [22] MINAMIZAKI T,YOSHIKO Y,KOZAI K,et al. EP2 and EP4 receptors differentially mediate MAPK pathways underlying anabolic actions of prostaglandin E2 on bone formation in rat calvaria cell cultures[J]. *Bone*,2009,44(6):1177-1185.
- [23] NAMIKAWA T,TERAI H,HOSHINO M,et al. Enhancing effects of a prostaglandin EP4 receptor agonist on recombinant human bone morphogenetic protein-2 mediated spine fusion in a rabbit model[J]. *Spine*,2007,32(21):2294-2299.
- [24] WATANABE H,YAMADA Y. Chondrodysplasia of gene knockout mice for aggrecan and link protein[J].

- Glycoconj J, 2002, 19(4-5): 269-273.
- [25] WATANABE H, YAMADA Y. Mice lacking link protein develop dwarfism and craniofacial abnormalities[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(2): 225-229.
  - [26] URANO T, NARUSAWA K, SHIRAKI M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(4): 572-577.
  - [27] ESKAN M A, JOTWANI R, ABE T, et al. The leukocyte integrin antagonist del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(5): 465-473.
  - [28] TAKAI A, INOMATA H, ARAKAWA A, et al. Anterior neural development requires del1, a matrix-associated protein that attenuates canonical Wnt signaling via the Ror2 pathway[J]. *Development*, 2010, 137(19): 3293-3302.
  - [29] EHLEN H W, CHINENKOVA M, MOSER M, et al. Inactivation of anoctamin-6/Tmem16f, a regulator of phosphatidylserine scrambling in osteoblasts, leads to decreased mineral deposition in skeletal tissues[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(2): 246-259.
  - [30] CORTES A, MAKSYMOWYCH W P, WORDSWORTH B P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1387-1393.
  - [31] MAKSYMOWYCH W P, ELEWAUT D, SCHETT G. Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1713-1719.
  - [32] LORIES R J, DOUGADOS M. Inflammation and ankylosis: still an enigmatic relationship in spondyloarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(3): 317-318.
  - [33] HAROON N, INMAN R D, LEARCH T J, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(10): 2645-2654.
  - [34] RAMIRO S, VAN DER HEIJDE D, VAN 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.
  - [35] VAN DER HEIJDE D, MACHADO P, BRAUN J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(3): 369-373.
  - [36] DIARRA D, STOLINA M, POLZER K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling[J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 156-163.
  - [37] WANDERS A, VAN DER HEIJDE D, LANDEWE R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(6): 1756-1765.
  - [38] PODDUBNY D, RUDWALEIT M, HAIBEL H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1616-1622.
  - [39] VAN DER HEIJDE D, LANDEWE R, BARALIAKOS X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(10): 3063-3070.
  - [40] VAN DER HEIJDE D, LANDEWE R, EINSTEIN S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5): 1324-1331.
  - [41] VAN DER HEIJDE D, SALONEN D, WEISSMAN B N, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4): R127.
  - [42] MOLNAR C, SCHERER A, BARALIAKOS X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 63-69.
  - [43] MAAS F, SPOORENBERG A, BROUWER E, et al. Spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- $\alpha$  blocking therapy: a prospective longitudinal observational cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122693.
  - [44] BARALIAKOS X, HAIBEL H, LISTING J, et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(4): 710-715.
  - [45] CHIOUWCHANWISAWAKIT P, LAMBERT R G, CONNER-SPADY B, et al. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2215-2225.
  - [46] BENJAMIN M, TOUMI H, SUZUKI D, et al. Evidence for a distinctive pattern of bone formation in enthesophytes[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 1003-1010.
  - [47] MCINNES I, SCHETT G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Immunol*, 2007, 7(6): 429-442.
  - [48] LORIES R J, DERESE I, LUYTEN F P. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1571-1579.
  - [49] CHEN D, XIE R, SHU B, et al. Wnt signaling in bone, kidney, intestine, and adipose tissue and interorgan interaction in aging[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1442(1): 48-60.
  - [50] BARDOS T, SZABO Z, CZIPRI M, et al. A longitudinal study on an autoimmune murine model of ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(7): 981-987.

- [51] HAYNES K R, PETTIT A R, DUAN R, et al. Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in wnt pathway inhibitors [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(6): R253.
- [52] RUIZ-HEILAND G, HORN A, ZERR P, et al. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(3): 400-407.
- [53] MAHMOUD A, FAYEZ D, GABAL M M, 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.
- [54] PARK M C, PARK Y B, LEE S K. Relationship of bone morphogenetic proteins to disease activity and radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis [J]. Scand J Rheumatol, 2008, 37(3): 200-204.
- [55] KORKOSZ M, GASOWSKI J, LESZCZYNSKI P, et al. Effect of tumour necrosis factor-alpha inhibitor on serum level of dickkopf-1 protein and bone morphogenetic protein-7 in ankylosing spondylitis patients with high disease activity [J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(1): 43-48.
- [56] ZHANG L, OUYANG H, XIE Z, et al. Serum DKK-1 level in the development of ankylosing spondylitis and rheumatic arthritis; a meta-analysis [J]. Exp Mol Med, 2016, 48: e228.
- [57] WU M, CHEN M, MA Y, et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis; Review and meta-analysis [J]. Clin Chim Acta, 2018, 481: 177-183.
- [58] DAOUSSIS D, LIOSSIS S N, SOLOMOU E E, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1): 150-158.
- [59] MASI A T, NAIR K, ANDONIAN B J, et al. Integrative structural biomechanical concepts of ankylosing spondylitis [J]. Arthritis, 2011, 11: 205904.
- [60] MASI A T. Might axial myofascial properties and biomechanical mechanisms be relevant to ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis? [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(2): 107-112.
- [61] JACQUES P, LAMBRECHT S, VERHEUGEN E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(2): 437-445.

(收稿日期: 2019-01-05)

## 中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会第十二届学术年会 暨第四届专业委员会换届会议通知(第一轮)

各位中西医脊柱外科医学界同仁:

为了进一步推动我国中西医结合脊柱医学的发展,专业委员会定于2019年10月18日至10月20日在兰州召开中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会第十二届学术年会暨第四届专业委员会换届会议。

在此,中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会和第十二届学术年会筹备委员会,诚挚地邀请广大致力于中西医脊柱外科的同道热心支持和参与我们自己的学术活动,共享这场精彩纷呈的学术盛宴,交流经验,增进友谊,共同推进中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会的学术事业发展,造福群众脊柱的健康!本次会议还将同期举办国家级继续教育项目“脊柱脊髓复合创伤新进展学习班”(项目编号 T20192820008),授予国家 I 类继续教育项目 10 学分。期待与您相聚在美丽的金城兰州!

### 大会征文

**征文内容:**①中西医结合脊柱相关疾病及上颈椎伤病的基础和临床研究;②脊柱脊髓损伤的康复和功能重建、脊柱微创及非融合新技术、椎间盘源性疾病的非手术诊疗手段;③脊柱外科常见并发症及处理;④脊柱外科中西医诊疗技术及其对比研究(如脊柱骨折的手术与非手术治疗、脊柱感染中西医诊疗等);⑤脊柱相关疾病预防与康复科普。

**征文要求:**①文稿必须具有科学性、先进性和实用性,观点明确,论据充分;②500 字左右摘要一份,包括研究目的、方法、结果及结论;③论文请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、手机号码、工作电话和 E-mail 地址;④截稿日期:2019 年 9 月 1 日。投稿方式:邮件投稿,邮件主题格式:【大会投稿】姓名+单位+题目,投稿至大会秘书组邮箱, E-mail: longz\_spine@163.com.

### 联系方式

大会秘书长:张彦军 13893295828 叶丙霖 13619327728

大会秘书:郭铁峰 王鹏 朱宝 李军杰

主办单位:中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会

承办单位:甘肃省中医院

甘肃省陇中正骨医院

协办单位:中日友好医院

中国中医科学院望京医院

2019 年 5 月 27 日