

- 56(3):546-559.
- [8] Li PL, Mao Y, Zhu W, et al. Surgical strategies for petroclival meningioma in 57 patients[J]. Chinese Med J, 2010, 123(20):2865-2873.
- [9] Ramina R, Neto MC, Fernandes YB, et al. Surgical removal of small petroclival meningiomas[J]. Acta Neurochirurgica, 2008, 150(5):431-439.
- [10] Yamakami I, Higuchi Y, Horiguchi K, et al. Treatment policy for petroclival meningioma based on tumor size: aiming radical removal in small tumors for obtaining cure without morbidity[J]. Neurosurg Rev, 2011, 34(3):327-335.
- [11] Seo Y, Sasaki T, Nakamura H. Simple landmark for preservation of the cochlea during maximum drilling of the petrous apex through the anterior transpetrosal approach[J]. Neurol Med Chir, 2010, 50(4):301-305.
- [12] 张俊廷, 贾桂军, 吴震, 等. 岩斜区脑膜瘤的显微外科治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2004, 20(2):144-146.
- [13] Wu CY, Lan Q. Quantification of the presigmoid transpetrosal keyhole approach to petroclival region[J]. Chinese Med J, 2008, 121(8):740-744.
- [14] Mandelli C, Porras L, Lopez-Sanchez C, et al. The partial labyrinthectomy petrous apicectomy approach to petroclival meningiomas. A quantitative anatomic comparison with other approaches to the same region[J]. Neurocirurgia, 2008, 19(2):133-142.
- [15] Seo Y, Ito T, Sasaki T, et al. Assessment of the anatomical relationship between the arcuate eminence and superior semicircular canal by computed tomography[J]. Neurol Med Chir, 2007, 47(8):335-340.
- [16] Leonetti J, Anderson D, Marzo S, et al. Cerebrospinal fluid fistula after transtemporal skull base surgery[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 124(5):511-514.
- [17] Sincoff EH, Memenomey SO, Delashaw JB. Posterior transpetrosal approach: less is more[J]. Neurosurgery, 2007, 60(2):53-59.
- [18] Jia G, Wu Z, Zhang JT, et al. Two-bone flap craniotomy for the transpetrosal-presigmoid approach to avoid a bony defect in the periauricular area after surgery on petroclival lesions: technical note[J]. Neurosurg Rev, 2010, 33(1):121-126.
- [19] Zhu W, Mao Y, Zhou LF, et al. Keyhole approach surgery for petroclival meningioma[J]. Chinese Med J, 2006, 119(16):1339-1342.
- [20] Yang J, Ma SC, Fang T, et al. Subtemporal transpetrosal apex approach: study on its use in large and giant petroclival meningiomas[J]. Chinese Med J, 2011, 124(1):49-55.
- [21] Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, et al. Management of meningiomas[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(3):177-182.

(收稿日期:2012-03-31 修回日期:2012-04-23)

· 综 述 ·

## 透析相关性淀粉样变骨关节病的发病机制及危险因素

罗 刚 综述, 黄 伟 审校

(重庆医科大学附属第一医院骨科 400016)

**关键词:** 血液透析; 骨关节炎;  $\beta_2$  微球蛋白; 晚期糖基化终末产物

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)30-3225-03

血液透析是各种终末期肾脏病患者维持生命的重要治疗方法。近年来,随着血液透析技术的改善,维持血液透析患者长期存活率越来越高。与此同时,与血液透析相关的各种并发症也逐渐呈现,其中,骨关节病变是其主要并发症之一。研究发现,在骨关节病变中,除了肾性骨病外,还存在一系列其他骨关节病表现,因其与透析紧密相关,故称之为透析相关性骨关节病(dialysis related osteoarthropathy)。引起透析相关性骨关节病的因素非常多,包括骨关节周围的淀粉样沉积、骨关节周围软组织钙化、铝中毒、磷酸盐沉积等。目前认为,骨关节周围的淀粉样沉积是其主要发病原因,将这类病变称之为透析相关性淀粉样变骨关节病(dialysis related amyloid osteoarthropathy, DRAO)。其临床表现包括腕管综合征(carpal tunnel syndrome, CTS)、破坏性脊柱关节病(destructive spondyloarthropathy, DSA)、病理性骨折、骨坏死(osteonecrosis)、透析性骨囊性变(dialysis cysts)、慢性关节炎<sup>[1]</sup>等。透析相关性骨关节病的发生与首次透析时的年龄及透析时间密切相关,在进行透析治疗后4~5年开始出现症状,而在进行血液透析治疗15年的患者中广泛出现。据国外报道透析时间在5年内的其发生率

低于50%,10年后高达65%,15年后发生率几乎达100%。目前,国内对DRAO的发病机制及临床表现的报道相对较少,实际上本文是在国内首次提出DRAO这一概念,并综合国内外近几年的相关文献,对DRAO的发病机制及危险因素进行综述。

20世纪60年代初,随着透析疗法在临床中的广泛运用,其并发症也很快被认识到。60年代初,Caner和Decker发现进行长期血液透析的患者中磷灰石结晶含量增加,并可以引起急性关节炎与关节周围炎发病率增高。70年代,Assenat发现长期进行血液透析的患者中,腕管内存在淀粉样蛋白沉积。到80年代,Gejyo等证实了淀粉样沉积物的主要成分是 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -M),之后, $\beta_2$ -M在DRAO发病机制中的作用的研究备受关注。至21世纪90年代,证实淀粉样沉积物中存在晚期糖基化终末产物(the advanced glycation end products, AGE),它与DRAO患者的病情及发病率紧密相关;AGE可引起 $\beta_2$ -M生化结构改变,并可选择性沉积于骨关节周围,导致骨关节周围出现炎症反应,但 $\beta_2$ -M选择性沉积于骨关节的机制尚未阐明,炎症反应发生原因及其在DRAO发病

中的作用尚不清楚。与此同时,不同透析膜和透析技术在清除  $\beta$ 2-M 及 DRAO 的发生机制上的作用被广泛研究。20 世纪初,侯凡凡<sup>[2]</sup>阐述了  $\beta$ 2-M 选择性沉积于骨关节组织的机制,并提出  $\beta$ 2-M 的原位修饰学说。Kazama 等<sup>[3]</sup>证实 DRAO 是一种以局部破骨吸收为主要表现的溶骨性病变,并提出了 DRAO 中可能存在的 3 种引起骨重吸收的途径。

**1 DRAO 的发病机制**

**1.1 生理**  $\beta$ 2-M 滞留被认为是 DRAO 发病的先决条件。 $\beta$ 2-M 相对分子质量为 11 800 Da,系体内所有表达主要组织相容性 I 类抗原细胞膜的固有成分,随细胞代谢而脱落至体液中,成人每天体内产生约 150~200 mg 的  $\beta$ 2-M,其 90% 以单体、非蛋白结合状态存在于循环中,几乎全部经肾小球滤过,而后由近端肾小管重吸收,经溶酶体代谢、降解,仅少量从尿液中排出,正常经尿液排泄的  $\beta$ 2-M 少于 400 ug/24 h<sup>[4]</sup>。慢性肾衰竭时,由于肾功能丧失,由肾小球滤除的  $\beta$ 2-M 减少,使得循环中的  $\beta$ 2-M 升高;同时长期透析治疗时,由于透析因素的参与,又会导致  $\beta$ 2-M 进一步升高,可达正常时的 40~60 倍。

血液透析引起  $\beta$ 2-M 升高的原因:(1)一般血液透析只能清除小分子物质,而  $\beta$ 2-M 属于大分子物质,在血液透析时不能通过透析膜,只有少量能被吸附,清除能力有限<sup>[5]</sup>;(2)生物相容性差的透析膜的补体活化作用及被细菌污染的透析液中致热源的作用均可激活单核细胞,使 IL-1 等升高<sup>[6]</sup>,从而使  $\beta$ 2-M 进一步升高。

**1.2 分子生物学** DRAO 患者的淀粉样沉积物中的  $\beta$ 2-M 存在生化结构上的变异,这种变异与 AGE 修饰有关。AGE 是糖基化反应与氧化反应的共同产物,是一类含有多种特异成分的异质结构,包含有 N5-羧甲基赖氨酸(CML)、戊糖苷等结构分子,它与 DRAO 患者病情的严重程度及发病频率密切相关<sup>[7]</sup>,慢性尿毒症时,由于机体处于氧化反应增强的状态,AGE 的产生增加<sup>[8]</sup>。根据“AGE 原位修饰学说”<sup>[9]</sup>,AGE 在原位修饰组织中沉积的  $\beta$ 2-M 后即形成 AGE- $\beta$ 2-M(酸性  $\beta$ 2-M),AGE- $\beta$ 2-M 的形成是其分子本身通过非酶化的 Maillard 反应逐步发生羰基化和氧化反应后等电点降低的结果。Maillard 反应是指由碳水化合物来源的羰基与蛋白质的氨基连接形成 schiff 碱,分子发生可逆性重组,形成 Amadori 产物,然后再转化成不可逆性 AGE<sup>[10]</sup>。AGE- $\beta$ 2-M 的组成成分 10% 为糖化氧化反应的早中期产物-Amadori 产物,1% 为 AGE,其具有很强的相互交联作用和趋化能力。AGE- $\beta$ 2-M 是形成淀粉样纤维沉积的先决条件,即  $\beta$ 2-M 必须被酸化后才能形成直径约 10 nm 紧密成束的曲线状纤维沉积。此外,一些循环和局部因素也可能促使  $\beta$ 2-M 形成纤维。 $\text{Cu}^{2+}$  键联、22-残基 K3 肽在生理条件下有利于淀粉样纤维的形成<sup>[11-12]</sup>,而载脂蛋白 E、蛋白多糖等淀粉样蛋白相关分子可加速  $\beta$ 2-M 淀粉样纤维形成<sup>[13]</sup>,这些分子与  $\beta$ 2-M 具有很强的亲和力,DRAO 时淀粉样沉积物中含有一种淀粉样 P 物质(amyloid P component, SAP),其可以增加淀粉样纤维稳定性,减少其清除,也利于  $\beta$ 2-M 淀粉样纤维形成<sup>[14]</sup>。

**1.3 病理** 构成骨关节组织主要成分的胶原被 AGE 修饰后与  $\beta$ 2-M 具有高度亲和力<sup>[2]</sup>,使得 AGE- $\beta$ 2-M 大量、选择性地沉积于骨关节组织,引起淀粉样沉积物周围炎性细胞浸润,炎性细胞因子释放,破骨细胞分化和(或)破骨细胞激活。炎症反应的发生存在 2 种途径<sup>[2]</sup>(图 1):(1)AGE- $\beta$ 2-M 与单核细胞表面 AGE 受体(RAGE)结合后可以增加单核细胞的趋化性,引起单核巨噬细胞聚集,并刺激巨噬细胞产生促炎性因子(IL-1 $\beta$ )、TNF- $\alpha$ ,引起炎症反应;(2)人类关节滑膜细胞表面存在 2 种 AGE 受体:RAGE 和 AGER3<sup>[15]</sup>,AGE- $\beta$ 2-M 通过 RAGE 介

导途径,刺激关节滑膜细胞引起单核细胞趋化反应,并进一步吸引单核/巨噬细胞,引起炎症反应。破骨细胞的分化激活可能存在 3 条途径<sup>[3]</sup>(图 2):(1)炎性细胞因子作用于成骨细胞,使其在细胞表面表达受体激活因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin ligand, RANKL/OPGL)。RANKL/OPGL 进而直接作用于破骨细胞促进破骨细胞性骨吸收;(2)炎性细胞因子直接作用于破骨细胞,在缺乏 RANKL/OPGL 参与的情况下直接促进破骨细胞性骨吸收;(3)淀粉样沉积物中的单核巨噬细胞于其细胞表面表达 RANKL/OPGL,并通过其与破骨细胞的直接接触来促进破骨细胞性骨吸收。

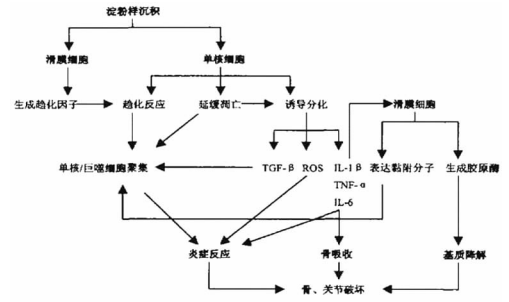


图 1 AGE- $\beta$ 2-M 诱导单核、巨噬细胞募集和活化的机制

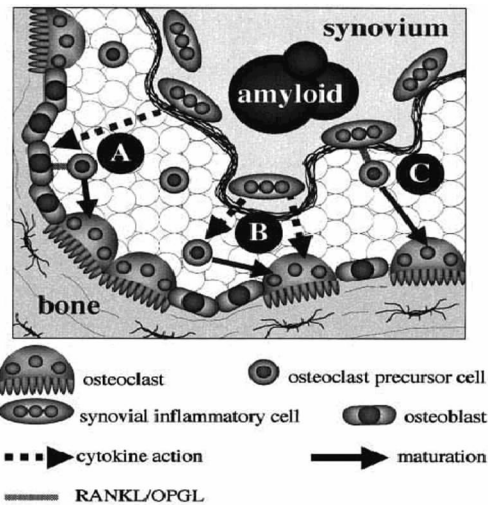


图 2 DRAO 中可能存在的 3 种引起骨重吸收的途径

**2 DRAO 的危险因素**

**2.1 年龄** 初始透析时年龄越大,越容易发生 DRAO。 $\beta$ 2-M 的含量随年龄增长而增加,这也提示为何慢性肾衰竭患者中老年人容易发生 DRAO。

**2.2 透析持续时间** 透析时间越长,越容易发生 DRAO。国外报道透析时间在 5 年内的其发生率低于 50%,10 年后高达 65%,15 年后发生率几乎达 100%。中日友好医院报道慢性肾衰竭患者血液透析 10 年以上该病的发生率可达 100%。

**2.3 透析液的纯度** 超纯透析液可以降低 DRAO 的发生率及病情严重程度。超纯透析液是指细菌生长小于 1 cfu/L 的透析液。透析液被细菌污染后能产生中、小分子致热源物质,其通过透析膜后可诱导单核细胞产生细胞因子,从而加速透析相关性骨关节病的进程。国外有研究发现提高透析液品质有利于降低 CTS 的发生率<sup>[16-18]</sup>。

**2.4 透析膜的材质及生物相容性** 透析膜的材质及生物相容性在 DRAO 的进程中有非常重要的作用。铜仿膜除了对污染

透析液中的致热源通透性高外,其本身还能激活补体,这些因素都会加速 DRAO 的进程。相比较而言,高通透性膜具有以下优点:(1)对  $\beta$ -M 的清除率高;(2)对补体的活化无明显影响,甚至可较低补体的活化;(3)对污染透析液中的致热源具有清除作用。目前,由于透析材料生物相容性的提高,使得补体活化作用等降低,最终使引起组织损伤的炎症反应的发生也降低。

**2.5 透析方式** 目前,血液透析方式主要包括低通量血液透析、高通量血液透析及血液透析滤过等。研究表明,长期血液透析滤过能显著清除血  $\beta$ -M,有助于早期预防 DRAO 的发生<sup>[19-20]</sup>。容量控制的透析机上采用高通量过滤器进行血液透析,较低通量血液透析而言,更能有效清除血清中的  $\beta$ -M<sup>[21]</sup>。

### 3 结 语

随着血液透析技术的改善,维持血液透析患者长期存活率越来越高,使 DRAO 患者相应增多,如何改善其生活质量显得尤为重要。

慢性肾衰竭时, $\beta$ -M 因不能排出而在体内滞留,同时,由于透析因素的参与,使得循环中  $\beta$ -M 进一步升高,此为 DRAO 发生的基础; $\beta$ -M 与被 AGE 所修饰的胶原具有高度亲和力,AGE- $\beta$ -M 一旦与 AGE-胶原结合,可在原位被 AGE 修饰,形成 AGE- $\beta$ -M,AGE- $\beta$ -M 沉积形成淀粉样纤维;由于胶原蛋白是构成骨、关节组织的主要成分,所以  $\beta$ -M 首先选择性沉积于骨关节周围;并引起淀粉样沉积物周围炎性细胞浸润,炎性细胞因子的释放,破骨细胞分化和(或)破骨细胞激活,最终引起以局部破骨吸收为主要表现的溶骨性病变。另外,一些危险因素包括患者年龄、透析持续时间、透析液的纯度、透析膜的材质及生物相容性和透析方式等在 DRAO 的进程中也发挥着一定作用。

目前,对于 DRAO 的发生机制的研究已取得初步成效,并为 DRAO 的治疗提供了某些途径,比如:通过局部抑制破骨细胞分化激活,并协同抗淀粉样沉积和抗炎治疗。但还有一系列机制尚未完全阐明,比如:AGE- $\beta$ -M 选择性沉积于骨关节组织的机制尚需进一步研究。 $\beta$ -M 介导的骨关节病变的临床表现的机制并未阐明<sup>[22]</sup>。同时,对于 DRAO 时骨、关节组织炎症和损伤机制理论还需进一步深化研究。诸如此类问题的解决,将可能为 DRAO 的防治提供更多途径。

### 参考文献:

- [1] Donald R. Diagnosis of bone and joint disorders(Forth edition) [M]. Beijing: Health Science Asia Elsevier Science, 2002; 2081-2092.
- [2] 侯凡凡. 单核/巨噬细胞在透析相关性淀粉样变发病学中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2001, 26(11): 783-786.
- [3] Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F. Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis-related amyloidostopathy [J]. J Kidney Dis, 2001, 38(1): 156-160.
- [4] 李杨麟. 透析相关性淀粉样变的研究现状[J]. 华夏医学, 2005, 18(4): 672-674.
- [5] 王丽. 血液透析滤过对尿毒症患者血清  $\beta$ -微球蛋白的影响[J]. 中国血液净化, 2004, 3(8): 443-445.
- [6] 陶静, 季大玺. 新型透析液和透析膜对  $\beta$  微球蛋白相关淀粉样变性的影响[J]. 中国血液净化, 2003, 2(5): 274-277.

- [7] Kalousova M, Zima T, Tesar V, et al. Advanced glycation end products in clinical nephrology [J]. Kidney Blood Press Res, 2004, 27(1): 18-28.
- [8] McDonald SP, Coates PTH, Disney APS. Amyloid, advanced glycation end products, and dialysis related arthropathy [J]. Ann Rheum Dis, 1998, 57(2): 193-195.
- [9] Zhang X, Hou FF. The pathogenesis of dialysis-related amyloidosis; what's new? (editorial) [J]. Chin Med J, 1999, 112(12): 1059-1062.
- [10] 王世薄, 薄玉红.  $\beta$  微球蛋白与透析相关性淀粉样变性 [J]. 北京医学, 2002, 24(2): 120-121.
- [11] Vilanueva J, Hoshino M, Katou H, et al. Increase in the conformational flexibility of beta 2-micmglobulin upon copper binding; a possible role for copper in dialysis-related amyloidosis [J]. Protein Sci, 2004, 13(3): 797-809.
- [12] Ohhashi Y, Hasegawa K, Naiki H, et al. Optimum amyloid fibril formation of a peptide fragment suggests the amyloidogenic preference of beta2-micmglobulin under physiological conditions [J]. J Biol Chem, 2004, 279(11): 10814-10821.
- [13] Gejyo F, Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of beta2-mamyloidosis in long-term hemodialysis patients [J]. Nephrology, 2003, 8(1): 45-49.
- [14] Pepys MB. Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2001, 356(2): 210-211.
- [15] 侯凡凡, 蒋建平, 张训. 人类关节滑膜细胞表达晚期糖基化终产物受体 [J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(3): 163-165.
- [16] Baz M, Durand C, Ragon A, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome [J]. Int J Artif Organs, 1991, 14(5): 681-683.
- [17] Kleophas W, Haastert B, Bakus G, et al. Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine [J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(3): 311-313.
- [18] Koda Y, Nishi S, Miyasaki S, et al. Switch from conventional to high flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 1997, 52(8): 1096-1098.
- [19] 郑晓勇, 魏日胞, 汤力. 血液透析滤过预防透析相关淀粉样变的 Meta 分析 [J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(8): 2282-2285.
- [20] 祝军, 徐树人, 朱纯纪, 等. 联机血液透析滤过与常规血液透析对  $\beta$ -微球蛋白的清除率比较 [J]. 中国血液净化, 2006, 5(9): 685-686.
- [21] 胡秀梅. 高通量血液透析与低通量血液透析的透析效果比较 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(1): 111-113.
- [22] Dember LM, Jabert BL. Dialysis-related amyloidosis; late finding or hidden epidemic [J]. Seminars in Dialysis, 2006, 19(2): 105-109.