

日本骨质疏松症研究的进展

井上哲郎综述 李晓冬译

1 骨质疏松症的社会背景

根据联合国人口统计局的推测,1990年全世界的总人口为53亿人,其中发达国家12亿人,发展中国家41亿人;全世界65岁以上老年人口所占的比例为6.2%,其中发达国家的老年人口比率为12.1%,预计到2020年发达国家的老年人口比率将增加到17.4%。尽管在1990年发展中国家的老年人口比率为4.2%,预计到2020年将倍增至8%,因而人口的老齡化问题不仅是发达国家的问题,也将成为发展中国家面临的主要健康问题。

从平均寿命来看,日本已成为世界上最长寿国之一。据1991年的调查,65岁以上的老年人口大约为1553万人,占总人口的12.5%。在50年代,65岁以上的老年人口占总人口的比率为5%,60年代增加至5.7%,70年代增加到7.1%,80年代增加到9.1%。按这样的增长速度,据推测到2000年,65岁以上的老年人口将增加到2134万人,占总人口的16.3%,到2020年老年人口比率将增加至23.6%。

面对这样快速增长的老年人口,我们医务工作者不能不采取相应的对策。随着人口的高龄化,骨质疏松症和伴随的骨折越来越成为社会注目的问题之一。平均寿命的增加和骨质疏松症发病率的增加大大地增加了骨折的发生率,据推测到21世纪,全世界大腿股骨颈部骨折将达到450万例。

2 骨质疏松症的定义

尽管骨质疏松症已成为严重危害人类健康的问题之一,然而骨质疏松症的定义仍未取得一致的见解。1941年Albright首次提出骨质疏松症的概念,骨质疏松症一直被解释为伴有椎

体骨折,然而不是骨质疏松症合并症的椎体骨折在临床上也是常见的现象。因此,非外伤性的脊柱骨折至今在美国仍作为骨质疏松症的定义。

Melton和Riggs也明确指出,脊柱骨折和骨质疏松症事实上是同义词。

1993年在香港举行的第三届国际骨质疏松症研讨会上,关于骨质疏松症的定义做了一个Consensus statement,即骨质疏松症是低骨量,骨组织微细结构破坏,伴有骨的易脆性和骨折的易患性增加的系统性骨骼疾病。非侵入骨盐定量技术的开发和应用使得判断骨量是否减少成为可能。

3 骨质疏松症的病因

骨质疏松症的病因是复杂的。至今仍认为绝经后雌激素的丧失、钙调节激素的失衡和种种危险因子可考虑为骨质疏松症的病因。骨量测定技术的进步使得危险因子的调查成为可能,例如瘦人,矮人和绝经后的白人女性或者亚洲人易患骨质疏松症。其它的危险因子例如吸烟,过量饮酒,脑力劳动者,钙的摄取不足,维生素D、维生素K的缺乏,月经失调和异常等等。而且多发性骨髓瘤,甲状旁腺机能亢进,甲状腺机能亢进,糖皮质激素的使用,胃切除术等也可考虑为骨量减少的促进因子。

骨量减少可考虑为骨折的内因;然而促使骨折发生的最重要外因是“跌倒”。而老化伴有的肌力减弱和平衡机能的衰退成为促进跌倒的危险因素。

最近,在骨质疏松症发病机制中被认为起重要作用的是局部因子——细胞毒素Cytokine。细胞毒素有许多种类,有促进骨吸收或抑制骨吸收的,也有促进骨形成的。例如促进骨吸收的细胞毒素有干扰素-1,干扰素-3,干扰素

-6, 肿瘤坏死因子, 巨噬细胞系刺激因子; 抑制骨吸收的细胞毒素有干扰素 γ , 干扰素-4; 促进骨形成的细胞毒素有 TGF β , 白血病细胞分化诱导因子等。这些细胞毒素的作用都是在特定的动物、特定的生物体系下取得的结果。在骨质疏松症患者们的情况下如何变化仍不清楚。然而在临床上对干扰素-1, 干扰素-6 和骨质疏松的关系, 最近有了一些研究进展。Avioli 等发现在高代谢型骨质疏松症, 干扰素-1 的分泌过剩。最近的动物实验表明, 给卵巢摘除大鼠处置干扰素-1 受体的抗体, 取得了和雌激素同样的骨量减少的预防和骨吸收抑制的效果。

为调查环境因子对骨量的影响, 我们比较了生在和长在日本的日本人女性和生在日本长在美国的日本妇女以及生在美国和长在美国的日本人女性的骨密度, 结果发现生在美国和长在美国的日本妇女比前二组有较高的骨密度, 而且生在日本长在美国的日本人妇女也比生在日本和长在日本的妇女骨密度高。这些结果提示生活方式和饮食习惯也许是影响骨密度的重要因子。

4 骨质疏松症的流行病学

据日本卫生部的调查, 日本人大腿股骨颈骨折的患者数从 1988 年的 53000 人增加至 1992 年的 8 万人, 从 1987 年至 1992 年的 5 年间, 发病率约增加 1.5 倍。

我们教室, 应用双能 X 线骨密度测量装置 (DXA) 进行骨量测量, 对骨质疏松症发病率进行了推测。对正常人的骨密度测量求得了最大骨量, 结果表明日本人男性最大骨量为 $1.207\text{g}/\text{cm}^2$, 女性为 $1.159\text{g}/\text{cm}^2$ 。阅骨质疏松症患者的胸腰椎 X 线片, 判定有无椎体骨折, 并测量了这些患者的骨密度, 结果发现当骨密度低于最大骨量的 3 或者 4 个标准差时骨折的发生率急剧增加。

骨质疏松症患者和正常人最大骨量的对照分析显示, 骨质疏松症患者的骨量约为低于最大骨量的一 3.4 标准差 (男性为 $0.921\text{g}/\text{cm}^2$, 女性为 $0.845\text{g}/\text{cm}^2$)。当以此做为诊断标准时, 各年龄代的骨质疏松症发病率如表 1 所示, 根

据这发病率可推算出大致的骨折发病人数 (表 2)。据此推测, 1988 年日本 12000 万人口中约 868 万人患骨质疏松症。这一数值和美国的 2000 万人口的 2000 万人骨质疏松症患者的推测基本上是一致的。

5 骨质疏松症的诊断

骨质疏松症的诊断可根据腰背痛等临床症状的有无、年龄、既往骨折史 (脊柱椎体骨折、股骨颈部骨折、桡骨远端骨折)、血钙、磷、碱性磷酸酶等生化学检查以及骨量减少的有无等结合做出诊断。日本卫生部老年科学研究班根据上述指标提出了一个退行性骨质疏松症的诊断标准。因为这个诊断标准存在许多问题, 正在修改检讨中, 这次不做介绍。这里主要介绍 X 线诊断、生化学诊断特别是骨量测量上的一些进展。

5.1 单纯 X 线诊断: 根据单纯 X 线片可对骨质疏松症做出诊断。通过阅片可发现是否存在椎体、股骨颈、桡骨或其它部位的骨折。根据脊柱的单纯 X 线片也可判定骨量减少的有无, 在不具备骨量测定装置的医院里, 可使用这种方法。骨量正常时, 侧位象骨阴影浓密, 不能看见纵横骨小梁, 椎体形态没有变化; 骨量 I° 减少时, 侧位象骨阴影轻度变淡, 可见纵向骨小梁, 椎体形态无明显变化; 骨量 II° 减少时, 侧位象骨阴影明显变淡, 纵向骨小梁粗大, 椎体变形; 骨量 III° 减少时, 不可见纵向骨小梁, 椎体变形。根据日本人椎体形态的特点, 我们提出了扁平椎、楔状椎和鱼椎三种标准来评价椎体变形。

5.2 生化学诊断的进步: 长期以来尿钙和尿羟脯氨酸已经做为监测骨吸收情况的指标。但是尿羟脯氨酸易受饮食的影响, 而且在肝脏代谢, 因此仅能反映实际骨降解率的 10%, 并且它不仅来源于成熟胶原的降解也来源于新合成的前胶原, 因此它不能被认为是敏感的骨吸收指标。pyridinoline (Pyr) 和 deoxypyridinoline (Dpyr)——两种胶原分子间的架桥物质分别在 1977 年和 1982 年被提纯, 并且证明它们不在体内代谢而且排泄不受饮食影响。最近 pyridinoline 和 deoxypyridinoline 已经被用来做为尿中骨吸收的指标, 我们应用高压液相层

析技术成功地测定了尿中 Pyr 和 Dpyr,发现他们是比尿羟脯氨酸更敏感的反映骨吸收的指标,绝经后骨质疏松患者的尿中水平明显增高。现在期望得到更广泛的临床应用。

5.3 骨量测定技术的进步

5.3.1 MD 法和 CXD 法:应用 Singh 的分类等半定量的评价方法,我们开发了 MD 法和 CXD 法,通过手掌骨的 X 线片定量地评价了骨量,这一方法较简便、经济,已在日本广泛使用,适用于广范围的调查,也适合于发展中国家。

5.3.2 SXA 法(单能 X 线吸收法):可测定跟骨骨密度,准确性高(CV=1%)。选择跟骨做为测定骨的理由是,95%以上的骨组织是松质骨,而且跟骨也是承重骨。研究结果表明,跟骨骨密度的变化可以反映全身骨密度的状态。

5.3.3 DXA 法:现已得到广泛应用的 DXA 法,可用于躯干骨和全身骨的测定,准确性高。应用此法,我们测定了正常妇女的腰椎骨量,将她们的骨量和骨质疏松患者的骨量进行了比较,根据骨量的变化,我们推定骨密度 0.845g/cm²(lunar 公司,DPX),0.74g/cm²(Hologic 公司,QDR-100W)以下做为骨质疏松症的诊断基准值。

5.3.4 pQCT 法:用于测量桡骨远端,可分别测量皮质骨和松质骨,期待今后得到更广泛的临床应用。

5.3.5 超声波测定法:测量跟骨,在骨中通过的超声波传导速度可反应骨量的变化,超声波衰减系数能反映骨结构的变化。

6 骨质疏松症的预防和治疗

骨质疏松症预防和治疗的原则就是增加骨量,避免骨折的发生。其治疗方法可分为对症疗法和骨量维持或增加疗法。

对症疗法包括安静、消炎镇痛剂的使用,支持疗法,温热疗法和运动疗法,也有报道表明适当的运动可增加骨量。

骨量维持或增加疗法:(1)钙制剂,(2)雌激素,(3)降钙素,(4)活性维生素 D,(5)蛋白质合成激素,(6)氟化钠,(7)lpriflavone。

按照骨质疏松症的分型治疗,1984 年 Rig-

gs 根据骨代谢率的高低把骨质疏松症分为两型,Ⅰ型是高代谢型骨质疏松症(绝经后骨质疏松症),主要的病因是绝经后雌激素的丧失,促使骨吸收的亢进。对这型骨质疏松症的治疗应选择骨吸收抑制剂例如雌激素,降钙素,lpriflavone、钙制剂等;Ⅱ型骨质疏松症(老年性骨质疏松症),其主要的病因可考虑为老化伴随的钙调节激素失衡导致骨形成功能的低下。对这型骨质疏松症的治疗应选择活性维生素 D 制剂、钙制剂、蛋白质同化激素、氟化钠等。而且最近用于临床试验的人 pTH 和维生素 K 也希望取得较好的治疗效果。

表 1 骨质疏松症的发病率

年龄(岁)	男性(%)	女性(%)
40~	2.1	0.5
50~	6.3	21.3
60~	13.6	47.7
70~	28.0	66.6
80~		83.9

表 2 骨质疏松症的患者数

年龄(岁)	男 性	女 性
40~		58692
50~		1689516
60~		2880126
70~	1052800	2574756
80~		1422110
合 计	1052800	8625200

表 3 骨盐定量法

1. 骨浓度计测骨量(Photodensitometry); MD 法,CXD 法
2. 光子吸收法(Photo absorptiometry); SXA DXA,DEXA
3. 定量 CT 法,QCT,pQCT
4. 超声波法

骨代谢指标的进步,使我们能正确地评价骨代谢的状态,并对治疗过程进行监测。对高代谢型骨质疏松症投以骨吸收抑制剂,对正常或低代谢型骨质疏松症投以骨形成促进剂。

这里应强调的是,对骨质疏松症要做到早期发现,早期治疗。在日本骨质疏松症已列为成年人健康诊断疾病之一,正在全国范围内进行大规模的调查。