

· 专题论坛 ·

骨质疏松——一种起源于人生最初二十年的疾病

Ego Seeman 段云波

1. 前言

由于骨密度随年龄增加而降低,因此骨折患者骨折部位的低骨密度可能是由于大量的骨丢失或因年轻时获得的骨峰值水平较低所致^[1-5],这两种过程发生机制有着本质的区别,骨折发生的年龄,骨折类型以及骨转换均存有差异,部分可能解释为低骨峰值和骨丢失在骨折病人低骨量发生过程中的作用。是否那些骨峰值低的妇女在进入绝经期以后,即便是轻微的骨丢失即可造成自发的椎体骨折,若他(她)们曾经具有较高的峰值骨密度,在此年龄如摔倒会不会导致髌部骨折呢?而那些没有明显证据表明骨吸收增加或骨形成降低的骨折患者,骨折部位的低骨密度是否是由低峰值骨密度造成的呢?目前对这些问题还没有一个很明确的答复。但是越来越多的学者将骨质疏松研究的焦点集中到生命的早期阶段,特别是在青春前后,因为这是骨量发育的一个关键时期。这篇综述的主要目的是阐述儿童期骨生长发育的异质性,并建议通过对20岁以前骨量增长的大量研究,进一步阐明骨脆性和骨质疏松发生的病理学机制。

2. 生长期骨大小、骨量和骨密度

骨钙的量(每100克非脂肪组织含钙量)从母体胎儿时就已经建立了,而且从怀孕到老年基本保持相对恒定^[6-8]。生长期全身骨骼总钙量增加是因为骨的大小增加,Dunnill等人^[9]的研究结果表明,椎体大小从出生到成年时一直都在增加,而且男性快于女性。与此对照,从2岁以后开始,椎体密度(单位骨组织量)是恒定的,分别占男、女椎体的25%~26%,骨量峰值

男性大于女性,但峰值骨密度没有明显的性别差异^[10]。

严格讲,骨密度是一个错误术语,特别是在生长期。目前采用无创伤性骨密度测量技术测定的骨密度(BMD),是指单位骨组织体积的骨量,如DXA测定的是单位面积的骨量(g/cm^2),QCT测定的是单位体积的骨量(g/cm^3),这些单位实际上是一个“假象”骨密度,真正密度的概念是指某一物质在它固有体积内单位体积内的含量。由于骨是有结构的包括骨髓组织,因此不可能把密度从结构分离出来,因此,在生长期,骨密度的变化是指骨大小的变化(小梁骨的数目和厚度,皮质骨的厚度,见附图)。图中,在骨的一个单位体积内,松质骨骨密度增加一倍,是指骨小梁的厚度或数目增加一倍,皮质骨骨密度增加可能是由于骨外膜成骨或骨内膜成骨(perioosteal or endoosteal bone),而骨密度测量技术不能将这些效应区分开来。

3. 峰值骨密度个体差异的意义

峰值骨密度的个体差异非常大,其变化范围平均为±20%,因此,腰椎峰值骨密度在95%正常值范围内的上限和下限差异可达30%~40%(即均值加2个标准差和均值减2个标准差的差异可达33%),这种差异远较骨折患者骨密度和同年龄对照组BMD的差异大,因此,低峰值骨密度可能足以解释为什么骨折患者具有很低的骨密度。

峰值骨密度的差异80%可由遗传因素来解释^[11,12]。造成这种差异的遗传机制是什么?最新的研究发现,维生素D受体等位基因的差异能够预测骨密度的差异^[13,14],对双生子的研究表明,没有BSM-1酶切位点的BB型纯合体,腰椎骨密度明显低于有BSM-1酶切

位点的 bb 型纯合体和 Bb 型杂合体双胎,对 212 名绝经前女性骨密度和基因型的研究结果表明, BBAA 纯合体与 bbaa 纯合体的女性比较,腰椎骨密度低 12%, 而股骨颈 BMD 低 9%。同样的研究结果在男性也有发现。这些等位基因的差异可为研究人群中骨密度差异的机制提供一种方法。

对骨折患者及其后代骨密度的研究结果发现,椎体骨折患者其绝经前女儿腰椎 BMD 明显低下,髌部骨折患者,其绝经前女儿股骨颈 BMD 明显低下,这些结果与骨折患者低骨密度是由于低峰值骨密度引起的结论相一致^[4,5]。当然,这些研究并没有排除快速骨丢失的影响,但靠骨丢失不能够解释这些研究结果,Garn^[13]等人的一组研究结果表明,骨量在 20 年以后与初始骨量完全相关($r > 0.93$),而仅有一小部分差异不能被初始骨量所解释,这些发现势必会对骨丢失在骨质疏松中的作用提出质疑,并且提示峰值骨密度较大的个体差异可能是老年人骨密度高或低的一个重要因素。

4. 生长期获得的骨量大于随年龄增加的丢失骨量

全身总钙含量出生时为 25 克,15~20 岁时增加到 1000 克左右^[15-18],而成年女性终生骨钙丢失约 500 克,骨钙的获得远较骨钙的丢失大。因此,在生长期暴露于任何影响骨生长和矿物质增加的疾病或危险因素,会导致成年以后骨密度降低,而且可能远较成年以后暴露于相同危险因素对骨密度的影响大。同样,在生长期某些因素(如增加饮食钙和运动)可能促进骨量形成和矿物质增加,在老年人,承重运动(Weight-bearing Exercise)可能具有降低骨丢失,或无效,或仅增加 1%~5% 的骨密度^[19]。这种量变不足以降低骨折危险性^[20]。与此对照,职业网球运动员,由于从儿童期即开始参加运动,运动侧骨量较非运动侧增加 40%^[21],这种获益足以降低骨折发生的危险性。这一数据表明,在生长期增加运动远较成年人获益大。

青春期前后是骨量发育的关键时期,运动对青春期前,期间和青春期后骨量形成具有不

同的作用。青春期间,过度的运动,特别是在低体重的情况下接受承重运动,可能会导致青春期的延迟,并导致非承重部位 BMD 的降低。对一组性腺激能减退的芭蕾运动员的研究结果发现,非承重部位骨密度明显低下,而承重部位骨密度正常,这很可能是由于青春期前运动而导致承重部位矿物质的增加^[22]。

增加饮食钙的摄入能够降低成年人骨丢失^[23],然而饮食钙的摄入对生长期骨骼发育的作用很不一致,Johnston 等^[24]研究了 45 对单卵双胞胎儿童,每日饮食钙在 1600mg 或 900mg,在临青春期的双胞胎儿童中没有观察到有益效应,而在 23 对青春期前的儿童,桡骨中部 BMD 在 1600mg 组 3 年内增加了 5.1%,但这种效应目前还经不起检验^[25]。动物研究结果表明,饮食钙的缺乏可通过降低皮质骨的厚度而降低兔椎体峰值 BMD,而不是降低小梁骨的数目和厚度^[26];同样,低钙饮食能够导致掌骨皮质骨的厚度变薄^[27]。研究发现在兔子的高钙组骨密度并没有增加;同样,Sandler 等^[28]发现高钙摄入与高 BMD 没有关系,而小于 500mg 与腰椎骨密度低有关,因此,低钙摄入可能是有害的,而高钙摄入可能也并非有益。

通过横断面(cross-sectional)调查的方法来评价饮食钙与骨量和骨折发生的关系非常困难,因为这些评价会受到测量误差的影响,以及受到能量摄入和其它营养和生活方式等因素的干扰^[29]。这种横断面调查很难确定饮食钙的缺乏是有害的,而足够钙的摄入是有益的。这些问题需要通过随机人群的前瞻性试验观察才能解决,通过对青春期前后儿童骨成熟指标的测量,可以建立钙缺乏,适量和过量的标准。

儿童期疾病和不良的生活方式等因素对老年人骨折发生率的影响尚不清楚,骨折发生率增加的原因可能是由于峰值骨密度的变化而不是骨丢失。如果在儿童期暴露于诸多危险因素,势必会导致峰值骨密度的大量降低,骨折发生率将会增高,而且骨折发生的年龄将会提前。

5. 骨骼生长和矿物质增加具有部位的特异性

骨骼不是单一的整体,矿物质增加的速率

和起始年龄,以及骨峰值到达的年龄,依据不同性别、不同部位均不同(中轴骨骼和四肢骨骼,皮质骨和松质骨肢体近端和远端部分),尽管峰值骨密度从整体上可能降低,但中轴骨骼和四肢骨骼生长类型和矿物质增加均存有差异,而且性激素和生长激素对中轴骨骼和四肢骨骼生长均具有不同的作用.这些资料表明,峰值骨密度降低可能具有部位特异性,在生长期暴露于危险因素可能会使成年以后产生某一特定部位骨密度的降低。

在生长期,矿物质增加,但疾病的影响可能会导致皮质骨和松质骨不同程度的降低.成年人,雌激素缺乏能够导致松质骨丢失大于皮质骨丢失,因此骨量降低主要发生在富含大量松质骨的部位如椎体,易导致椎体骨折.如果松质骨增加较皮质骨增加快,在生长期受疾病干扰,矿物质增加可能主要影响皮质骨,而对松质骨的影响较小,易于发生骨干或髓部骨折,目前已经有资料表明腰椎和股骨颈矿物质增加的速率不同^[30,31]。

婴幼儿出生后第一年末生长速率加快^[32],躯干长度呈线性增加,下肢生长速率明显加快,这可能与增加对生长激素和胰岛素生长因子-1的反应有关^[31];青春期,身高生长速率加速,躯干生长速率加快,而四肢长度呈线性增加^[34,35],因此,中轴骨骼和四肢骨骼以不同速率增加,中轴骨骼生长速率受性激素的影响大于生长激素,而四肢骨骼受生长激素的影响大于性激素的影响^[36-38]。四肢骨骼近端部分和远端部分的发育同样也存在差异,手和前臂的生长快于上臂的生长^[39],同样的规律也适于下肢小腿的发育快于股骨,疾病可能主要影响肢体近端部分,进一步影响其骨峰值的形成。

男性青春期较女性晚2年,这2年额外的青春期前生长导致了男女身高10cm的差异,而青春期的加速生长仅能导致2—3cm的差异.由于男孩青春期前生长期较长,对骨峰值的贡献,青春期:非青春期,男孩为20:80,而女孩为50:50^[40],因此青春期延迟可能对男孩骨密度的影响小于女孩^[41]。

生长期的差异与骨密度的差异是否平行还不肯定,随着生长发育,矿物质也增加,肢体长度的增加超过矿物质的增加^[42],从理论上讲,骨“密度”随着骨大小的增加而降低.男孩生长和矿物质增加差异最显著的年龄是13岁,Hagino等^[43]表明,干骺端和骨干骨密度比值在12~13岁最低,与前臂骨折峰值发生率相一致.疾病导致生长和矿物质获得正常、降低或增加,也会引起骨密度正常、降低或增加.如在身高较短的Turners综合征的女孩,尽管伴有性功能减退,但骨密度却正常或增加^[44]。

因此,激素缺乏的水平或疾病可能具有不同部位的效应,Theintz等^[45]表明游泳运动员躯干长度和腿的长度随着年龄增加而增加,而在体操运动员,随着年龄的增加躯干长度增加而下肢长度降低.过度的运动可能与IGF-1的产生降低有关,从而导致了不同部位的异常生长^[46]。Tanner等^[36]报道生长激素缺乏的儿童用生长激素治疗后,骨线性生长速率正常;没用生长激素治疗的儿童,躯干生长正常而下肢线性生长停止,上述两项研究结果表明,生长激素对人体上部分和下部分骨骼生长的影响不同,因此,生长激素缺乏对中轴骨骼和四肢骨骼的影响不同。

6. 骨脆性和骨折发生的机制

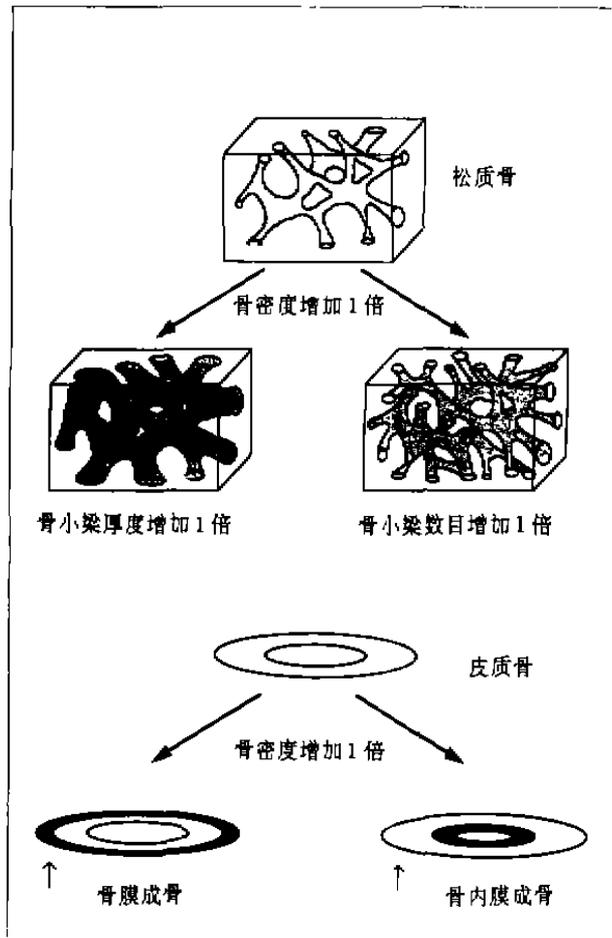
任何关于骨脆性和骨折发生机制及其流行病学规律理论的阐述,必须考虑到骨峰值和骨丢失的相对作用,骨骼生长和发育是异质的,生长的类型各个部位不同,中轴骨骼和四肢骨骼,皮质骨和松质骨以及肢体近端和远端部分,矿物质增加和线性生长的起始年龄,速度和持续时间均不相同,骨骼生长的激素调控也存在着部位的差异性,因此,在生长期,疾病,暴露于危险因素和预防因素以及生长过程中激素的缺乏,可能对老年以后某一特定部位骨折发生的危险性起决定作用,生长期饮食钙的缺乏可能是髓部骨折的一个重要危险因素,而不是椎体骨折.生长期运动对骨骼的发育起促进作用,生长期过度的运动可能会导致青春期延迟,阻止或延迟峰值骨密度的形成,青春期延迟和雌激

素缺乏可能会影响椎体或股骨近端,但由于在生长期椎体生长速率加快,因此受累的主要是椎体。

与年龄和性激素有关的骨丢失可能受峰值骨密度高低的影响,骨折发生的年龄、类型和发病率由低峰值骨密度和骨丢失双重因素所决定,在富含大量松质骨的部位如椎体,一旦峰值骨密度较低,由于绝经后快速的松质骨丢失,很易导致骨质疏松性发生;而在富含大量皮质骨的部位,如股骨近端,则可能较少受快速松质骨丢失的影响,与年龄和性激素有关的皮质骨,丢失缓慢而持续时间较长,因此骨质疏松性发生较晚。一旦骨质疏松性发生,骨折类型、骨折发生的年龄则可能与年龄有关的摔跤类型和受力方向有关,中年人易发生自发的椎体骨折和前臂骨折,而老年人易发生髌部骨折。

参 考 文 献

- 1 Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest*, 1981, 67: 328.
- 2 Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop*, 1982, 165: 239.
- 3 Newton-John H, Morgan DB. The loss of bone with age, osteoporosis and fracture. *Clin Orthop*, 1970, 71: 229.
- 4 Seeman, E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *New Eng J Med*, 1989, 320: 554.
- 5 Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, et al. Bone density in daughters of women with hip fractures. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 739.
- 6 Dickerson JWT. Changes in the composition of the human femur during growth. *Biochem J*, 1962, 82: 56.
- 7 Mitchell HH, Hamilton TS, Steggerda FR, et al. The chemical composition of the adult human body and its bearing on the biochemistry of growth. *J Biochem*, 1945, 158: 625.
- 8 Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Childhood*, 1951, 2: 205.
- 9 Dunnill MS, Anderson JA, a, Whitehead R. Quantitative histological studies on age changes in bone. *J Path Bact*, 1967, 4: 275.
- 10 Kelly PJ, Twomey L, Eisman JA, et al. Sex difference in peak adult bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1990, 5: 1169.
- 11 Smith DM, Nance WE, Kang KW, et al. Genetic determinants of bone mass. *J Clin Invest*, 1973, 52: 2800.
- 12 Pocock MA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass. *J Clin Invest*, 1987, 80: 706.
- 13 Morrison NA, Qi JC, Eisman JA, et al. Prediction of bone density from Vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994, 367: 284
- 14 Qi JC, Morrison NA, Eisman JA, et al. Vitamin D receptor alleles and prediction of bone mineral density. Fifteenth Annual Meeting of the ASBMR, Tampa, Florida, *J Bone Miner Res*, 1993, 8 (Suppl), Abstract 60, S131.
- 15 Garn SM, Sullivan TV, Decker SA, et al. Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample. *Am J Hum Biol*, 1992, 4: 57.
- 16 Garn SM, and Wagner B. The adolescent growth of the skeletal mass and its implication to mineral requirements. In: Heald FP. Adolescent nutrition and growth. New York. Appleton-Century Crofts, 1969 Chapter 11 pp 139-61.
- 17 Mazess RB, and Cameron JR. Skeletal growth in school children; maturation and bone mass. *Am J Phys Anthropol*, 1971, 35: 399.
- 18 Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M, et al. Peak trabecular



附图 小梁骨的数目和厚度及皮质骨厚度示意图

- bone density: a comparison of adolescent and adult. *Calcif Tissue Int.* 1987, 43, 260.
- 19 Gutin B, and Kasper MJ. Can vigorous exercise play a role in osteoporosis prevention? A review. *Osteoporosis Int.* 1992, 2, 55.
 - 20 Melton LJ III, Atkinson EJ, Riggs BL, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral density assessed at different sites. *J Bone Miner Res.* 1993, 8, 1227.
 - 21 Jones H, Pries J, Nagel D, et al. Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg.* 1977, 59A, 204.
 - 22 Young N, Formica C, Seeman E, et al. Bone density at weight bearing and non weight bearing sites in ballet dancers: the effect of exercise, hypogonadism and body weight. *J Clin Endo Metab.* 1994,
 - 23 Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krali EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in post menopausal women. *N Eng J Med.* 1990, 323, 878.
 - 24 Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *New Eng J Med.* 1992, 327, 82.
 - 25 Slemenda CW, Reister TK, Johnston CC, et al. Bone growth in children following the cessation of calcium supplementation. *J Bone Miner Res.* 1993, 8(Suppl 1), Abst 151, S154.
 - 26 Gilsanz V, Roe TF, Antunes J, et al. Effect of dietary calcium on bone density in growing rabbits. *Am J Physio.* 1991, 260, E471.
 - 27 Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr.* 1979, 32, 540.
 - 28 Sandler RB, Slemenda CW, LaPorter Re, et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 1985, 42, 270.
 - 29 Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: a 14 year prospective population study. *Lancet.* 1988, 7, 1046.
 - 30 Bonjour J-P, Theintz G, Rizzoli R, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Bone Miner Res.* 1991, 7, 555.
 - 31 Slemenda CW, Fui SI, Johnston CC, et al. The effects of physical activity, sexual maturation, and weight gain on bone growth in children. *J Bone Miner Res.* 1992, 7(Suppl 1), Abst 93, S116.
 - 32 Karlberg J. The infancy-childhood growth spurt. *Acta Paediatr Scand(Suppl).* 1990, 367, 111.
 - 33 Ohlsson C, Isgaard J, Tornell J, et al. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1993, 391, 33.
 - 34 Tupman G. A study of bone growth in normal children and its relationship to skeletal maturation. *J Bone Joint Surgery.* 1962, 44B(1):42.
 - 35 Duval-Beaupere G, and Combes J. Segments superieur et inferieur au cours de la croissance physiologique des filles. *Arch France Ped.* 1971, 28, 1057.
 - 36 Tanner JM, Whitehours Rh, Hughes PCR, et al. Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone-deficient children. *J Paediatrics.* 1976, 89, 1000.
 - 37 Preece MA. The development of skeletal sex difference adolescence. In: Rusao P, Gass G, eds. Human adaptation. Sydney: Department of Biological Sciences, Cumberland College of Health Sciences, 1982, 1-13.
 - 38 Preece MA, Pan H, and Ratcliffe SG. Axiological aspects of male and female puberty. *Acta Paediatr.* 1992, Suppl 383, 11.
 - 39 Cameron N, Tanner JM, and Whitehouse RH. A longitudinal analysis of the growth of limb segments in adolescence. *Ann Human Biol.* 1982, 9, 211.
 - 40 Gordon CL, Halton Jm, Atkinson Sa, et al. The contribution of growth and puberty to peak bone mass. *Growth, Development & Aging.* 1991, 55, 257.
 - 41 Vetter U, Dragun K, and Boehles HJ. Bone mineral density in children and adults with constitutional delay of growth and puberty. *J Bone Miner Res.* 1993, 8(Suppl 1), Abst 458.
 - 42 Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, et al. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation. With observation in male delayed puberty. *Arch Dis Childhood.* 1979, 54, 950.
 - 43 Hagino H, Yamamoto K, Teshima R, et al. Fracture incidence and bone mineral density of the distal radius in Japanese children. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1990, 109, 262.
 - 44 Neely Ek, Marcus R, Rosenfeld RG, et al. Turners syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocr Metab.* 1993, 76, 861.
 - 45 Theintz GE, Howald H, Weiss U, et al. Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. *J Paediatr.* 1993, 122, 306.
 - 46 Jahries G, Kauf E, Frohner G, et al. Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor 1, thyroid and sex hormones in female gymnasts. *Growth regulation.* 1991, 1, 95.