

日本第二届国际骨质疏松大会简介

赵燕玲 陈璐璐 赵素云

1997年11月11~16日在日本大阪、奈良召开了第二届国际骨质疏松大会。会议聚集了来自世界各地的700多位学者和数十名骨质疏松研究领域、WHO、FDA的著名专家学者。大会对骨质疏松发病机理、临床表现、流行病学、诊断、预防和治疗方面进行总结和探讨。这次大会的中心议题是原发性骨质疏松症。此外也分别对继发性骨质疏松症：风湿性关节炎、过量皮质类固醇、糖尿病所致的骨质疏松和肾性骨萎缩进行分题发言和讨论。

大会开始由Fujita教授就“骨质疏松研究的过去、现在和未来”进行了综述。从Fuller Albright首次提出“雌激素缺乏是骨质疏松发病原因之一”的理论开始，到当今B. E. C. Nordin 1960年提出“钙缺乏是骨质疏松发病原因之一”的理论进行了简单明了的阐述。就雌激素而言，雌激素缺乏不仅可以解释绝经后妇女骨质疏松的发生，也可以解释男性骨质疏松症的发生。其原因在于雄激素或芳香化酶缺乏继发产生雌激素缺乏所致。在有关钙剂的论述中他说，草酸钙或草酸-苹果酸钙均比碳酸钙更易被人体吸收。在谈到未来时，他指出：“人们对骨骼系统的两个重要作用—支持作用和钙库代谢作用，往往忽视了后者。”钙缺乏导致骨钙降低，致使骨质疏松症的发生。然而钙从骨中动员后，大量进入软组织，如：血管、大脑、细胞间隙，均会导致这些器官的损害致使高血压、动脉硬化、老年痴呆等的发生。此外，有证据表明胰岛素抵抗、肥胖、糖尿病、高血脂、肾结石、和结肠癌均是一种与钙缺乏有关的钙代谢性疾病。然而骨钙缺乏导致骨质疏松，而钙过量

进入软组织又会导致这些脏器的损害，看来是很矛盾的。因而我们必须正确地注意钙在骨中储存的作用机制和PTH在钙平衡中的作用。在许多老年人的全身多个部位存在着这种矛盾状态：钙缺乏并存钙过剩。因而预防和治疗骨质疏松时，不仅要补充钙剂，而且要结合其它药物如：雌激素、降钙素、双磷酸盐、植物雌激素和雌激素受体调节剂、维生素K₂等。这种老年性钙矛盾状态就能被抑制，所以钙缺乏性疾病也可和骨质疏松症及其并发症一样得到预防和控制。

另外他还提到钙缺乏与骨关节病的关系。在钙缺乏状态下，导致继发性甲状旁腺亢进，导致骨吸收增加，骨吸收增加又导致钙从骨大量外流，进入软骨组织，这使得软骨组织水分减少，弹性降低导致软骨退化性改变，使关节的骨与骨之间直接接触，从而发生软骨组织损伤，导致骨关节病发生。Etidronate可减轻骨关节病和脊椎硬化变形引起的疼痛，恰好解释了骨质疏松和退行性骨关节病是有共同发病机制的相互并存的过程。因此如果能控制或维持适当的钙在骨中的储存功能，骨质疏松和许多由于钙缺乏和钙在体内分布紊乱的老年性疾病（高血压、动脉硬化、老年性痴呆等）将得到成功而有效的控制。

此后，大会分别就骨重建、骨质疏松危险因素、原发性骨质疏松的诊断、流行病学、骨质疏松的治疗、肾性骨萎缩、继发性骨质疏松等进行了广泛的发言和讨论。

1 关于骨重建

原发性骨质疏松症的发病机理中雌激素与骨丢失的关系已在多个方面得到进一步阐明。IGF- β 在雌激素作用中的作用也已被进一步明确,而其它细胞因子、维生素 D 和 PTH 等还需进一步研究。

维生素 D 和 PTH 是主要的钙调节激素,在骨质疏松发病机制中有着非常重要的作用。Deluca 认为绝经后骨质疏松症中,维生素 D 缺乏是继发因素,而在老年性骨质疏松中 1α -羟化酶活性的降低则是主要因素。Potts 等一直在致力与 PTH 作用机制的研究,他论述了临床应用 PTH 类物质治疗骨质疏松的可能性。Romas 对 IL-1, TNF 和 M-CSF、IL-6 等细胞因子与骨重建的关系作了阐述。认为这些因子对破骨细胞生成有调节作用。并指出这些细胞因子是雌激素作用于骨转换和骨质的调节因子。Suda 和 Miyama 等的研究发现 OVX 小鼠,术后 2~4 周颅盖骨前 B 淋巴细胞显著积聚,骨髓 B 淋巴细胞明显增加,而骨髓细胞和颗粒细胞总数没有明显变化。因而认为雌激素缺乏刺激 B 淋巴细胞生成增加。

在 B 淋巴细胞生成与骨代谢的关系中,他们发现 IL-7 诱导的未切除卵巢鼠的骨丢失模型中,B 淋巴细胞生成增加。由于性激素和 IL-7 都会刺激雄性和雌性鼠破骨细胞吸收,使 B 淋巴细胞生成增加,所以认为无论男性还是女性,B 淋巴细胞生成与骨质都有着密切的关系。

另一个有趣的研究是 Integrins,一组由 α 和 β 链组成的异构透膜蛋白,它们是细胞基质黏附的主要调节因子。在 Teitelbaum 等的研究中显示破骨细胞和骨中的基质蛋白、骨唾液蛋白、osteopontin、vitronectin 等结合,而不与 I 型胶原结合。这些结合的蛋白有一个共同的结构式:精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸(又称 RGD 结构)。表明 integrin 似乎作为 $\alpha_v\beta_3$ 或 vitronectin 受体调节这一结合机制。因此认为 integrin 抗体可阻滞破骨细胞的黏附作用。

2 关于骨质疏松危险因素的研究

生活方式和营养是骨质疏松发病机制中的两个重要危险因素。Norimasu 等对制动对骨的影响进行了实验室和临床研究。研究发现大鼠韧带固定肢体 4 周后,制动骨的小梁骨体积减少,并伴随骨陷窝增加,和骨形成减少。在临床骨科手术制动病人的研究中发现,股骨颈 BMD 下降,而脊椎 BMD 则无明显变化。术后 3 个月骨形成和骨吸收代谢指标显著增加,显示制动使骨转换增加。Shigematsu 等就宇航飞行对骨的影响做了多年的研究。发现失重情况下,BMD 发生了非常有趣的变化。即飞行数天后,腰椎 BMD 下降,而颅骨的 BMD 则增加。在飞行早期尿钙增加。对骨形成和骨吸收指标在不同的宇航员间有不同的反应。尽管目前得到的数据还十分有限,但还是可以肯定在宇宙中骨的病理生理和钙代谢与地球上不同。

在 Nishizawa 的报告中,指出肥胖病人摄入极低热量的饮食(420kcal/d)后颅盖骨 BMD 增加,而无全身 BMC 改变。在营养方面,Fujita 强调钙不仅在预防骨质疏松方面,而且在预防各种老年病方面都有很重要的作用。Nordin 指出钙缺乏是骨质疏松发生的非常重要的原因,因此建议将因钙缺乏而导致的骨质疏松归为另一种继发性骨质疏松。Kanis 认为骨质疏松患者一般是瘦小的或是很少运动的人,因此他们的饮食常选择低能量和低钙的饮食,这又进一步导致骨质疏松的发生。蛋白质的摄入在骨质疏松发病机制中也是一个不十分明确的问题。因为实验显示蛋白质摄入越高,钙的排出越多。也就意味着骨的丢失增加。而蛋白质摄入过低也一样不利于骨的正常代谢。Morii 和 Nagase 等对缺白蛋白大鼠(NAR)的研究发现 NAR 鼠胫骨近端的 BMD 较低,而去除卵巢后,此部位 BMD 下降更为明显。低白蛋白饮食喂食的大鼠 BMD 较低。因而提出骨质疏松病人和正常人适量蛋白质的摄入有助于病情的控制和骨质疏松的预防,然而怎样合理摄入适量的蛋白质尚在

进一步研究之中。

3 原发性骨质疏松的诊断

Kanis 就骨质疏松的诊断进行了专题报告。骨质疏松是一个以骨量减少、骨组织显微结构破坏为特征的系统性疾病,其结果导致骨的脆性增加,和骨折的发生。这一定义尚无进一步的变化。基于此,骨密度测量是骨质疏松诊断的重要手段之一。而目前最重要的问题是如何评价骨折危险性和骨折的 BMD 阈值。然而根据骨密度诊断骨质疏松的准确性受测量技术的影响,存在许多局限性。目前 BMD 测量的特异性、敏感性、相对准确性和测量部位的比较尚需进一步研究。现在所使用的骨密度测量技术有: RA、DXA、SXA、pQCT、QUS 等。Ross 等讨论了 RA 的优点,尤其是价格低廉,精确度高,易操作,适用于在短时间内在大样本人群重度普查工作。Inone 等认为应以脊椎骨密度测量为第一选择。桡骨远端、股骨近端或跟骨为第二选择。Ito 等就 pQCT 的优缺点进行了分析。总之样本认为这种方法的功效尚为确定。关于 QUS 近 10 年有了飞速的发展。一般认为,它不仅能反映骨密度的情况,而且可以反映出骨的质量和结构。日本著名骨测量专家 Morita 报告说,在日本有 6 种类型的 QUS,近 1000 台。Achilles (Lunar) 743 台, AOS-100 (Aloka) 140 台, Benus (Ishikawa) 40 台, Cuba (McCue) 15 台, UXA-3007 台, Sound Scan (Myriad) 6 台。DTU-one (Osteometer) 和 Sahara (Hologic) 正在临床试用中。SOS、BUA、QUI 是 QUS 的三个主要参数。 $SOS = \sqrt{E/P}$ 。E 指弹性, P 指骨密度。因此可以看出 SOS 是反映骨密度和弹性的最密切的指标。而 BUA 与组织的结构和密度的关系尚不清楚。然而尽管目前对 QUS 参数的生物意义不十分明显,但是,用 QUS 在老年人群中测量跟骨评价髌关节骨折危险性是很有益的。目前另一个新进展是 MRI 高清晰影像观察小梁骨的三维结构。定量评价小梁网状结构的情况,从而了解骨的状态。这种先进的 MRI

结合影像处理技术的发展,使骨小梁结构和骨生物机制关系的研究、骨质疏松和骨折危险性研究变得更容易,更简单了。来自美国的 Genant 等的研究认为这种无创的 MRI 三维影像,可以预测骨髓的特性的能力,使其更适用于体内研究。这是一个新的,正在发展的技术领域,尚需进一步研究和完善。

4 原发性骨质疏松的流行病学

人种不同, BMD 和骨折的发生率均不同。由于这些不同,许多因素作用的结果也不尽相同。从世界各国公众健康的角度来看,阐明这些不同是很有价值的。首先 Washich 报告了美国骨质疏松的流行病学情况和其骨折危险因素。他指出:骨密度只是骨质疏松的一个危险因素,而目前 WHO 的定义仅包括这一因素,而未包括年龄、寿命、骨丢失和骨转换等因素。因此不能以 WHO 定义作为骨质疏松的临床定义来判定骨质疏松的发生。他认为骨质是一个混合体,是个人骨生命中的积累指数,其密度也与乳腺癌、心血管病有关。它可作为决定治疗的指标,而不足以作为决定预防的指标。PLFP(余生骨折可能性)是通过对所有主要危险因素:年龄、寿命、未来骨丢失、是否已发生骨折等来判断一个人未来可能发生的情况,从而决定预防用药和治疗用药。

Mautalen 等对南美骨质疏松情况作了报告。报告中特别阐述了南美许多国家由于存在国家发展程度不同、种族不同、气候差异、日晒时间不同和饮食习惯不同,因而骨质疏松发生情况也有很大差异。而就南美地区整体来看,髌关节骨折发生率较低。但在白色人种为主的人群中骨质疏松发生率与欧洲南部国家基本相同,而墨西哥印第安人的髌部骨折发生率是当地白人的一半,黑色人种则更低。

Reeve 和 Silman 等就欧洲骨质疏松性骨折的流行病学做了前瞻性研究。研究显示锻炼、损伤、性激素水平、饮酒和身体指数(BMI)直接或间接地决定了脊椎骨折的发生率。

在中国香港地区,自1966年至1985年髌关节骨折的发生率增加了200%。Lau解释说,这种增加可能是由于人口的城市化和低钙饮食习惯有关。来自中国的刘忠厚教授就中国骨质疏松流行病学状况作了发言。指出中国人(包括香港和台湾)的峰值骨密度(PBM)较美国白人低10~15%,然而中国人的骨折发生率均较美国白人低。就髌关节骨折来说,中国北方最高,7.4~9:10000。有研究显示目前这个数字正以每年10%的速度增长,前景不容乐观。其特点:北方髌部骨折发生率高于南方;在北方男性髌部骨折又高于女性。

Rowe 等就南韩的骨质疏松流行病情况作了报告。报告中说南韩人脊椎 BMD 与日本和法国相似,但较美国白人和瑞典人低。南韩骨质疏松性骨折发生率相当低,50 岁以上髌部骨折发生率为 4.6:10000。而在日本 Hashimoto 等报告说从 1987 年到 1992 年,日本的髌部骨折发生率从 4.1~4.8:10000 上升到 6.9~8.4:10000,且危险因素为:中风、糖尿病、手部骨折和摔倒;此外还有睡床而不是榻榻米,高咖啡摄入等。有益的因素为喝绿茶,多食鱼和咀嚼功能锻炼。

5 原发性骨质疏松的治疗

近些年骨质疏松的治疗有了很大进展。会议期间对雌激素、降钙素、维生素 D、依普拉芬、双磷酸盐等药物进行了专题讨论。Christiansen 就“骨质疏松治疗策略”进行了论述。他分析了各种药物的特点和局限性,认为氟化物,合成类固醇,PTH 和锶是未来较有前途的药物。关于 Vit D,大会收到了大量的有关文章。Kanis 认为 Vit D 是骨转换的抑制剂,这可能是由于保护了骨钙储存,避免流失的结果。而它在骨形成方面的影响尚不清楚。但值得注意的是,往往某种治疗方法在某一人群很有效,而在另一人群却得出相反的结论。Deluca 的观点则不同,他认为 Vit D 在绝经后和老年性骨质疏松中的作用不同。前者与其说与 Vit D 有关,不如说与雌

激素缺乏关系更密切。Nakamura 强调说:Vit D 在激活骨钙素羟化反应中起着重要作用,而且临床实验表明活性维生素 D 治疗至少可维持股骨颈骨量 2 年,预防骨折的发生,降低骨折发生率。但这种作用是剂量相关的,临床研究显示每日 200IU 对维持骨量来说基本无效。对于老年人来说每日应摄取 Vit D 400-800IU 为宜。此外迄今为止,对于绝经后骨质疏松和维生素 D 受体(VDR)基因型的关系尚无统一观点。但 Matsuyama 等的研究发现,绝经后妇女服用 1α -(OH) $_2$ D $_3$ 使骨量增加的效果与 VDR 基因型有关。具有 VDR bb 型的妇女用药一年可使腰椎 BMD 增加 2%,而对 Bb 型 VDR 妇女,腰椎却下降了 1%,研究还发现当日摄取钙量低时,BB 型 VDR 妇女肠道钙吸收明显比 bb 型低。但血清 $1,25$ -(OH) $_2$ D 水平相同。因此认为 Vit D 在体内的活性作用取决于 VDR 的基因类型。

Gennari 和 Campreal 就降钙素治疗作了发言。降钙素从肌肉注射到鼻腔喷药,使用药更方便而易为病人所接受。降钙素主要用于绝经后早期防止骨的快速丢失,是安全而有效的药物。然而有些人一绝经就用 200IU 降钙素,仍不足以抑制骨吸收,而对绝经开始后 200IU 每天就能明显增加腰椎骨量。对卵巢去除患者效果更佳。鲑鱼降钙素比其它类型降钙素更有效。但对于一种治疗骨质疏松的药物是否有效必须是不仅能维持骨量,而且能降低骨折的发生率。然而目前对于降钙素治疗是否能降低骨折发生率的研究几乎没有。

Choi 等就依普拉芬的临床和实验研究作了报告。体外研究显示依普拉芬与雌二醇对细胞的增生和分化有着不同的机制。依普拉芬有刺激成骨细胞的作用,而雌二醇主要是抑制细胞的增生和分化。尽管依普拉芬在人体内有潜在的雌激素效应,然而实验表明依普拉芬并不与雌激素相互作用,但存在着交叉应答现象。依普拉芬治疗一年以后, L_2 - L_4 BMD 大约增加 1%。目前有必要了解依普拉芬的信息途径,从

而阐明依普拉芬作用于成骨细胞活性和骨形成的机制。

Prince 和 Dick 对雌激素缺乏和年龄相关性骨质疏松的相互关系中的新观点：“雌激素在钙的膜转换机制上的作用”进行了讨论。他们认为雌激素在钙的骨、肠道和肾细胞中的转运过程中有着重要的作用。尽管是目前尚有争议的问题，但雌激素对调节肠道和肾脏的钙转运的作用是不可忽视的，这将是绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松发病机制中的一个重要部分。

Delmas 则对绝经后骨质疏松病人应用雌激素受体调节剂 Raloxifene 治疗进行了两年的研究，获得了良好的效果。Reginster 等对 PTH 的实验室和临床研究进行了综述。PTH 在骨中有促进骨形成的作用，然而人们注意到在使骨小梁增加的同时，似乎存在着“偷盗”骨皮质的现象。因为目前缺乏剂量相关性研究、最佳剂量和性别相关性研究数据，在对 PTH 的局部或系统的长期耐受性研究尚属空白，而且有报道使用 PTH 12 个月后 PTH 对骨的作用基本消失，所以使用 PTH 片段治疗骨质疏松尚在研究阶段。尽管如此，当前所做的大部分研究结果说明 PTH 是很有前途的用药。

6 肾性骨萎缩

慢性肾衰的病人中大部分都存在着骨和钙代谢异常。50%以上的病人的肾小球滤过率是正常人的一半以下。甲状旁腺亢进、低转换疾病（包括动力型骨病）、骨软化和混合性尿毒症性骨萎缩是慢性肾衰合并的三大主要骨病。在肾性骨萎缩中的骨质评价中，Miki 显示了监测慢性肾小球肾炎病人在血透情况下骨丢失方面，桡骨超近端 BMD 比其它部位（脊椎的前-后或侧位 BMD 或桡骨远端 1/3）更敏感。

来自美国肾病中心的 Slatopisky 教授是第一个提出 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制 PTH 分泌学说的。他进一步深化了他的研究，对 $22, \text{草酸骨三醇}$ 和 $19, \text{Nor}-1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 研究中发现，二者均对血清钙和磷有极小的影响。Kanis 等

则强调在中度肾功能受损的病人和肾 1α -羟化酶受损的老年骨质疏松病人中，补充 Vit D 是非常有效的。

在 1980 年 Gejyo 首次描述了 β_2 -微球蛋白在淀粉样变性发病机制中的意义，指出它是血透病人腕管征的主要原因。作为他研究的延伸，他提出 $\text{A}_{\beta_2\text{E}}$ 可能是 β_2 微球蛋白性淀粉样变性开始的危险因素。慢性肾衰最严重的并发症是心血管疾病，尤其动脉硬化，它将导致血透病人心衰、心梗和脑血管意外。Nishizawa 和 Mrii 对主动脉弓节、股主动脉和指间动脉钙化预测的评价进行了多重回归分析，这一结论再次证实了尿毒症病人钙/PTH/骨异常，促进了动脉硬化。

7 继发性骨质疏松

Reid 等就类固醇性骨质疏松进行了综述。骨丢失的几种机制：成骨细胞的作用，钙的肠吸收，肾脏钙的重吸收。治疗就是在用性激素、双磷酸盐、Vit D、降钙素或氟化物的同时补充钙剂。Suzuki 和 Mizushima 等对风湿性关节炎性骨质疏松进行了讨论。认为有两种类型骨质疏松：周围关节性骨质疏松和全身性骨质疏松。前者可能是细胞因子过度产生所致，后者是由多个因素共同作用而导致的。Inaba 等的研究发现持续高血糖使成骨细胞功能受损。高血糖的副反应可通过用醛糖还原酶抑制剂而逆转。在骨生理和其它组织中，糖毒性是一个不容忽视的问题。包括对微循环和肾功能的影响。

结 论

原发性骨质疏松是世界性老年人常见的疾病。本次大会发表了来自世界各地的突出的科研成果。最近的研究进展主要在于对 Vit D、PTH 在骨和钙平衡中作用的进一步理解、诊断工具的进步和治疗药物方面。由于本次会议的一个主要目标是比较不同民族和国家的危险因素，所以流行病学是一个重要课题。另一个方面

（下转第 16 页）

本组受试者平均自然绝经年龄为 49.6 岁,与国内大部分文献报道相似,本组 PYD 的高峰值也恰为 50~59 岁组,表明此期由于雌激素的骤然下降,骨吸收异常活跃,本组绝经前后尿 PYD 值的显著差异也证实其与雌激素间关系密切。十三省市骨矿含量调查组的数字也同样表明此年龄组的女性骨密度下降迅猛,因此尿吡啶并啉,骨密度均受雌激素的影响勿容置疑。

女性绝经以后的雌激素水平虽不及生育期,但体内仍有雌激素产生,它的来源主要是通过肾上腺分泌的雄烯二酮经过外周组织的转化^[5]及卵巢的分泌而来。随着绝经时间的延长,机体对低雌激素产生适应,骨吸收的速度有所减慢。从本组及十三省市的资料可以看出,60 岁以后女性的 PYD 值逐渐回落恢复到接近 40~49 岁组水平,60~69 岁组及 70 岁以上组分别与 40~49 岁间 PYD 无显著差异 ($P > 0.05$),由于骨吸收速度减慢,BMD 的下降速率也随之减缓。

综上所述,尿 PYD 是监测骨吸收的一种方便快捷的检测方法,从健康妇女尿吡啶并啉

(PYD)的参考值可以提示我们,女性一生中骨代谢的速率不是一成不变或匀速的,它与年龄、营养、生理变化等等都有着十分密切的关系,因此,女性在青春期正值发育阶段,应重视钙的摄取、体育锻炼及营养,使骨峰值尽可能高一些,生育期要特别重视钙剂的补充,进入绝经后应适当补充雌激素,或服用抑制骨吸收的药物,加强营养特别是钙的摄取,以达减缓骨量丢失的速率,预防骨质疏松症发生的目的。

参 考 文 献

- 1 李忆梅等. 尿液吡啶酚(PYD)测定及 240 例人正常值. 中国骨质疏松杂志,1996,2,2(1):43.
- 2 全国十三省市骨矿含量调查合作组. 骨骼生长衰老规律和原发性骨质疏松症预诊的研究. 中国骨质疏松杂志,1995,1(1):1.
- 3 赵丹慧,薛延等. 患者接受强的松治疗前后骨代谢指标的改变. 中国骨质疏松杂志,1996,5,2(2):61.
- 4 叶雪清主编. 更年期综合征—神经—内分泌—免疫网络的变化. 西安陕西科学技术出版社,第一版,1996,193~194.
- 5 王淑贞. 妇产科理论与实践. 上海:上海科技出版社,1981,468.

(上接第 86 页)

是骨和钙异常不仅是骨和钙本身的问题。而且与许多其它的异常如动脉硬化、癌等有关。关于动脉硬化、骨血管系统相互关系将是未来研究的新课题。

大会最后一天,WHO 代表、FDA 代表和日本政府卫生部和福利部的代表和与会各位专家就骨质疏松研究的一些重大而关键的问题进行了讨论。

骨质疏松是世界范围的医生们,包括营养学家、药理学家、护士、从事骨质疏松研究的学者和从事公共健康事业的人们的一个难题。一

般说来,在开始治疗骨质疏松之前,需要进行很多程序,如诊断、危险因素分析和药物选择。在此次大会上提出的主要问题是如何对药物有效性的评价和发现使骨质测量和生化标志物最佳结合的方法,及确定骨骼系统的哪些部位应该被选择为通常测量部位和骨测量及生化检查的频率。最后讨论的一个问题就是“骨质疏松是否可以治愈”。关于药物的选择,因国家不同、骨测量方法不同和生化标志物分析的差异而不同。然而会议讨论认为,尽管如此也应有一个可被世界所接受的最起码的用药标准。