

· 综述 ·

男性骨质疏松研究的进展

段云波 刘忠厚

在过去的几十年中,骨质疏松研究的重点一直集中于女性,特别是与绝经有关的骨丢失和骨折。然而,目前大量的流行病学研究结果表明,男性骨质疏松同样是一个非常重要的公共卫生问题,这是因为:(1)男性骨质疏松同女性一样具有很高的发病率和患病率;(2)欧美国家的白种人,约1/3的髌部骨折发生于男性,而亚洲人特别是中国人,骨髓部骨折发生的性别比为1:1;(3)与年龄有关的骨折发病率男女均有升高的趋势;(4)椎体骨折的患病率男性和女性接近;(5)骨折病人的伤残率和死亡率男性明显高于女性。

虽然骨量减少是引起男性骨质疏松和骨折发生的一个关键因素,但是男性骨质疏松发生的病理学机制目前还没有得到完全的阐明,现有的资料表明,男性骨生长发育的调控,骨量峰值的形成,骨量丢失以及骨折的发生在很多方面与女性不同。这篇综述旨在通过对男性骨质疏松的流行病学及发病机理的讨论,阐述男性骨质疏松性及骨折研究的重要性和今后的研究方向。这些研究的结果势必会对男性骨质疏松的预防和治疗起着重大的指导作用。

1 流行病学(Epidemiology)

1.1 骨质疏松患病率(Prevalence)

男性骨质疏松的患病率较少有资料报道,最近在美国进行的一项大样本人群股骨近端骨密度的测定结果显示,大于50岁的男性,约有3%~6%患有骨质疏松(骨密度低于峰值BMD 2.5个标准差),28%~47%可确诊为骨量减少

(骨密度介于峰值BMD减1个标准差至2.5个标准差);而年龄在50岁以上的绝经后妇女,骨质疏松的患病率约为20%,骨量减少的患病率为34%~50%^[1]。根据峰值骨密度减2个标准差的诊断标准,国内吴青等^[2]报道,男性(>50岁)骨质疏松的患病率为20%~30%,女性(>50岁)为30%~40%。因此,虽然骨质疏松的患病率女性高于男性,但骨量减少的患病率男女却很接近。

1.2 髌部骨折(Hip fracture)

在所有类型的骨质疏松性骨折中,髌部骨折是最严重的。在1990年,全世界范围内约有1.66百万髌部骨折患者,这其中约1/3发生于男性^[3]。然而,由于老年人口的增多,髌部骨折的总人数预计在2050年将达到6.26百万,其中男性骨折约为1.79百万,这将超过目前男女髌部骨折发病的总数^[3],见图1。

在1990年,50%的髌部骨折患者发生于欧美等发达国家,然而由于发展中国家老年人口数目的增多,据预测在2050年,约有70%的髌部骨折将发生在亚洲,拉丁美洲,中东和非洲地区^[3]。与欧美白种人比较,亚洲人髌部骨折发病率具有二个明显的流行病学不同点:(1)发病率低,日本、香港和中国国内的研究结果均证实这一结论,早期的研究结果表明,中国人髌部骨折的发病率较白种人低13%~30%^[4]。最近的研究结果显示,北京地区髌部骨折的发病率是世界上最低的,每10万人群发病率男性87例,女性97例^[5],而白种人的发病率每10万人群男性约为174~551例,女性为510~1293例^[6]。

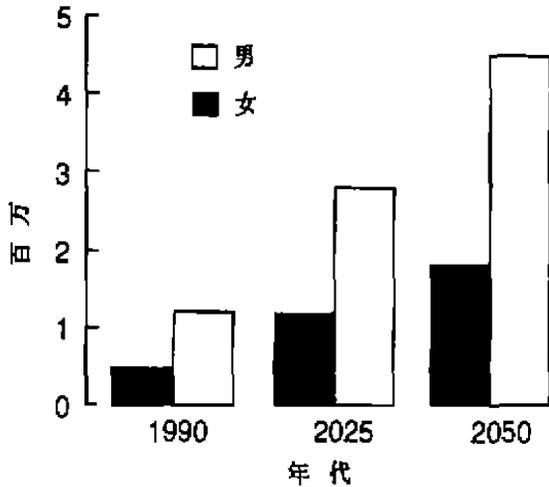


图1 全世界椎体骨折的总人数预计在2025年将达到3.94百万(男1.16百万,女2.78百万);而在2050年将达到6.26百万(男1.79百万,女4.47百万),Cooper等^[3]

(2)骨折发病率白种人女性高于男性,性别比为2~3:1^[6],而亚洲人男女发病率比较接近,性别比为1:1^[6]。国内徐苓等学者^[5]的研究结果表明,80岁以前各年龄段骨折发病率男女接近,但80岁以后骨折发病率男性高于女性,见图2。由于这项研究采用的是回顾性调查的方法,不完整的病历记录可能是影响发病率估计的潜在因素,因此这一结果尚需进一步的研究证实。

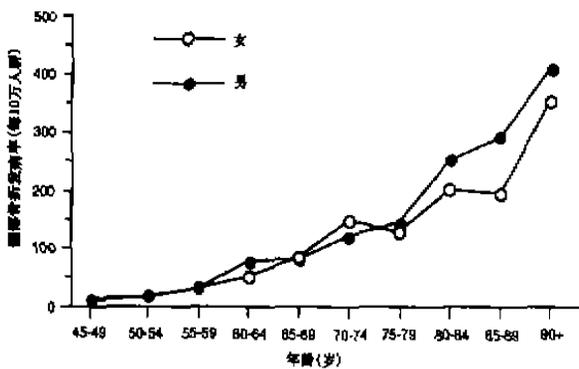


图2 中国北京地区45岁以上各年龄组男女椎体骨折发病率,图中显示骨折发病率随年龄增加而升高,但各年龄组男女发病率接近。徐苓等^[5]

1.3 椎体骨折(Vertebral fracture)

由于椎体骨折发生的时间很难确定,大多数研究均采用患病率而不是发病率。男性椎体

骨折曾经被认为是一个不很重要的公共卫生问题,因为与绝经后妇女比较,男性椎体骨折并不常见。然而,最近几年的研究结果显示,椎体骨折在男性也有很高的患病率,在50岁以上的男性人群中患病率介于10%~50%^[7-10]。这些研究结果基本可概述如下: Davies等^[7]对529例男性和899名女性的调查结果显示,50~59岁组椎体骨折的患病率男性为29%,女性为10%;随着年龄增加,患病率也增加,在80岁组男性为39%,女性为45%。澳大利亚学者报道,60岁以上人群,椎体骨折患病率男性为25%,女性为20%^[8]。欧洲19个国家36个中心协作调查的结果表明,男女均为12%^[9]。台湾学者报道,65岁以上男性12.5%,女性20%;重度骨折男性9.5%,女性15.5%^[10]。

椎体骨折发病率的前瞻性研究结果目前还没有资料报道, Cooper等^[11]根据对过去40年的回顾性研究结果显示,椎体骨折的发病率男性约为女性的一半(每1000人中,男性0.73,女性1.45)。

因此,上述这些资料表明,男性椎体骨折跟女性比较同样具有很高的患病率或发病率,这一发现与传统的观点认为男性骨脆性较女性低相悖。然而由于椎体骨折发生的起始年轻很难确定,是否男性骨折病人是由于年轻时椎体承受较多外力有关尚难肯定。欧洲骨质疏松协作组的调查结果进一步表明,有相当比例的男性椎体骨折病人是由于过度的职业负载而不是骨质疏松引起的,重体力活动特别是在50岁以下进行的,椎体骨折的危险性在男性增加50%~70%,而女性则没有增加^[12]。我们进行的一项初步调查结果表明,男性椎体骨折病人骨脆性较女性低,与峰值骨密度比较,男性骨量减少为1.7个标准差,女性为2.7个标准差^[13]。如果上述结果能够进一步得到证实,这项发现的意义将会对骨质疏松是与绝经有关的疾病这一传统观念带来根本的挑战。

1.4 伤残率和死亡率(Morbidity and Mortality)

骨折发生后所引起的伤残率和死亡率均很高,特别是腕部骨折,腕部骨折发生后第一年死亡率较非骨折病人高12%~20%^[14]。男性骨折病人伤残率和死亡率均较女性高^[15]。Coope等^[15]报道腕部骨折发生后第一年死亡率男性为30%,女性为21%,而高龄老年男性死亡率则更高,例如,Poor等报道^[16]腕部骨折第一年死亡率男性14.1%,女性5.4%,其中75岁以下男性为5.4%,女性1.2%,大于75岁,男20.7%,女7.5%。男性骨折病人较高的死亡原因还不十分清楚,是否是由于骨折本身所引起还有待证实,现有的资料表明,高龄和伴有其他并发症是死亡率高的主要原因^[17]。

2 发病机理(Pathogenesis)

2.1 骨量减少(Reduced bone mass)

骨量减少是男性骨质疏松性和骨折发生的一个重要危险因素,与同年龄无骨折史的健康对照者比较,骨折病人骨折部位骨密度明显偏低,例如,椎体骨折病人腰椎骨密度降低^[18],腕部骨折病人股骨近端骨密度降低^[19]。然而未解决的一个问题是男性骨折骨量阈值以及骨量减低在预测骨折发生的危险度上是否和女性一样。与峰值骨密度比较,大多数男性骨折病人骨密度降低2个标准差(SD),我们曾经报道近期发生腕部骨折的老年男性,健侧股骨颈和大转子骨密度平均低于峰值BMD 2.4~2.8个SD^[20]。目前也有资料表明,腰椎骨密度测定可以预测男性椎体骨折发生的危险度^[21]。

骨组织形态计量学的研究结果也证实,男性骨折病人皮质骨厚度变薄,骨小梁体积缩小^[22]。然而男女椎体骨折病人骨量减少的形态学结构不同。女性椎体骨折,松质骨量减少主要是由于绝经后雌激素缺乏引起骨吸收增强,导致骨小梁结构的破坏,包括骨小梁数目减少,变细,穿孔和骨小梁之间的连接消失。而男性骨折病人,骨量减少主要是由于骨小梁变细,但骨小梁数目和结构保持完整^[22]。例如,Parfitt等^[22]报道,小梁骨厚度变薄主要见于男性椎体骨折

病人,然而骨小梁的密度男性却明显高于女性椎体骨折病人。

2.2 峰值骨量,骨大小和骨密度(Peak bone mass, size and density)

年轻时获得的最大骨量可能是决定老年后骨折的一个重要因素,全身总钙的含量成年男性为3100~3500g,女性为2300~2700g^[23]。男性骨骼明显大于女性,例如椎体横断面面积男性高于女性20%~25%^[24]。虽然峰值骨量和骨体积男性明显大于女性,但峰值骨密度却没有非常明显的性别差异^[24]。另外,相对于骨量丢失,男性峰值骨量对老年男性骨量的贡献大于女性峰值骨量对老年女性的贡献,见图3。因此,男性骨质疏松性低于女性的部分原因是由于男性具有较高的峰值骨量和较大的骨骼^[25]。

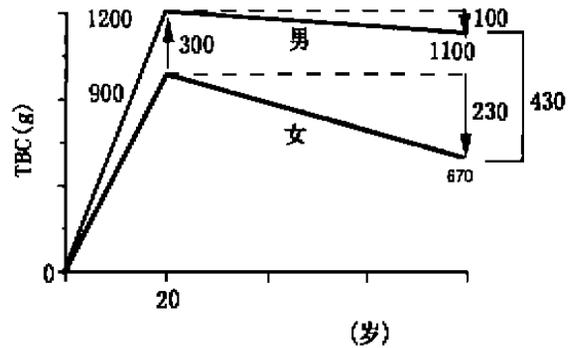


图3 全身总钙含量(TBC, g)老年男女差异为430g,其中300g是由于男性获得的骨量峰值大于女性,而仅有130g是由于女性丢失量大于男性所致,Seeman^[25]。

在我们以往的研究中,我们发现男性峰值骨密度形成于20~29岁年龄段,其股骨近端骨密度值较30~39岁年龄段平均高出约13%~19%^[20]。相类似的结果也被其他学者所报道过(12%~23%)^[2]。这一结果显然不是由于样本和测量误差所造成,也不太可能是由于骨量丢失所引起,很有可能的原因是30~39岁年龄段的男性在骨发育生长期特别是青春期前暴露于诸多危险因素如饮食钙的摄入严重不足所引起的峰值骨密度低,因此这一年龄段的男性在进入老年以后腕部骨折的发病率很可能升高。

2.3 骨量丢失(Bone loss)

目前已证实男性存在着与年龄有关的骨丢失^[18,20]。横断面研究的结果表明骨量减少的程度男性低于女性,然而部分前瞻性研究的结果显示,老年男性和女性骨丢失的速率接近,因此骨丢失增加可能是老年男性骨折发病率升高的直接原因。

2.3.1 松质骨丢失(Trabecular bone loss)

骨密度测量的结果表明,椎体骨量丢失程度女性大于男性。例如,Riggs等^[18]采用双光子骨密度仪报道,椎体骨密度老年男性丢失14%,而女性丢失47%。然而骨组织形态计量学,灰化和定量CT的研究结果表明,松质骨量丢失率和减少量男女相同^[22]。骨组织形态计量学的结果显示,松质骨丢失每10年男性为5%,女性为8%^[26]。Aaron等报道^[27],老年男性和女性松质骨量减少的程度相近(25%对16%),见图4。一项定量CT的研究结果表明男性椎体松质骨量每10年丢失12%^[28]。Kalender等^[28]报道椎体松质骨年丢失量男性和女性分别为1.7mg/ml和1.8mg/ml。在一项对47名男性和43名女性年龄在15~91岁第二腰椎椎体骨灰化测量结果表明,各年龄段椎体骨量的灰化密度下降率男性同女性没有明显差异,与50岁以下年龄组比较,75岁以上男女椎体骨丢失量均为35%^[29]。

上述骨密度测量结果和其它方法所获结果相矛盾的原因,主要是由于DPA或DXA测定的是完整椎体的骨密度,包括椎弓部分和椎体外壳的皮质骨,另外也受其它非骨组织如椎体前后主动脉硬化和骨质增生的影响,而定量CT等方法能够直接将椎体皮质骨和松质骨分开测量。Kalender等^[28]的研究结果表明,整个椎体骨量减少女性大于男性的原因是由于皮质骨丢失女性快于男性而松质骨丢失男性和女性相同。一项前瞻性定量CT的测量结果显示,椎体松质骨量年丢失率为2.3%,而桡骨远端皮质骨年丢失率为1.0%^[30]。

虽然松质骨骨丢失量男女相同,但丢失的

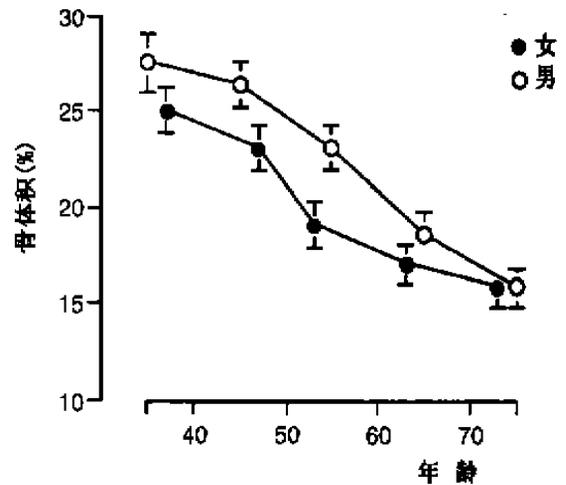


图4 髂前上嵴小梁骨体积随年龄增加的丢失量男性和女性接近,Aaron等^[27]

方式却有质的不同,正如在前面部分所述的,女性骨丢失主要是小梁骨结构的破坏,而男性骨丢失则主要通过骨小梁变薄,但结构保持完整。髂前上嵴骨形态计量学的结果证实了这一观点^[27],见图5。这种加快的骨小梁数目的减少主要是由于绝经后骨吸收增强所致,见图6^[27]。

2.3.2 皮质骨丢失(Cortical bone loss)

横断面研究的结果表明,男性皮质骨丢失与年龄呈线性关系,皮质骨丢失的总量男性少于女性,例如,Riggs等^[18]报道男性股骨颈骨减少量男性约为女性的2/3。我们以往的结果显示,健康成年男性桡骨远端和股骨颈骨密度与年龄呈负相关关系(桡骨, $r = -0.37, P < 0.01$,股骨颈, $r = -0.37, P < 0.01$),这二个部位50岁以后平均每10年丢失量为4.2~7.4%,其终生丢失量约为30%~36%^[20],而女性该二个部位终生丢失量为31%~47%^[31]。

皮质骨丢失主要是由三方面因素所决定的,骨内膜表面骨吸收(endosteal bone resorption),皮质骨内骨吸收和穿孔(intracortical resorption and porosity),以及骨外膜骨形成(perioosteal bone formation)。随着年龄的增长,男性骨外膜成骨持续增加,但女性较少发生,而女性由于绝经引起骨内膜骨吸收增强,因此,皮质骨丢失男性少于女性的原因主要是由于男性骨

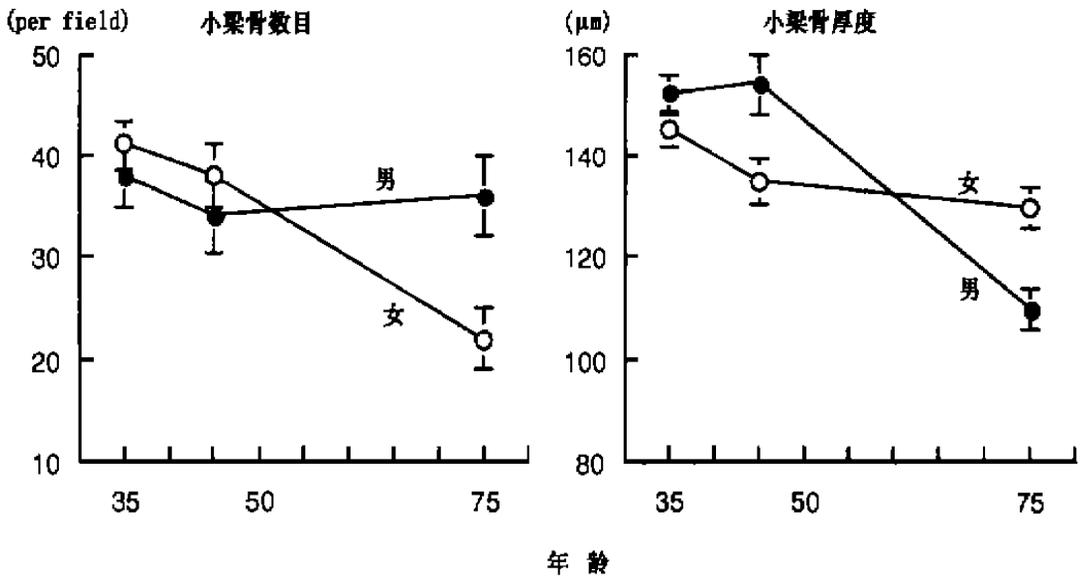


图 5 男性和女性髂前上嵴小梁骨数目(左图)和小梁骨厚度(右图)随年龄增长的不同变化, Aaron 等^[27]

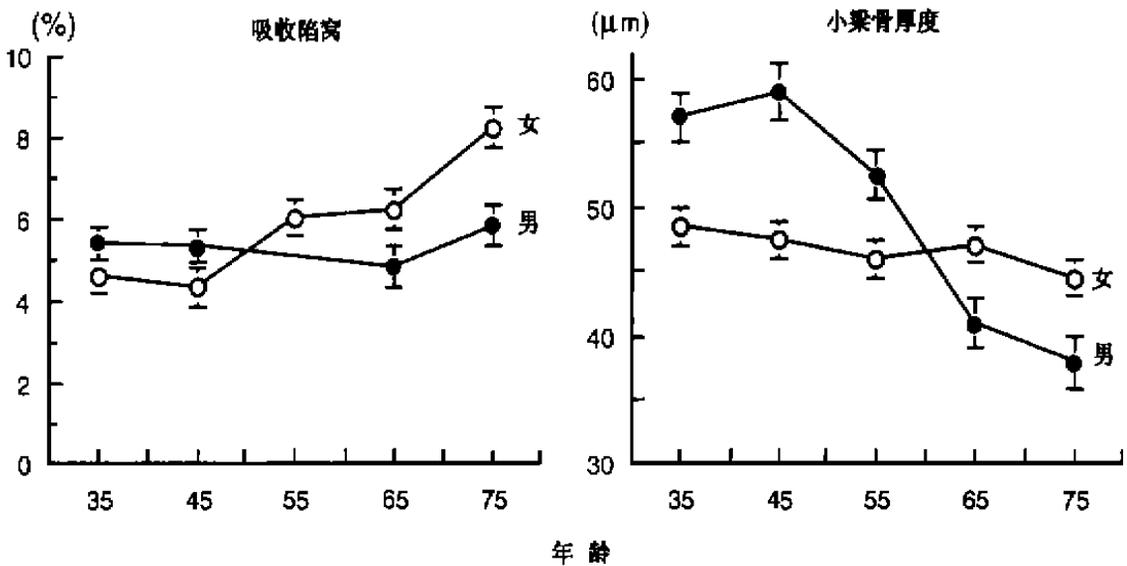


图 6 左图,小梁骨骨吸收在女性绝经后明显增加,但男性显示很小的变化;右图,小梁骨厚度在男性随年龄增长而明显降低,但女性仅有轻微降低, Aaron 等^[27]

内膜骨吸收少,而骨外膜持续成骨所致^[32],见图 7。

虽然皮质骨总丢失量男性少于女性,但老年男性股骨颈骨丢失速率可能与老年女性相同。例如, Hannan 等^[32]报道年龄在 68~98 岁老年男性和女性,股骨颈 BMD 的年下降率分别为 -0.69% 和 -0.68%。在另外一项对 60 岁以上为期 2.5 年的随访骨密度测量结果表明,股骨颈年丢失率男性为 0.82%, 女性为 0.96%^[34]。同样, Hannan 等^[35]研究了 287 名男

性和 508 名女性, 桡骨中段皮质骨年丢失率男女分别为 2.8% 和 4.3%。

2.4 骨大小与骨脆性 (Bone size and bone fragility)

虽然骨密度降低是导致骨折发生的一个关键因素,然而单纯骨密度低不能足以解释所有骨折的发生;另外骨折病人与非骨折病人骨密度有相当大的重叠。由于骨密度是由骨量和骨大小二方面因素所决定的,因此,骨大小可能在骨折发生中起着关键的作用。

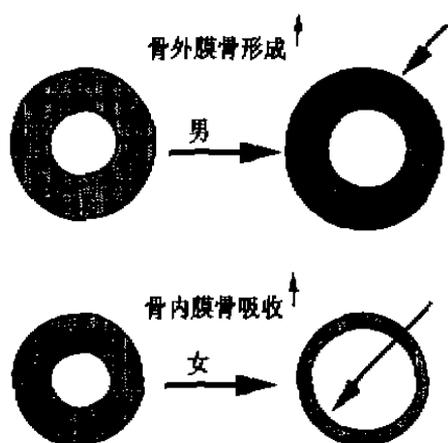


图7 男性和女性皮质骨骨重建的不同,在男性,骨外膜骨形成随年龄增长而增加,而女性则无;骨内膜骨吸收随年龄增长女性明显高于男性,因此,男性较女性相对低的皮质骨丢失量是由于骨外膜持续成骨而骨内膜骨吸收较低,Ruff等^[32]

目前有证据表明,椎体骨折或髌部骨折病人骨折部位具有较小的骨骼。例如,Gilsanz等^[36]采用病例一对照的研究方法调查了32对有椎体骨折和无椎体骨折的绝经后妇女(年龄、身高、体重和骨密度均相同),发现骨折病人第12胸椎至第4腰椎椎体横断面面积较非骨折妇女平均低4.9%~11.5%。Vega等^[37]报道男性椎体骨折病人,椎体面积小30%,而椎体横断面直径低10%。我们的初步研究表明,与同年龄无骨折史的健康对照者比较,男性椎体骨折病人椎体体积小,而男性髌部骨折病人股骨颈体积小^[13]。另外,骨的大小特别是骨的横断面面积是决定骨强度的一个重要因素,体外骨力学研究结果表明,椎体横断面面积是预测椎体压缩性强度的一个独立变量^[38]。

上述结果表明,较小的骨骼可能是骨折发生的一个重要危险因素,因此,男性骨质疏松性较女性低,骨折病人较非骨折对照者骨密度低的部分原因可能归结于骨大小的差异。由于老年男性骨折病人骨折部位的骨大小(骨横断面面积)是由成年时获得的最大骨骼和成年以后随年龄增加的骨外膜持续成骨的速率所决定,因此骨折部位较小的骨骼可能是由于年青时形成的骨骼小或成年以后骨外膜骨形成受阻所致^[39]。

2.5 骨形成降低(Reduced bone formation)

骨量丢失是由于骨重建失衡所致(imbalance of bone remodeling),即骨吸收大于骨形成,或骨吸收正常但骨形成降低。目前已经有充分的证据表明,绝经后骨丢失主要是因为雌激素缺乏导致骨吸收增加而骨形成降低所致;而男性骨丢失的机制目前还不十分确定,根据骨形态计量学,成骨细胞体外培养和骨转换生化标志物测定的结果提示,骨形成降低可能是男性骨丢失的主要病理生理学机制。

骨形成降低可能是导致男性椎体骨质疏松的一个主要因素。Marie等^[40]报道了23例男性椎体骨折病人,证实14例病人骨形成功能低下,这些病人具有较低的成骨细胞表面面积(osteoblast surfaces),双四环素标记表面面积(double tetracycline labelled surfaces)和较低的骨形成速率以及小梁骨厚度。类似的结果也被其他学者所报道^[41]。

对健康成年男性骨形态计量学的研究结果也显示骨形成降低。Francis等^[42]发现反映骨形成的指标如类骨质表面面积(osteoid surfaces)和类骨质间距离(osteoid seam width)随年龄增加而降低,而反映骨吸收的指标如侵蚀面面积(eroded surfaces)则不随年龄增加而变化。Clarke等^[43]研究了43名年龄在20~80岁的健康男性,发现成骨细胞活性随年龄增加而降低,而破骨细胞的表面面积则与年龄无关。

通过体外成骨细胞培养的方法也证实,骨形成降低是男性椎体骨质疏松的一个主要因素。Marie等^[40]从男性椎体骨折病人体内提取成骨细胞加以体外培养,采用³H胸腺嘧啶掺入的方法,证实在那些具有骨形成降低的病人,成骨细胞增殖速率降低,而在那些骨形成正常的病人和健康对照组,则没有发现成骨细胞增殖减慢的现象。

骨转换生化标志物测定的结果也证实在健康男性反映骨形成的指标随年龄增加而降低,而反映骨吸收的指标则与年龄没有明显关系^[43,44]。例如,Clarke等^[43]报道血清骨钙素,反

映骨形成的一个指标,随年龄增加而降低,而尿中总的及游离的脱氧胶原吡啶交联(D-P_{ir})含量则与年龄无关。Sone等^[44]研究了年龄为20~79岁的238名健康男性和214名女性,发现尿中I型胶原交联氨基末端肽(NTX)在男性与年龄无关,而在女性则随年龄增加而升高。

然而对男性骨质疏松病人骨生化标志物测定结果却表明,骨形成降低而骨吸收增加^[45]。在一项对27名男性椎体骨折病人的研究结果显示,血清碱性磷酸酶,尿羟脯氨酸和尿钙均较同年齡健康对照组高^[42],提示骨吸收增加。Sharp等^[46]研究了21例男性椎体骨质疏松病人,证实了骨形成降低而骨吸收增加。目前也有资料表明,老年男性髌部骨折病人血清骨钙素偏低,而骨吸收增加^[47]。

2.6 性腺功能减退(Hypogonadism)

大量的研究结果证实,男性雄激素水平随年龄增加而降低^[48]。例如,在一项对25岁至75岁健康男性人群的调查结果显示,血清睾丸酮水平降低30%,而血清游离睾丸酮水平降低达50%^[48]。Vermeulen等^[45]报道年龄在60岁以上的男性,约有20%血清睾丸酮水平偏低。另外,研究发现髌部骨折病人性腺功能减退的患病率很高。Stanley等^[50]报道59%的髌部骨折病人血清睾丸酮水平非常低,而同年龄对照组只有18%。多数学者的研究结果证实,男性髌部骨折病人血清睾丸酮水平较同年齡无骨折史对照者明显偏低^[47]。

因此,上述这些结果提示,雄激素缺乏可能是导致男性骨形成降低和骨量丢失的一个直接原因。动物研究的结果证实,雄激素能够刺激骨形成增加^[51]。大鼠睾丸切除术能够导致皮质骨形成降低^[52]。另外,骨形态计量学的研究结果发现,男性骨形成速率及矿化速率与血清睾丸酮水平呈正相关^[43]。上述这些结果支持雄激素参与骨形成。

雄激素虽然被证实具有刺激骨形成和间接抑制骨吸收的作用,但雄激素与骨量的关系还不十分明确。部分研究结果表明,血清睾丸酮水

平和骨密度具有正相关关系^[53],但也有相当多的研究结果显示二者之间没有任何关系^[54],部分学者甚至报道骨密度与血清睾丸酮水平呈负相关^[55]。上述这些相矛盾结果的主要原因可能是由于骨密度和血清雄激素水平均随年龄增加而降低,因此这种因果关系很难检测出。另外,血清睾丸酮测量的误差在10%~15%,并受取样时间,疾病存在与否,体重及其它因素的影响。

尽管血清睾丸酮水平和骨密度的关系还不明确,然而几乎所有的研究结果均证实,性腺功能减退的男性病人具有很低的骨密度^[56],因此有充分的理由认为性腺功能减退可能是老年男性骨脆性增加的一个重要发病学机制。

2.7 雌激素缺乏(Estrogen deficiency)

目前有证据表明,雌激素可能是维持男性骨量的一个重要因素。非常典型的一个证据是,一名28岁被证实为雌激素受体缺乏的男性,尽管血清睾丸酮水平正常,但骨密度与同年齡对照组比较低3.1个标准差^[57],提示雌激素参与男性骨量峰值的形成。另外,雌激素缺乏可能是老年男性骨量丢失的一个原因,部分研究结果证实,老年男性骨密度与血清雌激素水平呈正相关关系^[56]。例如,在一项对65岁以上健康男性的研究结果显示,血清雌激素水平与腰椎和股骨颈骨密度呈正相关关系($r=0.21\sim0.35$, $P<0.10$),在那些雌激素水平低的男性骨密度明显偏低^[55]。

男性睾丸酮对骨量的影响可能是通过靶细胞转变成二氢睾丸酮或直接芳香化转成雌激素^[56]。动物研究的结果表明,给予大鼠芳香化抑制剂会导致骨量缺乏的程度与睾丸切除术的效果完全相似^[58]。另外,对雄性激素受体缺乏的大鼠研究结果表明,皮质骨骨密度降低而松质骨骨密度正常,提示雄激素可能芳香化转变成雌激素而维持松质骨骨量^[59]。

3 小结(Summary)

男性髌部骨折是一个非常重要的公共卫生

问题,男性椎体骨折是否应视为危害老年男性的一个重要健康问题尚存有争议,然而目前的证据表明椎体骨折的患病率老年男女比较接近;前臂骨折可能不是一个重要的公共卫生问题。

男性骨量峰值的形成和骨丢失目前已经得到了部分的阐明,骨量峰值男性高于女性的主要原因是由于男性具有较大的骨骼,而骨密度峰值却没有明显的性别差异。男性存在着与年龄有关的骨丢失,松质骨丢失量男性和女性相同,皮质骨丢失量男性低于女性。老年男性骨丢失加快而不是减慢。很可能是由于骨内膜骨吸收加快和皮质骨内部空洞形成增加所致。男性骨脆性低于女性的主要原因是:(1)骨量峰值和骨横断面面积大;(2)与骨量峰值比较,松质骨丢失的绝对量低;(3)松质骨丢失的类型主要是骨小梁变细而非穿孔;(4)随年龄增加的骨外膜持续成骨部分补偿了骨内膜骨吸收。

骨折部位的低骨量是男性骨折发生的一个重要因素,然而导致骨折发生的骨脆性,是由骨折部位的骨量和骨大小双重因素所决定的,是否骨密度相同但较大的骨具有较强的骨强度和低骨折率尚不清楚,骨大小可能是决定骨脆性的一个重要因素,骨折病人具有较小的骨骼可能是由于年青时获得的骨骼峰值小,或者是成年后随年龄增加骨外膜成骨降低,或二者均有所造成的。

骨形成降低可能是引起男性骨丢失的一个重要病理学机制,因此,对男性骨质疏松的治疗可能需要刺激骨形成的药而不是采用抑制骨吸收的药,雄激素,生长激素以及 IGF- I 可能具有促进骨外膜骨形成的作用。

雄激素缺乏可能是男性骨形成降低和骨丢失的一个直接原因,动物实验和人体研究结果均证实,睾丸酮缺乏能够降低皮质骨骨外膜骨形成,然后睾丸酮降低到何水平会引发这种效应还不清楚。另外,雄激素可能直接或间接芳香化转变成雌激素作用于骨。

男性骨质疏松研究今后的一些发展方向:

(1)进一步阐明男性骨质疏松及其骨折的流行病学特征和危险因素。

(2)骨密度测定在预测男性骨折发生上的重要性及男性骨质疏松诊断标准的建立。

(3)骨量、骨大小及骨密度在骨折发生中的作用。

(4)从单一的骨密度测定到研究骨结构及骨表面骨的代谢活动,例如,皮质骨骨外膜骨形成,骨内膜骨吸收及皮质骨层内骨再建的生理病理学机制。

(5)雄激素、生长激素和雌激素在男性骨丢失中的作用。

(6)从骨丢失的研究转到对骨骼生长发育的研究。

参 考 文 献

- 1 Looker AC, Orwoll EC, Johnston CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1761.
- 2 吴青,陶国枢,刘晓玲,等.北京市区1333人双能X线骨密度测定及骨质疏松症患病情况调查. *中国骨质疏松杂志*, 1995, 1: 76.
- 3 Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly; a world-wide projection. *Osteoporosis Int*, 1992, 2: 285.
- 4 Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. *J Bone Joint Surg Br*, 1970, 52: 667.
- 5 Xu L, Lu A, Zhao X, et al. Very low rates of hip fractures in Beijing, People's Republic of China: the Beijing osteoporosis project. *Am J Epidemiol*, 1996, 144: 901.
- 6 Lau EMC. The epidemiology of hip fracture in Asia: an update. *Osteoporosis Int*, 1996, (Suppl 3): S19.
- 7 Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, et al. Prevalence and severity of vertebral fracture; The Saunders County bone quality study. *Osteoporosis Int*, 1996, 6: 160.
- 8 Jones G, White C, Nguyen T, et al. Prevalent vertebral deformities; relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women. *Osteoporosis Int*, 1996, 6: 233.
- 9 O'Neil TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women, the European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1010.

- 10 Tsai KS, Twu SJ, Chieng PU, et al. Prevalence of vertebral fractures in Chinese men and women in urban Taiwanese communities. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59: 249.
- 11 Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*, 1992, 7: 221.
- 12 Silman AJ, O'Neill, TW, Cooper C, et al. Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women, results from the European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 813.
- 13 Duan Y. Heterogeneity in bone mass, size and density in the pathogenesis and treatment of osteoporosis, thesis of Doctor of Medicine, The University of Melbourne, 1998.
- 14 Cummings S, Kelsey JL, Nevitt MC, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiology Rev*, 1985, 7: 178.
- 15 Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*, 1997, 103(2A): 12S.
- 16 Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, et al. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporosis Int*, 1995, 5: 419.
- 17 Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop*, 1995, 319: 260.
- 18 Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging; relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1981, 67: 328.
- 19 Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int*, 1991, 1: 147.
- 20 段云波, 马海波, 刘忠厚, 等. 成年男性人群皮质骨和松质骨骨量变化的研究. *解放军医学杂志*, 1994, 19: 199.
- 21 Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS study. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1883.
- 22 Parfitt AM, Mathews CHE, Villanueva AR, et al. Relationship between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and osteoporosis. *J Clin Invest*, 1983, 72: 1396.
- 23 Rico H, Revilla M, Hernandez ER, et al. Sex differences in the acquisition of total bone mineral mass peak assessed by dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int*, 1992, 51: 251.
- 24 Gilsanz V, Boechat MI, Gilsanz R, et al. Gender differences in vertebral size in adults; biomechanical implications. *Radiology*, 1994, 190: 678.
- 25 Seeman E. Advances in the study of osteoporosis in men. In: Papapoulos SE et al. eds. *Osteoporosis 1996*, Elsevier Science B. V, 341-358.
- 26 Meunier P, Coupron P, Edouard C, et al. Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data. *Clin Endocrinol Metab*, 1973, 2: 239.
- 27 Aaron J, Makins N, Sagreija K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop*, 1987, 215: 260.
- 28 Kalender WA, Felsenberg D, Louis O, et al. Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*, 1989, 9: 75.
- 29 Mosekilde L, Mosekilde L. Sex difference in age related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals. *Bone*, 1990, 11: 67.
- 30 Meier DE, Orwoll ES, Jones JM. Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. *Ann Intern Med*, 1984, 101: 605.
- 31 段云波, 马海波, 刘忠厚, 等. 年龄和绝经对中轴骨骼骨量的影响. *中日友好医院学报*, 1994, 8: 142.
- 32 Ruff CB, Hayes WC. Sex differences in age related remodelling of the femur and tibia. *J Orthop Res*, 1988, 6: 886.
- 33 Hannan MT, Felson DT, Anderson JL. Bone mineral density in elderly men and women; results from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 1992, 7: 547.
- 34 Jones G, Nguyen T, Sambrook P, et al. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J*, 1994, 309: 691.
- 35 Hannan MT, Kiel DP, Mercier CE, et al. Longitudinal bone mineral density change in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(Suppl 1): S130.
- 36 Gilsanz V, Loro ML, Roe TF, et al. Vertebral size in elderly women with osteoporosis. *J Clin Invest*, 1995, 95: 2332.
- 37 Vega E, Ghiragnelli G, Mautalen C, et al. Bone mineral density and bone size in men with primary osteoporosis and vertebral fractures. *Calcif Tissue Int*, 1998, 62: in

- press.
- 38 Biggemann M, Hilweg D, Brinckmann P. Prediction of the compressive strength of vertebral bodies of the lumbar spine by quantitative computed tomography. *Skel Radiol*, 1988, 17: 264.
 - 39 Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med*, 1995, 98(Suppl 2A): 76s.
 - 40 Marie PJ, DeVernejoul MC, Connes D. Decreased DNA synthesis by cultured osteoblastic cells in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. *J Clin Invest*, 1991, 88: 1167.
 - 41 Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, et al. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis; further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporosis Int*, 1992, 2: 128.
 - 42 Francis RM, Peacock M, Marshall DH, et al. Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner*, 1989, 5: 347.
 - 43 Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, et al. Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 2264.
 - 44 Sone T, Miyake M, Takeda N, et al. Urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age and sex related changes and referencelimits. *Bone*, 1995, 17: 335.
 - 45 Resch H, Pietschmann N, Woloszczuk W, et al. Bone mass and biochemical parameters of bone metabolism in men with spinal osteoporosis. *European J Clin Invest*, 1992, 22: 542.
 - 46 Sharp CA, Worsfold M, Rowlands PR, et al. Accurate prediction of spinal osteoporosis in men using a biochemical measure of collagen balance. *Bone*, 1994, 15: 243.
 - 47 Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, et al. Age-related (type I) femoral neck osteoporosis in men; biochemical evidence for both hypovitaminosis D- and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 2119.
 - 48 Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baill Clinical Endocri & Metab*, 1997, 11: 289.
 - 49 Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 1821.
 - 50 Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, et al. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39: 766.
 - 51 Turner RT, Wakley GK, Hannon KS. Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. *J Orthop Res*, 1990, 8: 612.
 - 52 Guinness M, Orwoll E. Early induction of alteration in cancellous and cortical bone histology after orchidectomy in mature rats. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 1735.
 - 53 Rudman D, Drinka PJ, Wilson CR, et al. Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol*, 1994, 40: 653.
 - 54 Meier DE, Orwoll ES, Keena EJ, et al. Marked decline in trabecular bone mineral in healthy men with age; lack of association with sex steroid levels. *J Am Geriatr Soc*, 1987, 35: 189.
 - 55 Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, et al. Sex steroids and bone mass in older men, positive association with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest*, 1997, 100: 1755.
 - 56 Vanderscheren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*, 1995, 56: 341-346.
 - 57 Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1056.
 - 58 Vanderschueren D, Herck EV, Suiker A, et al. Bone and mineral metabolism in the androgen-resistant (testicular feminized) male rat. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: 801.
 - 59 Vanderschueren D, Herck V, Coster D, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59: 179.

欢迎参加 1999 年第三届国际骨质疏松研讨会