·综 述·

# 原发性骨质疏松症的发病机理

赵燕玲 朱传荣 丁桂芝 刘忠厚 吉淑芳

原发性骨质疏松症是一种随着增龄而出现的严重影响老年人，多见于女性健康的疾病。1948年 Albright F. 首次提出绝经导致的雌激素缺乏是原发性骨质疏松的主要病因，1960年 B. C. E. Nordin 根据大量的动物实验和临床研究，又提出钙缺乏是原发性骨质疏松的病因理论。此后各国学者在大量的研究中，不仅对雌激素缺乏、钙缺乏是如何导致原发性骨质疏松症有了更进一步的了解，而且发现了许多极其重要的新病因理论，这些发现进一步明确了原发性骨质疏松的发病机理，也给原发性骨质疏松症的防治带来了突破性的进展。

产生骨质疏松的根本原因就是骨吸收作用与骨形成作用失衡，大量的骨吸收作用使骨量减少、质量下降。然而什么原因导致的这种失衡呢？这就是发病机理的研究所在。原发性骨质疏松症分为 I 型（绝经后骨质疏松）、II 型（老年性骨质疏松）和特发性骨质疏松。分型不同其骨质疏松的发生机制就不同。要搞清楚这种失衡的原因，先让我们复习一下骨重建问题。

正常情况下骨吸收与骨形成通过偶联机制维持平衡，这种作用是通过破骨细胞和成骨细胞作用来完成的。在骨生长过程中首先激活成骨细胞，在不同骨表面，以不同的速度成骨，再激活破骨细胞在不同骨表面，以不同的速度对旧骨进行吸收，从而改变骨的大小和形状，称之为骨形成（Modeling）。而通过一种尚不明确的偶联机制使成骨细胞制造出健康的结实的新骨来不断代替不正常的和旧的骨骼称为骨重建（Remodeling）。美国的 H M. Frost 将参与骨重建的破骨细胞、成骨细胞和骨细胞称为一个基本的多细胞骨单位（BMU）。这个骨单位通过生物偶联机制进行不断的细胞活化-骨吸收-骨形成（A-R-F）进行骨转换，构成一个个骨重建周期。正常人每十分钟完成一次骨重建。这种周期的多少和速度快慢就显示了骨转换的情况。在骨转换中，一个完整的周期内骨形成时间远远大于骨吸收时间。2～3周内的骨吸收需3～4个月的骨形成才能替代，且在骨小梁和皮质骨内膜表面的每个完整的 BMU 重建周期中会丢失约0.003mm³（吸收0.05mm³，形成0.047mm³）。骨转换增加意味着骨重建（Remodeling）增加，也就是说骨丢失增加。如果这种状态持续发展，骨量丢失到一定程度时，骨折的发生就不可避免。

另一方面，骨吸收的增强取决于破骨细胞的生成率、作用的强度与持续时间。属于单核巨噬细胞家庭的破骨细胞，由血细胞前体分化而来。它的骨吸收部位主要在骨内膜刷状缘下的透明带部位。活化的具有骨吸收功能的破骨细胞是高度极化了的细胞，它通过产生蛋白溶酶和氢离子在适宜的酸性环境中始动破骨。

尽管目前对破骨过程始动与调节的分子机制仍不甚明了，但以往的研究证实，多种激素和细胞因子具有促进破骨细胞前体增殖并分化成为成熟的破骨细胞，直接激活成熟的多核破骨细胞的功能，导致骨吸收的增加。相反，也有一些激素和细胞因子能阻断破骨细胞前体细胞的增殖，抑制破骨细胞分化成为成熟的多核破骨细胞，使其凋亡失去破骨的功能，从而使骨吸收

作者单位：100029 中日友好医院（赵燕玲 吉淑芳），中国骨质疏松杂志社（丁桂芝 刘忠厚），石景山医院（朱传荣）

得到抑制。

近年来普遍认同的原发性骨质疏松发病机制有五个方面：

1、雌激素缺乏(Estrogen deficiency)

2、钙缺乏(Calcium deficiency)

3、系统激素和细胞调节因子异常(Hormone and cytokine disorder)

4、调定点学说(Set point effects)

5、遗传和受体异常(Genotype and deficiency of receptor)

下面按不同的方面进行分述如下：

## 1 雌激素缺乏是原发性骨质疏松的发病原因

大量研究表明雌激素可直接抑制造血干细胞和单核细胞产生刺激破骨细胞前体增殖的细胞因子，而且可直接抑制成熟破骨细胞的极化，促进破骨细胞的凋亡，从而抑制了骨吸收(图1)。

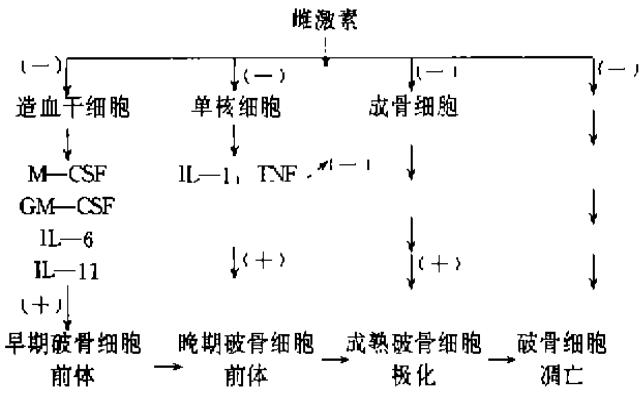


**图1** 雌激素与破骨细胞和成骨细胞间的作用

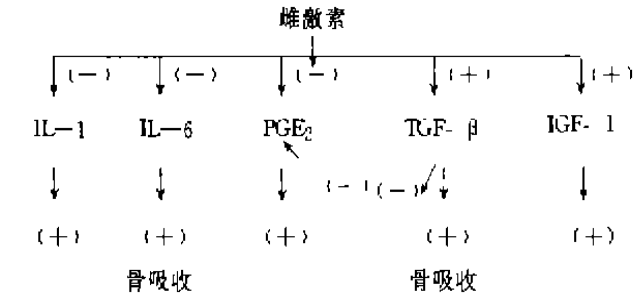


**图2** 雌激素与局部因子在骨代谢中的作用及相互关系

尽管雌激素降低了破骨细胞的生成率和作用程度，缩短了作用的持续时间，同样对成骨细胞也有不同程度的抑制作用。正常情况下雌激素的这种抑制作用使骨吸收与骨形成处于一种平衡状态。而当雌激素缺乏时，这种抑制大大降低，骨转换大大增加，骨转换的增加使得骨丢失速度增加。这就是高转换型的绝经后骨质疏松(I型)的根本原因。那么绝经后的前三年骨量的加速丢失后，为什么又减缓了呢？有人认为雌激素通过细胞因子直接作用于骨，所以雌激素的作用主要表现在富含造血干细胞的组织内，如脊椎、长骨末端等。绝经后前三年的骨丢失主要发生在松质骨部位。而三年后骨丢失的减缓是由于年龄因素使钙吸收和重吸收减少，加之系统激素的异常，皮质骨丢失开始，使得从整体看来骨量丢失减缓。也有人将之看成是破骨细胞功能衰退的临床表现。

## 2 钙缺乏与原发性骨质疏松症

1960年澳大利亚的Nordin提出该理论以来，对于钙的代谢与骨质疏松症的关系的研究有了很大进展。钙缺乏不单是由于摄入不足，也可由于低吸收，或高排出，或两者兼有的情况造成的负钙平衡。按西方的饮食习惯，正常人每日通过大便排出的钙不低于150mg/d，每日通过尿排出的钙不低于100mg/d，通过皮肤丢失的钙约40mg/d。当动物蛋白摄入增加40g，尿钙增加40mg 每天。若钠摄入增加2.3g，那么同样尿钙增加40mg。目前的研究显示，钙的摄入量和钙吸收情况与骨密度呈正相关，它们间接地抑制骨吸收。而钙的排出与骨密度呈负相关，间接地使骨吸收增加。从临床研究资料中可以看出缺钙性骨质疏松与雌激素缺乏的骨质疏松类似，均是高转换型骨质疏松。

近年来日本在此方面进行了大量研究。在Fujita 等的研究中认为：与其说钙缺乏是骨质疏松发病机理，不如说某种因素导致的钙的摄入、吸收降低，或某种因素导致钙代谢紊乱是原发性骨质疏松症发病原因之一。曾一度令人疑惑的是老年人在某些部位同时存在钙缺乏和钙过剩的矛盾状态，如骨质增生与骨质疏松这在老年人是非常普遍的问题。在去年的日本国际

骨质疏松大会上，有人对此作出解释。钙缺乏导致PTH增加，进而骨吸收增加，大量钙从骨外流，进入软骨组织，使得软骨组织水分减少，弹性降低，导致软骨退化性改变。当与关节的骨与骨之间直接接触时，就很容易发生软骨组织损伤，导致骨关节病发生。而由于大量的钙外流，致使骨骼骨量减少，从而又发生骨质疏松。我们必须意识到，钙缺乏引起的这种钙代谢紊乱，尤其在老年人，因为钙缺乏本身就已导致大量钙进入软组织，导致这些脏器的损害。目前已明确高血压、动脉硬化、老年性痴呆、肾结石、糖尿病，甚至结肠癌均与钙缺乏和钙代谢紊乱有关（图3）。有效地控制骨质疏松有助于控制骨骼外的钙缺乏性疾病。临床研究表明，老年人补钙同时，应结合其他药物：雌激素、降钙素、双磷酸盐、植物雌激素、雌激素受体调节剂、维生素D和维生素K等。这样联合用药能使"钙缺乏和钙过剩"的矛盾状态得到有效控制。

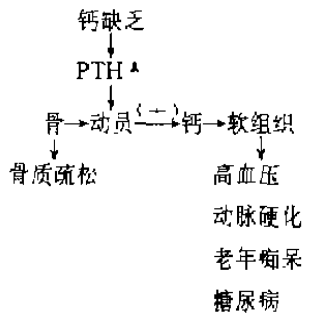


**图3** 钙缺乏与骨质疏松和其相关性疾病

## 3 系统激素和调节因子与原发性骨质疏松症

参与骨重建的系统激素有多肽内激素、类固醇激素和甲状腺素等（表1）。

**表1** 调节骨重建的激素

| | | |
|---|---|---|
| 多肽类激素 | | |
| | 甲状旁腺素 | (PTH) |
| | 降钙素 | (CT) |
| | 胰岛素 | |
| | 生长激素 | (GH) |
| 类固醇类激素 | | |
| | $1,25(OH)_2D_3$ | |
| | 糖皮质激素 | |
| | 性激素 | |
| 甲状腺素 | | |

PTH和$1,25(OH)_2D_3$可促使破骨细胞前体细胞分化与融合，形成成熟的多核破骨细胞，同时活化已成熟的破骨细胞破骨功能。降钙素通过阻止破骨细胞前体的增殖和分化，抑制骨吸收。但有报道说这种抑制在48～72小时后出现逃逸现象。亦有报道认为这种逃逸现象与降钙素的剂量有关。肾上腺皮质激素的外体研究显示其可抑制破骨细胞形成。而临床研究则证实肾上腺皮质激素摄入能促进骨吸收。这主要是由于其抑制了肠道钙的吸收的间接作用，使甲状旁腺活性增强，继发甲旁亢导致全面的骨吸收。甲状腺素的器官培养中，可直接刺激破骨细胞活性，导致骨吸收增强。临床上甲亢患者亦有骨量减少和高钙血症的表现。不仅在女性，雌激素是骨代谢平衡的重要调节激素，在男性也发挥着相似的作用。同样雄激素在男性和女性的骨代谢也是通过细胞因子直接或间接地作用于骨细胞，促进其分化和增殖，在抑制骨吸收的同时，促进了骨形成。除系统激素外，许多由造血干细胞、单核细胞、成骨细胞产生的局部细胞因子（表2）都直接影响和调节破骨细胞的生成、功能和寿命。

**表2** 骨骼生长因子

| | |
|---|---|
| 胰岛素样生长因子 | (IGF) |
| 转化生长因子β | (TGF-β) |
| 选择性骨形态蛋白 | (BMPs) |
| 纤维细胞生长因子 | (FGF)或称肝素结合生长因子 |
| 血小板衍生生长因子 | (PDGF) |
| 白细胞介素 | (IL) |
| 肿瘤坏死因子 | (TNF) |
| 克隆刺激因子系 | (CSF) |

在老年，增龄因素导致这些系统激素和细胞因子的失调，使得骨重建周期速度减缓，骨转化降低。这样在单位时间内骨量丢失较绝经后骨质疏松的骨丢失减少。老年性骨质疏松症属低转化型骨质疏松症，与Ⅰ型原发性骨质疏松的机制本质上不同（图4,5）。

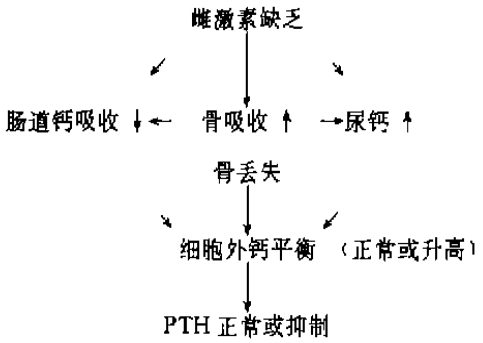


**图4** 绝经后骨质疏松机制

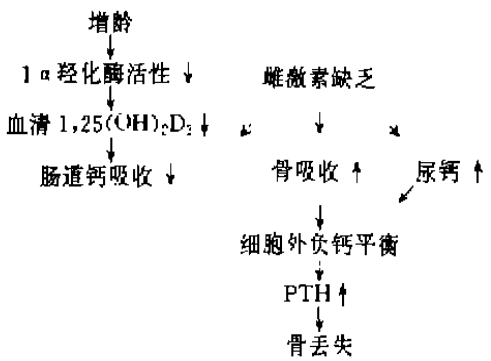


**图5** 老年性骨质疏松的发病机制

在这些细胞因子中，IGFs 尤为重要，有研究表明 IGFs 能刺激骨细胞增殖和40～50%的胶原合成。增龄可引起 IGF-I 和 TGF-β 在人类的皮质骨中的浓度下降。而 IGF-I 与骨密度成正相关，有可能对峰值骨量起着决定作用。此外机械负荷和运动可促使 IGF-I 的分泌增加。这在不同程度上解释了为什么运动有益于骨骼的发育。

## 4 生物力学影响(调定点学说)

Frost 认为骨结构与骨量由机械负荷调节，这一反馈的调定点因雌激素缺乏程度不同而改变。当雌激素缺乏时，假设的传感器将觉察到的机械负荷降低，致使相应的骨量降低。进一步认为，将机械应力自身作为偶联因子，可以刺激骨形成并抑制骨吸收，反馈轴可能在骨重建的局部部位。起初由于机械应力的降低或钙动员需求的增加，使骨吸收增加直至收到停止的信号。当纤细的骨小梁承受重力，感到负荷过重时，就会伴随持续的骨形成直到成骨细胞感受到局部紧张性增加。这种假设可说明无功能性的骨小梁由于不承受负荷，使得骨吸收更明显而且无骨形成发生的原因。

骨结构与骨量取决于机械力学中应力的大小。从本质上说，这是骨吸收和骨形成的生物力学偶联。为什么这一偶联在雌激素缺乏时失效，很可能是成骨细胞对紧张度的反应不同而致。另一简单的原因可能是大量的骨吸收的表面与骨形成的增加不能同步。一旦骨吸收被雌激素，双磷酸盐或降钙素抑制，尚存的骨小梁能增加直至达到它们的负荷能力。而降低调定点可减轻成骨细胞对紧张度的反应，获得更多的骨量。所以目前一种治疗策略就是增加生物应力，降低调定点。

## 5 遗传与受体缺乏

尽管后天因素如环境、营养、运动等对骨量的影响不容忽视，但人的峰值骨量约50%是由遗传因素决定。性别不同骨量也存在显著的差别，但两性的骨量在青春发育期前无显著差别，青春发育期后，男性骨密度和骨量及骨骼体积明显高于女性，女性绝经后有快速的骨量丢失，而男性则表现为缓慢的骨丢失。骨密度在不同人种之间也存在显著差别。黑人的骨密度显著高于白种人和黄种人。这种区别始于儿童期，青春发育后期则更明显。因此寻找相关基因，对于进一步探讨原发性骨质疏松症的诊断及治疗是至关重要的。

1)维生素 D 受体(VDR)基因类型与钙代谢密切相关。它直接关系到对钙的吸收率。VDR 基因位于人的第12号染色体上，为多形态基因，根据内显子8的核苷酸链是否被限制性酶切割而分为多种类型，表3。

**表3** VDR 基因分型

| 切割酶 | 被切割 | 未切割 | 分型 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Bsm I | B | b | BB | Bb | bb |
| Apa I | A | a | AA | Aa | aa |
| Taq I | T | t | TT | Tt | tt |

研究发现，绝经前女性的骨密度和骨钙素

与 VDR 等位基因相关，表4。

表4 VDR 基因与绝经前女性 BMD 的相关性

| 基因型 | 1,25VD 水平(%) | BMD | 对1,25VD 敏感性 | 骨钙素 | 钙吸收率 1500mg/d | % 300mg/d |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BB | ↑20 | 低 | 低 | 高 | 19.0±1.1 | 7.8±3.8 |
| bb | ↑20 | 高 | 高 | 低 | 20.5±1.3 | 20.6±1.1 |

在我国东北的研究发现 bb 基因型占总数的91.7%，Bb 基因型占8.3%，而且在该人群中未发现 BB 基因型。在英国 B 等位基因发生频率较高。发生频率分别为 BB15.4%，Bb47.4%，bb37.2%。这也许能解释为什么在低钙摄入的中国人比相对高钙摄入的欧洲人骨折发生率低的部分原因。

2)雌激素受体类型不同或受体缺乏可能是原发性骨质疏松症发病的又一主要原因。

雌激素受体与 VDR 受体一样，是多形态基因。研究表明基因类型不同其腰椎和全身的骨密度也不同。关于受体缺乏的研究尚不充分。但有报道1例缺乏雌激素受体的男性，其骨密度低于同龄女性约3.1SD，代表骨转换增强的指标显著增高。动物试验也表明，雌雄两性缺乏雌激素受体的小鼠其骨密度均低于正常鼠的20%～25%。由此表明，检测基因变异将有助于我们更好的了解原发性骨质疏松症的发病机制，进一步预测和早期发现年轻的原发性骨质疏松症患者。

## 参 考 文 献


1 Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. Osteoporosis Int. 1997,7(suppl 3):S6－9

2 Hughes DE, Dai A, Tiffee JC et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-B. Nature Med, 1996,2:1132～1136.

3 Suda T, Nakamura I, Jimi E, et al. Regulation of osteoclast function. J Bone Miner Res, 1997,6:869～879.

4 Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin－6. Science, 1992,257:88～91.

5 Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, et al. Endogenous bone-resorbing factors in estrogen deficiency: cooperative effects of IL-1 and IL-6. J Bone Miner Res, 1995,10:1365～1373.

6 Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporsis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. Bone, 1987 2:73～85.

7 Rodan GA. Perspectives: mechanical loading, estrogen deficiency, and the coupling of bone formation to bone resorption. J Bone Miner Res, 1991,6:527～530.

8 Smith EP, boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by mutation in the estrogen gene in a man. N Engl J Med, 1994,331:1056～61.

9 Seeman E, Hopper JL, Genetic and enviromental components of the population variance in bone density. Osteoporosis Int, 1997,7(suppl 3):S10～15.

10 Seeman E. From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone. J Bone Miner Res, 1997;12:1～13.

11 Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. J Clin Endocrinol Metab, 1995,80:3657～61.

12 Yamagata Z, Miyamura T, Lijima S, Sasaki M, et al. Bitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. Lancet, 1994,344:1027.


(上接第42页)


5 Rico H, Hernandez ER, Cabrans JA, et al. Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus: the possible cause of osteopenia in diabetics. Calcif Tissue Int, 1989;45:71～73.

6 Verhaeghe J, Herck EV, Bree RV, et al. Osteocalcin during the reproductive cycle in normal and diabetic rats. J Endoc, 1989,120:143～151.

7 Inukai T, Fujiwara Y, Tayama k, et al. Alterations in serum levels of 1 alpha, 25$(OH)_2D_3$ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract, 1997,38(1):53～59.

8 Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. Diabetologia, 1988,31:892～895.