

# 骨关节炎与骨质疏松相关性研究

王雪飞综述 雍宜民审校

原发性骨关节炎(OA)与老年性骨质疏松(OP)均是常见的与年龄有关的退行性疾病,涉及到软骨和骨的诸多病变,在人群中有很高的发病率。临床上尽管能见到二者共存于同一患者,但二者在基本的发病机制,临床表现及形态学表现上仍有差异。已有学者推测这两种疾患之间可能通过影响它们的危险因素如年龄、体重、骨密度等存在着联系,不过究竟是正性联系抑或负性联系,值得进一步探讨。

## 1 形态学方面的差异

原发性骨性关节炎(OA)是常见关节疾患,尤其是老年人。某些OA的危险因子如年龄和肥胖已被证实。骨质疏松(OP)是老年人另一常见疾患,通常易发生在女性。OP的一些危险因素包括雌激素缺乏、体重过低和体形瘦小也有报道。由此人们推测这两种疾患间可能存在某种负性联系。1983年,Jan Dequeker<sup>[1]</sup>等对27名女性绝经后骨质疏松患者及25名骨关节炎患者进行了形态学方面的比较,其中包括身高、体重、肌肉的周径及力量等,结果发现OP患者一般身材矮小,体重轻,肌肉力量差,体型倾向于“瘦长”,而OA患者身材较高,体重大,肌肉力量强,倾向于“肥胖”。据此,Dequeker认为OP和OA代表了形态学上两类不同的人群,典型的OA患者呈中胚层体型,OP患者则呈外胚层体型。Schnitzler<sup>[2]</sup>等证实身高和体重较大的骨关节炎病人成骨细胞及骨代谢的活动较高。另有学者证实肥胖妇女能有效地吸收钙及拥有骨重建材料,且不易受甲状旁腺激素的影响,因而能使骨量保存并更好地利用环境中的钙。同

时,肥胖人体内脂肪组织较多,使体内肾上腺素的雄激素芳香化而成的雌激素含量增加,有效地防止了因雌激素下降所致的骨量丢失,而不易发生骨质疏松。不过,有些学者对此却有不同观点。如Hochberg<sup>[3]</sup>在他所做的手部骨关节炎与肥胖关系研究中并未发现这一结果。N. R Arden<sup>[4]</sup>则认为骨性关节炎与疏松性骨折间的体重的表现上无任何联系。

## 2 骨矿含量(BMC)或骨矿物质密度(BMD)的研究

骨量是维系骨质构成的主要组分,它的多少从一个侧面反映了骨强度的高低。峰值骨量在30岁左右形成后,这段时期骨骼生长停止。自此以后,男女两性均出现骨量逐渐减少。不过在不同的病理状态下,骨量改变的程度也有差异,而这一改变可通过骨密度的测量获得准确地评估。早在60年代人们就已经对OP和OA状态下的BMD进行了研究,但所得结果颇有争议。1972年,Foss<sup>[5]</sup>通过对140例髌部骨折的研究,发现仅有3例有骨性关节炎表现;同时髌部骨关节炎组的骨密度较同年龄正常组显著升高。Cooper等则用Singh指数作为BMD值,对314名50岁以上老人的X线进行了分析,探讨髌部骨关节炎与股骨近端骨质疏松间的关系,结果发现二者存在统计意义上的负相关。Yokozeki<sup>[6]</sup>在对膝部OA与脊柱OP的研究中也证实存在这一关系。不过影响骨量的混淆因素很多,比如肥胖,体重指数,身体运动,或其他增加或保护骨质但单独增加骨关节炎危险性的因素。以前的研究并未针对这些因素进行调整。因此尚不能真正反映OA和OP在骨量上的差别。为此Nevitt<sup>[7]</sup>等在对老年高加索女性进行的放射

影像下髌部骨关节炎与骨矿密度的研究中,对年龄、体重、身体运动等影响骨量的因素进行了探讨。结果发现有中度到严重髌部 OA 特征的患者的骨密度在股骨近端、脊柱和四肢骨仍比没有或仅有轻微 OA 特征的 BMD 高。作者将其解释为继发于髌部 OA 的股骨近端骨质重塑。BMD 全面增高可能伴有有关节周围骨质密度加大和僵硬,因而导致关节负荷实验中,软骨机械压力的增加,软骨损伤和 OA 危险性的增加,另一方面由于骨量的增加降低了发生疏松性骨折的危险性。Jan Dequeker<sup>[8]</sup>回顾了 20 多年来发表在 16 个国家不同刊物上有关 OA 对 BMD 作用的文章,绝大多数结果显示和按年龄与性别配对的对照组相比,OA 患者的骨量或骨密度显著升高,即使校正了体重,体重指数后仍有意义。仅有 8 篇研究结果成阴性,作者将其归结为掌骨或桡骨宽度的增加影响了测量结果的表达,而脊柱和股骨近端的测量很少受此影响。由此学者们推测 OA 和 OP 可能通过骨量存在着联系,OA 患者因为表现有较高的骨量可延缓或阻碍 OP 的发生。不过,亦有一些相反的报道。如 Reid<sup>[9]</sup>等通过对全身骨钙含量的测定证实 OA 组在骨量上较对照组并无明显差异。Al-hava<sup>[10]</sup>甚至认为女性 OA 病人其桡骨 BMD 值要低于正常组。Arden<sup>[4]</sup>等则在身体多个部位的骨性关节炎与疏松性骨折的研究中指出,尽管髌部骨关节炎病人的 BMD 较对照组增高了 53%,但并不能降低骨折的危险性。(OR = 2.38),而膝部和手部的 OA 与 OP 并无联系。

### 3 骨结构及其力学特性方面的差异

OP 和 OA 的发病机制至今尚不完全清楚。一般认为 OP 是起源于骨的疾病,不仅表现为骨量上的减少,同时伴有骨微细结构的改变,而 OA 则源于软骨的退变,骨的改变继发于软骨的损害。有研究表明 OA 和 OP 不仅在骨量的表现上有区别,在各自的骨组成及力学特性方面也有差别。如 Li Baohua<sup>[12]</sup>在对 OP 和 OA 病人股骨头取下的松质骨研究中证实,和正常

组比较,OA 病人骨内矿物含量减少,水的含量明显增加,而 OP 病人在矿化物、水及有机物含量上无明显差异。在其力学特性方面,OA 病人骨的硬度及屈服强度表现为最大,OP 组最小,二者有明显的负性联系。同样,对软骨下骨板组成成分及力学特性的研究中亦有类似发现。作者还认为在 OA 患者中,由于软骨下骨和松质骨的共同作用使骨硬度变大,减弱了其吸收压力负荷的能力,反过来又使软骨的应力增加,加速了它的退变。而 OP 患者由于骨量丢失,骨硬度变小产生很大的缓冲力,因而可保护关节软骨不受损害。从一个侧面反映了 OP 与 OA 间的关系。

### 4 骨代谢方面的差异

骨重建包括两个相反的过程,既成骨细胞参与的骨形成及破骨细胞介导的骨吸收。破骨细胞和成骨细胞的活动在时间和空间上是紧密偶连的。正常状态下,二者之间存在着动态平衡,维持着骨量的稳定。如该平衡遭到破坏,必然影响骨量的改变。骨转换率的高低反映了破骨细胞和成骨细胞的活动能力。由于 OA 和 OP 在骨量表现上的差异,人们有理由推测二者在骨转换率上也有不同。一般认为 I 型骨质疏松属高转换型,随年龄增长,骨转换率增加,骨量丢失加快。而 II 型骨质疏松属于低转换型,骨转换率指标基本正常或偏低。不过,Soloman<sup>[12]</sup>在他的实验中证实,骨折组病人无论男女,骨转换率均表现为增高。其中骨吸收是骨形成的近二倍;而 OA 组病人骨形成和骨吸收差异很小。Peel<sup>[13]</sup>则在另一项实验中发现,如把反映骨吸收指标的尿吡啶交联及脱羟吡啶交联用全身骨矿含量校正,同时用骨特异性磷酸酶反映骨形成,则脊柱骨关节炎病人骨转换率也较正常人降低。

### 5 内分泌因子的变化

众所周知,骨骼细胞中能分泌一系列影响骨形成及吸收的生长因子。其中较为重要的是

IGF- I、IGF- II,它们在骨组织中的含量最为丰富。实验表明 IGF- I 和 IGF- II 不仅对骨细胞有促有丝分裂作用,还能提高成骨细胞的分化功能,促进骨形成,同时尚能通过成骨细胞抑制胶原酶的表达,从而抑制骨中胶原的降解。因此 IGF 族在骨量保持上可能起了重要作用。1993年,Jan Dequeker<sup>[14]</sup>通过对髌嵴骨皮质的检测证实,手部骨关节炎患者体内的胰岛素样生长因子 I、II(IGF- I、IGF- II)及转移生长因子(TGF)和按年龄、性别配对的对照组相比浓度明显升高。由于 IGFS 和 TGF 的许多生物学特性使它们成为了骨吸收和骨形成中的理想的偶联因子。在骨吸收过程中可以以活性形式释放出来作用于成骨细胞或成骨细胞的前体细胞,促进骨细胞的生长和分化。骨关节炎患者中 IGFS 和 TGF 的增高或许能够解释其为何有较多的骨量及很小的骨折发生率。然而,循环中对该因子的检测结果却不尽相同。Wuster<sup>[16]</sup>的研究中指出骨质疏松患者血清 IGFS 水平较对照组和退行性关节炎组降低。而在另一来自对 Chingford 的调查<sup>[1]</sup>,血清浓度 IGF 除和严重的双侧膝关节炎及末节指间关节炎(DIP)相关外与其他部位的骨关节炎、BMD 及骨折的均无联系。另外由于 IGF 浓度的改变多在皮质骨,而在松质骨中的变化尚未得到证实,该部位又恰是 OP 最晚罹患的部位,因此有关 IGF 在 OP 发病机制中的作用及其在 OA 和 OP 状态下的不同表现有待进一步研究。

## 6 遗传学方面的研究

OP 和 OA 的发病除了与环境因素有关外,遗传因素也起了重大作用。通过对双生子和家族的实验研究发现人群骨密度的高低 60%~85% 归因于遗传。近年来,随着分子生物学技术的发展,对维生素 D 受体(VDR)的等位基因的研究取得了突破性进展。VDR 基因位于人的第 12 号染色体上,为多形性基因,根据其内显子的核苷酸链是否被限制性内切酶切割而分为多种类型。Eisman<sup>[17]</sup>在他的研究中,用 BsmI 限制性

内切酶切断 DNA 上特异的碱基排列,探讨 VDR 基因多态性与骨密度的关系。结果发现 BB 型比 Bb、bb 型的 BMD 显著低下。Keen<sup>[18]</sup>则发现,由 TagI 产生的 VDR 基因中,TT 和 Tt 型膝 OA 的发生率几为 tt 型的 3 倍。但另外一些学者的分析结果与此相反。Hustmyer<sup>[19]</sup>等以美国白人为对象,对 86 对同卵双生及 39 对异卵双生的成人女性进行了研究,同时测定其腰椎、股骨及前臂的骨密度,发现 BsmI、ApaI 或 TaqI 的任何基因型都与 BMD 无关。因此,VDR 基因是否与骨量及骨质疏松、骨关节炎的发病有关,需要进一步研究来证实。最近又有学者发现:在 VDR 基因近端存在一种竞争性基因(COL2A1)即 II 型前胶原基因,二基因位点间的物理距离很近,由此作者认为 VDR 和 COL2A1 两个等位基因间的连锁不平衡可能是导致关节炎的病因。进一步研究两者之间的关系或许有助于我们理解 VDR、COL2A1、OP 和 OA 之间的联系。

综上所述,OP 和 OA 虽同属于老年退行性疾病,但在许多方面的表现上存在着不同,尽管目前尚无统一的认识,不过,有理由相信,随着生物技术的发展和研究深入,原发性 OA 和老年性 OP 之间的关系终将被解开。这不仅为我们理解两者的发病机制提供了帮助,而且给临床实践中如何更好地治疗和预防带来了希望。

## 参 考 文 献

- 1 Dequeker J. Osteoporosis and osteoarthritis: anthropometric distinctions. JAMA, 1983, 249:1448-51.
- 2 Yokozeki H. The relation between osteoporosis of the spine and osteoarthritis of the knee. Int Orthop, 1995, 19:282-284.
- 3 Hochberg M. Factors associated with osteoarthritis of the hand in males, data from the Baltimore longitudinal study of aging. Am J Epidemiol, 1991, 134:1121-7.
- 4 Arden NK. The Association between osteoarthritis and osteoporotic fracture; the Chingford study. Br J Rheum, 1996, 35:1299-1304.
- 5 Foss MVL. Bone density osteoarthritis of the hip and

- fractures of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis*, 1972, 31:259-263.
- 6 Cooper C. osteoarthritis of the hip and osteoporosis of the proximal femur. *Ann Rheum Dis*, 1991, 50:540-542.
  - 7 Nevitt. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis Rheum*, 1995, 38:907.
  - 8 Dequeker J. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis; what is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol*, 1996, 35:813-20.
  - 9 Reid DM. Bone mass in nodal primary generalised osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1984, 43:240-242.
  - 10 Alhava EM. Bone mineral in patients with osteoarthritis of the hip. *Acta Orthop Scand*, 1975, 46:709-715.
  - 11 Li Baoohua. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Miner Res*, 1997, 12:641-653.
  - 12 Soloman L. Osteoarthritis of the hip; the patient of the disease. *Ann Rheum Dis*, 1982, 41:118-125.
  - 13 Peel NFA. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54:867-871.
  - 14 Dequeker J. Generalised osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factors types I and II and transforming growth factor in cortical bone from the iliac crest. *Arthritis Rheum*, 1993, 36(12):1702-1708.
  - 15 Wuster C. Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis. *J Int Med*, 1993, 234:249-255.
  - 16 Lloyd ME. Relation between insulin-like growth factor-I concentrations, osteoarthritis, bone density and factors in the general population; the Chingford study. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55:870-4.
  - 17 Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis; an affirmative view. *J Bone Miner Res*, 1995, 10:1289.
  - 18 Keen RW. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq 1 polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(8):1444-1449.
  - 19 Hustmyer FG, Apa J, Bsm f, Ecorv, and Taq 1 polymorphism at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks, and Asians. *Hum Mot Genet*, 1993, 2:487.

(上接第39页)

期椎体周围的韧带骨化,致密的新生骨形成的外壳,提高了局部矿化软组织的骨密度值,从而掩盖了椎体内骨小梁萎缩所致的严重骨质疏松的存在。因此 DEXA 对晚期病例脊柱 BMD 的测定并不能真实反映出椎体松质骨的骨量丢失状况。Devogelaer<sup>[3]</sup>用 QCT 方法测定晚期病例椎体内松质骨骨量已证实骨质疏松的存在。因此 QCT 对晚期强直性脊柱炎椎体骨量测定是更为正确和可取的方法。

#### 参 考 文 献

- 1 Hanson CA, Sbagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop*, 1971, 74:59-64.
- 2 Will R, Bhalla AK, Palmer R, et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis. *Lancet*, 1989, I: 1483-1485.
- 3 Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EKW. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg(Br)*, 1994, 76-B:660-S.
- 4 Pun KK, Wong FHW. Importance of bone densitometry in clinical practice. *J West Pacif Orthop Ass*, 1991, 28:23-31.
- 5 Devogelaer JP. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 1992, 35: 1062-1067.

**中国老年学会骨质疏松委员会2000年10月中旬在江苏无锡市  
召开第七届全国骨质疏松年会和第四届钙剂年会**