

消化系统疾病与骨质疏松症的研究进展

冯正平 孟平

骨质疏松症是一种与多种因素有关的增龄性疾病,其病理改变主要是骨基质和骨矿物质含量减少,皮质骨变薄,松质骨的骨小梁变细、变小,骨小梁数量减少,骨髓腔扩大等。许多消化系统疾病与骨质疏松症之间有着密切的关系,如胃切除术后、慢性肝病、炎症性肠病等。近年来,随着研究的深入,其越来越受到人们的关注^[1]。

一、胃切除术后的骨质疏松症

1941年 Sarasin 首先报道了胃切除术后的骨代谢障碍,1955年 Nicolaysen 和 Ragsard 证实部分胃切除术后患者可出现钙、磷代谢异常,并由此提出“胃切除术后骨病”(Postgastrectomy bone disease)的概念,认为胃切除术后可患骨质疏松症、骨软化症或二者并存。胃切除术后骨病的发病率随着术后时间延长和年龄增加越来越高,最近文献报道^[2],在部分或全胃切除的患者中,约50~70%可发生骨质疏松或骨软化症。

1. 病因和病理生理

胃切除术后骨病的病因和发病机制未完全阐明,主要和维生素D、钙的吸收不良有关^[3]。

(1) 维生素D的吸收不良

维生素D在自然界主要存在于动物性食物中,如肝、奶、蛋等,同时人体自身也可合成部分维生素D,食物中的维生素D主要以乳糜微粒形式吸收,胆汁和胆盐可促进脂肪形成微胶粒,增加肠道对维生素D吸收;吸收入血的维生素D经肝脏转化成具有活性的水溶性 $25(\text{OH})\text{D}_3$,迅速与转骨化醇蛋白结合运输,部分进入胆汁进行肠肝循环。胃切除术后,胃容量减少,食物在胃内通过过快,得不到充分消化,影响维生素D吸收;同时迷走神经切除影响胆汁分泌及脂肪吸收,也可致维生素D吸收减少^[4]。

(2) 钙的吸收不良

钙主要在小肠上段吸收,食物中的钙须经过消化变成游离钙才能被吸收。钙吸收分主动转运和被

动弥散两种形式,其主动转运是依赖维生素D的;此外还有多种激素可影响钙的吸收,如甲状旁腺素、雌激素、胰岛素、生长激素等;胃肠道的pH值与钙盐的溶解度密切相关。胃切除术后,胃酸分泌减少,肠钙吸收较差;手术造成的解剖途径改变,可使胆汁、胰液和肠液不能协调地分泌及与食物充分混合进行有效消化吸收,致维生素D和钙吸收障碍。Collin等的研究^[3,5]发现胃切除术后钙的吸收减少可能还和胃钙素(gastrocalcin)的分泌减少相关。

(3) 蛋白质摄入减少

蛋白质的摄入与钙磷及骨代谢有关,蛋白质摄入不足或过量均可影响体内钙平衡与骨组织钙含量。胃切除术后蛋白质摄入减少可致钙磷代谢的负平衡,长时间便可引起骨质疏松症或骨软化症。

2. 治疗

对胃切除术后骨病治疗应采取积极预防、早期诊断、早期治疗原则^[6,7]。

(1) 维生素D治疗

胃切除术后骨病应补充足量的维生素D,每日400~1000 IU,或给予骨化三醇制剂: $25(\text{OH})\text{D}_3$ 或 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{日}$;对于伴脂肪泻的患者应加大剂量。

(2) 钙剂治疗

胃切除术后钙的缺乏可通过牛奶或食物补充,但作用有限;而通过口服钙剂可预防和治疗骨质疏松。目前钙剂种类较多,应选择含元素钙量高的药物如碳酸钙、氯化钙和枸橼酸钙。

(3) 降钙素治疗

降钙素作用主要是抑制破骨细胞活性,减少骨量丢失,同时还可减轻骨痛。临床上多应用于骨痛明显患者,多与钙剂合用。

胃切除术后骨病的预防主要在于术后尤其是全胃切除术后补充足量的维生素D和钙。此外,这类患者应作为骨质疏松高危人群加强骨密度检测。

二、慢性肝病引起的骨质疏松症

慢性肝病易发生代谢性骨病,其中以原发性胆

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌科(冯正平);第三军医大学西南医院老年科(孟平)

胆汁淤积性肝硬化(Primary biliary cirrhosis, PBC)、酒精性肝硬化、慢性活动性肝炎及肝移植术最常见,大量骨组织学检查证实肝病所引起的代谢性骨病以骨质疏松为主。Solerio等^[8]认为PBC患者骨质疏松发生率在8%~49%,王文奇^[9]等对慢性肝病患者髌骨病理变化的观察发现82.5%肝硬化病人出现轻重不同的骨质疏松。

1. 病因和病理生理

慢性肝病导致骨质疏松的机理至今尚未完全明了,主要有以下几方面的因素。

(1) 维生素D代谢异常^[10,11]

慢性肝病患者常伴有食欲下降、胆盐分泌异常、消化不良等,引起脂溶性维生素D吸收减少。同时,肝脏内25羟化酶活性下降,使维生素D转化为25(OH)D₃的功能受到损害,导致钙吸收障碍。此外,患慢性肝病时肝脏合成的维生素D转运蛋白减少,导致活性维生素D转运至靶组织或进行肠肝循环的过程障碍,进一步加重维生素D的缺乏。

(2) 钙吸收不良^[12]

慢性肝病患者钙吸收不良主要和维生素D缺乏有关,但部分不缺乏维生素D的患者也存在钙的吸收不良,究其原因可能是未被吸收的脂肪酸在肠道中将钙凝固所致。加之此类患者常伴肾脏病变,使活性维生素D合成减少,肾小管重吸收钙、磷减少,继发性的甲状旁腺功能亢进,加速骨量丢失。其PTH的升高还和低钙血症刺激其合成增加、肝功能受损致灭活减少密切相关。持续升高的PTH可通过其靶细胞受体的下调而导致PTH拮抗,造成顽固性的低钙血症。

(3) 其它

维生素D及钙的缺乏并不是慢性肝病所致骨质疏松的唯一原因。已有研究^[13]表明慢性肝病患者经足量维生素D及钙治疗,仍有快速骨丢失,骨组织活检报道显示呈低转化状态,究其原因可能和一些成骨细胞抑制因子如胆红素、铜、胆盐等有关。此外,肝硬化患者常存在性激素代谢异常,表现为血清睾酮降低、雌激素水平的升高,其与骨代谢异常密切相关。

2. 治疗与预防

慢性肝病发生骨代谢异常的治疗主要有^[14]:

(1) 补充钙剂和维生素D

鉴于慢性肝病患者有潜在的钙及维生素D代谢障碍,不论其骨骼状况,都应积极足量补充维生素D和钙剂。

(2) 激素替代治疗

大多数研究表明雄激素可提高肝硬化患者BMD水平,故对性腺功能低下的男性慢性肝病患者可予睾酮治疗。肝硬化伴BMD降低的绝经后妇女,雌激素替代治疗是否有效尚无定位;且雌激素存在一定的肝毒性。新近有应用雌激素贴片治疗慢性肝病所致骨质疏松症的研究报道^[15],但远期疗效及安全性不定,故不能作为常规治疗。

(3) 抗骨吸收药物

大多数慢性肝病引起的骨质疏松症属低转换型,现临床上常用的抗骨吸收药物,如降钙素、二膦酸盐等对其效果并不明显,在部分高转换型的或骨痛剧烈的骨质疏松患者可短期应用抗骨吸收剂。

(4) 氟化物

部分研究表明小剂量氟化钠可提高腰椎BMD值,减少骨折发生的危险性;但并非所有病人对其反应良好,有20%患者无效。由于氟化钠对肝功、胆汁淤积影响较小,故有研究主张将其作为慢性肝病引起的骨质疏松治疗的一线药物。

预防慢性肝病引起的骨质疏松症,首先要积极治疗原发病,保护肝功能;同时补充维生素D和钙。

三、炎症性肠病导致的骨质疏松症

炎症性肠病(IBD)主要包括Crohn病和溃疡性结肠炎,其骨质疏松发生率约为3~50%;研究较多的是Crohn病,它常伴严重的代谢性骨病,尤其是应用类固醇激素和肠切除术后,25~70%的患者可出现骨质疏松^[16]。

1. 病因和病理生理

炎症性肠病导致代谢性骨病的原因比较复杂,至今尚未完全明确,可能是多种因素相互作用的结果。

(1) 维生素D和钙的吸收不良^[17]

维生素D和钙主要在小肠上段吸收,这部分小肠的炎性病变或手术可引起维生素D和钙吸收减少。此外,肠道吸收不良或肠切除术可阻断维生素D的肠肝循环,导致维生素D及25(OH)D₃的缺乏。

(2) 皮质类固醇激素作用^[19]

炎症性肠病活动期常应用的类固醇激素可能是骨质疏松发生的主要“罪魁”,长期大剂量应用类固醇激素可抑制成骨细胞活性,减少钙的吸收,导致继发性甲状旁腺功能亢进,加速骨量丢失。Jong等^[18]观察了炎症性肠病患者应用类固醇激素后掌骨皮质厚度,发现其低于正常均数至少一个标准差。

(3) 微量元素缺乏

许多微量元素与骨代谢密切相关。这些元素主要包括磷、锌、镁、铜、锰、锶、硅等,其中尤以磷、锌、镁对骨的生长和矿化影响明显。这些微量元素绝大部分在小肠吸收,许多肠道慢性炎症病变或手术在导致消化吸收障碍的同时也引起上述微量元素的缺乏。

2. 治疗与预防

炎症性肠病导致的骨质疏松的治疗应采取综合治疗^[20-22]。

(1) 原发疾病治疗

炎症性肠病导致的骨质疏松症由多因素引起,但主要是小肠吸收不良。因此首先要治疗原发疾病,改善肠道吸收功能,在治疗中如不可避免要使用皮质类固醇激素,则应给予相应的抗骨质疏松治疗。

(2) 补充维生素 D 和钙剂

炎症性肠病患者应在治疗原发病的同时给予维生素 D 和钙,重症患者可适当补充磷、锌、镁等微量元素。

(3) 抗骨吸收药物

雌激素替代治疗可用于围绝经期和绝经后的炎症性肠病女性患者,防止骨量丢失。对于骨痛明显或有骨质疏松性骨折患者,可予降钙素治疗,剂量同原发性骨质疏松症。

参 考 文 献

- Binachi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71:465-471.
- Thomason K, West J, Logan RF, et al. Fracture experience of patients with celiac disease: a population survey. *Gut*, 2003, 52:518-522.
- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*, 2002, 23: 464-483.
- Southerland JC, Valentine JF. Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*, 2001, 3:399-407.
- Heikaneer JT, Kroger H. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone*, 2001, 28:123-127.
- Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, et al. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int*, 2000, 66:119-122.
- West J, togan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*, 2003, 52:960-965.
- Solerio E, Isaia G, Innarella R, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 2003, 35:339-346.
- 王文奇, 刘倩, 王义国, 等. 慢性肝病患者骨骼病理变化的观察及意义. *山东医药*, 1999, 39:5-6.
- Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K. et al. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38:320-327.
- Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003, 5:71-77.
- Le Gars L. Bone involvement in patients with chronic cholestasis. *Joint Bone Spine*, 2002, 69:373-378.
- Khosla S, Ballard FJ, Conover CA. Use of site-specific antibodies to characterize the circulating for big insulin-like growth factor 2 in patients with hepatitis C-associated osteosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:3867-3870.
- Newton J, Iones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Panminerva Med*. 2002, 44:335-341.
- Menon KV, Angulo P, Boe GM, et al. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:889-892.
- Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2002, 51:654-658.
- Harpavat M, Keljo DJ. Perspectives on osteoporosis in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol*. 2003, 5:225-232.
- Jong DG, Mannaerts L, Van Rossum LG, et al. Longitudinal study of bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2003, 48:1355-1359.
- Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, et al. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:2011-2015.
- Bernstein CN. Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002, 4:513-516.
- Von Tiroitz C, Klaus J, Steinkamp M, et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomic study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17:807-816.
- Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:878-883.

(收稿日期:2004-03-26)

(上接第 513 页)

- mechanisms. *J Cell Sci*, 2002, 115:4317-4325.
- Xu F, Sunao T, Noriyuki N, et al. Tyrosines 559 and 807 in the cytoplasmic tail of the macrophage colony-stimulating factor receptor play distinct roles in osteoclast differentiation and function. *Endocrinology*, 2002, 143:4868-4874.
 - Norman HB. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Investig*, 2003, 111:1120-1122.
 - Biskobing D, Novy AM, Downs RJ. Novel therapeutic options for osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 14:447-452.

(收稿日期:2004-05-20)