

微量元素与绝经后骨质疏松症

常小霞 吴洁 任慕兰

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是高龄妇女中常见的一种难治性疾病,以骨量减少,骨微结构损害为特征,骨折的危险性增加,危害健康。人类生长发育,新陈代谢等生命特征的化学及分子生物学本质,实际上是人体与环境进行多种元素交换及不同元素在体内进行代谢的过程。现证实,人体内微量元素平衡失调是疾病发生的病生基础。微量元素与骨质疏松的发病、病理及治疗密切相关。虽微量元素在骨组织的成分中含量甚微,却是人与动物骨骼正常生长发育的必需因子,在调节骨代谢和骨重建中起重要作用。雌激素通过影响骨骼细胞的新陈代谢而促进微量元素在骨骼中的储存,影响骨密度的变化。因此本文就有关文献作一综述,以探讨微量元素与绝经后骨质疏松症的关系。

1 必需微量元素

1.1 铜(Copper Cu)

铜构成了与骨基质有关的酶的重要的辅助因子,如赖氨酸氧化酶、胺氧化酶、及细胞色素氧化酶,来影响骨代谢。绝经后妇女雌激素水平降低影响血浆铜蓝蛋白水平,长期使用糖皮质激素治疗导致体内铜水平降低。缺铜可引起胶原和弹性蛋白合成障碍,造成结缔组织缺陷及动脉和骨骼病变。Szponar等^[1]对 591 名年龄在 61~96 岁男性和女性进行流行病学调查发现骨质疏松症患者铜的摄入低于规定推荐摄入量。在用降钙素治疗绝经后骨质疏松症患者发现血铜、镁、锌显著低于非骨质疏松症患者^[2]。绝经后骨质疏松症患者在血钙、血磷浓度在正常范围的情况下,血铜、血镁、血锌的浓度的差异更有临床意义。在骨质疏松患者中,可见尿铜排泄量显著增加,同样的现象可见于动物中,由雌激素缺乏引起的老鼠牙齿和下颌骨中测得的铜减少,给予 17- β 雌

二醇后在牙齿和下颌骨中的铜含量增加^[3]。

1.2 铁(Iron Fe)

铁是体内含量最多的微量元素,大量沉积于骨髓中,对骨的形成和硬化有协同效应。铁蓄积是老年人许多慢性疾病的危险因素。对去卵巢大鼠(OVX)服用有活性的铁螯合剂(其可以阻止铁沉积)结果表明此可减少骨量丢失和降低骨微细结构的改变^[4]。乳铁蛋白是铁结合糖蛋白,有增强成骨细胞抑制破骨细胞的作用,在骨生长过程中具有重要的生理学作用^[5]。有靶向作用的铁螯合剂的应用是一种有效的阻止骨质疏松症发生的治疗方法,也许是将来一种重要的治疗手段。另外铁还是很多酶如细胞色素氧化酶和过氧化物酶的活性中心,在体内催化一系列成骨的化学反应。

1.3 硅(Silicon Si)

硅与骨骼的生长及结构有关,在骨矿化过程中硅与钙的含量成正相关。低硅饮食可以引起骨组织和软骨组织的钙化。Nielsen 等^[6]的研究则认为硅在 OVX 中可影响某些细胞外基质蛋白,骨形成相关的酶以及骨胶原分解产物的排泄,但是硅这些作用对钙含量和骨强度没有显著影响,表明硅不在骨矿化中起主要作用而是在骨生长过程中发挥作用。在成骨细胞中也含有硅的成分,参与骨的形成与矿化作用。缺硅可使骨中成骨细胞减少,直接影响骨的形成。硅通过改变细胞外基质蛋白如骨桥蛋白细胞因子得功能来影响骨形成。(大部分可能是通过骨胶原循环起作用的)。

1.4 硒(Selenium Se)

缺硒会引起大骨节病等骨代谢疾病,亚硒酸可防治克山病。硒在体内的活性形式有含硒酶和含硒蛋白,谷胱甘肽过氧化物酶(GSHpx)是含硒酶的一种,是体内的一种预防性的抗氧化剂,主要作用是阻断自由基的生成。硒具有保护细胞、增强细胞膜功能,从而保护细胞间紧密结构,减少铝的吸收而促进排泄,同时促进钙的吸收。因此硒通过改善钙磷代谢增加血钙和骨钙沉积、减少骨盐分解,同时降低机体对铝的吸收,对高铝引发的骨质疏松有一定

作者单位:210009 南京,东南大学医学院妇产科(常小霞、任慕兰),南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科(吴洁)

通讯作者:吴洁,Email: wjczp@hotmail.com

的保护作用,因而降低骨质疏松的产生和发展。有研究报道硒酸钠加维生素 E 和维生素 C 比单用维生素混合物治疗肝素致骨质疏松症动物模型效果好,其骨的微细结构可以恢复正常^[7]。硒还能拮抗某些有毒元素如镉等的毒性作用。但是在硒对绝经后骨质疏松的作用甚少。

1.5 氟(Fluorine F)

在去卵巢大鼠中发现胫骨氟含量下降,雌激素治疗后氟浓度明显升高,说明雌激素对氟的代谢有影响。氟在一定的 pH 条件下有助于钙和磷形成羟磷灰石,促进成骨过程,羟磷灰石的羟基可被氟取代形成氟磷灰石,不易被骨细胞溶解吸收。Aaseth 等^[8]通过大量的临床试验总结得出 15~25 mg/d 的氟在骨质疏松治疗中即可发挥作用,过量的氟会影响骨钙化、类骨质增多、骨质变松脆。有研究表明雷诺昔芬和一氟磷酸(MFP)联合治疗可以增强绝经后妇女的骨密度,使骨形成和骨吸收重新达到平衡,可能比单用 MFP 更能减少骨质疏松性骨折的发生^[9]。

1.6 锌(Zincum Zn)

锌元素既是骨的组分,又参与骨的代谢过程。锌是成骨细胞分化标志酶—碱性磷酸酶(ALP)的辅基,补锌可增加 ALP 活性。锌具有稳定肥大细胞和抑制内源性肝素颗粒释放的作用,而内源性肝素与骨质疏松病理过程有关。锌缺乏时可降低成骨细胞功能,使胶原和硫酸软骨素合成降低。在许多去势动物模型中提到,锌在骨新陈代谢中具有成骨作用,归功于抑制骨再吸收和刺激骨形成。骨质疏松大鼠骨锌含量明显较正常低。在最新国外进行的一项多中心前瞻性锌干预性研究中(multicentre prospective zinc intervention)^[10]通过对欧洲随机抽样 387 名年龄在 55~87 岁之间健康老年人中进行锌的摄入试验,发现锌的摄入与尿吡啶啉及尿去氧吡啶啉的浓度呈负相关($P < 0.0001$),但与骨形成指标无关,ZENITH(Zinc intervention)的研究结论提示锌的摄入状态与骨转换的有一定的联系。

Hyun 等^[11]报道男性锌的摄入及血锌浓度与骨密度呈正相关,与绝经后骨质疏松症患者的低锌摄入及血锌浓度低一致。绝经后妇女抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)含量与尿锌含量相关,全身骨矿物质量也与尿锌量显著相关,TRAP 对破骨细胞活性有高度特异性,绝经后骨质疏松症患者通过补充雌激素,减少尿锌排出,且尿锌排泄量和骨密度呈明显的负相关^[12]。绝经后骨质疏松症患者给予降钙素治疗后 N-端 I 型胶原(uNTx)尿锌均明显降低^[13]。

锌在体外与异黄酮有协同作用,在去卵巢大鼠胫骨锌元素水平下降 20% 左右的情况下,给予异黄酮治疗可使其锌水平基本恢复到正常。α-丙氨-组氨酸酸锌(AHZ)能显著增加大鼠股骨干中锌和钙的含量,同样的结果在幼年大鼠和后肢废用的大鼠实验中也得到证实,提示 AHZ 可以有效防治骨质疏松症。CIZ(Cas-interacting zinc finger protein)缺乏时可通过抑制骨形态蛋白介导的造骨细胞活化而降低成年大鼠的骨量^[14]。

2 非必需微量元素

2.1 镉(Cadmium Cd)

镉对于骨的作用主要体现在骨量积累过程中导致成年雌性动物骨峰值降低,出现骨质疏松症^[15]。镉染毒大鼠的成骨细胞功能受到抑制,骨钙化程度下降。在世界二战后 Hagino 等^[16]发现高镉污染区妇女骨质疏松的患者增多。在中国也有同样的报道, Jin 等^[17]通过对中国南方重金属污染的地方随机抽组研究发现在镉暴露的地方骨质疏松发病率显著提高,且两者之间存在剂量依赖关系。镉损伤人体中肾小管的重吸收功能,在 Wister 大鼠研究中发现低剂量的镉(1mg/d)即影响骨代谢,降低肾小管对于常量元素的重吸收及减少胃肠对于钙的重吸收。肾脏对钙磷的重吸收率下降使维生素 D 代谢异常。

2.2 铅(Lead Pb)

骨是铅元素的主要蓄积部位,铅导致骨质疏松的可能机理是改变老年人的骨吸收率,从而改变骨结构的完整性。激素替代治疗(HRT)对骨铅和血铅浓度的稳定起着重要的保证作用。流行病学调查发现,在使用 HRT 治疗的绝经期妇女血铅和骨铅浓度均低于未使用 HRT 治疗的绝经期妇女。绝经期妇女铅暴露是绝经后发生高血铅的原因,即妇女接触过铅是 PMOP 的高危人群^[18]。Zuscik 等^[19]通过细胞培养技术的研究发现铅对骨生长的作用是在软骨细胞增殖过程中调整转化生长因子 β 和 PTHrP 的作用来完成的。

2.3 镓(Gallium Ga)

镓具有亲骨性,骨骼是镓蓄积的器官,骨能聚集大量的镓且不易被新摄入的镓所置换。体外研究发现镓显著吸附在羟基磷灰石表面,降低骨的溶解性。体内试验也证实镓可以直接抑制骨溶解,抑制破骨细胞活性阻止骨钙的释放,增加骨中钙的含量。镓盐可降低骨转化率及抑制破骨细胞活性^[20]。研究证明硝酸镓是抑制破骨细胞膜上依赖三磷酸腺苷酶

质子泵来降低其酸分泌,减少骨吸收^[21]。而因此镓能增加骨钙含量,增加骨密度,预防骨质疏松。

2.4 锗(Germanium Ge)

锗在低剂量时即可影响骨的形成。锗在饮食低硅时能代替硅在骨形成中发挥作用,硅缺乏时股骨中钙、磷含量降低可通过补充锗得到纠正。锗也能影响骨中 DNA 含量,有研究表明生理量的锗对骨细胞分化和骨骼成熟有重要作用。在给予有机锗化合物 Ge-132 可预防减少的骨强度,影响由于骨质疏松症而导致的骨密度的下降。Jiang 等^[22]给予 Ge-132 可增加 OVX 大鼠的骨密度和骨矿含量,锗对骨作用的机制不清。

2.5 锶(Strontium Sr)

锶是骨骼的重要组成成分,它能促进骨骼的发育和类骨质的形成,并有调节钙代谢的作用。锶对骨的作用有双重性,低剂量的锶能刺激新骨形成,高剂量的锶能引起骨矿化低下。Meunier 等^[23]在对 1649 名患绝经后骨质疏松的妇女进行随机双盲安慰剂对照药物试验,随访 3 年接受锶化合物治疗的患者椎骨骨折的发生率较安慰剂组明显下降。此外,Seeman 等^[24]发现锶化合物可以降低年轻妇女和老年妇女椎骨和非椎骨骨折发生率。

3 展望

虽然目前研究对于微量元素与骨质疏松症的关系有了很大的进展,但仍然存在一些未知的因素。微量元素的具体作用机制不清,如有时一种元素在血液中含有量低并不是体内缺少这种元素,而是因为另一种元素缺乏或过多造成的。在 OVX 大鼠中可以观察到高镉和低铁对于骨质疏松症的发生有协同作用,但是铁代谢和镉暴露关系在人体中不清^[17]。对镉的研究重点在于揭示其毒性机制以及对环境中职业暴露极限^[25]。硒对于骨质的影响是直接作用还是通过硒相关的酶来起作用仍然不清。另外在治疗方面,如用微量元素治疗骨质疏松,药物剂量没有明确的指标,近期疗效和远期疗效均没有明确的保证,给药方式,以及药物的毒副作用没有相关的报道。现在国内研究学者认为传统中药如龟丝补骨片等^[26]在治疗骨质疏松中有其独特的作用,经研究发现其含有丰富的微量元素,中药壮骨肾宝加低剂量雌激素有效预防去卵巢大鼠发生的骨质疏松^[27]。另一方面运动对与去卵巢大鼠的骨质疏松亦有疗效^[28]。

【参考文献】

- [1] Szponar L, Rychlik E. Dietary intake elderly subjects in rural and urban area in Poland. *Pol Merkuriusz Lek*, 2002, 13: 490-496.
- [2] Gur A, Colpan L, Nas K, et al. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin. *J Bone Miner Metab*, 2002, 20: 39-43.
- [3] Rahnama M. Influence of estrogen deficiency on the copper level in rat teeth and mandible. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska*, 2002, 57: 352-356.
- [4] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Age-associated iron accumulation in bone: implications for postmenopausal osteoporosis and a new target for prevention and treatment by Chelation. *Biomaterials*, 2006, 19: 245-251.
- [5] Cornish J, Callon KE, Naot D, et al. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation *in vivo*. *Endocrinology*, 2004, 145: 4366-4374.
- [6] Nielsen FH, Rhonda P. Dietary silicon affects bone turnover differently in ovariectomized and sham-operated growing rats. *J Trace Elem Exp Med*, 2004, 17: 137-149.
- [7] Turan B, Can B, Delilbasi E. Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations of bones in heparin-induced osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 2003, 22: 432-436.
- [8] Aaseth J, Shimshi M, Gabriove JL, et al. Fluoride: a toxic or therapeutic agent in the treatment of osteoporosis? *J Trace Elem Exp Med*, 2004, 17: 83-92.
- [9] Reginster JY, Felsenberg D, Pavo I, et al. Effect of raloxifene combined with monofluorophosphate as compared with monofluorophosphate alone in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int*, 2003, 14: 741-749.
- [10] Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59 (Suppl 2): S73-S78.
- [11] Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 715-721.
- [12] Colpan L, Gur A, Cevik R, et al. The effect of calcitonin on biochemical markers and zinc excretion in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*, 2005, 51: 246-253.
- [13] Gur A, Colpan L, Cevik R, et al. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*, 2005, 38: 66-72.
- [14] Morinobu M, Nakamoto T, Hino K, et al. The nucleocytoplasmic shuttling protein CIZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein-induced bone formation. *J Exp Med*, 2005, 201: 961-970.
- [15] Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Low-level exposure to cadmium during the lifetime increases the risk of osteoporosis and fractures of the lumbar spine in the elderly: studies on a rat model of human

- environmental exposure. *Toxicol Sci* , 2004 ,82 :468-477.
- [16] Nordberg G , the ChinaCad Group. Cadmium and Human Health : A Perspective Based on Recent Studies in China. *J Trace Elem Exp Med* , 2003 ,16 :307-319.
- [17] Jin T , Nordberg G , Ye T , et al. Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res* , 2004 ,96 :353-359.
- [18] Potula V , Kaye W. The impact of menopause and lifestyle factors on blood and bone lead levels among female former smelter workers : the Bunker Hill Study. *Am J Int Med* , 2005 ,49 :143-152.
- [19] Zuscik MJ , Pateder DB , Puzas JE , et al. Lead alters parathyroid hormone-related peptide and transforming growth factor-beta1 effects and AP-1 and NF-kappaB signaling in chondrocytes. *J Orthop Res* , 2002 ,20 :811-818.
- [20] Warrell RP , Bosco B , Weinerman S , et al. Gallium nitrate for advanced Paget disease of bone : effectiveness and dose-response analysis. *Ann Intern Med* , 1990 ,113 :847-851.
- [21] Bockman R. The effect of gallium nitrate on bone resorption. *Semin Oncol* , 2003 ,30 :5-12.
- [22] Jiang G , Matsumoto H , Yamane J , et al. Prevention of trabecular bone loss in the mandible of ovariectomized rats. *J Oral Sci* , 2004 ,46 :75-85.
- [23] Meunier PJ , Roux C , Seeman E , et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* , 2004 ,350 :459-468.
- [24] Seeman E , Vellas B , Benhamou C , et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* , 2006 ,21 :1113-1120.
- [25] Jarup L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* , 2002 ,17 (Suppl 2) :35-39.
- [26] Yan DW , Xiao JD , Sun YL , et al. Changes in biochemical markers of bone turnover and bone mass density in early postmenopausal women before and after with GuiSiBu Tablet. *Chin J Osteoporos* , 2004 ,10 :363-369 (in Chinese).
- [27] Cui L , Wu T , Liu XQ , et al. Low dose estrogen combined with traditional Chinese medicine prevents osteoporosis in ovariectomized rats. *Chin J Osteoporos* , 2003 ,9 :200-204 (in Chinese).
- [28] Nuti R , Martini G , Merlotti D , et al. Professional sport activity and micronutrients : effects on bone mass. *J Endocrinol Invest* , 2005 ,28 :52-60.

(收稿日期 2006-05-29)