

酒精性骨质疏松症发病机制的研究进展

任树军 于雪峰 孙贵才 李洪涛

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)08-0601-04

摘要: 酒精性骨质疏松症(AOP)是临床常见的酒精性骨病之一,且一直未得到人们的足够重视。本文主要总结 AOP 发病机制的研究进展,包括饮酒量与骨质疏松的关系, AOP 的定义,中医学的主要病因病机和主要病理变化,说明了酒精对骨细胞、钙调节激素[包括 1,25-二羟维生素 D₃(1,25-(OH)₂-D₃)、甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(CT)]、肾上腺皮质类固醇激素、肝脏功能和营养的影响,并指出该病研究现状和存在问题,提示 AOP 需要进一步深入研究,而从中西医结合的角度研究将是一个新的研究方向和发展趋势。

关键词: 酒精性骨质疏松症;发病机制

Research progress on pathogenesis of alcohol-induced osteoporosis REN Shujun, YU Xuefeng, SUN Guicai, et al. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Alcohol-Induced Osteoporosis (AOP) is one of common alcohol osteodystrophies in clinic, but has not yet received adequate attention of the people. This paper concluded AOP on the pathogenesis of progress, including the relationship between the drinking of alcohol and osteoporosis, AOP of the definition, The main cause of its disease and major pathological changes in TCM, Description of the alcohol on bone cells, calcium regulating hormones [including 1,25-dihydroxy Vitamin D₃(1,25-(OH)₂-D₃), parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT)], adrenal Corticosteroid, liver function and the impact of nutrition, this paper also pointed out that the disease on the research status and problems, prompted AOP required further study, and forecasted research in the perspective of combination of TCM and Western Medicine was a new research direction and development trend.

Key words: Alcohol-induced osteoporosis (AOP); Pathogenesis

目前研究表明,长期过度饮酒将影响骨代谢,导致骨骼病理改变:①骨生长抑制^[1]、骨发育迟缓^[2];②骨密度降低^[3];③骨质疏松^[4,6];④骨坏死^[4,7];⑤易骨折^[8];⑥骨折修复抑制^[9]等。其中,临床上以酒精性骨质疏松症和酒精性股骨头坏死较多见。但酒精性骨质疏松症一直未得到足够重视^[10],因此对于酒精性骨质疏松症的研究就显得极为必要,本文主要综述酒精性骨质疏松症发病机制的研究进展。

1 饮酒量与骨质疏松

饮酒已成为现代人的一种生活习惯,多数研究表明,适量饮酒能增加骨密度(BMD)^[8],过量饮酒能增加骨量丢失,引起骨质疏松^[6]。然而对于适量和过量的剂量界定,目前却没有统一的标准,其原因是

酒精饮料品种的多样性和各地区饮酒水平的差异;个体、年龄、性别、遗传等因素的影响;酒精对不同组织的损害有不同的敏感剂量范围等。目前多数学者认为,男性饮酒 10~40 g·d⁻¹,女性饮酒 10~30 g·d⁻¹,每周 5~6 d 为适量,每日饮酒 > 40 g 为过量^[11]。酒精的换算方法可根据公式:酒精(g)=含酒精饮料量(mL)×0.8(酒精比重)×酒精含量(%)换算而得^[11]。

酗酒与骨质疏松之间的关系,早在 1965 年时 Saville^[12]首先发现过度饮酒者的尸体标本的非脂肪骨量显著降低,之后许多学者报道酗酒的年轻人的骨密度只相当于绝经后妇女,并证明了酗酒者骨量的减少,确认摄入酒精与骨质疏松和高骨折风险之间的关联。

2 酒精性骨质疏松症的定义

酒精性骨质疏松症 (Alcohol-Induced

作者单位: 150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(任树军、李洪涛)、南昌大学第四附属医院(于雪峰、孙贵才)

通讯作者: 于雪峰, Email: sgc700912@yahoo.com

Osteoporosis, AOP)是指因长期、大量的酒精摄入导致骨量减少,骨的微观结构破坏,骨脆性增加,骨折风险性增加的一种全身骨代谢紊乱性疾病,属于继发性骨质疏松症,亦为低转换型骨质疏松^[13]。

3 酒精性骨质疏松症的中医学病因病机

中医学中无“酒精性骨质疏松症”病名,本病属于祖国医学中“骨痿”“骨痹”“酒病”等病症的范畴,多因患者素体肾气亏虚,复由偏嗜饮酒而发病。酒为熟谷之液,水谷之精气,性辛热、有毒、善走窜,归心、肝、肺、胃经。过度饮酒则伤及脾胃,痰湿内生,气机不利,助湿化热,肝阳炽盛,日久及肾,耗气伤阴,气不行血,复血受热煎熬而致血瘀。血瘀则脉不畅、血不通,气血不能濡养四肢、百骸,致骨髓失养。若瘀久化热,则熏灼骨髓,而致骨枯髓减,发为“骨痿”。酒精进入人体后影响气血、经络、脏腑的功能,长期饮酒会使筋骨、肌肉受损,脾、肝、肾机能失调,故认为酒精性骨质疏松症病位在骨,与肾、脾、肝等密切相关。偏嗜饮酒是发病的直接原因,而素体肾气亏虚是发病的内在原因。肾虚血瘀、气阴两亏为其主要病机,最终导致酒精性骨质疏松症的发生。

4 酒精性骨质疏松症的病理变化

酒精性骨质疏松症主要病理变化是骨量减少,包括骨基质、骨矿物质、功能正常的骨组织细胞成分等的减少,骨皮质变薄,骨小梁稀疏,髓内及骨组织中脂肪成分相对增加,骨脆性增加,生物力学性能降低等^[13]。酒精能够改变成骨细胞膜的流动性,长期酗酒者的成骨细胞的作用明显缺失,类骨质形成参数降低并同时伴随着矿化率的降低和矿化面积的减少,结果导致骨形成率降低和骨小梁厚度下降。而破骨细胞的数目与正常情况下的数目相比并没有明显的变化,其功能参数也没有明显下降,说明酒精性骨质疏松为低转换型骨质疏松^[13]。

5 酒精性骨质疏松症的发病机制

其确切的发病机制目前仍未完全清楚,主要认为长期过量的酒精摄入通过各种途径影响成骨与破骨的平衡,使成骨减少、破骨增加,导致骨量减少。如长期大量饮酒^[8] ①可通过毒害骨细胞,改变骨重建;②可导致多种内分泌激素如 VitD、睾酮、皮质醇及甲状旁腺素(PTH)等分泌紊乱;③亦可引起钙、镁、锌、蛋白质等营养失调而加重骨量丢失。多数学者认为,酒精以抑制成骨活动为主,促进破骨活动为

次^[14]。另外,流行病学研究发现,长期大量摄入酒精者多伴有体重下降,动物实验也证实了这一现象。

5.1 酒精对骨细胞的影响

酒精的主要成分是乙醇,乙醇对骨细胞的毒性作用可以是直接的,也可间接通过前列素 PGE₂,尤其是乙醛(酒精的代谢产物,其对骨细胞有更明显的毒害作用)作用于骨细胞,乙醛与蛋白质结合成稳固的毒性复合物,大量地存在于组织中,而对骨细胞的功能有损害作用^[4]。过度饮酒可改变骨形成相关基因过氧化酶增殖子活化受体- γ (PPAR- γ)碱性磷酸酶(ALP)等的表达,改变骨髓基质干细胞、成骨细胞、破骨细胞等的增殖、分化和功能,抑制成骨活动,促进破骨活动,引起骨组织形成减少,同时脂肪组织增多等一系列病理生理变化^[15],导致骨质疏松的形成。

5.1.1 酒精抑制成骨活动 酒精的主要成分乙醇对成骨细胞有直接毒性作用,实验表明,酒精可抑制成骨细胞的活性和增殖,并且呈剂量依赖性^[16]。乙醇不但抑制成骨细胞,还抑制其前体细胞的形成^[17]。骨髓基质细胞在不同的培养条件下,其终末分化途径不同,骨髓基质细胞在成骨细胞与脂肪细胞分化之间呈反向变化^[18]。近年来更深入的研究发现,乙醇还诱导骨髓基质细胞向脂肪细胞分化,减少向成骨细胞分化^[19,20],最终导致骨形成率降低,包括类骨质生成下降和骨矿化障碍。Wang等^[21]发现酒精可促进骨髓基质干细胞(MSC)成脂分化增加,成骨分化减少,这可能是酒精性骨病包括酒精性骨质疏松和酒精性骨坏死的发病机制。目前已证实,酒精促进骨髓基质干细胞(MSC)成脂分化是通过上调氧化物酶体增殖子活化受体- γ (PPAR γ)的基因表达实现的^[22,23]。PPAR γ 基因是一种成脂转录因子,是骨髓基质干细胞(MSC)向脂肪细胞分化的早期关键性基因,PPAR γ 基因起着关键性调节作用,是发生酒精性骨病的一个重要靶基因。

5.1.2 酒精促进破骨活动 关于酒精对破骨细胞的作用,Cheung等^[24]报道0.001%~0.1%乙醇能呈剂量依赖性增加体外培养的鸡破骨细胞在牙磨片上形成的骨吸收陷窝数量和直径。提示酒精在体外可通过作用于骨组织细胞,增强破骨细胞功能,从而促进骨吸收。但当酒精浓度超出0.1%时则对破骨细胞的作用产生抑制。酒精对骨吸收也有影响,酒精可能是通过IL-6介导增加核因子 κ B受体活化因子配体(RNAKL)mRNA的表达,促进骨吸收,加速骨量丢失^[25]。Perrine等^[26]于2003年报道给SD大鼠流

质饮食中添加 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的乙醇, 4 周后取股骨骨髓标本经免疫组化染色发现 TNF- α , IL-1 β 表达明显增强, RT-PCR 提示 TNF- α , IL-1 β 基因表达也明显增强。细胞学实验亦发现乙醇能增加 TNF- α , IL-1 β 在 MC3T3-E1 细胞中的表达。而这两种因子被认为在骨质疏松形成中起促进作用^[27]。

因破骨细胞不易获得和培养, 故酒精对破骨细胞的作用研究也相对较少。

5.2 酒精对钙调节激素的影响

5.2.1 酒精对 1,25-二羟维生素 D₃ (1,25-(OH)₂-D₃) 的影响^[8] 酗酒者体内 VitD 和 1,25-(OH)₂-D₃ 常常降低, 是因酒精对肾脏的 1 α 羟化酶有抑制作用, 血中甲状旁腺素(PTH)分泌减少, 饮食中 VitD 摄入不足, 肠道 VitD 吸收不良以及酒精诱导细胞色素 P₄₅₀ 系统活性, VitD 结合蛋白降低等引起。VitD 缺乏加重骨量丢失, 易引起骨质疏松。

5.2.2 酒精对甲状旁腺激素(PTH)的影响 酒精具有抑制甲状旁腺的功能, 饮酒过量者甲状旁腺功能低下^[28], 血中甲状旁腺素(PTH)水平降低, 系因镁缺乏及乙醇的直接抑制作用所致。急、慢性酒精中毒均易引起低镁血症和高镁尿症。轻度的镁缺乏可刺激 PTH 分泌, 而长期明显的镁缺乏则抑制 PTH 分泌。PTH 降低可引起或加重维生素 D 及钙代谢障碍, 最终加速骨量丢失。

5.2.3 酒精对降钙素(CT)的影响^[29] 酒精的慢性刺激可使血中降钙素(CT)升高, 这与钙的摄取不足和吸收障碍等有关。

5.3 酒精对性腺功能的影响

酒精具有抑制性腺的功能^[8], 酒精可直接或间接作用于睾丸, 减少睾酮合成, 雄激素下降会对骨的生长和代谢会产生影响; 另外, 长期酗酒常伴有锌缺乏, 后者也易诱发性腺功能减退。性功能低下促发骨质疏松已被许多研究所证实。

5.4 酒精对肾上腺皮质类固醇激素的影响^[8]

酒精具有促进肾上腺皮质分泌皮质类固醇激素, 故严重酗酒可使循环中皮质醇水平升高, 急性戒断时升高更明显。慢性酒精中毒患者可呈现“假性柯兴氏病”, 表现有柯兴氏综合征的临床特征。已知皮质类固醇可通过直接抑制骨形成和间接刺激骨吸收而引起骨质疏松。

5.5 酒精对肝脏功能的影响

在过量饮酒所引起的各种疾病中, 酒精性肝病(ALD)最普遍。ALD 是指长期饮酒引起的酒精性肝脏损伤, 包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝

纤维化及酒精性肝硬变, 这几种改变可以单独或同时存在。近年来认为乙醇及其代谢产物乙醛对肝细胞的直接毒性是主要致病因素, 也就是说乙醇和乙醛对骨细胞和肝脏细胞都有直接的毒性作用^[4, 30], 可导致①肝脏合成蛋白能力下降, 进而影响骨代谢过程中骨基质胶原蛋白的合成^[31]; ②肝脏合成的一些细胞因子如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等不足影响骨形成^[31]; ③增加肝脏多种激素代谢酶的活性, 促进睾酮降解和转化为雌激素, 使血中游离睾酮水平降低^[8]。Kin 等^[32]认为, 长期酒精摄入者在没有肝硬变之前, 就已经发生骨质疏松, 这也间接说明乙醇造成骨质疏松是直接作用的结果。如果患者合并有肝硬变, 则会加重骨量的丢失。

5.6 酒精对营养的影响

过度饮酒者长期饮食减少, 甚至以酒代饭, 可引起营养不良, 即因钙、磷、维生素 D、蛋白质、维生素 C、镁、锌等营养物质摄入不足和吸收不良而加重骨丢失。但一般认为, 只有饮酒量大于 $100 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 才可能有营养不良的因素参与骨代谢异常^[33]。

总之, 酒精造成的骨质疏松是通过多种途径影响成骨与破骨的平衡, 使成骨减少、破骨增加, 导致骨量丢失, 发生骨质疏松。

6 问题与展望

酒精性骨质疏松症(AOP)的确切发病机制目前仍未完全清楚, 有许多问题有待深入研究和探讨: ①酒精直接作用于骨骼系统, 还是与其活体内特定的代谢产物如: 乙醛、硫酸乙酯等共同作用以及具体分子生物学途径有待进一步研究^[34]。②目前细胞学实验研究主要集中在酒精对骨髓间充质干细胞诱导分化, 干扰成骨细胞、破骨细胞增殖、活性等方面, 其具体分子生物学作用途径还不清楚, 还需深入研究探讨。③人类基因多态性与酒精性骨质疏松的发病有着密切的关系, 也是非常值得研究的重要课题之一。④理想的动物模型建立, 适量饮酒与骨骼的关系将是值得我们深入探讨的课题。⑤酒精对细胞因子及生长因子的影响与酒精性骨质疏松的发病亦有密切关系, 也有待进一步深入研究。总之, 酒精性骨质疏松症(AOP)需要进一步深入研究, 而从中西医结合的角度研究将是一个新的研究方向和发展趋势。

【参 考 文 献】

[1] Wezeman FH, Gong ZD. Bone marrow triglyceride accumulation and

- hormonal changes during long-term alcohol intake in male and female rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(10):1515-1522.
- [2] 陈艳, 吴铁, 李义凯. 乙醇对生长期小鼠股骨代谢及生物力学的影响. *广东医学院学报*, 2006, 24(6):570-591.
- [3] Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, et al. Bone mineral density and abstinence-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med*, 1992, 93(6):642-650.
- [4] 李明, 刘森. 饮酒与骨骼. *国外医学·医学地理分册*, 1995, 16(4):170-172.
- [5] 王义生, 毛克亚, 李月白. 酒精性骨质疏松的实验研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(2):31-34.
- [6] 今井常彦, 罗海萍, 耿排力. 长期饮用乙醇对骨骼的影响. *国外医学·医学地理分册*, 2001, 22(1):38-39.
- [7] 王义生, 毛克亚, 李月白, 等. 酒精性股骨头缺血性坏死发病机理的实验研究. *中华骨科杂志*, 1998, 18(4):231-233.
- [8] 徐春生, 张桦, 蔡德鸿. 饮酒与骨质疏松. *中国行为医学科学*, 2001, 10(4):386-387.
- [9] Perrien DS, Brown EC, Fletcher TW, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists attenuate ethanol-induced inhibition of bone formation in a rat model of distraction osteogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(3):904-908.
- [10] Tumer RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24(11):1693-1701.
- [11] 江正辉, 王泰龄. 酒精性肝病. 北京:中国医药科技出版社, 2001:1-5.
- [12] Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. *J Bone Joint Surg Am*, 1965, 47(3):492-499.
- [13] 刘忠厚. 骨矿与临床. 北京:中国科技出版社, 2006:793-796.
- [14] Chakkalakal DA. Alcohol-Induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, 29(12):2077-2090.
- [15] 杨春喜. 葛根素抑制酒精诱导的人骨髓间充质干细胞成脂分化. 郑州:郑州大学, 2007:23-36.
- [16] Maran A, Zhang M, Spelsberg TC, et al. The dose-response effects of ethanol on the human fetal osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(2):270-276.
- [17] Giuliani N, Girasole G, Vescovi PP, et al. Ethanol and acetaldehyde inhibit the formation of early osteoblast progenitors in murine and human bonemarrow cultures. *Alcohol Clin Exp Res*, 1999, 23(2):381-385.
- [18] Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci*, 1992, 102(3):341-351.
- [19] 李杰, 李月白, 王义生, 等. 酒精对骨髓基质细胞成脂与成骨分化的影响. *中华骨科杂志*, 2003, 23(8):493-495.
- [20] Gong Z, Wezeman FH. Inhibitory effect of alcohol on osteogenic differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28(7):1091-1101.
- [21] Wang Y, Li Y, Mao K, et al. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: A possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop*, 2003, (410):213-224.
- [22] 王义生, 李月白, 殷力, 等. 酒精性骨坏死发病机理和葛根素预防实验研究. *中华显微外科杂志*, 2006, 29(3):209-212.
- [23] 吴学建, 尹万乐, 李月白, 等. 酒精对骨髓间充质干细胞成脂与成骨分化的基因调控. *郑州大学学报*, 2006, 41(6):1098-1100.
- [24] Cheung RC, Gray C, Boyde A, et al. Effects of ethanol on bone cells *in vitro* resulting in increased resorption. *Bone*, 1995, 16(1):143-147.
- [25] Dai JL, Lin DL, Zhang J. Chronic alcohol in injection induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest*, 2000, 106(7):887-895.
- [26] Perrine DS, Liu Z, Wahl EC, et al. Chronic ethanol exposure is associated with a local increase in TNF- α and decreased proliferation in the rat distraction gap. *Cytokine*, 2003, 23(6):179-189.
- [27] Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2/Cbfa1/AML3/PeBP2alphaA is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *Biol Chem*, 2002, 277(4):2695-2701.
- [28] 陈艳, 吴铁, 崔燎. 酒精性骨质疏松症的研究现状. *中国临床营养杂志*, 2006, 14(2):131-133.
- [29] 戴居云. 骨质疏松症的中西医治疗. 上海:上海中医药大学出版社, 2002:26-28.
- [30] 陈艳, 崔燎, 廖进民, 等. 不同剂量乙醇对小鼠骨代谢的影响及与肝损害的关系. *广东医学*, 2007, 28(4):539-541.
- [31] 刘翠平, 白岚. 肝性骨病与胃钙素的研究进展. *现代消化及介入诊疗*, 2007, 12(增刊):273-276.
- [32] Kin MJ, Shin MS, Kin MK, et al. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in male without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*, 2003, 18(3):174-180.
- [33] 江红接, 李健, 邱中民, 等. 饮酒对血脂、血糖、血清白蛋白的影响及其与脂肪肝发病联系的初步研究. *中国慢性病预防与控制*, 2003, 11(6):243-245.
- [34] Dresen S, Weinmann W. Forensic confirmatory analysis of ethyl sulfate-a new marker for alcohol consumption-by liquid-chromatography/electrospray ionization/tandem mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2004, 15(11):1644-1648.

(收稿日期:2008-05-21)