

# 糖皮质激素性骨质疏松症发病机理研究进展

李洪涛 于雪峰 李登宇 任树军

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)02-0150-03

**摘要:** 自从糖皮质激素发明以来,由于其复杂多样的药理作用决定了其应用的广泛性,但糖皮质激素所致骨质疏松症(GIO)是糖皮质激素(GCs)治疗的严重并发症之一。糖皮质激素通过多种机制干扰骨质的形成和吸收,从而引起骨质疏松和骨折的发病率升高,增加了患者的痛苦,降低了生命质量。笔者从多方面对糖皮质激素导致骨质疏松的病理机制进行综述,进一步探讨其发病机理。

**关键词:** 糖皮质激素; 骨质疏松症

**Research progress on pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis** LI Hongtao, YU Xuefeng, LI Dengyu, et al. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Since the discovery of glucocorticoids, it has been widely used because of its complicated and multiple pharmacologic actions. Glucocorticoid-induced osteoporosis(GIO) is one of the most severe complications of glucocorticoid(GCs) treatment. Glucocorticoids interfere with bone resorption and bone formation through multiple mechanisms, which cause osteoporosis and the increasing incidents of bone fracture. It increases the suffering of the patients and cuts down the quality of life. This article reviews the mechanisms of GIO in many ways, and approaches the etiopathogenesis of GIO.

**Key words:** Glucocorticoids; Osteoporosis

骨质疏松是一种骨应力受损的骨疾病,其特点是破骨细胞形成增加或骨吸收增强,导致脆性骨折危险性增高。糖皮质激素(Glucocorticoids, GCs)在肾脏疾病、器官移植、哮喘、类风湿性关节炎、结缔组织病及炎症性肠病等领域被广泛应用,但其长期治疗相关的骨质疏松也逐渐成为当今医学关注的一重要问题。1932年,Cushing首次描述库欣病患者存在骨骼脱钙现象,而后的一系列临床研究也表明糖皮质激素可引起骨质疏松症,导致患者椎体、肋骨、腕部等多部位骨折,严重影响患者生活质量并增加社会负担,是GCs治疗的严重并发症之一。目前,糖皮质激素性骨质疏松症(Glucocorticoid-induced osteoporosis, GIO)的患病率仅次于绝经后骨质疏松症,为20~45岁人群骨质疏松症最常见原因之一,其中美国有0.2%~0.5%的人使用GCs,而超过50%的GCs使用者可合并骨量丢失及骨折<sup>[1]</sup>。

GIO发病机制十分复杂,既有对参与骨重建基本细胞单位的直接作用,也有对骨矿代谢、内分泌的

间接作用,还与患者的原发性疾病等密切相关<sup>[2]</sup>。

## 1 GCs对骨组织及其相关细胞因子的影响

GCs通过多种途径作用于骨骼系统,尽管早期骨吸收增高比较明显,但是GIO的主要发病机制还是GCs抑制骨形成的作用。骨骼基本多细胞单位是骨组织新陈代谢的基本单位,主要包含破骨细胞和成骨细胞。GCs可直接损害成骨细胞、骨细胞和破骨细胞的功能、影响其相关细胞因子的调控,使骨形成减少,骨吸收增多。GIO与一般骨质疏松不同,它主要以骨形成缺陷为主,由于骨重建功能减退,机体对骨微损伤的修复能力下降,使骨的脆性增加,易发生骨折,尤其易发生骨坏死。

GCs通过对成骨细胞表面的GC受体产生直接抑制作用,从而抑制成骨细胞分裂和增殖,减少成骨前体细胞的产生、诱导成骨细胞凋亡<sup>[3]</sup>,表现为减少I型胶原的合成、下调骨钙素mRNA的表达及通过调控编码骨桥蛋白、纤维连接蛋白、 $\beta$ 整合素、骨涎蛋白的表达来抑制骨基质成分的合成。目前研究表明成骨细胞增殖的减少与依赖周期蛋白的激酶(CDK4, CDK5)及周期蛋白D3的表达降低有关;另

外,还伴有周期蛋白激酶抑制剂转录水平的升高,同时细胞从G1期向S期转移有关的转录因子c-Myc的表达也减少,这是GC受体介导的细胞周期停止的调节机制,通过这一机制抑制成骨细胞的增殖<sup>[4]</sup>。GCs还可通过间接作用来影响破骨细胞的活性和功能,主要通过诱导核因子 $\kappa$ B的受体激活剂(RANKL)、成骨细胞集落刺激因子(CSF-1)的产生,减少骨保护蛋白的表达,从而阻止成熟破骨细胞的凋亡、促进骨的吸收<sup>[5]</sup>。GCs还可抑制骨保护素(osteoprotegerin,OPG)及其配体(OPGL)在成骨细胞的表达,从而调控破骨细胞功能和骨基质矿化<sup>[6]</sup>。同时,GCs削弱胰岛素样生长因子(IGFs)的骨形成作用,降低IGFs的合成,减少I型胶原和骨钙蛋白的合成,拮抗转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的效用。TGF- $\beta$ 是骨吸收的抑制剂,能抑制新破骨细胞的形成,增加成骨细胞纤维结合蛋白和骨基质蛋白的合成,从而间接影响成骨细胞的效能。

## 2 GCs对骨髓基质细胞的影响

GCs亦具有促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化的作用,但GCs的持续应用又可导致骨胶原合成减少,并诱导其向脂肪细胞分化和成熟。骨髓基质细胞还可表达碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原、骨桥蛋白、骨涎蛋白等<sup>[7]</sup>。GCs对骨髓基质细胞上述作用的机制与骨形态发生蛋白(BMP)的表达密切相关,其中BMP-2、BMP-4与GCs有协同作用,可促进BMP的骨生成作用发生<sup>[8]</sup>。当骨髓基质细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )活化时,基因的启动子被激活,启动转录,从而促进脂肪形成与分化。有研究表明,GCs激活了一种促脂肪转录因子——增强子结合蛋白,其能特异性连接在PPAR $\gamma$ 启动子区的位点上激活PPAR $\gamma$ 基因表达,从而诱导骨髓基质细胞分化为脂肪细胞,使骨髓中脂肪堆积<sup>[9]</sup>。最近的研究还发现含地塞米松的骨源性细胞可作为基因的转导和蛋白质转导的工具细胞,可把腺病毒基因转导到骨髓基质细胞上,也可把骨源性蛋白如人类骨形态蛋白转导到骨髓基质细胞上,而GCs被证明在这种基因的转导方面发挥着重要的调节作用<sup>[10,11]</sup>。

## 3 GCs对钙磷代谢和内分泌代谢的影响

GCs对钙代谢的影响主要表现在钙吸收的减少和排出的增加,钙的平衡失调。GCs可直接抑制十二指肠肠黏膜钙离子的跨细胞转运,减少肠上皮刷

状缘中钙结合蛋白,从而减少肠道对钙的吸收合成,加速肠黏膜表面 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的降解。短期大剂量的GCs还可直接抑制肾小管对钙的重吸收,增加钙的排出,使钙平衡失调。长期应用糖皮质激素治疗的患者肠道钙的吸收障碍,同时由于GCs对肾小管上皮细胞的抑制作用,导致肾小管对钙的重吸收减少而使尿钙排出增加,可出现低钙血症和高尿钙,从而继发甲旁亢症和骨质疏松<sup>[12]</sup>。Cosman等<sup>[13]</sup>研究还证实,大剂量甲基强的松龙治疗明显抑制肾小管对磷的重吸收,且这一过程发生在甲状旁腺激素(PTH)水平升高之前。

GCs的应用除了对钙磷代谢产生影响,同时对内分泌系统也产生了较大的影响。接受大剂量的GCs治疗时,女性患者可以出现月经紊乱,男性患者和正常者相比睾酮浓度下降,且下降的程度与剂量呈相关性。过量的GCs可抑制下丘脑-垂体-性腺轴,表现为减少促性腺激素释放激素的分泌,降低促黄体激素对促黄体激素释放激素的反应,减少卵巢和睾丸上促性腺激素结合位点的数目及抑制雌激素和睾酮的产生,性腺激素分泌减少等<sup>[14]</sup>。GCs还能减弱垂体促性腺激素(LH、FSH)的分泌,引起血中雌二醇、雌酮、脱氢雄甾酮和黄体酮的浓度降低。肾上腺所分泌的脱氢雄甾酮、雄烷二酮和雌激素由于肾上腺皮质激素(ACTH)过度抑制和肾上腺萎缩而被抑制,雄烷二酮分泌减少,致使外周组织芳香化为雌酮减少。

## 4 GCs对肌肉的影响

在长期的临床观察中发现,应用GCs的患者可出现肌萎缩和肌无力症状,且此变化常始于近端肌肉而后延伸至远端肌。肌肉活检表明GCs可使IIa型肌纤维数目选择性减少、IIb型肌纤维相对增加,同时I型肌纤维的数目减少,长时间应用糖皮质激素可引起肌肉的萎缩和进行性肌力下降。同时肌无力使患者不能保持正常的负重锻炼,骨外压力的减少,从而导致骨质疏松的发生。

## 5 患者原有疾病对GIO的影响

许多患者由于某种疾病需要长期小剂量或短时大剂量的应用糖皮质激素如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等病,而这些病本身就属一种免疫异常的炎症疾病,其产生的炎症介质如前列腺素和细胞因子等都会促进骨质吸收和骨细胞减少。另外,这些慢性疾病往往病程较长,患者长期卧床、关节肢体

活动减少、绝经、停经、不宜日晒等因素的存在又可进一步加重骨质的疏松<sup>[15]</sup>。所有这些改变均影响了骨的形成并引起骨折的发生率增加,给患者造成了极大的痛苦。

综上所述,糖皮质激素性骨质疏松是骨形成减少和骨吸收增多的共同作用的结果,但是糖皮质激素的具体作用机制还比较复杂,对其作用机制尚须进一步深入研究,这将使我们对糖皮质激素有更深入的了解和认识,从而能够指导临床的合理用药,避免激素的滥用。糖皮质激素因其复杂多样的药理作用决定了其应用的广泛性及不良反应的多样性和严重性,通过进一步研究其作用机制,寻求对抗其不良反应的药物将会大大减轻患者的病痛,提高患者的生命质量。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Vestergaard P, Reinmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *Intern Med*, 2005, 25( 4 ): 374-384.
- [ 2 ] Gutierrez-Polo R. Glucocorticoid induced osteoporosis. *An Sist Sanit Navar*, 2003, 26( 3 ): 63-80.
- [ 3 ] Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15( 4 ): 454-457.
- [ 4 ] Rogatsky I, Trowbridge JM, Carabedian MJ. Glucocorticoid receptor-mediated cell cycle arrest is achieved through distinct cell-specific transcriptional regulatory mechanisms. *Mol Cell Biol*, 1997, 17( 6 ): 3181-3193.
- [ 5 ] Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004, 292( 4 ): 490-495.
- [ 6 ] Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin ( OPG ): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16( 3 ): 479-482.
- [ 7 ] Aubin JE. Osteoprogenitor cell frequency in rat bone marrow stromal populations: role for heterotypic cell-cell interactions in osteoblast differentiation. *Cell Biochem*, 1999, 72( 3 ): 396-410.
- [ 8 ] Lee DH, Sub H, Han DW, et al. The effects of recombinant human BMP-7, prepared from a COS-7 expression system, on the proliferation and differentiation of rat newborn calvarial osteoblasts. *Yonsei Med J*, 2003, 44( 4 ): 593-601.
- [ 9 ] Shi XM, Blair HC, Yang X, et al. Tandem repeat of C/EBP binding sites mediates PPARgamma2 gene transcription in glucocorticoid-induced adipocyte differentiation. *Cell Biochem*, 2000, 76( 3 ): 518-527.
- [ 10 ] Blum JS, Parrott MB, Mikos AG, et al. Early osteoblastic differentiation induced by dexamethasone enhances adenoviral gene delivery to marrow stromal cells. *Orthop Res*, 2004, 22( 2 ): 411-416.
- [ 11 ] Olmsted EA, Blum JS, Rill D, et al. Adenovirus-mediated BMP2 expression in human bone marrow stromal cells. *Cell Biochem*, 2001, 82( 1 ): 11-21.
- [ 12 ] Lafage-prout MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine*, 2003, 7( 2 ): 109-118.
- [ 13 ] Cosman F, Nieves J, Herbert J, et al. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *Bone Min Res*, 1994, 9( 7 ): 1097-1105.
- [ 14 ] Ortot G, Oxlund H, Jorgensen PH, et al. Glucocorticoid treatment or food deprivation counteract the stimulating effect of growth hormone on rat cortical bone strength. *Acta Paediatr*, 1992, 81( 11 ): 912-917.
- [ 15 ] Ziegler R, Kasperk C. Glucocorticoid-induced osteoporosis, prevention and treatment. *Steroids*, 1998, 63( 5-6 ): 344-348.

( 收稿日期: 2008-10-28 )