·综述·

马凡氏综合征患者骨密度的改变及影响因素

刘文军 综述 邱勇 审校

中图分类号：R682.3；R681.5 文献标识码：A 文章编号：1006-7108(2009)06-0456-04

摘要：骨密度改变是马凡氏综合征患者骨骼系统异常的一种表现。近年来不少学者对成年男性、女性及儿童马凡氏综合征患者骨密度的改变及其原因进行了研究。研究发现，尽管存在种族、地域及生活习惯等差别，但大部分马凡氏综合征患者的骨密度降低的结论是成立的。笔者回顾了国内外相关文献，并就马凡氏综合征患者骨密度的改变及影响因素进行简要的综述。

关键词：马凡氏综合征；骨密度

doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2009.06.017

Changes in bone mineral density in patients with Marfan syndrome and its influencing factors

LIU Wenjun, QIU Yong. Spine Surgery, Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Abstract: Change of bone mineral density is one performance of skeletal abnormality of patients with Marfan syndrome. Many researchers have studied changes in bone mineral density and its reason in adult men, women and children with Marfan syndrome. The studies established that though there are differences in race, region and living habits, the bone mineral density in most of patients with Marfan syndrome is declining. In this paper, it reviewed the changes in bone mineral density in patients with Marfan syndrome which were reported in literatures, and summarized its reason.

Key words: Marfan syndrome; Bone mineral density

马凡氏综合征(Marfan syndrome, MFS)是一种常染色体显性单基因遗传性结缔组织病，临床表现多样化，主要涉及心血管、骨骼和眼等系统[14]。骨骼系统的表现主要包括细长指趾、蜘蛛脚样指趾、脊柱侧凸、胸壁畸形(漏斗胸或鸡胸)、身材瘦长、韧带松弛、异常关节运动和髋臼前突等[19]。近年来，MFS患者的肌肉骨骼系统的并发症得到重视[41]。许多学者对MFS患者临床表型中的骨密度变化进行了研究，大多数研究[2,3,6,8-11,13]显示MFS患者存在骨量减少的情况，有研究发现部分MFS患者存在骨质疏松的表现。笔者就MFS患者骨密度(bone mineral density, BMD)的改变及影响因素做一综述。

1 MFS骨密度研究现状

研究表明大部分MFS患者存在BMD值降低[16]、骨量减少[2,3,6,8-11]及骨折发生率较高的现象。

Kohlmeier等[9,11]研究发现：成年女性MFS患者的L_2-L_4、股骨颈、转子和转子间的BMD比年龄匹配的正常女性的BMD低；儿童MFS患者的BMD和年龄、身高及青春期发育相关联，在股骨颈处BMD降低，在L_2-L_4处存在不明显的骨密度降低趋势。他们认为儿童马凡氏综合征患者的骨密度降低表现揭示了MFS患者的骨骼系统缺陷可能影响骨矿物质的富集过程而导致骨量减少。Tobias等[6]单独研究成年女性MFS患者及正常成年女性的BMD后发现：成年女性MFS患者的BMD在腰椎和股骨颈处没有降低，但在股骨转子区存在降低，这同Kohlmeier等的研究结论基本一致。Tobias等[17]认为MFS患者易发髋部骨折的原因与骨密度降低之间没有显著的相关性，而与异常骨骼形态(长骨的形状和大小等)存在关联。Le等[5]研究证实成年男性和女性MFS患者在髋关节和桡骨处存在明显的骨密度降低；滑皮质处骨密度降低幅度明显较骨小梁处大；MFS的身高和体重对BMD有一定的影响，但同骨折

作者单位：210008 南京，南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科

通讯作者：邱勇，Email：scoliosis2002@sina.com

发生率无明显联系。Carter 等[4] 用双能 X 射线吸收测定术(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)研究 25 例成人 MFS 患者的骨密度,结果显示成人 MFS 患者中轴骨的骨密度低于正常人。其中,女性 MFS 患者在股骨颈和髋关节处显示 BMD 明显降低;男性 MFS 患者的股骨颈处 BMD 明显降低,在髋关节和腰椎处 BMD 只有轻度降低表现。Carter 等认为马凡氏患者的中轴骨的骨密度降低可能是导致患者高骨折发生率的原因。Molcard 等[3] 的研究也证实:成年男性和女性马凡氏综合征患者的髋关节和腕关节的骨密度存在明显降低的表现。Giampietro 等[2] 研究显示,一些成人和儿童 MFS 患者的脊柱、股骨颈和大转子粗隆处的 BMD 降低;与正常成年男性的骨密度相比,成年男性 MFS 患者的股骨颈 BMD 明显降低,特征性骨量减少,与其他的研究结论相似[9,10]。Bertrand 等[1] 的研究结果显示,成年男性和女性 MFS 患者存在明显的骨量减少,且骨量减少和 BMI 无相关性。Bertrand 采用 DEXA 测量了 130 例 MFS 患者的骨密度,是对 MFS 患者骨密度进行的最大的病例数研究,同体重、身高和 BMI 相匹配的正常人相比,MFS 患者股骨颈处的 BMD 明显降低,并且和 BMI、骨折史和髋臼突出没有明显的联系。尽管大部分研究显示 MFS 患者存在骨量降低这一现象,但也有不同的研究结论。Gray 等[8] 用单光子吸收测量术测量了 14 例 MFS 患者的前臂远端的骨矿物质含量(bone mineral content, BMC),未发现 MFS 患者存在骨量降低的现象,也未证实骨质疏松是 MFS 患者的特征性表现。Giampietro 等[2] 的研究显示:女性 MFS 患者的 BMD 没有降低,与其他的研究结论不同[9,10];儿童 MFS 患者和正常的儿童的 BMD 也没有差别,这与 Kohlmeier 等[11] 的研究结论不同。

学者们对大部分 MFS 患者存在骨密度降低这一现象达成共识。其中,最确定的是成年男性 MFS 患者的 BMD 存在明显降低的表现。但是成年女性和儿童 MFS 患者的骨密度降低仍存在争论。可能的原因有研究对象存在种族、生活习惯、地域和样本量(Gray 等[8] 的样本量太小,只有 14 个样本)的差异,且各研究中女性 MFS 患者年龄跨度较大(18 ~ 53 岁),激素水平变化较大。至于儿童 MFS 患者的骨密度,一方面,相关研究较少[2,11],尚未形成较为统一的结论;另一方面,Giampietro 等[2] 研究认为:DXA 作为检测 BMD 的常规方法,可用来分析骨矿物含量,但对生长过程中身体和骨骼的巨大变化不能合理的解释,故不能确切反映儿童的 BMD 变化。Giampietro 等对儿童 MFS 患者行全身骨扫描检测,结果显示其 BMD 没有降低表现。儿童和青少年处在生长发育的高峰期,影响其骨密度的因素众多,如:饮食、生活习惯、运动、激素水平等。所以,儿童马凡氏患者骨密度是否降低还需要通过多因素连锁分析,进一步的研究证实。

2 导致 MFS 患者骨密度降低的影响因素

马凡氏患者大部分为女性,一般存在一些特殊的表型,如:身高较高、臂展过长、体重较低和脊柱侧凸等。女性 MFS 患者体重低的可能原因是她们的脂肪组织和骨骼肌含量较低,存在较低的体重指数(body mass index, BMI)。而体重指数 BMI 和 BMD 存在正相关[40]。正常人中,如果 BMI 较高,相应的骨密度大,但大部分马凡氏患者具有低 BMI 的表现(较低的体重、脂肪和骨骼肌含量引起的)。所以,低 BMI 可能是导致 MFS 患者低 BMD 的原因之一。另外,马凡氏患者普遍存在因脊柱侧凸引起胸廓活动受限及缺氧,导致运动受限,而运动受限会影响骨矿物质富集过程,影响 BMD 变化[32,33],导致 BMD 降低。这同特发性脊柱侧凸和先天性脊柱侧凸患者活动受限的原理是一致的,而此类患者也存在骨密度降低、骨量减少等现象[13,42,43]。所以,马凡氏患者的运动受限也是导致 BMD 降低的可能原因。

从病因学对 MFS 患者的 BMD 进行分析,FBN1 基因导致 Fibrillin 异常,干扰正常原纤蛋白单体聚合,引起组织弹性纤维机械性整合失败,在骨骼表现为机械应力诱导的分配或骨骼矿化过程受到影响,导致骨密度变化,即显性负效应发病机制[11]。Arteaga-Solis 和 Pereira[20,21] 分别通过动物试验证实,在低表达 fibrillin-1 的小鼠和缺乏 fibrillin-2 表达的裸鼠中,微纤维的缺乏导致它们的低骨量表现,并且在缺乏 fibrillin-2 表达的动物模型中骨折发生率上升。这些表现的可能原因是异常的 fibrillin-1 和 fibrillin-2 对骨骼形成和重塑过程产生了影响。该研究证实骨量减少/骨质疏松确实是 MFS 表型的一部分。研究证实 Fibrillin 在人体大部分的组织中存在表达,在骨骼中的特异性表达已经通过免疫组化和单克隆抗体的试验方法得到证明[18,34]。Dallas 等[35] 对胎儿及青少年各个时期的 Fibrillin 的表达部位进行了研究,证实从胎儿 10 ~ 11w Fibrillin 就开始在长骨中存在表达,并在骨膜的外层和靠近骨骼表层的成骨细胞层中存在表达。Douglas 等[18] 研究显示:随胎儿生长发育,Fibrillin 在四肢、脊柱的软骨膜和软

骨基质中也出现,并发挥调控生长发育的作用。Carter 等[4]假设 fibrillin 中类表皮生长因子重复区域的突变可能干扰钙结合并导致峰值骨量的降低。Kohlmeier 等[11]认为异常的 fibrillin 可能通过干扰骨骼发育过程中机械诱导应力的分配或者改变骨基质的矿化来影响骨的生物化学特性。通过这些研究,可以得知 Fibrillin 在人体许多组织中存在表达,并通过作用于软骨细胞、成骨细胞、骨基质等对骨骼矿化和塑型过程产生影响,导致 BMD 发生变化。另一方面,Fibrillin 可以通过自身存在的与 TGF-β/BMP 类似的结构域发挥作用,调控 TGF-β/BMP 信号通路,调控骨骼发育和骨矿化过程,影响骨密度[26]。所以,如果 Fibrillin 发生异常,骨骼的生长发育、矿化过程及其机械应力诱导的分配将受到影响,导致骨密度变化[11]。

马凡氏综合征患者的 TGF-β/BMP 信号通路异常也可导致 BMD 发生变化[37]。Kaartinen、Akutsu 和 Disabella 等[27,31,37-39]分别证实:TGFβR 的基因突变在 MFS 或类马凡氏综合征结缔组织病的患者中存在,并认为 TGF-β 信息传递通路的异常和/或细胞外基质稳态重塑的异常是马凡氏综合征、马凡氏综合征 2 型和迪茨综合征(Loeys-Dietz syndrome,LDS)的重要发病机制之一。动物模型试验[28-30]证明 FBN1 的缺陷可能损害潜在的锚定于细胞外基质的 TGF-β,并增加了它的活性,导致模式动物的器官发生病变,表现出 MFS 的一些症状。TGF-β 能控制骨骼中细胞分化表型的表达及增殖,是骨吸收和骨形成之间有力的调节和耦联因子,在骨和软骨代谢中起着十分重要的作用[24],其异常与 BMD 变化、骨质疏松之间的联系也已经被证实[22,23],可以导致骨密度降低,也是骨质疏松症的遗传易感基因。TGF-β 信息传递异常的机制可能独自起作用,也可能因 FBN1 变异导致 TGF-β 信息传递的异常,引起弹性纤维异常、结缔组织脆弱及其机械结构的不完整,导致临床症状。因为 fibrillin 除了是构成微纤维的重要组分,也是调控 TGF-β 和 BMP 超家族的关键细胞因子[36]。因此,TGF-β 信息传递的异常可能是 MFS 的发病基础,特别是一些发生病变的器官[38]。

综上所述,现在的研究结论倾向于:Fibrillin 的突变引起微纤维结构异常,进而导致骨骼的应力分配和骨骼矿化的异常,影响 MFS 患者的骨密度;且 Fibrillin 的突变可通过与 TGF-β/BMP 信号通路的相似结构域作用于骨骼的生长发育和骨骼矿化过程,影响 MFS 患者的骨密度。另外,MFS 患者的 TGF-β/BMP 信号通路本身的异常也可影响骨骼发育和矿化过程,导致 MFS 患者骨密度降低。

3 研究 MFS 患者骨密度改变的临床意义

综上所述,大部分 MFS 患者的骨密度存在降低表现,且存在一定骨折风险。参照 MFS 的诊断标准[14,19]确诊的患者,应常规行骨密度测定,以明确后续治疗措施。现在最常用仪器为双能 X 射线骨密度仪。Le[3]和 Grahame[16]分别报道 MFS 患者有较高的骨折发生率,并建议此类患者早期应注意补钙、适度活动及防止外伤等辅助治疗。目前尚无阻止和治疗低骨密度 MFS 患者的标准方法,临床多采取骨基质替代疗法,如:二碳磷酸盐化合物、选择性雌激素受体调节剂、激素代替疗法、vitamin D 等[2],也可采用抗骨质疏松类药物,如他汀类药物。Maeda 等[12]研究证实,他汀类药物可促进成骨细胞分化,具有骨的合成代谢作用。

4 存在问题与展望

目前,特殊的 fibrillin-1 突变未在骨质疏松的马凡氏患者身上证实,fibrillin 缺陷对骨骼矿物质的影响及其与骨折风险增加的联系仍不清楚,对儿童及青少年 MFS 的骨密度变化的研究较少。所以,深入研究 MFS 患者骨密度变化的原因,仔细监测儿童到成人的骨骼发育过程中骨转换的传统参数,建立参考曲线,有助于深入探讨成人和儿童马凡氏综合征患者骨密度变化的规律和研究 fibrillin 在骨骼矿化过程中所起的作用;也有助于预防 MFS 患者骨折的发生及新型治疗低骨密度药物的研发。

【参 考 文 献】

[1] Bertrand M, Florence T, Moana S, et al. Bone mineral density in Marfan syndrome, A large case-control study. Joint Bone Spine, 2006, 73:733-735.

[2] Giampietro PF, Peterson M, Schneider R, et al. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. Osteoporos Int, 2003, 14:559-563.

[3] Le Parc JM, Molcard S, Tubach F. Bone mineral density in Marfan syndrome. Rheumatology, 2001, 40:358-359.

[4] Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. Rheumatology, 2000, 39:307-309.

[5] Le Parc JM, Plantin P, Jondeau G. et al. Bone mineral density in sixty adult patients with Marfan syndrome. Osteoporos Int, 1999, 10:475-479.

[6] Tobias JH, Dalzell N. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. Child AH, 1995, 34:516-519.

[7] Winter R. Marfan's syndrome. Moe's textbook of scoliosis and other

spinal deformities. 2nd ed. Philadelphia (USA): WB Saunders, 1987, 554-560.

[8] Gray J, Bridges A, Mole P, et al. Osteoporosis and the Marfan syndrome. Postgrad Med J, 1993, 69: 373-375.

[9] Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. Am J Med, 1993, 95: 568-572.

[10] Tobias JH, Dalzell N, Child AH. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. Br J Rheumatol, 1995, 34: 516-519.

[11] Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, et al. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. J Bone Miner Res, 1995, 10: 1550-1555.

[12] Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, et al. Induction of osteoblast differentiafion indices by statins in MC3T3-E1 cells. J Cell Biochem, 2004, 92(3): 458-471.

[13] 吴洁,邱勇,张乐,等. 青少年特发性脊柱侧凸的骨密度变化及与血清IL-6浓度关系的研究. 南京大学学报(自然科学), 2004, 40(5): 607-612.

[14] De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet, 1996, 62: 417-426.

[15] Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. Am J Cardiol, 1995, 75: 157-160.

[16] Grahame R, Pyeritz RE. The Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated. Br J Rheumatol, 1995, 34: 126-131.

[17] Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fractures-the study of osteoporotic fractures. J Bone Min Res, 1993, 8: 1211-1217.

[18] Douglas R, Keene C, Diana J, et al. Fibrillin-1 in Human Cartilage: Developmental Expression and Formation of Special Banded Fibers. J Histochem Cytochem, 1997, 45: 1069-1082.

[19] Kevin B Jones, Paul D Sponseller, Gurkan Erkula, et al. Symposium on the Musculoskeletal Aspects of Marfan Syndrome: Meeting Report and State of the Science. Inc. J Orthop Res, 2007, 25: 413-422.

[20] Arteaga-Solis E, Gayraud B, Lee SY, et al. Regulation of limb patterning by extracellular microfibrils. J Cell Biol, 2001, 154: 275-281.

[21] Pereira L, Lee SY, Gayraud B, et al. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 3819-3823.

[22] Yamada Y, Hosoi T, Makimoto F, et al. Transforming growth factor factor beta-1 gene polymorphism and bone mineral density in Japanese adolescents. Am J Med, 1999, 106: 477-479.

[23] Yamada Y, Ando F, Niino N, et al. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphism and bone mineral density. JAMA, 2001, 285: 167-168.

[24] Thorp BH, Anderson I, Jakowlew SB. Transforming growth factor -β1, -β2, -β3 in cartilage and bone cells during endochondral ossification in chick. Development, 1992, 114: 907-911.

[25] Yuan X, Downing AK, Knott V, et al. Solution structure of the transforming growth factor β-binding protein-like module. a domain associated with matrix fibrils. EMBO J, 1997, 16: 6659-6666.

[26] Alvarez J, Serra R. Unique and redundant roles of Smad3 in TGF-beta mediated regulation of long bone development in organ culture. Dev Dyn, 2004, 230: 685-699.

[27] Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. NatGenet, 2005, 37: 275-281.

[28] Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, et al. Latent transforming growth factor beta binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. J Biol Chem, 2003, 278: 2750-2757.

[29] Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. Nat Genet, 2003, 33: 407-411.

[30] Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitralvalve prolapse in amouse model of marfan syndrome. J Clin Invest, 2004, 114: 1586-1592.

[31] Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. Nat Genet, 2004, 36: 855-860.

[32] Robin LT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. Calcif Tissue Int, 1985, 37: 411-417.

[33] Kemper HCG. Skeletal development during childhood and adolescence and the effects of physical activity. Pediatric Exerc Sci, 2000, 12: 198-216.

[34] Kielty CM, Shuttleworth CA. Fibrillin-containing microfibrils: structure and function in health and disease. Int J Biochem Cell Biol, 1995, 27: 747-760.

[35] Dallas SL, Keene DR, Bruder SP, et al. Role of the latent transforming growth factor beta binding protein 1 in fibrillin-containing microfibrils in bone cells *in vitro* and *in vivo*. J Bone Miner Res, 2000, 15: 68-81.

[36] Raphael Lemaire, Julie Bayle, Robert Lafyatis. Fibrillin in Marfan syndrome and tight skin mice provides new insights into transforming growth factor-β regulation and systemic sclerosis. Rheumatology, 2006, 18: 582-587.

[37] Kaartinen V, Warburton D. Fibrillin controls TGF-β activation. Nat Genet, 2003, 33: 331-332.

[38] Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, et al. Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-beta genes. Circ J, 2007, 71: 1305-1309.

[39] Disabella E, Grasso M, Marziliano N, et al. Two novel and one known mutation of the TGFβR2 gene in Marfan syndrome not associated with FBN1 gene defects. European Journal of Human Genetics, 2006, 14: 34-38.

[40] Castro JP, Joseph LA, Shin JJ, et al. Differential effect of obesity on bone mineral density in White, Hispanic and African American women: a cross sectional study. Nutr Metab (Lond) 2005, 2: 9.

[41] 李其一,邱贵兴,王以朋,等. 马凡氏综合征脊柱侧凸的手术治疗. 中华骨科杂志, 2004, 24(9): 547-550.

[42] 孙旭,邱勇,朱锋,等. 低角度青少年特发性脊柱侧凸女性患者的骨密度分析. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(9): 316-322.

[43] 朱锋,邱勇,杨晓恩,等. 青少年特发性和先天性脊柱侧凸患者的骨微结构及骨密度比较. 中华骨科杂志, 2005, 25(9): 541-546.

(收稿日期:2009-01-05)