

同型半胱氨酸与骨质疏松症的关系

赖欧杰 综述 沈彬 审校

中图分类号: R681.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)08-0625-05

摘要: 近年流行病学研究表明,血中同型半胱氨酸水平与骨质疏松和骨质疏松性骨折具有积极相关性,高同型半胱氨酸血症是骨质疏松及骨质疏松性骨折发生重要的危险因素。在机理上,同型半胱氨酸主要通过影响骨胶原的交联,增强破骨细胞的活性、形成,及促进成骨细胞的凋亡起作用的。笔者将从同型半胱氨酸的代谢,及其与骨量、骨质量和骨的代谢等方面的关系进行综述。进一步阐明如何预防和治疗由高同型半胱氨酸血症所导致的骨质疏松症。

关键词: 同型半胱氨酸; 骨量; 骨质量; 骨质疏松; 骨质疏松性骨折

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.08.019

The relationship between homocysteine and osteoporosis LAI Oujie, SHEN Bin. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: From recent epidemiological studies, a positive association has been found between plasma homocysteine levels and osteoporosis as well as osteoporotic fracture. Hyperhomocysteinemia is an important risk factor for developing osteoporosis and osteoporotic fracture. The main mechanisms include that, homocystein affects collagen crosslinking formation in bone, enhances activity and formation of osteoclast, promotes apoptosis of osteoblast. This article will summarize the metabolism of homocysteine, and its relationship with bone mass, bone quality and metabolism of bone. And further illustrate, how to prevent and treat osteoporosis caused by homocysteinemia.

Key words: Homocysteine; Bone mass; Bone quality; Osteoporosis; Osteoporotic fracture

骨质疏松症是一种多危险因素所致的疾病,目前已知的危险因素主要包括:高龄、女性、过早的绝经、低体重、运动过少、吸烟、饮酒、长期低钙饮食和先前的低创伤性骨折。近年流行病学调查表明血清中同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平升高,也是骨质疏松性骨折独立的危险因素之一^[1]。同时在临床上我们也发现了高胱氨酸尿(hyperhomocysteinuria)患者——一种罕见的常染色体隐性疾病,由蛋氨酸代谢异常所致,伴有血清和尿中高胱氨酸、同型半胱氨酸水平升高,又称为假性 Marfan 综合征。除了有严重的心血管系统异常症状外,早期就出现了骨质疏松和骨畸形的症状,这均是骨折重要的危险因素^[2-4]。尽管目前对于其致病的机制尚未完全明确,但已有许多临床研究和动物实验证明了同型半胱氨酸与骨质疏松症具有相关性。

1 体内 Hcy 代谢与异常

Hcy 又称为高半胱氨酸,是体内必需氨基酸蛋氨酸去甲基后形成的一种含硫氨基酸,是蛋氨酸循环的中间产物——蛋氨酸含有一个 S 甲基,与 ATP 作用后生成 S 腺苷蛋氨酸,在甲基转移酶的作用下生成 S 腺苷同型半胱氨酸,后者进一步脱去腺苷变为 Hcy。在正常情况下,它主要存在两条代谢途径,一是转硫化途径,Hcy 在胱硫醚 β 缩合酶(CBS)和胱硫醚酶的催化下,以维生素 B₆ 为辅助因子生成半胱氨酸,或经巯基氧化结合生成高胱氨酸。另一条则称为再甲基化途径,即以维生素 B₁₂ 为辅助因子,在蛋氨酸合成酶(5'-甲基四氢叶酸转甲基酶)的作用下与 5'-甲基四氢叶酸发生甲基化,生成蛋氨酸和四氢叶酸。这一过程中 5'-甲基四氢叶酸为 Hcy 的甲基供体,由 5'-10'-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化 5'-10'-亚甲基四氢叶酸生成。在肝脏中还存在着 Hcy 以甜菜碱为甲基供体生成蛋氨酸。从而将

Hcy 维持在一个正常的生理浓度,一般在 $5 \mu\text{mol/L} \sim 15.9 \mu\text{mol/L}$ 之间。但在异常代谢情况下,如遗传性的高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia),主要是由于 MTHFR 和 CBS 转录基因突变或缺陷所致的,使体内 Hcy 水平升高,当尿中 Hcy 和高胱氨酸水平也升高时,又称为高胱氨酸尿症。饮食对体内 Hcy 的浓度也有重要影响,食物中叶酸、维生素 B_6 和维生素 B_{12} 缺乏,血清中 Hcy 的代谢受阻,也可使其浓度升高。其他引起血清中 Hcy 浓度升高的因素主要包括,年龄的增长,药物影响有避孕药、氨甲喋呤、三乙酸氮尿苷等,疾病影响有慢性肾功能不全、甲状腺功能低下、肝病、牛皮癣等。

2 MTHFR 基因多态性对 Hcy 的影响及与骨质疏松症的关系

Hcy 代谢中主要包含的酶类为 MTHFR、CBS 及蛋氨酸合成酶。目前对于 MTHFR 基因多态性与骨质疏松症的关系研究的最为广泛。人 MTHFR 基因定位于常染色体 $1p36.3$,是一种核黄素依赖酶,其相对分子量为 74.5 kDa ,整个编码区长 1980 bp 。其 cDNA 含有 11 个外显子和 10 个内含子,该基因功能多态性主要是指第 4 位外显子中第 667 位核苷酸 C-T 突变(丙氨酸向缬氨酸突变)。MTHFR 基因突变类型对 MTHFR 的活性和热稳定性产生不同程度的影响,T/T 基因型较 C/C 基因型在 37°C 酶活性下降了 $50\% \sim 60\%$,在 46°C 时酶活性下降了 65% ^[5]。从而使 TT 基因型人群体内的 Hcy 转变为蛋氨酸的过程出现障碍,血中 Hcy 的水平升高。Miyao^[6] 首次提出了 MTHFR 基因突变型纯合子(TT)是绝经后妇女骨密度降低的基因性危险因素。他对 307 名绝经后妇女调查发现,CC 基因型的妇女腰椎骨密度及总体骨密度均高于 TT 基因型妇女。在荷兰鹿特丹进行的一项队列研究发现,女性 MTHFR C667T 突变,发生骨质疏松性骨折的风险与饮食中核黄素的摄入量有关^[7]。该研究纳入了 5035 名年龄 ≥ 55 岁的男、女性,同时记录 MTHFR 基因型、摄入营养、骨折危险因素,研究表明饮食中核黄素摄入量处于最低四分位间距的男、女性,TT 基因型血中 Hcy 浓度较 CC 基因型高 22.5% ,同时女性 TT 基因型发生骨质疏松性骨折是 CC 基因型的 1.8 倍。

3 Hcy 与骨质疏松症

由于骨质疏松最严重的并发症是骨折,同时临床研究发现,骨折疏松性骨折的发生率与骨量的变

化是非线性相关的,如相同骨量的情况下,平均年龄为 75 岁的老年妇女的骨折风险为 7% ,而平均年龄为 45 岁的女性的骨折风险仅为 1% 。其次在冈比亚,黑人老年妇女的骨量减少与本地的白人老年妇女无统计学差异,但黑人妇女骨质疏松性骨折发生率远远低于白人老年妇女^[8,9]。这说明骨质疏松性骨折的发生不仅跟骨量有关,而且与骨的质量有关。因此要讨论 Hcy 与骨质疏松症的关系,就需要把 Hcy 与骨量和骨的质量结合起来共同讨论。

3.1 Hcy 与骨量

骨密度现已成为预测骨质疏松性骨折发生率重要指标之一。Cauley 等^[10] 对 2860 名平均年龄为 68.8 岁妇女进行了为期 15 年的前瞻性研究发现,低骨密度者腰椎骨折的风险明显增加,相对危险为 1.78 (95% CI 为 $1.58 \sim 2.00$)。Bozkurt 等^[11] 对 178 名土耳其绝经后妇女调查发现,血清中 Hcy 水平低于中间值的妇女,其股骨和腰椎骨密度出现 T 评分 ≤ -2.5 的可能性是 Hcy 水平高于中间值妇女的 0.26 倍(95% CI $0.081 \sim 0.89$)。经 Logistic 回归分析后得出,绝经后妇女血清中 Hcy 水平升高,是股骨和腰椎发生骨质疏松独立的危险因素之一,并且具有统计学意义($P < 0.05$)。Baines 等^[12] 对叶酸、Hcy 与骨密度关系进行了研究,该研究纳入了 328 名绝经 1 年以上的英国妇女,分析表明骨密度与体内叶酸水平呈正相关性($r = 0.132, P = 0.033$),与体内 Hcy 水平呈指数负相关($r = -0.130, P = 0.033$)。已知叶酸是 Hcy 代谢生成蛋氨酸的辅助因子,是体内 Hcy 水平重要的决定因素,并且该试验也证明了体内叶酸与 Hcy 具有相关性($r = -0.44, P < 0.0001$),因此得出血清低叶酸水平是发生骨质疏松重要的危险因素,体内 Hcy 升高是叶酸缺乏的结果,Hcy 与骨密度有一定的相关性。在挪威霍达兰进行了对 Hcy 与骨密度关系的研究,该研究纳入了 2268 名男性(年龄 $47 \sim 50$ 岁)和 3070 名女性(年龄 $71 \sim 75$ 岁)^[13]。发现血清中 Hcy 水平升高、叶酸水平降低,可以使女性的骨密度水平降低,但与男性无关,提示 Hcy 水平的升高是女性骨质疏松潜在的危险因素之一。

但当前对于 Hcy 与骨密度之间的关系存在争议。Cagnacci 等^[14] 为了研究体内 Hcy、叶酸和维生素 B_{12} 与绝经后妇女骨密度的关系,纳入 161 名绝经后妇女。与上述研究结果存在不同,骨质疏松组妇女的叶酸水平明显低于非骨质疏松组($7.2 \pm 0.9 \text{ ng/L}$ vs $11.4 \pm 0.7 \text{ ng/L}, P < 0.003$),叶酸是惟一与骨密度相关的因素($r = 0.254, P < 0.011$),而非 Hcy 与维生

素 B₁₂。同时 van Meurs 的研究只发现了 Hcy 水平升高,是老年人骨质疏松性骨折独立的危险因素之一,但却并未发现 Hcy 与腰椎和股骨颈的骨密度具有相关性。

产生上述不同研究结果的原因可能是,各试验所包含的人群基因形态、骨密度测量位点存在差异,及营养条件不同所导致的骨组织矿化程度不同。同时其他的一些不良生活习惯也会影响骨密度测量的结果,如吸烟,研究发现人群中吸烟者骨密度往往低于非吸烟者。以及 Hcy 可能不仅通过骨密度发生改变,也可能通过骨的其他理化性能发生变化而引起骨质疏松性骨折。

3.2 Hcy 和骨的质量

骨质疏松性骨折是由于骨强度下降所致的,基于当前对骨质疏松的定义,骨的密度和骨的质量共同决定了骨的强度。尽管目前对骨质量的定义仍存在争议,但一般认为其主要包括骨基质微结构和骨的材料特性。骨的材料特性则包括骨基本单元第二次矿化程度、累积性骨损伤和受骨转换率影响的胶原交联的形成^[9,15-17]。其中胶原交联在维持骨胶原网络组织稳定和强度起着非常重要的作用,是骨质量的决定性因素。

1966 年,McKusick 在其出版的《结缔组织遗传性紊乱》一书中提出:高胱氨酸尿患者结缔组织紊乱的机制可能与 Hcy 干扰胶原交联的形成有关。但是关于这方面的研究仍相对较少。Blouin 等^[18]对 19 名股骨颈骨折的女性患者(年龄 70~98 岁)的股骨头组织,采用傅里叶变换红外线成像(Fourier Transform Infrared Imaging, FTIM)和定量背投式电子成像技术(quantitative Backscattered Electron Imaging, qBEI),分别测量胶原交联率和骨矿化密度分布。研究发现,血清中 Hcy 的水平与初次矿化骨区域的胶原交联率显著相关($P < 0.0001$),与骨矿化密度分布则无相关性($P > 0.05$)。Khan 等^[19]利用生物化学和光谱分析技术,发现 Hcy 影响鸡胚胎间充质细胞微量培养分化时胶原交联的形成,使吡啶啉和脱氧吡啶啉交联程度降低。对于 Hcy 影响胶原交联的主要机理为:胶原交联可以分为两种类型:①赖氨酰氧化酶调节交联(酶性交联);②高级糖基化终末产物交联(非酶性交联)。而 Hcy 是酶性交联中赖氨酰氧化酶的抑制剂,从而影响骨胶原的交联。

3.3 Hcy 与骨的代谢转换

研究表明,基础骨转换率与以后骨量的丢失存在着密切的联系,同时升高的骨转换生化指标是骨

质疏松性骨折重要的危险因素之一,且与年龄、骨密度和先前的骨折无关。因此研究 Hcy 水平和骨转换生化指标的关系具有重要的意义。Gerdhem 等^[20]对 996 名 75 岁的妇女调查发现,Hcy 水平处于最高四分位组妇女的骨转换生化标记水平明显高于其他妇女($P < 0.05$),其中与 Hcy 相关性最高的转换指标是 CTX($r = 0.19, P < 0.001$)。故 Paul 认为体内高 Hcy 与骨转换增加存在相关性。Ozdem 等^[21]利用小鼠建立起来的高 Hcy 血症模型发现,饲以富含蛋氨酸饲料小鼠体内 Hcy 浓度显著高于对照组(16.2 mmol/L vs 3.2 mmol/L , $P = 0.0006$),且 I 型胶原 N 末端/骨钙蛋白(NTX/OC)比值也显著高于对照组(13.14 ± 3.1 vs 4.14 ± 1.9)。说明高 Hcy 血症的小鼠体内骨的代谢转换发生了改变。但与上述研究的结论不一致,Green 等^[22]将 276 名老年男、女性随机分为两组,实验组接受维生素 B 治疗两年;且测量其中 135 个 Hcy $> 15 \text{ } \mu\text{mol}$ 患者两年前后血中骨碱性磷酸酶和骨源性胶原片段的变化,结果显示血中 Hcy 实验组比对照组低 $5.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (95% CI $3.9 \sim 6.6$, $P < 0.001$),但两组血中骨碱性磷酸酶和骨源性胶原片段无明显差异,故得出采用维生素 B 降低血清中 Hcy 的水平并不能降低骨的转换率,两者之间不存在相关性。

3.4 Hcy 对破骨细胞、成骨细胞活性的影响

骨质疏松的发生是由于骨的吸收和骨的形成失衡,导致骨的破坏增加所致的。近期研究显示 Hcy 对破骨细胞和成骨细胞的活性均有影响。Herrmann 等^[23]通过收集 17 名健康男子的外周血单核细胞,平均年龄(30 ± 5)岁,并且分别在含 0、10、50 及 $100 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 的 Hcy 培养液中培养成为完全分化的破骨细胞。通过测量抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)的活性定量破骨细胞活性,Hcy 为 $10、50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 的培养液中 TRACP 活性比对照组增加 15%~20%、Hcy 为 $50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 的培养液 TRACP 活性比对照组增加 42%($P < 0.001$),说明 Hcy 可以刺激破骨细胞的活性,且浓度越高,破骨细胞的活性越强。Koh 等^[24]更进一步提出了 Hcy 是通过生成细胞内活性氧(ROS)刺激破骨细胞的形成和活性增加的。Kim 等^[25]通过研究 Hcy 对人原代骨髓基质细胞的作用发现,Hcy 可以促进骨髓基质细胞系分化的成骨细胞凋亡,并最终通过骨形成减少导致骨质疏松。这种凋亡是通过 ROS 调节性线粒体旁路和 NF- κ B 的激活产生的,且凋亡作用依赖于半胱氨酸蛋白酶 9 和半胱氨酸蛋白酶 3。

4 高 Hcy 血症的预防与治疗

体内 Hcy 水平升高,与骨密度和骨质量的降低存在密切的关系,已有相当一部分试验表明其是骨质疏松性骨折独立的危险因素之一。同时 Hcy 的水平是随着年龄的增加而升高的,且女性的平均水平一般高于男性。因此对老年女性尤其要加强预防和治疗。根据体内 Hcy 的代谢途径及 MTHFR 基因多态性,有效的补充维生素 B₁₂、B₆、叶酸及核黄素,可以降低体内 Hcy 的水平。Green 等^[22]的研究也证实了,老年男性、女性接受维生素 B₁₂、B₆ 和叶酸治疗两年后,Hcy 水平比对照组下降 5.2 μmol/L。此外对于月经后的妇女 Hcy 水平升高,可以采用雷尼酸锑治疗。根据 Bayhan 等^[26]的研究,采用 2 g/d 的雷尼酸锑治疗 3 个月后,体内 Hcy 水平可以显著降低($P < 0.05$)。甜菜碱治疗高 Hcy 血症也具有一定的疗效^[27]。

5 总结

尽管目前已有大量的实验表明体内 Hcy 的水平与骨质疏松症存在密切的关系,但对于其确切作用机制仍需要进一步的研究。但对于老年人,加强营养、合理膳食,补充叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 及核黄素,将 Hcy 维持在正常的水平,仍然具有积极的意义。

【参 考 文 献】

- [1] Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract*, 2003, 9(6): 544-564.
- [2] van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*, 2004, 350(20): 2033-2041.
- [3] McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med*, 2004, 350(20): 2042-2049.
- [4] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. *Am J Med*, 2005, 118: 1250-1255.
- [5] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995, 10(1): 111-113.
- [6] Miyao M, Morita H, Hosoi T, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with

bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int*, 2000, 66(3): 190-194.

- [7] Yazdanpanah N, Uitterlinden AG, Zillikens MC, et al. Low dietary riboflavin but not folate predicts increased fracture risk in postmenopausal women homozygous for the MTHFR 677 T allele. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(1): 86-94.
- [8] Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*, 2001, 286(22): 2815-2822.
- [9] Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*, 2002, 31(1): 1-7.
- [10] Cauley JA, Hochberg MC, Liu LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA*, 2007, 298(23): 2761-2767.
- [11] Bozkurt N, Erdem M, Yilmaz E, et al. The relationship of homocysteine, B12 and folic acid with the bone mineral density of the femur and lumbar spine in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, DOI 10.1007/s00404-009-0936-0.
- [12] Baines M, Kredan MB, Usher J, et al. The association of homocysteine and its determinants MTHFR genotype folate, vitamin B12 and vitamin B6 with bone mineral density in postmenopausal British women. *Bone*, 2007, 40(3): 730-736.
- [13] Gjesdal CG, Vollset, Ueland PM, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(1): 88-94.
- [14] Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, et al. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone*, 2003, 33(6): 956-959.
- [15] Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int*, 2003, 14(suppl 3): S19-S24.
- [16] Mashiba T, Mori S, Burr DB, et al. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab*, 2005, 23(Suppl): 36-42.
- [17] Mori S, Harruff R, Ambrosius W, et al. Trabecular bone volume and microdamage accumulation on the femoral heads of women with and without femoral neck fractures. *Bone*, 1997, 21(6): 521-526.
- [18] Blouin S, Thaler HW, Korninger C, et al. Bone matrix quality and plasma homocysteine levels. *Bone*, 2009, 44(5): 959-964.
- [19] Khan M, Yamauchi M, Srisawasdi S, et al. Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures. *Bone*, 2001, 28(4): 387-398.
- [20] Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, et al. Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(1): 127-134.
- [21] Ozdem S, Samanci S, Tasatarqil A, et al. Experimental hyperhomocysteinemia disturbs bone metabolism in rats. *Scand J Clin Lab Invest*, 2007, 67(7): 748-756.

(下转第 575 页)

- [22] Green TJ, McMahon JA, Skeaff CM, et al. Lowering homocysteine with B vitamins has no effect on biomarkers of bone turnover in older persons : a 2-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(2) :460-464.
- [23] Herrmann M, Widmann T, Colaianni G, et al. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clinical Chemistry*, 2005, 51(12) :2348-2353.
- [24] Koh JM, Lee YS, Kim YS, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res*, 2006,

21 :1003-1011.

- [25] Kim DJ, Koh JM, Lee O, et al. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone*, 2006, 39(3) :582-590.
- [26] Bayhan I, Uygur D, Ugurlu N, et al. Strontium ranelate decreases plasma homocysteine levels in postmenopausal osteoporotic women. *Rheumatol Int*, 2009, (29) :263-266.
- [27] Mels-Boonstra A, Holm PI, Ueland PM, et al. Betaine concentration as a determinant of fasting total homocysteine concentrations and the effect of folic acid supplementation on betaine concentrations. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(6) :1378-1382.

(收稿日期 :2009-04-14)