

# 骨质疏松症与抑郁症关系的研究进展

许超 肖鲁伟 童培建 何伟涛 史晓林

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)09-0693-04

摘要: 本综述论述了骨质疏松症与抑郁症之间密切的关联性, 国内外的研究表明, 骨质疏松症和抑郁症可能是两个互为因果的慢性常见疾病, 这种合并发病的机制可能来源于内分泌激素、药物、行为习惯等原因。

关键词: 骨质疏松症; 抑郁症; 关联性

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.09.017

**Relationship between osteoporosis and depression** XU Chao, XIAO Luwei, TONG Peijian, et al. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

**Abstract:** This article introduced the relationship between osteoporosis and depression. Recent studies have shown that there is a possibility of reciprocal causation between the two chronic diseases, and the pathogenesis of which may come from endocrine hormone, medicine, behavior and so on. Regardless of the correct causal order, the strong positive relationship between osteoporosis and depression merits further clinical and research attention in the future.

**Key words:** Osteoporosis; Depression; Relationship

目前已经确定的骨质疏松症(osteoporosis, OP)的传统因素, 尚不能完全解释影响 OP 的发生、发展及其预后的机制。随着传统生物医学模式向生物-心理-社会的现代医学模式的转变, 骨质疏松症患者的抑郁、焦虑等不良情绪越来越受到临床各科医生的重视。抑郁症(depression)在 OP 中普遍存在已经成为共识。已经有大量的研究关注于骨质疏松症与抑郁之间的关系, 但是这种关系的实质至今尚未清楚。本文回顾了骨质疏松症与抑郁症关系的研究进展。

## 1 骨质疏松症与抑郁症的关联性研究

1947 年 Albright<sup>[1]</sup>最早认识到骨质疏松症是一种骨代谢的异常, 从那时候开始许多的研究开始关注于骨转换的生理和机制, 及其如何影响着身体的其他系统。2004 年美国卫生总署关于骨骼健康与骨质疏松症的报告指出<sup>[2]</sup>, 骨质疏松症是一种非常普遍的骨代谢疾病, 导致骨的脆性增加和骨折风险增加, 有 4400 万美国人罹患着骨质疏松症或正处于高

风险状态。骨质疏松症最易于影响白人和亚洲女性, 但也会发生在各个种族的女性和老年男性。目前已经明确的骨质疏松症的高风险因素包括: 老年、性别、家族史、糖皮质激素(和其他的药物)的应用、体重过轻, 一些生活方式包括过度的吸烟饮酒也会增加发病的风险<sup>[3]</sup>。

抑郁是仅次于高血压的一种极为常见的慢性疾病<sup>[4]</sup>, 影响着 5% ~ 9% 的女性和 1% ~ 2% 的男性。在大多数发达国家抑郁症的发病风险有明显提升, 尽管目前尚不清楚确切原因。严重抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种最为常见的精神疾病, 影响着美国 16% 的成年人<sup>[5]</sup>。抑郁症的发病原因并不十分清楚, 但是一般认为, 抑郁症的发病是综合成因, 与家族遗传、个性特质、内分泌变化、外部环境变化、躯体疾病等均有关。目前有比较明确的流行病学证据支持的是, 女性在她生命的整个周期内都比男性更易于发生抑郁症<sup>[6]</sup>。

骨质疏松症和抑郁症是老年人的 2 个常见的慢性疾病, 同时也是治疗比较有效地两种疾病。抑郁患者中常常发现骨密度(bone mineral density, BMD)降低, 而低 BMD 是骨质疏松性骨折的一个重要因素, 这提示骨质疏松症与抑郁可能存在密切的关联

性。1994年 Schweiger 等<sup>[7]</sup>第1个发表了骨密度与抑郁症关联性的研究结果,他们使用单能定量CT扫描(single-energy quantitative computerize tomography, SEQCT)测量了70个门诊的抑郁症患者(53个为女性)和88个对照样本(58个为女性)的骨密度,发现抑郁症组的骨密度比对照组平均低15%。之后的大多数研究<sup>[8-11]</sup>也复制出了 Schweiger 于1994年发现的结果,即抑郁症患者的骨密度低于对照组。Schweiger 等<sup>[12]</sup>研究的样本进行了跟踪随访,于2000年再次发表了骨密度和抑郁症关联性的前瞻性研究结果,他们发现在随访的两年时间里,罹患抑郁症的男性和女性,骨密度下降均快于对照组,这是这个领域内非常难得的严格意义上的纵向研究。Robbins 等<sup>[13]</sup>提供了一个大样本的正常人群中骨密度和抑郁症的关联性研究,其对参与心血管健康研究(cardiovascular health study, CHS)的志愿者,使用双能X线吸收测量法(dual energy x-ray absorptiometry, DEXA)测量髌部的骨密度,使用美国国立卫生研究院流行病学中心抑郁量表(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)来评估抑郁状况,发现骨密度与抑郁症候群之间有着非常明显的关联性,对于白种人而言,骨质疏松症与抑郁症密切相关。这个研究的重要性在于其庞大的样本量(1566人)及结论的普遍性。

## 2 骨质疏松症与抑郁症因果关系的研究

从第1个骨质疏松症和抑郁症关系的研究至今已经有数十年了。虽然现在有许多方法来测量骨密度的变化,来证实骨折的存在,来预防和治疗这种骨代谢疾病,并且一些新的药物治疗和非药物治疗手段也使得抑郁症状能够得到较好的控制,但是,这两种疾病都是无法彻底治愈,而且都是在女性中更为普遍。几乎所有的慢性疾患都会对患者的生活质量造成负性的影响,骨质疏松症和抑郁症的关联性已经非常明显,但仍然缺乏有效地前瞻性的研究来确认两者的因果关系。

一种观点是从骨代谢和社会心理学的角度出发,认为骨质疏松症和脆性骨折可以导致反应性的抑郁症。骨质疏松患者的抑郁表现,最早出现在20世纪八十年代的骨质疏松教育项目观察研究中。许多研究发现骨质疏松症患者很多感到悲伤、沮丧、气馁和抑郁。当被问及她们这些感觉的起因时,许多的回答暗示这些是骨质疏松、慢性疼痛、畸形、无法完成角色期待、控制力下降导致的许多负性情

感,抑郁的情感可能来源于骨质疏松症对躯体的影响。但是,这些研究的数据无法用来进行因果关系的推断,这是这些研究的最主要的局限性。但是许多临床专家依然支持这样一种观点,即骨质疏松患者会出现疼痛、畸形、功能受限和抑郁等后果。在一份降低髌关节骨折的社论中, Ford<sup>[14]</sup>提醒他的读者“髌关节骨折的一个非常重要而又容易被忽视的并发症是抑郁”,他同时注意到,髌关节骨折处理得越好,特别是在早期,会使抑郁症状得到减少或者消除,显然,这个社论认为是先出现髌关节骨折,抑郁症是骨质疏松症和骨折的反应。

而另外一种从精神病学的角度出发的观点则认为,骨质疏松症是抑郁症的一个不良后果。早在1995年, Halbreich 等<sup>[15]</sup>使用了双光子吸收法(DPA)测量了68例身体健康但患有精神疾病患者的骨密度,其中大部分是抑郁症,研究结果发现这些精神疾病患者有着明显降低的骨密度降低改变。之后1996年的《新英格兰医学杂志》发表了 Michelson 等<sup>[16]</sup>的研究,他们使用DEXA测量了24个女性抑郁症患者和24个相匹配的对照组,发现抑郁症患者较对照组在所有髌关节和脊柱上显示出明显的骨密度降低,因此可能正处于骨折风险增加的阶段。随着这篇文章的发表,涌现了一批从精神病学的观点来研究骨质疏松症-抑郁症的关系的研究。Coelho 等调查了102个葡萄牙白种女性,使用随机数字法并排除了那些接受抗抑郁药物治疗的患者,发现骨质疏松症患者(使用DEXA方法测量,参照WHO标准)抑郁症状更为明显。Whooley 等对7414例65岁以上的白种女性的研究则发现,抑郁症患者有更为明显的跌倒倾向,更容易发生非椎体骨折,但与非抑郁症相比,在骨密度上没有明显的差异。在《英国医学杂志》(British Medical Association, BMJ)社论中, Dinan 回顾了抑郁症和其躯体性后果的关联性,重申文献中所见的抑郁症最常见的生物学异常-皮质激素增多症对于骨密度有着重要的影响,研究者应该密切关注抑郁症和抗抑郁药物对于躯体的影响,特别是骨密度的丢失。2006年美国《国家科学院学报》上发表了以色列希伯来大学 Yirmiya 等<sup>[17]</sup>的成果,他们在研究中利用药物让老鼠产生类似人类抑郁的行为,结果这些老鼠出现了骨质流失,这一现象在老鼠的髌部和脊椎尤为明显,而后研究者又让老鼠服用抗抑郁药物,结果发现,老鼠的骨密度随之增加,行为也更加活跃,研究者认为这项发现表明,抑郁情绪会激发交感神经系统释放去甲肾上腺素,后者会损

伤成骨细胞,因此抑郁极可能是导致骨质流失和骨质疏松的重要原因之一,而抗抑郁药物能阻断去甲肾上腺素并逆转其负面作用,可能对于治疗骨质疏松症有着重要意义。

### 3 病理生理机制探讨

有3个病理生理学途径会导致骨质疏松和骨密度减低:①早期骨量获取不足;②后期骨吸收增加;③在骨改建过程中无效的骨形成。这些途径是相互依赖的。

激素内分泌水平:在抑郁症患者体内,许多影响骨代谢的激素水平会有波动。例如,糖皮质激素对于骨代谢有着重要的影响,而皮质醇增多症是一种下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)活性增强的疾患,与抑郁密切相关。抑郁症患者的交感神经系统活性会有提高,而这种活性的检测指标——儿茶酚胺、络氨酸羟化酶、去甲肾上腺素等均和骨密度高低有关。抑郁患者常常会有性腺激素和睾丸酮水平的降低,而性腺激素<sup>[18]</sup>和睾丸酮<sup>[19]</sup>对骨形成起着重要的调节作用。Herran等在MDD病例和对照组中研究了骨转换的标志物,发现骨转换的标志物(如骨钙蛋白、端肽、交联)在这些病例中较对照组有升高,同时发现影响破骨细胞功能(如甲状旁腺激素)和成骨细胞功能(如糖皮质激素)的激素水平在这些病例中有波动。Kahl等的研究报道了严重抑郁患者较对照组,在交联、骨钙蛋白、皮质醇、肿瘤坏死因子、白介素-6等都有提高。Altindag等研究发现,在抑郁症患者的血浆糖皮质激素和交联均有增高。

药物影响:一些药物,如镇静剂、催眠剂,以及抗抑郁药物,常常会出现体位性低血压、晕厥、头昏眼花、眩晕、视物模糊、共济失调、嗜睡等,这些不良反应增加了老年人跌倒和骨折的发生率,并导致骨质疏松。除了潜在性地损害了唤醒功能和平衡功能而导致跌伤的风险增加外,许多针对抑郁(如碳酸锂)的药物会影响到钙离子的新陈代谢继而影响到骨密度。Cauley等<sup>[20]</sup>、Diem等<sup>[21]</sup>、Hanley等<sup>[22]</sup>的研究均发现,常用的抗抑郁药物选择性复合胺再吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)和腰椎和髌部的骨密度降低相关。考虑到抗抑郁药物和骨折之间的明显的关联性,因此不清楚是否抗抑郁药物是通过直接降低骨密度而不是简单的影响到修复的平衡和浓度进而增加了跌倒的概率而增加骨折的风险。关注于抗抑郁药物应用时间的研究发现,这

些药物可能是导致跌倒或者骨折的风险的重要因素,因为这些抗抑郁药物经常会持续使用数周直到对细胞的代谢产生明显的影响。

其他,如抑郁症患者常常会有许多不良的生活习惯,如吸烟、嗜酒、长时间端坐不动等,而这些都有可能导致骨密度下降和骨质疏松症的发生<sup>[23, 24]</sup>。

### 4 结论和展望

抑郁症往往与骨质疏松症共存,但有许多问题尚未澄清。今后的研究可以以合并抑郁症的骨质疏松症患者为研究对象进行前瞻性的研究,也可以无骨质疏松症的抑郁症患者为研究对象,从病因、治疗、预后等多方面研究抑郁等心理障碍与OP的关系。相信不久的将来,心身同治的普及将促进医学界的发展,定能大大有益于人们的身心健康。

### 【参考文献】

- [1] Albright F. Osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1947, 27(6):861-882.
- [2] US Department of Health and Human Services: Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
- [3] National Osteoporosis Foundation: Prevention: who's at risk? Accessed September 29 2006.
- [4] Chandra RK, Epstein VA, Fishman AJ. Prevalence of depression and antidepressant use in an otolaryngology patient population. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 141(1):136-138.
- [5] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6):593-602.
- [6] Takkinen S, Gold C, Pedersen NL, et al. Gender differences in depression: a study of older unlike-sex twins. *Aging Ment Health*, 2004, 8(3):187-195.
- [7] Schweiger U, Deuschle M, Kömer A, et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(11):1691-1693.
- [8] Jacka FN, Pasco JA, Henry MJ, et al. Depression and bone mineral density in a community sample of perimenopausal women: Geelong Osteoporosis Study. *Menopause*, 2005, 12(1):88-91.
- [9] Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, et al. Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(1):168-174.
- [10] Altindag O, Altindag A, Asoglu M, et al. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(3):416-420.
- [11] Wong SY, Lau EM, Lynn H, et al. Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from

- Mr. Os( Hong Kong). Osteoporos Int, 2005, 16( 6) :610-615.
- [ 12 ] Schweiger U, Weber B, Deuschle M, et al. Lumbar bone mineral density in patients with major depression : evidence of increased bone loss at follow-up. Am J Psychiatry, 2000, 157( 1) :118-120.
- [ 13 ] Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, et al. The association of bone mineral density and depression in an older population. J Am Geriatr Soc, 2001, 49( 6) :732-736.
- [ 14 ] Ford AB. Reducing the threat of hip fracture. Am J Public Health, 1989, 79( 3) :269-270.
- [ 15 ] Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. Psychosom Med, 1995, 57( 5) :485-491.
- [ 16 ] Michelson D, Stratakis C, Hill L, et al. Bone mineral density in women with depression. N Engl J Med, 1996, 335( 16) :1176-1181.
- [ 17 ] Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, et al. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103( 45) :16876-16881.
- [ 18 ] Rehman H, Masson E. Neuroendocrinology of female aging. Gend Med, 2005, 2 :41-56.
- [ 19 ] Camahan R, Perry P. Depression in aging men : the role of testosterone. Drugs Aging, 2004, 21 :361-376.
- [ 20 ] Cauley J, Fullman R, Stone K, et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. Osteoporos Int, 2005, 16 :1525-1537.
- [ 21 ] Diem S, Blackwell T, Stone k, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. Arch Intern Med, 2007, 167 :1240-1245.
- [ 22 ] Haney E, Chan B, Diem S, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med, 2007, 167 :1246-1251.
- [ 23 ] Kapoor D, Jones T. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. Eur J Endocrinol, 2005, 152 :491-499.
- [ 24 ] Chakkalakal D. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. Alcohol Clin Exp Res, 2005, 29 :2077-2090.

( 收稿日期 :2009-07-28 )