

· 综述 ·

原发性骨质疏松的病因及发病机制

毛文晴 田甜

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0937-04

摘要: 随着社会人口老龄化,骨质疏松引起的医疗及社会问题日益突出,其发病与遗传、衰老、雌激素缺乏、甲状旁腺激素增多、降钙素降低、活性维生素 D 不足、雄激素缺乏、营养不足、废用因素等相关。

关键词: 骨质疏松; 原发性; 病因; 发病机制

The etiology and pathogenesis of primary osteoporosis MAO Wenqing, TIAN Tian. Department of Geriatrics, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: MAO Wenqing, Email: maowenqinghappy@163.com

Abstract: With the population ageing of the society, osteoporosis-induced medical and social problem are increasingly prominent. Osteoporosis is associated with genetics, aging, estrogen deficiency, increase of PTH, decrease of calcitonin, insufficiency of active vitamin D, deficiency of androgen, malnutrition, and misuse of body function, etc.

Key words: Osteoporosis; Primary; Etiology; Pathogenesis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征,导致骨骼脆性增加,出现腰背、四肢疼痛,脊柱畸形甚至骨折的全身性疾病,以原发性 OP 最为常见,可分为绝经后 OP 和老年性 OP,前者主要与绝经后雌激素缺乏有关,后者主要与年龄老化有关。随着社会人口老龄化,世界各国骨质疏松的发生率还会大幅增加,其中 50% 以上发生在亚洲国家,特别是中国。其导致的骨折等并发症可致残、致死,治疗耗资大,给患者、家庭和社会带来沉重的负担。由骨质疏松症引起的严重医疗和社会负担,已成为全球公共卫生问题。因此对其正确认识、早期预防和治疗显得尤为重要。近年来对骨质疏松的病因学和发病机制的研究已渐深入,目前认为遗传、衰老、激素调控、细胞因子、营养状况、物理因素等与 OP 的发生有关,现将其发病机制综述如下。

1 遗传因素

已有资料^[1]显示,白人以及亚洲妇女骨质疏松

的发病率高,而黑人则很少发病。目前较公认的看法是,人群骨量的差别 80% 归于遗传因素,20% 归于环境因素^[2]。国外不少调查和临床研究发现,遗传因素对年轻时骨峰量的峰值高低、随后的骨质丢失速度和骨质疏松症的形成有重要影响。到目前为止,人类基因组连锁分析已经确定了几个染色体基因位点和骨密度有明确的或可能的连锁关系。这些候选基因包括:维生素 D 受体基因、I 型胶原 $\alpha 1$ 基因、雌激素受体基因、胰岛素样生长因子 I(IGF-I)基因和 IGF1 结合蛋白基因,转移生长因子 β (TGF- β)基因,白介素 6(IL-6)基因等^[3]。但至今无法明确哪些是影响骨质疏松的主要基因,这与骨代谢受多种因素的复杂调控和可能受多种基因的联合影响有关。随着分子遗传学的发展,可能对发生骨质疏松的易感基因有进一步的认识。

2 衰老因素

骨骼在人一生中处在不断代谢重建中,青少年期骨吸收和骨形成处于骨钙正平衡。随着年龄的增大,骨吸收快于骨形成,造成了骨质疏松的发生。有研究表明,老龄是骨折一重要危险因子,85 岁组发生前臂、肋骨、椎体和髌部骨折的可能性为 45 岁组妇女的 8 倍,在男性为 5 倍^[4]。老年人由于骨髓基

作者单位: 210028 南京,江苏省中西医结合医院老年科(田甜:北京中医药大学在读博士)

通讯作者: 毛文晴, Email: maowenqinghappy@163.com

质细胞向成骨细胞方向分化受抑,成骨细胞分裂增殖缓慢及骨形成因子合成代谢受阻,由破骨细胞转变为成骨细胞的过程受到抑制、活性衰退致骨形成期延长,骨形成率降低,同时破骨细胞分化、成熟和骨吸收活性却仍相对处活跃状态,所以导致骨质疏松的发生。另有学者提出,氧化应激可能也参与了老年骨质疏松的发生。实验发现随着年龄的增加活性氧簇水平增加,抗氧化能力减低,谷胱甘肽还原酶的水平下降,使成骨细胞及骨细胞的凋亡增加,加速了骨量丢失,这可能是老年性骨质疏松发生的重要原因^[5]。另外,年龄老化时性激素减少,各种因素引起活性维生素 D 含量减少等,均可导致骨量减少,骨质疏松发生。

3 内分泌因素

与骨质疏松有关的激素主要有雌激素、甲状旁腺激素、降钙素、活性维生素 D。此外,与糖皮质激素、雄性激素、甲状腺素、生长激素等激素亦有一定关系。

3.1 雌激素缺乏

骨质疏松症的发生在绝经后妇女特别多见,卵巢早衰者骨质疏松提前出现,雌激素的减少已被公认为骨质疏松的重要原因。雌激素替代治疗可阻止上述骨量丢失。瘦型妇女较容易患骨质疏松并有骨折,而肥胖者则相对较少,因其血浆游离雌激素水平较高,这是脂肪组织中肾上腺雄激素转化为雌激素增多的结果。雌激素缺乏容易有骨量丢失的机制不详,有关的证据如下:①骨局部产生的骨吸收细胞因子,如白介素 1 和 6 (IL-1,6),肿瘤坏死因子 (INF) 等。雌激素缺乏时上述细胞因子明显增加,促进骨吸收。②骨局部产生的若干生长因子,如胰岛素样生长因子 I (IGF-I),转移生长因子 β (TGF- β) 等,能够刺激骨形成。应用雌激素后能刺激 IGF-I 和 TGF- β 的产生。③护骨素是肿瘤坏死因子受体家族的一种,能够抑制骨吸收。应用雌激素治疗能够刺激护骨素的产生。④雌激素可降低骨组织对 PTH 的敏感性,雌激素缺乏时,PTH 的骨吸收作用增强。⑤已经证明成骨细胞存在雌激素受体。⑥雌激素缺乏引起 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成与活性降低,致使肠道对食物中钙质吸收减少。因此,雌激素缺乏可抑制骨形成,促进骨吸收。

3.2 甲状旁腺激素 (PTH) 增多

PTH 是由甲状旁腺中的主细胞合成分泌的激素,它的主要作用是动员骨钙入血。PTH 能迅速提

高骨细胞膜对钙离子的通透性,将骨盐中的钙最终转运至细胞外液;PTH 亦能刺激破骨细胞增殖并加强其活动;PTH 还可抑制成骨细胞活动,从而使骨质溶解,减少钙盐在骨中沉积。研究表明年龄老化后,PTH 水平明显上升,原因可能与年龄老化导致血钙降低从而引起 PTH 分泌增多有关。绝经后的妇女雌激素缺乏,使骨对 PTH 的敏感性增强。研究发现患骨质疏松症的人 PTH 的分泌无规律,造成骨形成及骨吸收的不平衡,引起骨量丢失及骨结构的改变^[6]。

3.3 降钙素 (CT) 降低

降钙素是由甲状腺的腺泡旁细胞分泌的单链肽类激素,其生理作用主要为抑制破骨细胞的活动,加强成骨细胞的活动,促进破骨细胞转变为成骨细胞,同时还能降低骨细胞膜系统对钙离子的通透性,于是溶骨过程减弱,成骨过程加速,使骨组织释放入细胞外液的钙盐减少,钙盐沉积增加。从而拮抗 PTH 对骨骼的作用。有研究显示:随着年龄增长人体 CT 水平降低,各年龄组女性的血 CT 值较男性为低,绝经后妇女 CT 值较绝经前妇女低^[7]。

3.4 活性维生素 D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) 不足

摄入体内的维生素 D 首先在肝脏内羟化为有活性的 $25(\text{OH})\text{D}_3$,然后在肾脏再羟化为活性更强的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可促进小肠粘膜对钙的主动吸收,且可促进骨代谢,有利于骨骼的生长和钙化。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能增强破骨细胞的活性,从而促进骨的吸收,动员骨质中的钙、磷释放入血;同时由于小肠钙和磷的吸收的增多,使血钙和血磷的浓度升高,又促进了骨骼钙化。因此活性维生素既能促进溶骨,又能促进成骨,通过促进钙、磷的周转和利用,促进骨的代谢。正常生理剂量的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能有效的防止骨质疏松;剂量过少,则保护骨的作用不足;剂量过大,又可使骨吸收增加,导致骨量丢失。研究证实随年龄的增加,血浆 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平下降,引起 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏的原因有:①含维生素 D 的食物量不足;②小肠的维生素 D_3 吸收障碍;③接收日照射少,皮肤合成维生素 D 减少;④老年肝肾脏羟化活性降低,而 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 代谢分解又增加;⑤维生素 D 受体水平降低: Akesson 研究表明小肠维生素 D 受体水平随年龄降低^[8]。

3.5 糖皮质激素增多

抑制胶原蛋白的合成,促进胶原蛋白和骨基质的分解。抑制肾小管对磷的重吸收,抑制肠道钙的

吸收,并增加尿钙排泄,降低血钙。当内源性或外源性因素引起糖皮质激素水平增高时易导致骨质疏松。

3.6 雄性激素缺乏

绝经期后雌激素水平下降导致骨吸收增加已被公认,同样雄激素缺乏被认为是男性骨质疏松的重要原因^[9]。雄激素可促进骨骼蛋白质合成,促进骨骼生长及钙盐沉淀,促进长骨的骨骺融合,对正常骨生长、代谢、骨量维持起重要调节作用。随着年龄增加,男性生殖系统功能逐渐降低,使破骨细胞活性大于成骨细胞活性,骨形成减慢,骨吸收加速,最终导致骨密度降低,发生骨质疏松。雄激素减少造成骨质疏松的确切原因尚不清楚,目前认为主要是通过自身受体介导的。其机制主要有^[10-12]:①在成骨细胞表面发现有雄激素受体(AR),雄激素直接与成骨细胞的 AR 结合或在 5 α 还原酶的作用下变成双氢睾酮后与 AR 结合并参与成骨细胞的一系列功能,如骨细胞增生、生长因子以及骨基质蛋白(如骨胶原、骨钙素、骨桥蛋白)的形成。去势后骨形成率下降,骨吸收显著增加,可能是雄激素缺乏使成骨细胞活性下降,同时对 PTH 作用的敏感性增高,引起骨吸收增强。②雄激素经 P450 芳香化酶作用,芳香化为雌激素,然后与雌激素受体结合,调节骨代谢。

3.6 甲状腺素升高

促进骨骼新陈代谢,增加溶骨,促成骨母细胞分裂并转化为前破骨细胞;甲亢者成骨细胞和破骨细胞活性均增高,骨钙的转换率增加,血钙过高,尿钙排泄量增高,骨质丢失增加。

3.7 生长激素升高

促进间叶细胞转化为破骨细胞;介导胶原蛋白和硫酸软骨素的合成,促进成骨过程。

4 营养因素

4.1 钙的缺乏

人体骨钙占总钙量的 99%,对骨矿化有重要作用,与骨质疏松关系最为密切。血钙水平下降使 PTH 分泌增加,从而出现骨吸收超过骨形成,导致骨质疏松。血钙下降是由于低钙饮食、低维生素 D 或低活性维生素 D、高磷饮食的摄入等因素引起。

4.2 磷

体内的磷 80% 以上在骨中,血磷稳定是骨生化和骨矿化的必要条件之一。但血磷过高和过低均会导致骨质疏松的发生。高磷饮食可使血清磷浓度升高,钙/磷比例下降,高磷、低钙协同刺激甲状旁腺活

性增强,PTH 分泌增加,导致骨吸收增强,诱发骨质疏松。而低磷则会影响肾小管对钙的重吸收,不利于骨羟基磷灰石结晶的形成,从而影响骨的生长和矿化,导致骨质疏松。所以,在饮食中钙/磷比例保持在 1:1.2~1.5 为宜。

4.3 蛋白质

蛋白质是合成骨骼有机成分的主要原料,没有足够的蛋白质来供应骨基质的合成,就无法形成骨组织。绝经后妇女因咀嚼功能下降,胃纳欠佳,肠道功能失常致蛋白质吸收减少,新骨生长缓慢。Hannam 研究发现低蛋白质的摄入使骨量丢失增加^[13]。但动物蛋白质摄取过多,在转化过程中,过多的含硫的氨基酸产生硫化物,使肾小球滤过率增加,肾小管重吸收率降低,导致尿钙清除率增加,因此高动物蛋白质摄入是骨质疏松症的危险因素。而植物蛋白质可能通过减少了骨吸收,提高了骨量,从而预防骨质疏松^[14]。所以提倡高植物蛋白质及低动物蛋白质的摄入。

4.4 维生素 C

维生素 C 是骨基质羟脯氨酸合成不可缺少的,如缺乏即可使骨基质合成减少。

5 物理因素

物理因素主要指运动、重力负荷等。研究表明运动刺激骨形成,废用引起骨量丢失。运动可提高睾酮和雌激素水平,使钙的利用和吸收增加,还可适当增加骨皮质血流量。适量运动,尤其是负重运动,可以增加骨峰值,减少及延缓骨量丢失。肌肉对骨组织是一种机械力的影响,肌肉发达则骨骼粗壮、骨密度高。但高强度大肺活量的耐力运动、低体重情况下接受承重运动及过度的运动都可能导致青春期的延迟,身体脂肪丢失和严重雌激素缺乏,致使骨量丢失,容易发生骨质疏松。老人活动少,肌肉强度减弱,机械刺激少,同时肌肉强度的减弱和协调障碍使之容易摔倒;伴有骨量减少时,则容易发生骨折。宇航员航天飞行的失重状态呈现负钙平衡,骨密度降低;绝对卧床 11~61 d 即可见骨量减少增加 3 倍左右。说明运动是预防骨量丢失的一个重要措施,而制动是致病的重要因素。此外,户外运动时接受日照亦较多,使皮肤维生素 D 合成增加,从而使肠道钙磷的吸收上升,促使骨形成和骨矿化。

6 生活习惯及药物

酗酒、嗜烟、过多的咖啡和咖啡因摄入均是本病

发生的危险因素。酗酒者易并发肝硬化,影响 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 在肝脏的生成,血 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平均有降低,从而使肠钙吸收减少;Torricelli 等^[15]发现,过度饮酒会抑制成骨细胞的增殖,影响骨形成;长期饮酒将导致体内包括雌激素在内的多种激素分泌紊乱、维生素 D 等代谢异常,而影响了钙的吸收与代谢;有报道酗酒者血睾酮水平降低;不仅如此,嗜酒的人常伴有饮食不规律、多种必需营养素摄入不足,正是这些因素的综合作用而导致了骨质疏松的发生。嗜烟者在男女两性均见中轴骨和肢体骨骨折危险性增加,骨吸收增加,骨形成减少,致骨量丢失增多。咖啡因摄入过多可增加钙、镁、钠、氯化物的排出量,增加骨质疏松的发生率。长期服皮质类固醇激素、过多甲状腺激素治疗、抗凝剂肝素、化疗、促性腺激素激动剂或拮抗剂、抗癫痫药、长期服含铝的磷结合抗酸剂以及低体重(体重指数 <19)等均为骨质疏松发生的危险因素。

总之,在遗传和环境因素的双重影响下,各种诱因引发过度骨重建或骨重建过程中骨吸收和骨形成失衡,造成骨量减少、骨质量下降,导致骨强度降低,最终致使骨质疏松的发生。

【参 考 文 献】

- [1] 彭绩,梁渊,卢祖洵. 骨质疏松症危险因素的 Meta 分析. 中国公共卫生, 2004, 20(5): 585-586.
- [2] 宁可永. 骨质疏松症的临床研究进展. 中国中医药信息杂志 2002, 2(9): 74-75.
- [3] Ongphiphadhanakul B. Osteoporosis: the role of genetics and the environment. Forum Nutr, 2007, 60: 158-167.
- [4] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int, 2001, 12(12): 989-995.
- [5] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. J Biol Chem, 2007, 282(37): 27285-27297.
- [6] Lennard JD, Schiff JS. Predicting PTH pulses and patterns in osteoporosis. J Clin Invest, 1995, 95(6): 2433-2434.
- [7] 颜晓东, 黄忠, 朱敏嘉, 等. 增龄对钙调节相关激素、骨转换指标及骨密度的影响. 中国老年学杂志, 2002, 22(2): 109-110.
- [8] Akesson K, Lau KH, Baylink DJ. Rationale for active vitamin D analog therapy in senile osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1997, 60(1): 100-105.
- [9] 李平生, 彭朝津, 钱红, 等. 住院老年男性 26 例骨密度与雄性激素关系分析. 中国临床康复, 2003, 7(5): 741.
- [10] Liegibel UM, Sommer U, Boercksoek I, et al. Androgen receptor isoforms AR-A and AR-B display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts. Steroids, 2003, 68(14): 1179-1187.
- [11] Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology, 2003, 61(Suppl 1): 32-38.
- [12] Wolf OT, Preut R, Hellhammer DH, et al. Testosterone and cognition elderly men: a single testosterone injection blocks the practice effect in verbal fluency, but has no effect on spatial or verbal memory. Biol Psychiatry, 2000, 47(7): 650-654.
- [13] Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the framingham osteoporosis study. J Bone Miner Res, 2000, 15(12): 2504-2512.
- [14] Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, et al. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int, 2000, 11(8): 721-724.
- [15] Torricelli P, Fini M, Giavaresi G, et al. Intermittent exposure to ethanol vapor affects osteoblast behaviour more severely than estrogen deficiency does *in vitro* study on rat osteoblasts. Toxicology, 2007, 237(1-3): 168-176.

(收稿日期: 2011-06-26)

原发性骨质疏松的病因及发病机制

作者: [毛文晴](#), [田甜](#), [MAO Wenqing](#), [TIAN Tian](#)
作者单位: [毛文晴, MAO Wenqing\(江苏省中西医结合医院老年科, 南京, 210028\)](#), [田甜, TIAN Tian\(北京中医药大学\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110024.aspx