

原发性骨质疏松的病因学及危险因素

丁朝晖 杜建民 王兰珍

中图分类号: R363.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0965-05

摘要: 原发性骨质疏松症是以人体内骨量下降、骨组织显微结构破坏导致骨脆性增加而发生骨折为特征的一种常见病,随着我国社会人口老龄化,患有骨质疏松症的病人不断增加,由此引发的社会问题日益突出。原发性骨质疏松症的发生与饮食及生活习惯、内分泌激素、维生素、微量元素及遗传因素等密切相关。

关键词: 骨质疏松症; 原发性; 病因; 危险因素

The etiology and risk factors of primary osteoporosis DING Zhaohui, DU Jianmin, WANG Lanzen.

Medical Examination Center, Jingxi Hospital of Beijing Military General Hospital, Beijing 100144, China

Corresponding author: DING Zhaohui, Email: zys002004@sina.com

Abstract: Primary osteoporosis is a common disease characterized by fractures induced by increased bone fragility because of bone loss and micro structure damage of the bone tissue. With the ageing of population in our country, the number of patients with osteoporosis increases gradually, and the problems caused by this disease are becoming increasingly prominent. The genesis of primary osteoporosis is closely associated with diet, living habit, endocrine hormones, vitamins, trace elements and genetic factors, etc.

Key words: Osteoporosis; Primary; Etiology; Risk factors

原发性骨质疏松症(osteoporosis OP)是指以人体内骨量下降、骨组织显微结构破坏为特征,导致骨脆性增加而发生骨折的风险性明显增高的一种全身性骨病。它是中老年人常见的疾病之一,尤以妇女多见,随着我国社会人口老龄化,患有骨质疏松症的病人不断增加,而此病目前尚缺乏有效的治疗,由此引发的社会问题日益突出^[1]。因此,深入探讨原发性OP的病因学因素,对于指导制定有效的预防方法尤为重要。目前研究认为内分泌激素、缺乏体育锻炼、饮食及生活习惯、维生素、矿物质元素及遗传因素等与OP的发生密切相关。

1 内分泌激素

1.1 雌激素

绝经后妇女雌激素水平下降是导致骨矿快速丢失而发生骨质疏松的主要原因。雌激素可抑制人体骨的吸收,但具体发病机制尚有待研究。针对机体的雌激素治疗研究表明,雌激素能增强成骨细胞的

表达并减少诱导骨吸收的环磷酸腺苷形成,还能结合特异的DNA,促进特异mRNA的合成。Boivin等^[2]对一组绝经后妇女OP患者研究了雌激素替代治疗对骨矿化程度的影响,结果显示传统激素替代治疗后BMD有不同程度的增加,其中皮质骨增加(4.1±2.1)%,全身骨增加(4.4±1.9)%,松质骨增加(4.5±2.3)%;而应用大剂量雌二醇激素替代治疗后BMD有显著增加,其中皮质骨增加(8.6±2.1)%,全身骨增加(6.9±1.9)%,松质骨增加(6.5±2.3)%。可见,大剂量雌激素替代治疗不仅能有效的增加BMD,还能不断促进体内骨质的再矿化,有利于OP患者的治疗与康复。

1.2 甲状旁腺激素

甲状旁腺激素(PTH)是一种含有84个氨基酸的单链多肽激素,由人体甲状旁腺主细胞分泌,它能有效抑制剂骨的吸收^[3]。但PTH在骨的代谢过程中具有双重作用,小剂量的PTH能促进成骨细胞分泌骨胶原形成新骨,但大剂量时则会起到抑制作用^[4]。有研究证实,间歇性注射PTH可促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞活性导致骨质量增加,而连续性注射PTH则相反可刺激破骨细胞活性而抑制

作者单位: 100144 北京,北京军区总医院京西医院体检中心

通讯作者: 丁朝晖, Email: zys002004@sina.com

成骨细胞分化导致骨质量减少^[5]。Marques 等^[6]经过动物实验切除兔子的双侧卵巢导致雌激素缺乏然后间歇性注射 PTH 治疗,发现它能增加齿巢周围的 BMD 而减小齿巢骨质疏松的发生。国内邢小平等^[7]分别对正常雌性大鼠和去卵巢雌性大鼠间歇性注射 PTH,观察两组大鼠股骨及第 1~4 腰椎骨矿含量和 BMD 的差异,结果两组大鼠股骨及腰椎骨矿含量和 BMD 均有增高,尤以去卵巢大鼠腰椎骨矿含量和 BMD 升高程度更为明显。

1.3 降钙素

降钙素(CT)是由人体甲状腺组织的滤泡旁细胞分泌的一种 32 肽激素。它能刺激成骨细胞的活性而抑制破骨细胞的活性,还能促进破骨细胞向成骨细胞的转化、增加骨组织对钙盐的沉积。陆卫青等^[8]通过动物实验对骨质疏松性兔注射鳗鱼 CT,观察兔胫骨内植入纯钛螺纹状种植体骨整合的生长情况,并测定种植体周围新形成骨中的破骨细胞及成骨细胞含量、胫骨 BMD、骨皮质厚度和生物力学性能等指标。研究表明,鳗鱼 CT 可促进骨内种植体骨整合,抑制破骨细胞活性而减少骨吸收,从而减轻骨质疏松的程度。王红武等^[9]通过临床用药实验研究了鲑鱼 CT 对老年 OP 的治疗效果。结果表明,注射鲑鱼 CT 组减轻骨痛症状效果明显、腰椎 BMD 较治疗前有所提高,而股骨近端 BMD 无明显变化。说明鲑鱼 CT 对老年骨质疏松患者缓解临床症状及增加腰椎 BMD 作用明显。王玲等^[10]用同样方法研究 48 例老年 OP 患者注射鲑鱼 CT 的治疗效果,结果与上述基本一致。另有研究表明,人体内 CT 水平随年龄增长而逐渐下降,尤以绝经后妇女最为明显。

此外,糖皮质激素、甲状腺素、生长激素的增加及雄激素的减少等均对人体骨代谢及骨质疏松的发生产生一定的促进作用,但目前国内外尚少有此类大规模的临床试验研究。

2 缺乏体育锻炼

缺乏体育运动可视为原发性骨质疏松的直接病因,适当体育锻炼不仅能有效预防 OP 的发生,还能改善 OP 患者的骨代谢水平。研究表明坚持进行体育锻炼的人群 OP 发病率较低。分析原因可能为运动明显加快了全身骨骼的血液循环,肌肉的收缩与舒张直接刺激附着的骨骼,从而提高 BMD 并增加骨量。如运动减少而骨骼没有适度的负重,不利于提高骨骼强度。体育锻炼可增加下肢骨的直径和峰值

骨量,但持续骨量的增加还需要长期坚持体育锻炼才能有效。需要强调的是,OP 患者在进行体育锻炼时则遵循循序渐进的原则,对 OP 患者来说运动安全则是最重要的,不要盲目地追求剧烈运动,否则很有可能导致骨折等严重后果。

3 饮食及生活习惯

3.1 饮食中脂肪蛋白质的摄入

血脂即能调节成骨细胞的分化,同时还会影响破骨细胞的生成。高脂饮食能促进破骨细胞的分化,增加破骨细胞的数量和活性。动物实验表明,高脂血症模型组的动物骨髓中发现沉积有脂氧化产物,并且脂质还沉积于哈佛氏管的血管周围间隙中,从而说明高脂血症具有促进骨吸收的潜能,进一步分析发现,破骨细胞活性与血脂水平呈同步相关性^[11]。因此,饮食中脂肪含量过高的人群患 OP 的可能性增高。而组成骨基质原料的蛋白质可增加钙的储存和吸收,有利于延缓和预防骨质疏松。但亦有研究认为摄入过高的蛋白质反而会阻碍体内钙的吸收。Hannan 等报道饮食中高蛋白摄入与骨量丢失的低发生率有相关性,Promislow 等认为饮食中摄入高动物蛋白与老年女性的 BMD (bone mineral density, BMD) 增加有关, Munger 等报道增加饮食中蛋白质摄入与绝经后妇女髌部骨折发病率下降有关。而 Sellmeyer 等研究表明在女性人群中摄入动植物蛋白比例较高者其股骨颈的骨丢失率更高,髌部骨折的发生率更多,此结论与以上观点截然相反,另外也有人报道饮食中蛋白质的摄入与骨量丢失率无关联。因此饮食中蛋白质摄入多少与 OP 发生率之间的关系目前仍存在争议^[12-14]。

3.2 不良生活习惯

目前在不良生活习惯中吸烟饮酒及咖啡因与 OP 关系的研究较多。国内一组 2314 人的大样本研究表明,有烟酒嗜好者所测 BMD 均值明显低于同龄有烟酒嗜好者,并且烟酒嗜好史越长,其 BMD 均值下降越明显,两者呈负相关。同时嗜烟嗜酒者对 BMD 的影响较单一嗜烟或嗜酒者更大^[15]。但另一组对 434 名健康妇女调查认为,年龄因素调整后未见吸烟对 BMD 的影响。咖啡因的摄入可增加骨质疏松的危险性,在美国妇女中进行的两项大规模研究证明它们之间存在相关性。研究认为咖啡因的摄入可加速尿钙的排泄,而且其摄入量越多体内游离雌二醇水平越低,从而进一步加剧骨量丢失^[16]。但也有学者认为摄入咖啡因与健康妇女骨量丢失无关。

4 维生素

4.1 维生素 D

成人维生素 D 缺乏可导致骨质疏松和软化,而婴幼儿时期维生素 D 缺乏可导致佝偻病。人体内的维生素 D 一方面来源于皮肤的 7-脱氢胆固醇经日光照射合成,另一方面来源于日常膳食摄入。无论经皮肤合成还是经口摄入体内的维生素 D,均需通过肝肾羟化功能转化为有活性的 1,25-二羟维生素 D₃ 才能发挥作用,它即可促进骨代谢及小肠粘膜对钙的吸收而有利于骨骼的钙化与生长,还可促进破骨细胞的活性增加而导致骨的溶解吸收及钙盐释放。因此活性维生素 D 对骨代谢的影响是双向的,既能促进成骨,又能促进溶骨,使骨盐代谢不断更新而维持体内钙平衡。正常生理剂量的维生素 D 能够有效防止骨质疏松,剂量过大则可导致骨的溶解和吸收,而剂量不足又不能有效促进骨的钙化和生长。有研究表明人体内维生素 D 的水平随着年龄的增长而不断下降,且小肠内维生素 D 受体水平亦会随年龄而逐渐降低^[17]。

4.2 维生素 K

众所周知,维生素 K 缺乏与机体凝血功能障碍密切相关,但近年来已有部分研究表明维生素 K 缺乏与骨代谢亦有关系。国内一项动物实验研究同样显示,维生素 K 虽然抑制成骨细胞作用不强,但增加骨钙素含量的作用明显。Robert 等通过研究短期维生素 K 缺乏大鼠模型,观察大鼠尿液中钙含量较正常增加 1 倍,从而说明维生素 K 缺乏可导致机体骨骼分解代谢增强。Scariano 等用同样大鼠模型研究发现大鼠体内骨钙素水平明显下降,也说明维生素 K 缺乏亦可影响骨的合成代谢^[18]。以上国内外的实验研究均可看出维生素 K 缺乏确实会引起正常骨代谢的紊乱,但维生素 K 缺乏导致骨丢失的原因还有待进一步研究。

5 矿物质及有毒重金属元素

5.1 钙

人体钙含量占体重的 1.5% ~ 2.0%,且 99% 集中于骨骼和牙齿中,以羟磷灰石结晶的形式存在。大量流行病学调查及临床实验研究表明缺钙是导致骨质疏松的危险因素之一。有报道表明经常饮含钙较高的奶制品的人群骨折发生率较低且体内具有更高的骨量。Picard 等通过调查绝经前妇女与骨量的关系,也发现膳食钙越低所测 BMD 值越低。Nordin

通过动物实验发现缺钙与骨丢失密切相关。目前人们普遍认为,通过膳食补钙是防治骨质疏松的简单有效手段之一。有研究资料表明,人的一生中发生骨质疏松及骨折的危险性和 BMD 水平与 20 ~ 30 岁期间摄入膳食钙的多少关系密切。但也有少数学者对通过膳食补钙来降低发生骨质疏松及骨折的危险性的说法表示否定。

5.2 锌

锌是人体正常生理机能必不可少的微量元素之一。在整个骨代谢过程中,锌的作用不容忽视,已有研究明确证实机体缺锌可导致骨代谢异常。Leek 等报道给予幼罗猴缺锌饲料喂养后会出现骨皮质变薄、BMD 下降等情况。Houmont 和 Mnlean 通过免疫组化和同位素实验研究指出锌缺乏会抑制机体骨骼的发育。Angus 等通过对绝经后妇女研究发现前臂骨钙化程度与膳食中锌摄入有关。还有许多研究发现当动物或人缺锌时,均可出现骨代谢及骨骼发育异常。

5.3 磷

正常成人体内磷含量约 650 g,占体重的 1% 左右,占体内所有无机盐总量的 1/4。其 85% ~ 90% 以羟磷灰石结晶的形式存在于人体的骨骼和牙齿中。磷在体内亦起作十分重要的作用,但磷过量也会抑制机体对铁的吸收。动物实验研究证实高磷饲料可导致尿中钙丢失增多而发生动物骨质疏松。人体补充少量磷后,可促进骨吸收并调整钙吸收。

5.4 铅

在铅的毒理学研究中已分析骨组织中铅含量多见,因为铅作用的靶器官主要就是骨组织,因此铅是人体骨质疏松发生的潜在危险因素。大量研究表明,破骨和成骨细胞均是铅毒理学作用的靶对象。骨骼组织负担着人体内的大部分铅负荷,它导致骨质疏松的途径可能是通过改变骨组织的吸收率及骨结构的完整性和 BMD 峰值等几个方面。人体血液中的铅含量只能反映近期铅接触情况而不能反映铅累积情况,而测量骨铅含量恰恰能较好地反映铅累积量^[19]。

5.5 镉

人体在环境中接触镉过多可影响肾脏对钙的代谢,导致尿钙增加。当镉的接触量足以导致肾损害时,体内骨质就会随之相应减少,两者之间存在密切关系。日本一组流行病学调查资料显示,一旦镉接触后出现肾功能障碍情况,骨质减少和高钙尿随之出现^[20]。分析这种现象的出现可能是由于 1,25-二

羟维生素 D₃ 水平下降和甲状旁腺激素水平上升引起的。也有研究证实, 镉接触引起的肾损害后于骨量丢失的发生^[21]。在女性特有的妊娠期、哺乳期和绝经期后镉可加速骨质脱钙作用, 因此女性比男性更易发生骨丢失而患上 OP。

5.6 铝

甲状旁腺激素下降患者并发发育不全性骨疾病和肾性骨营养不良, 可能由于铝引起的甲状旁腺激素水平降低所致。目前铝与骨科疾病特别是 OP 之间的关系尚未完全明了, 但也不能忽视它们间的关系。研究发现有明显铝沉积的患者中骨病发生率明显升高。通过铝染大鼠模型试验显示铝染毒与肾性骨营养不良相关^[19]。在北美国家肾透析的患者中, 发现肾性骨营养不良和发育不全性骨疾病等骨质减少性疾病与染铝有关。

6 遗传因素

目前尽管人们尚未明确遗传因素在骨骼发育的哪些时期起作用以及如何发挥作用, 但有事实已被证明, 遗传因素确实明显影响骨量峰值。目前较为普遍的看法为, 人群骨量峰值 80% 由基因即遗传因素所控制。有统计资料显示, 黑人的骨质疏松的发生率较低, 而亚洲妇女及白人则发病率较高。遗传因素对骨量的影响可能有以下两个方面, 首先是机械应力对 BMD 的反应性有所不同, 其次是对身高的影响。Patel 等对 6~20 岁的白种人和黑种人分别测量其骨矿含量并进行统计学分析后发现, 后者的骨矿含量和骨矿含量/BMD 比值明显高于前者。Francois 等^[22] 通过研究 175 例绝经前妇女和她们女儿的腰椎骨矿含量及 BMD 值测定, 发现腰椎 BMD 低的母亲所生女儿较腰椎 BMD 正常的母亲所生女儿的腰椎 BMD 值明显下降。日本研究人员通过对影响日本妇女骨量峰值因素的分析认为, 维生素 D 受体基因类型与 BMD 明确有关。人体维生素 D 基因表达的类型不同, 其骨组织对外界环境的反应明显不同。目前已经发现与骨代谢有关的基因除维生素 D 受体基因外, 还包括 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、IGF-I 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, 但其具体影响骨质疏松的机制有待进一步研究^[23]。

综上所述, OP 的病因学研究包括饮食及生活习惯、内分泌激素、维生素、微量元素及遗传因素等几个方面。随着科技水平的不断发展, 新的研究方法

不断涌现, 人们对各种影响 OP 发病因素及发病机制的研究还会不断深入发展, 这对 OP 的诊断、治疗以及预防等方面必将产生深远的指导意义。

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚, 杨定焯, 朱汉民, 等. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
- [2] Bobin G, Vedi S, Purdie DW, et al. Influence of estrogen therapy at conventional and high doses on them ineralization of iliac bone tissue: a quantitative microradiographic analysis in postmenopausal women. Bone, 2005, 36(3): 562-567.
- [3] Pierre J, Menui ER. Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine, 2001, 68: 576-581.
- [4] Qin L, Liza J, Raggatt, et al. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. Trends Endocrinology Metabolism, 2004, 15(2): 60-65.
- [5] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001, 344(10): 1434-1441.
- [6] Marquesm R, Silva AD, Manzi R, et al. Effect of intermittent PTH administration in the periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. Arch Oral Bio J, 2005, 50(4): 421-429.
- [7] 邢小平, 山本逸雄, 森田陆司, 等. 间歇皮下注射人甲状旁腺激素不同片段(hPTH₁₋₃₄及hPTH₁₋₈₄)对去卵巢大鼠股骨及腰椎骨量的影响. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(2): 128-131.
- [8] 陆卫青, 陈守平, 季振威, 等. 降钙素对骨质疏松性骨内种植体影响的实验研究. 上海医学, 2003, 26: 40-45.
- [9] 王红武, 辜金莲, 吴新达, 等. 降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究. 中华老年医学杂志, 2003, 22(6): 345-347.
- [10] 王玲, 王宏, 张卫国, 等. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的疗效观察. 中国骨肿瘤骨病, 2005, 4(1): 27-28.
- [11] Hak AE, Pols HA, Hemert AM, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. Arterioscler Thromb Vasc Bio J, 2000, 20(8): 1926-1931.
- [12] Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. Bone, 2004, 34(3): 557-561.
- [13] International Osteoporosis Foundation. Preventing osteoporosis. Women's Health Medicine, 2006, 3(4): 155-156.
- [14] Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res, 2000, 15(4): 710-720.
- [15] 凌万军, 葛春芳. 烟酒对骨密度的影响. 中华预防医学杂志, 1999, 33(1): 63.
- [16] 胡迎芬, 赵熙和, 白锦. 生活方式与妇女骨密度关系的研究. 中国公共卫生, 1999, 15(4): 278-279.

- International Orthopaedics, 2009, 33(3): 855-859.
- [18] Du Z, Chen J, X iao Y. Effects of Simvastat in on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. Clinoral implantsRes, 2009, 20 (2):145-150.
- [19] 张宏宇,赵彬,张丽彦,等. 辛伐他汀对糖尿病大鼠种植体周围骨组织中骨形态发生蛋白-2 表达影响的研究. 中国实用口腔科杂志,2011,4(1):28-30.
- [20] 蒋柳宏,景向东,闫春歌,等. 仙灵骨葆对骨质疏松状态下纯钛种植体骨结合的影响. 新中医, 2008, 40(4): 100-101.
- [21] 谢培豪,黄静文,黄文荣. 补肾胶囊对骨质疏松大鼠牙种植体结合骨板形成的影响. 广东医学院学报,2011,29(1):1-4.
- [22] 郝福良,董福生,任贵云,等. 补肾方剂对骨质疏松大鼠纯钛种植体骨结合影响的骨计量学研究. 实用口腔医学杂志, 2007,23(4):507-510.
- [23] 余兰,魏世成,周立伟. 人工种植牙植入与修复失败病例临床分析. 中国口腔种植学杂志,2002,7(1):34-45.
- [24] 邓春富,赵宝红,张士剑. 种植义齿修复中常见问题原因分析及处理方法. 中国实用口腔科杂志, 2009,2(11):656-659.
- [25] 刘洪臣. 人工种植牙全身给药系统的设计,口腔颌面修复学杂志,2006,7(4):291-292.
- [26] 刘洪臣,鄂玲玲,高杰,等. 3H-去甲肾上腺素、¹²⁵I-胰岛素经牙根管给药全身吸收的初步探索. 中华老年口腔医学杂志, 2007, 5(2):93-95.
- [27] 吴霞,刘洪臣,刘宇,等. 大鼠下颌骨来源的成骨细胞对甲硝唑和替硝唑的转运. 口腔颌面修复学杂志,2007,8(1):59-62.
- [28] 马龙. 大鼠下颌骨成骨细胞对二甲双胍及普伐他汀的转运. 军医进修学院;解放军总医院博士学位论文,2009,053.
(收稿日期:2012-04-04,修回日期:2012-06-23)

(上接第 968 页)

- [17] Akesson K, Lau KH, Baylink DJ. Rationale for active vitamin D analog therapy in senile osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1997, 60(1): 100-105.
- [18] Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD, et al. Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. Mechanisms Ageing Develop, 2003, 124(3): 281-286.
- [19] Pounds JG, Long G, Roson JF. Cellular toxicity of lead in bone. Environ Health Perspect, 1991, 91(2): 17-32.
- [20] Goyer RA. 骨质疏松的环境危险因素. 国外医学卫生学分册, 1995, 22(2): 29-32.
- [21] 钱海雷,金泰翼,黄波,等. 环境镉接触人群尿金属硫蛋白排泄与镉致骨损伤效应. 卫生研究, 2007, 36(1): 1-5.
- [22] Francois S, Benmalek A, Ouaydier Souquieres G, et al. Heritability of bone mineral density. Rev Rhum Engled, 1999, 66(3):146-151.
- [23] Gerold H, Anna VG, Sonja Z, et al. Vitamin K epoxide reductase gene mutations in osteoporosis: A pilot study. Translational Research, 2010, 156:37-44.
(收稿日期:2012-06-15,修回日期:2012-07-20)