·综述·

骨质疏松的发病机制与危险因素

王宁 刘玉杰*
(解放军总医院骨科,北京 100853)

中图分类号: R681 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2013)05-0537-04

摘要: 骨质疏松症是以骨量减少及骨的微结构破坏为特点的疾病,导致骨脆性增加,最终导致发生骨折的危险性增加。本文综述了骨质疏松的发病机制及危险因素,为针对病因治疗及预防骨质疏松提供了依据。

关键词: 骨质疏松; 病因分析

Pathogenesis and risk factors of osteoporosis

WANG Ning, LIU Yujie
(Department of Orthopedics, the General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)
Corresponding author: LIU Yujie, Email: liuyj301yy@ yahoo. con. cn

Abstract: Osteoporosis is a disease characterized by bone loss and micro structural damages of the bone tissue , leading to the increase of bone fragility, resulting in increased risk of bone fracture. This paper reviews the pathogenesis and risk factors of osteoporosis, and provides a basis for the treatment and the prevention of osteoporosis .

Key words: Osteoporosis; Etiology analysis

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是由各种原因导致的骨量减少,骨组织微结构破坏,骨骼脆性增加,使之易于发生骨折的一种全身性骨病[1]。我国人口基数大、人口老龄化、环境污染、生活饮食习惯变化等影响因素,使得骨质疏松症发病率逐年上升,且发病年龄有提前的趋势。刘忠厚报道 2006 年我国骨质疏松人口约 9000 万,发病率 7.01%[2]。部分学者应用双能 X 线骨密度仪(DXA)流行病学调查显示,北京、上海 61-70 岁和 71-80 两个年龄段骨质疏松发病率分别为 53.8%、73.1% 和 54.8%、67.5%。骨质疏松性骨折是老年骨质疏松症最严重后果,是造成老年人致残和致死的重要原因之一,并且给社会增加了沉重的经济负担。因此,充分认识 OP,了解其发病机制、危险因素在发生严重并发症之前进行预防和治疗,对于减轻骨质疏松的危害具有非常重要的意义。

1 发病机制

正常的骨代谢包括由破骨细胞的酸化效应和蛋白水解酶引起的骨吸收和成骨细胞不断向陷窝中分泌类骨质之间的平衡[3]。破骨细胞和成骨细胞是骨代谢的基础,但这两种细胞并不直接影响骨量的增加、减少或保持不变,而是这两种细胞的相对数量和工作效率的改变影响骨代谢的结果。绝经后的女性,骨代谢率大幅增强,并且在绝经后 40 年内仍在增强,这导致了持续的、渐进的骨丢失[4]。这种骨代谢的加强,被认为部分由于成骨细胞生命周期的缩短和破骨细胞生命周期的延长。

破骨细胞起源于单核巨噬细胞系统的粒巨噬细胞集落,与单核巨噬细胞系统关系密切,是在骨髓基质细胞分泌的多种因子作用下由单核细胞前体融合而成。近年来的研究发现,转录因子 NFkB 受体活化因子配体(RANKL)、肿瘤坏子因子家族(TNF)以及巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)在破骨细胞前体细胞分化为活化的多核破骨细胞的过程中起到重要的作用。RANKL 大量表达于成骨细胞、骨髓间充质干细胞、T/B 淋巴细胞中,与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合后,促进破骨细胞的分化、增殖、多核化及骨吸收活性。骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)可以与 RANKL 竞争性结合 RANK,阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合[5]。女性更年期的早期,雌激素减少,骨髓间充质干细胞和淋

*通讯作者: 刘玉杰, Email: liuyj3011yy@ yahoo. com. cn

万方数据

巴细胞分泌的 RANK 增加,因此骨质吸收增加[6]。除此之外,其它原因导致的性激素减少(如男性患前列腺癌或者女性患乳腺癌)也会激活 RANKL/RANK 途径,并导致骨质的吸收。许多炎性因子和其他激素也会通过 RANKL/RANK 途径影响破骨细胞的活性,促进骨质吸收[7, 8]。此外,许多造成骨质吸收的免疫性疾病和骨肿瘤患者中也能检测到 RANKL 的高表达,如类风湿性关节炎及骨髓瘤等[9, 10]。Src 激酶在成骨细胞中呈高表达,并通过多条途径调节成骨细胞活性。Src 缺失的小鼠会因为破骨细胞没有特征性的褶皱边缘而患骨硬化症[11]。

组织蛋白酶 k 属于溶酶体半胱氨酸蛋白酶中的番木瓜蛋白酶超家族,是破骨细胞中表达量最高,溶骨活性最强的一种半胱氨酸蛋白酶,它对胶原的降解能力较强,在骨吸收过程中起到非常重要的作用[12]。敲除了组织蛋白酶的小鼠骨吸收作用会受到严重破坏,并导致骨硬化症,这与人类组织蛋白酶 k 缺乏导致的致密性成骨不全表型相同[13]。组织蛋白酶 k 因此可能成为一个潜在的治疗靶点,并成为目前骨质疏松领域中的研究热点。

成骨细胞是骨髓间充质干细胞来源的一种骨形成细胞。成骨细胞可以分泌基质,并最终矿化为骨组织。由前体细胞向成熟的成骨细胞分化的速度以及成骨细胞的生命周期长度可以影响骨形成的速率。维生素 D 和甲状旁腺激素可以加强成骨细胞的这种作用。然而,这种成骨作用可以被外源性糖皮质激素破坏。在骨质再吸收形成的陷窝中,成骨细胞可以分泌一系列 I 型胶原蛋白以及多种非胶原蛋白,包括:骨钙素、骨结合素及骨桥蛋白等。维生素以及钙、磷盐等可以加速这些基质的矿化。

甲状旁腺上的钙敏感受体可以刺激甲状旁腺素(PTH)的释放,使血钙维持在一个较稳定的水平。低钙血症可以刺激钙敏感受体,促进 PTH 的释放;而高钙血症的作用则相反[14]。因此,可以通过模拟高血钙或者低血钙的药物影响 PTH 的释放,调节血钙浓度,以此影响骨矿物质密度[15]。

骨细胞是骨组织中的主要细胞。对骨内微细骨折具有修复作用,从而维持骨的完整性。骨细胞的胞体包埋在碱性的细胞间质腔隙中,此腔隙称为骨陷窝。骨细胞的胞体有许多细长的突起,这些突起深入骨陷窝周围的小管内,便于骨与血液之间交换营养。骨细胞也可以表达相关的因子,调节磷酸盐的代谢,从而影响基质的钙化程度。

万方数据

2 测量方法

目前被广泛使用的诊断骨质疏松的方法是 1994 年由世界卫生组织(WHO)推荐并逐渐普及的使用骨矿物质密度(Bonemineral density, BMD)确定骨质疏松的诊断标准[16]。BMD 有很多种方法进行测量,如双能量 X 线吸收测量法(Dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA)及定量计算机断层扫描法(Quantitative computed tomography, QCT)等。WHO 的指南中采用的是 DEXA 法测量髋部和腰椎骨质矿物质密度得出的结果。根据诊断标准:受试者骨矿物质密度低于年轻女性平均骨矿物质密度 2.5 个标准差时,诊断为骨质疏松;低于 1 至 2.5 个标准差之间时,诊断为骨密度减少;低于 1 个标准差之内时,认为骨矿物质密度正常。但不同国家、不同地域、不同种族、不同测量部位、不同性别在峰值骨量(PBM)表现不一致,测得骨密度数值有差异。亚洲人种到达 PBM 的时间早于其他人种[5],西方高加索人种股骨颈、粗隆以及腰椎的比亚洲黄种人分别高 17.1%、17.8% 和 5.6%。我国西藏、内蒙古地区人口骨密度高于广东、广西地区,少数民族女性间骨密度差异较明显。男性和女性达到 PBM 时间明显不同。同时检测方法只考虑了骨矿物质密度的改变,并没有考虑到骨骼微结构的改变,因此不能完整的反应骨骼改变的全部信息。显然仅用“2.5 个标准差”作为骨质疏松症诊断标准会产生较大偏倚,应结合危险因素综合分析。

3 危险因素

1. 年龄和性别因素 流行病学研究表明,随着年龄的增长,发生骨质疏松症的危险性增高。女性随年龄增长骨质疏松的发生率增高主要和雌激素水平的降低有关,尤其是在绝经后的 5-10 年,雌激素水平降低最为显著,50-69 岁女性的骨质疏松的发病率高于 50%。在女性绝经后的第一年骨流失就已经开始,并且随着年龄的增长,骨量持续降低[17]。而 50 ~ 69 岁男性的骨质疏松发病率平均为 27.5%。与年龄相关的骨密度降低和骨强度减弱是是髋部和椎体骨折随年龄增加,而发病率增加的主要原因之一,在女性中表现得更为明显。

2. 运动 运动在骨代谢中起重要作用,它能够改善骨骼结构,促进骨骼生长。骨骼废用可以造成骨量丢失,锻炼或肌肉收缩可以增加骨量及骨强度[18]。负荷使骨产生的应变在骨的不同部位分布

不同。骨细胞可以根据应变程度的不同,调整局部骨强度及骨量,使骨满足承载负荷的需要。此外运动是骨密度峰值(PBM)影响因素之一,青春期对骨密度峰值的形成至关重要。虽然骨密度峰值作为骨质疏松的危险因素尚未确定,但是低骨量峰值可以导致骨质疏松性骨折的风险增加[19]。谢冬梅等[20]研究表明运动降低骨质疏松的发生率,长期卧床增加骨质疏松的发生率。Kelly[21]等研究认为适度的运动可以明显增加人体的骨密度,调节骨代谢,增加骨量峰值。

3. 体重与体重指数 绝经后妇女的骨密度与体重和体重指数呈显著性正相关,体重越高,或者体重指数越高,全身的骨密度相对越高,发生骨质疏松的可能性就越低。低体重和低体重指数是绝经后骨质疏松的两个独立危险因素[22]。其原因可能有:肥胖者体重较大,骨骼承受较大的体重载荷,在应力刺激下,骨密度也会保持在较高的水平。此外,老年女性体内的雌激素主要有外周脂肪中转化而来,高体重或高体重指数者体内雌激素水平较高。IL-1 和 IL-6 有明显的促进骨质吸收的作用,雌激素可以降低这两种细胞因子的含量,从而起到抑制骨吸收的作用。

4. 激素

甲状腺素 骨吸收与骨形成的过程均需要甲状腺素参与。甲状腺功能亢进时细胞因子 IL-6 产生过多,可以引起破骨细胞分化成熟加速,破骨细胞活性加强,导致骨质吸收增加,可以引起高转换型骨质疏松[23]。而且甲亢患者血钙浓度有不同程度的降低,也会引起骨量减少而导致骨质疏松。此外,甲状腺功能减退时也会发生骨质疏松,其可能原因是甲状腺素对成骨细胞的直接刺激作用以及由 IL-6 介导的对破骨细胞的刺激作用减弱所致。

糖皮质激素 糖皮质激素含量的改变是引起继发性骨质疏松的重要原因之一[24]。长期大量应用糖皮质激素所造成的骨质疏松症的发病率仅次于绝经后妇女骨质疏松及老年性骨质疏松症,而居第 3 位。在经糖皮质激素治疗的男性和女性患者中,骨矿物质密度逐渐减低,而椎体骨折的危险性逐渐增高[25]。研究者认为,糖皮质激素除了可以减低骨矿物质密度外,还可以通过使骨代谢率增强而降低骨质量,并且显著抑制松质骨的骨形成。

5. 家族史 遗传因素是影响骨量的峰值高低、骨质丢失速度以及骨质疏松症的形成的因素之一,对骨折风险性评估具有意义[26]。部分研究表明青年女性骨密度与其母亲的骨密度水平显著相关,对双胞胎骨密度的研究也提示遗传因素影响骨量的形成和骨丢失的速度。多种基因可能同时影响骨量的获得和骨转换的调控。可能的基因包括维生素 D 受体基因、维生素 D 连接蛋白基因、PPAR-γ 受体、Ⅰ型胶原基因、转化生长因子和雌激素受体基因等,上述基因的突变或多态性可能与骨质疏松发生的危险性增高有关。

6. 吸烟、饮酒等其它因素 吸烟、酒精和咖啡因也被证实为骨质疏松或骨质疏松性骨折的危险因素。祝坤等[27]认为,吸烟者患髋骨骨折的危险性是非吸烟者的两倍,而且大部分这种增高的危险性随着戒烟而消失。有学者[28]用 50% 的乙醇给 SD 雄性大鼠灌胃 60d,结果与对照组相比,实验组 SD 雄性大鼠的股骨骨质成分明显降低。此外心理状态、环境因素等亦对骨密度有一定影响。

深入了解骨质疏松的发病机制,有利于为研制抗骨质疏松药物提供新的、高效的治疗靶点。此外,骨质疏松已经给社会带来了沉重的经济负担,并且可能造成骨折等严重的后果。因此,了解骨质疏松的发病机制及危险因素,确定高危人群,对重点人群进行骨质疏松及其并发症的预防就显得尤为重要。

【 参 考 文 献 】

[1] Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 1991, 1(2): p. 114-7.

[2] Liu Zhonghou. Diagnosis of Osteoporos. China Modern Literature Press, 2011,596.

[3] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocrine reviews, 2000, 21(2): 115-37.

[4] Garnero P. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 1996, 11(3): 337-49.

[5] Simonet WS. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell, 1997, 89(2): 309-19.

[6] Eghbali-Fatourechi G. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. The Journal of clinical investigation, 2003, 111(8): 1221-30.

[7] Hofbauer LC. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. Endocrinology, 1999, 140(9): 4367-70.

[8] Hofbauer LC. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. Bone, 1999, 25(3): 255-9.

[9] Kong YY. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand.

万方数据

Nature, 1999, 402(6759): 304-9.
[10] Pearse RN. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(20): 11581-6.
[11] Soriano P. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. Cell, 1991, 64(4): 693-702.
[12] Ravikumar M. Virtual screening of cathepsin k inhibitors using docking and pharmacophore models. Chemical biology & drug design, 2008, 72(1): 79-90.
[13] Duque G, Troen B R. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. Journal of the American Geriatrics Society, 2008, 56(5): 935-41.
[14] Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. Sub-cellular biochemistry, 2007, 45: 139-67.
[15] Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics—fooling the calcium receptor. Lancet, 2005, 365(9478): 2237-9.
[16] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series, 1994, 843: 1-129.
[17] Hannan MT. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2000, 15(4): 710-20.
[18] Albrand G. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. Bone, 2003, 32(1): 78-85.
[19] Mora S, V Gilsanz. Establishment of peak bone mass. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003, 32(1): 39-63.
[20] Xie Dongmei, Liao Zaibo, Zhang Xiaojun. Investigation and nursing care on risks factors of elderly male osteoporosis. Sichuan Med J, 2010, 31(4): 545-6.
[21] Kelly GA, Kelly KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: A Meta-analysis of individual patient data[J]. Gerontol A Biolmed Sci, 2002, 9(57): 599-604.
[22] Ravn P. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Journal of bone and mineral research, 1999, 14(9): 1622-1627.
[23] Bassett J. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. Molecular Endocrinology, 2007, 21(5): 1095.
[24] Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003, 32(1): 135-57.
[25] Van Staa TP. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis and rheumatism, 2003, 48(11): 3224-9.
[26] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
[27] Zhu Kun, Liu Zhonghou. 骨质疏松危险因素与骨折预防. Chin J Osteoporos, 2000, 4(6): 81-82.
[28] Ruan Cailian, Ruan Hongbin, Ai ning. The highly concentrated ethy alcohol take to the big mouse thighbone ossein ingredient influence. Chin J Osteoporos, 2009, 15 (4): 250-254.

(收稿日期:2013-01-23)

(上接第 532 页)

[19] Inoue H, Takayanagi H. Molecular mechanism of bone destruction [J]. Clin Calcium, 2009, 19(3): 339.
[20] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis[J]. J Clin Invest, 1999, 109: 1345 - 1352.
[21] Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, et al. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis[J]. Nat Med, 2005, 11(4): 394-399.
[22] Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology[J]. J Mol Med, 2005, 83(3): 170-179.
[23] Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(5): 1299-1309.
[24] Bremer E, Abdulahad WH, de Bruyn M, et al. Selective elimination of pathogenic synovial fluid T-cells from rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis by targeted activation of Fas-apoptotic signaling[J]. Immunol Lett, 2011, 138(2): 161-168.
[25] Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Di, 2006, 65(11): 1495-1499.
[26] Lee CK, Lee EY, Chung SM, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(12): 3831-3843.
[27] Levi M, Grange S, Frey N. Exposure-response relationship of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in a large population of patients with rheumatoid arthritis [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 14: 205-210.

(收稿日期:2012-01-11)

万方数据

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

骨质疏松的发病机制与危险因素

作者： 王宁， 刘玉杰， WANG Ning， LIU Yujie
作者单位： 解放军总医院骨科,北京,100853
刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名： CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年，卷(期)： 2013,19(5)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201305026.aspx