

骨质疏松症与骨关节炎的相关性研究新进展

王子江 向川*

山西医科大学第二临床医院,山西 太原 030001

中图分类号: R684 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 03-0310-05

摘要: 近 10 多年来,骨质疏松症与骨关节炎的相关性研究取得长足进展。骨质疏松症与骨关节炎在流行病学、发病机制、遗传基因及其他因素方面都有其相关性。本文旨在回顾国内外骨质疏松症与骨关节炎相关方面重要的代表性研究成果,并结合文献进行临床观察,总结现有的骨质疏松症与骨关节炎相关性的研究成果,并思考目前研究中存在的价值和问题,努力找出二者相关性研究中需要关注的问题。

关键词: 骨质疏松症;骨关节炎;相关性

Research progress of the correlation between osteoporosis and osteoarthritis

WANG Zijiang, XIANG Chuan

The Second Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: XIANG Chuan, Email: xcml7275@yahoo.com.cn

Abstract: Great progress has been made in the study of the correlation between osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA) during the past decade. OP is closely correlated with OA in many aspects including epidemiology, pathogenesis, genetic gene and others. This paper reviews the most important and representative research results of the correlation between OP and OA, performs the clinical observation combined with the literatures, summarizes the correlation between OP and OA, considers the value and the problem existing in the present studies, and tries to find out problem in studies of the correlation that needs to focus on in the future.

Key words: Osteoporosis; Osteoarthritis; Correlation

随着人类社会老龄化趋势的发展,骨质疏松症(osteoporosis, OP)与骨关节炎(osteoarthritis, OA)已经越来越普遍的危害到人类的健康及生活质量。据统计,中国部分地区老年人群骨质疏松症流行病学研究结果表明,60岁以上人群中骨质疏松症患病率达22.6%,80岁以上人群患病率达50.0%^[1]。老年性膝关节OA患者,常伴有OP,而且随年龄增高,膝关节OA伴发OP的发生呈不断增高趋势^[2]。OP与OA是临床上老年人常见两种退行性的疾病,并且临床上发现很大一部分患者同时出现OP与OA,全世界60%的绝经妇女面临着这两大疾病的威胁。随着人们对医学探索的不断深入和对健康生活的不断追求,对两者关系的研究也越来越受到重视。笔者通过阅读和总结有关文献,对两疾病的相关性综述如下。

1 概述

OP是以骨量减少、骨组织微细结构破坏导致骨骼脆性增加和骨折危险性增大为特征的一种系统性全身性骨骼疾病。由于中老年人内分泌系统、免疫系统的功能紊乱和退化以及骨细胞局部细胞因子的相互作用等多种综合因素导致骨吸收与骨形成失去平衡,骨吸收大于骨形成,从而导致骨量丢失。OA是一种长期慢性的病理过程。是以软骨改变为主要特征。一般认为由于长期负重磨损导致软骨变性破坏。局部反应性骨质增生。关节表面硬化。进而造成软骨下骨坏死、囊性变、骨密度增加和伴发骨赘形成的一种非特异性炎症。

2 流行病学方面相关性

戴力扬^[3]等人采用随机区组设计比较126名老年人髋关节OP及OA患者与正常对照组的Singh指数及骨关节炎程度,结果显示:髋关节的骨关节炎

*通讯作者: 向川, Email: xcml7275@yahoo.com.cn

与骨质疏松之间存在着十分明显的负相关,王雪飞^[4]等将68例老年女性患者分为膝关节炎(OA)组,疏松骨折组(OP)和老年对照组。在对受试者的身高、体重、体重指数及髌部骨密度、血清胰岛素样生长因子-1含量的变化,测量后认为OP和OA是两类不同性质的疾病,二者之间无相关性。但是,丁仁奎^[5]等分析了503例确诊为膝关节炎OA患者的骨矿物质含量,发现其均存在不同程度的全身性骨质疏松,推测骨质疏松很可能是骨关节病的发病原因之一。张银桃^[6]等人通过测定96例骨关节炎与106例健康者的骨密度,发现OA患者中OP发生率明显高于健康者,同性别组OA老年期OP发生率显著高于老年前期。刘新辉^[7]等对323例腰椎骨关节炎患者的骨质疏松发病率、腰椎退行性骨关节炎并发IV型骨质疏松患者在人口学资料、临床学资料,采用频数分析、样本率的分析、指标(R型)聚类分析等方法进行分析得出:腰椎骨关节炎患者中存在骨质疏松的高发病率,骨密度对骨关节炎的发病存在影响。骨质疏松的病理状态影响骨关节炎患者的临床症状。因此两者之间很可能有某种内在联系,OP很可能是OA的发病原因之一。

3 发病机制方面相关性

3.1 骨密度(BMD)

BMD是用来诊断OP的主要指标,原发性OP是以骨量低下为主要特征。而OA患者在X线片上呈现密度增高影像,有的伴发骨赘。因此很多研究都得出了OP与OA是一相反的病理过程,OA患者发生OP的机会相对减少的结论。有研究^[8]显示:OP的患者OA患病率更低,而OA患者骨密度更高,且BMD的升高不仅出现在OA累及的部位,还出现在远离OA的部位。因此人们推测:BMD的升高会增加OA的风险。但是Dequeker等^[9]的研究则显示BMD与OA无关或呈负相关关系。刘欣^[10]对OP与脊柱OA进行研究,认为两者均与人体衰老有密切联系,但又是性质完全不同的两种疾病,OP与OA之间很可能存在负相关性,OA反而会有BMD增高。但并不是所有的研究都支持这一结论,刘维嘉等^[11]对100例绝经后妇女膝关节OA患者分别测量桡骨远端和跟骨的BMD,其中OP是51例(占51%)和46例(占46%)。通过测量膝关节OA患者不同部位的BMD结果发现,绝经后妇女膝关节OA患者伴发OP的比例较高,且随年龄增高有不断增高的趋势,李儒军等^[12]在研究中也提出:雌激素对

OA的影响可能是一把双刃剑,因为长期的高雌激素水平可能促使BMD增高,而高BMD可以增加OA的发病风险,但却能减慢OA的病情进展。韦道明等^[13]通过对115例绝经后妇女进行调查,得出随年龄及绝经时间的增加,BMD逐步下降,50%以上的绝经后妇女可同时出现OP与OA,可能随着年龄的增长,在全身BMD下降的同时,部分关节软骨下骨BMD也下降,随着微骨折的形成,减弱了软骨下骨吸收压力负荷的能力,使关节软骨的应力增加,加速其退变和骨赘形成。而OA的形成使患者疼痛加重,活动量减少,从而又进一步加重了OP,形成恶性循环,这可能反映了老龄化的某种共同生理特征和关联,提示OP与OA在一定程度上互为因果,黄火高等^[14]用超声骨密度仪对健康组92例和骨关节炎组106例的超声振幅衰减(BUA)、超声波传导速度(SOS)值、T值及Z值进行测定。结果显示:OA组的BUA、SOS、T值、Z值均明显低于对照组;女性BUA明显低于男性,OA组女性SOS亦低于男性。这提示OA患者BMD和骨弹性明显下降,并伴随骨结构变化,也表明OP的发生与OA的发生有密切关系。但是赵鉴非等^[15]采用组织形态计量学的方法对OA患者股骨头内不同区域BMD进行分析后发现,OA患者股骨头负重区BMD增高,并与OA严重程度相关,两侧非负重区和股骨距区BMD低于正常而呈现骨质疏松,中心区BMD正常且恒定,这提示人体负重关节骨骼内各部分BMD是不同的。因此从BMD这个角度来探讨两者的关系可能表现出不同结论,即OP与OA存在正相关,OP与OA存在负相关,甚至OP与OA无关,但大多相关文献更支持OP与OA存在正相关性的结论。

3.2 生物因子方面相关性

近年来,随着免疫学和生物化学研究的不断进展,对OP与OA关系的研究也开始涉及了分子生物学指标,生物因子在骨疾病中的作用越来越受到重视。已发现很多生物因子对OP和OA的发生有影响,例如:IL-1、IL-6、TNF- α 、IGF-1、TGF- β 、NO等,很多文献都对此作了报道,本文介绍几种新发现的与OP和OA有关的生物因子。

3.2.1 细胞间黏附因子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)

有研究发现^[16,17]在OP与OA患者的成骨细胞表面都表达ICAM-1,而ICAM-1能介导IL-6、PGE3等多种细胞因子的表达,而这些细胞因子都能促进破骨细胞分化成熟,加速骨吸收而导致OP的发生。

有文献报道 ICAM-1 与 OA 的发病也有关, Lavigne 等^[18]发现虽然大部分 OA 病程进展都比较缓慢,但有一种亚型进展却特别迅速,而且此种亚型成骨细胞能表达高水平的 ICAM-1。目前虽尚没有文献具体描述 ICAM-1 与 OP 与 OA 之间的具体关系,但是由于由其介导表达的多种细胞因子与 OP 和 OA 都有关,因此,伦学刚等^[19]设想 ICAM-1 是否是一种把 OP 与 OA 联系起来的中介因子。

3.2.2 白细胞介素-6 (IL-6)

绝经后妇女血清 IL-6 水平高于绝经前妇女,骨质疏松组又高于非骨质疏松组。魏合伟^[20]等人以非骨质疏松组 IL-6 为因变量的多元回归分析显示, IL-6 与 BGP 呈正相关,与 BMD、E2 呈负相关,与年龄无显著性相关性。因此认为绝经后 OP 的骨丢失属高转换型, IL-6 高表达与 OP 发病以及雌激素减少有关,雌激素水平下降可导致 IL-6 分泌增多,从而刺激骨吸收,骨吸收超过骨形成导致 OP。肖强等^[21]实验证明,通过软骨细胞 IL-6 的介导, TNF- α 协同 IL-1 的作用刺激软骨细胞释放炎性介质一氧化氮(NO)、前列腺素 E (PGE) 以及白血病抑制因子(LIF),诱导软骨细胞凋亡,促进慢性滑膜炎,加重 OA 的病变进程。另外雌激素也可通过受体结合途径抑制成骨基质细胞分泌 IL-6,所以雌激素减少后,一方面 IL-6 分泌增加,另一方面 IL-6 对破骨前体形成细胞敏感性增加,骨吸收活性强,从而参与 I 型 OP 的发生^[22]。IL-6 在 OP 与 OA 之间的相关性尚有待进一步研究证实。

3.2.3 瘦素 (Leptin)

瘦素是由 ob 基因编码的一种 166/167 个氨基酸组成的分泌型蛋白质,分子量约为 14 ~ 16 kU,主要由白色脂肪组织产生。研究表明瘦素和骨代谢有明确的相关性。Hamrick 等^[23]发现瘦素缺陷的肥胖型小鼠与正常小鼠相比,其股骨短,股骨的 BMC 和 BMD 低,皮质薄,小梁骨骨容量也少。但是其腰椎椎体较长, BMC 和 BMD 较高,小梁骨容量也较多。瘦素的这种对不同部位骨骼作用不同的原因,跟股骨和脊柱周围的肌肉量以及髓腔内脂肪细胞的数量明显有差别相关。Pasco^[24]对 214 名 20 ~ 91 岁健康非肥胖的妇女研究发现,血清瘦素浓度的自然对数与脊柱侧面的骨矿量显著相关。瘦素可能参与妇女更年期骨 OP 的早期形成。因此从这一崭新论点来看瘦素与骨质疏松存在着一定的关系。但同时 Figenschau 等^[25]的研究也显示,在人类关节软骨和培养的关节软骨细胞上有瘦素受体的表达,而且瘦

素能促进软骨细胞的增殖和细胞外基质(蛋白多糖和胶原)的合成。Dumond 等^[26]的研究则证明瘦素在 OA 的病理生理中起到重要的作用,他们发现在 OA 患者的关节液中存在瘦素, OA 的关节软骨和骨赘中瘦素的表达比正常关节软骨明显增多,而且瘦素的表达程度与软骨破坏程度呈正相关。因此瘦素在 OA 的发病机制中可能起重要作用,但还需进一步研究瘦素与 OP 与 OA 的相关性。

因此从生物因子方面讲,虽然 OP 与 OA 之间的相关性还有待深入研究,但现有的研究表明在各种生物因子的作用下 OP 与 OA 之间很可能有相关性,在一定程度上,两者之间互为因果。

4 遗传基因方面相关性

近年来随着分子生物学和遗传学的快速发展,人类基因组连锁分析也已确定了几个染色体基因位点和 BMD 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(VDR)基因、I 型胶原基因、ER 基因、雌激素受体(ER)基因、胰岛素生长因子 1(IGF-1)基因、胰岛素生长因子 1 结合蛋白基因、白介素-1(IL-1)受体拮抗剂和骨钙素(BGP)基因等。当前国际上最受关注的候选基因是 VDR 基因,在 Hoehberg^[27]等的一项调查中发现患髌、膝关节 OA 的患者其椎骨 BMD 也增高,并且他们认为这两者可能有共同的遗传因子——VDR 基因。另外 VDR 基因同 OP 的发病也有关, Morrison 等^[28]研究证实,在决定 BMD 的遗传因素中, VDR 基因中的等位基因变化占到基因中 75%,可通过 VDR 基因多态性预测 BMD。但是也有一些相反的结果,美国的 Hustlymer 等^[29]在以白人为对象对 86 对同卵双生和 39 对异卵双生的成人女性进行 VDR 基因多态性研究发现 Bsaml, Apal 和 Tapl 的任何基因型与 BMD 无相关。法国的 Garnero 等^[30]研究了 268 例绝经后妇女,无论绝经早期或晚期的骨丢失均未发现与 VDR 基因多态性有关。

5 其他因素的相关性

雌激素在体内 OP 与 OA 的发展过程中起着重要作用。一些绝经后妇女雌激素水平的下降,破骨细胞和成骨细胞作用失衡,影响骨组织的自我重构,骨丢失增加、骨密度下降,最终导致 OP 形成^[31];而另一些绝经后女性同样是雌激素水平下降,却通过作用于软骨和软骨下骨的雌激素受体,影响关节软骨周围内环境,最终导致软骨退变, OA 形成^[32],故

雌激素水平下降是直接导致 OP 或 OA 发生的重要因素。

随着年龄增长,人体的各项生理机能减退,各器官功能减退,这也导致人体对钙离子的摄取、吸收和消化功能也逐渐减退,人体内环境为保持钙离子的平衡,骨骼中的钙就会释放出来,人体骨骼中的钙就会减少,引起 OP^[33]。同时,当大量的钙离子从骨骼内释放出来时,人体血钙、细胞内钙和组织间的钙就会增加。血钙的增加促进成骨活动及新骨形成,在骨骼某些部位形成 OA。实验证明^[34]骨性关节炎的发生与血浆中钙离子的浓度降低有很大关系。王鸿飞^[35]认为:钙、硼、镁、锰、氟、铜和锶作为体内的重要元素,其含量的变化对于 OP 与 OA 的发生具有直接或间接的作用。因此营养与代谢在增龄过程中明显影响着 OP 与 OA 的发生。

所以,雌激素、营养代谢、体内元素也是形成 OP 与 OA 的重要因素,OP 与 OA 也因为上述原因而互为因果。

4 结语

近年来很多学者对 OP 与 OA 间关系的探讨,未形成统一观点。目前有三种结论,即:OP 与 OA 存在正相关,OP 与 OA 存在负相关,或 OP 与 OA 无关。

笔者发现大多相关文献更支持 OP 与 OA 存在相关性这一结论,即 OP 是 OA 发病的一种危险因素,或者 OP 与 OA 在发病过程中互为因果,即由于软骨下骨发生骨质疏松,关节面塌陷导致关节软骨受力不均,从而继发软骨损害和骨赘增生(骨量增多),发生 OA。骨质疏松的发生,会出现椎体或关节的不稳,可能会出现不稳区域的保护性地增生,而加速骨性关节炎的发展,骨性关节炎的疼痛使得活动明显受限,从而诱发废用性骨质疏松的发生,形成 OP。目前临床上存在大量的 OP 和 OA 共存的病例,OA 患者的 OP 发生率明显高于健康人群,而且两者在高龄患者中常常同时存在,这进一步表明两者之间存在一定的相关性。

至于很多其他研究显示 OA 发生 OP 的机会相对减少,又有许多研究显示 OA 与 OP 常同时存在,这两种情况也许都正确,但只是针对不同病变阶段^[36],而得出的不同结论。

虽然目前 OP 与 OA 相关性的结论尚不统一,但我们相信随着生物技术的不断发展和研究的深入,OP 与 OA 之间的关系终将被解开。

【 参 考 文 献 】

- [1] Huangwu, Youshuo liu. Main points of diagnosis and treatment of senile osteoporosis. Chinese Journal of Geriatrics, 2005, 24(12): 939-941.
- [2] Xiuying Zhu, Liuyu, Lichun Pei. The analysis of disease situation from 203 cases of primary osteoporosis and osteoarthritis in Middle-aged and old women. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(39): 136.
- [3] Liyang Dai. The relationship of spine osteoarthritis and osteoporosis. The Orthopedic Journal of China, 1997, 4(5): 364-365.
- [4] Xuefei Wang, Zhensheng Yu, Yimin Yong. Relationship between Knee joint osteoarthritis and osteoporosis fracture. Orthopedic Journal of China, 2001, 8(9): 853-856.
- [5] Renkui Sun, Chaijiang Sun, Wanchun Wang. The correlation research between knee degenerative osteoarthritis and Osteoporosis. Hunan Medical Journal, 1997, 14(6): 323.
- [6] Yintao Zhang, Jianming Tang, Yaping Hou, et al. The research of relationship between Osteoarthritis and osteoporosis. China Journal of Modern Medicine, 1996, 6(1): 9.
- [7] Xinhui Liu, Shaofeng Yang, He Dong, et al. The epidemiological study of degenerative lumbar osteoarthritis with osteoporosis IV type. Chinese journal of traumatology, 2009, 17(5): 65-66.
- [8] Haara MM, Arokoski JPA, Kroger H, et al. Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. Rheumatology, 2005, 44: 1549-1554.
- [9] Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. Aging Clinic Express, 2003, 15: 426-439.
- [10] Liuxin. The relationship between osteoporosis and spinal column osteoarthritis. Medical information (xi'an from China), 2000, 13(4): 194-195.
- [11] Weijia Liu, Yourong Huang. The clinical research of bone density of osteoarthritis of knee joint in postmenopausal women. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(3): 187-188.
- [12] Rujun Li, Jianhao Lin. Research progress of the epidemiology of osteoarthritis. Chinese Journal for Clinicians, 2010, 38(7): 7.
- [13] Daoming Wei, Yingxia Wong, Xuehong Zhu, Weijie, Jieyi Liu, Shuping Zheng. The clinical features of osteoporosis and osteoarthritis in Postmenopausal women. Shanghai Medical Journal, 2007, 30(9): 714-715.
- [14] Huogao Huang, Zhenyi, Yichun Yi. Quantitative ultrasound bone density study of osteoarthritis. Tianjin Medical Journal, 2004, 32(12): 737-739.
- [15] Qianfei Zhao. Determination of femoral head bone mineral density with osteoarthritis from organization form metrology methods. Chinese Journal of Surgery, 2003, 41(5): 354-358.
- [16] Okada Y, Morimoto I, Ura K, et al. Cell-to-cell adhesion via intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte function-associated antigen-1 pathway is involved in alpha₂₅(OH)₂D₃. PTH and IL-1 alpha-induced osteoclast differentiation and bone

- resorption. *Endocr J*, 2002, 49:483-495.
- [17] Tanaka Y, Maruo A, Fujii K, et al. Intercellular adhesion molecule 1 discriminates functionally different populations of human osteoblasts; characteristic involvement of cell cycle regulators. *Bone Miner Res*, 2000, 15:1912-1923.
- [18] Laviqne P, Benderdour M, eunesse D, et al. Expression of ICAM-1 by osteoblasts in healthy individuals and in patients suffering from osteoarthritis and osteoporosis. *Bone*, 2004, 35:463-470.
- [19] Xuegang Lun, Zhilong Tan, Renxiao Bai. The research progress between osteoporosis and osteoarthritis. *Chinese Orthopedics*, 2007, 20(12):876-878.
- [20] Hewei Wei, Shuli Hou, Gongyu, et al. Clinical research of the role of Interleukin-6 in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Guangzhou University of Chinese Medicine*, 2002, 02:94-95.
- [21] Xiao qiang, Shujun, Hancang Lao, et al. The pathogenetic significance of leukemia inhibitory factor (LIF) in Osteoarthritis. *Orthopedic Journal of China*, 2003, 11(15):1044-1046.
- [22] Shengli Zhang, Qanping Wang. The research progress about pathogenesis of estrogen in the of primary osteoporosis type I. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 1999, 5(1):87-88.
- [23] Hamrick M W, Pennington C, Newton D, et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone*, 2004, 34(3):376-383.
- [24] Pasco T A, Henry M J, Ko towicz M A, et al. Serum leptin level are associated with bone mass in nonobese women. *clin Endocrinol MeTab*, 2001, 86:1884-1887.
- [25] Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, et al. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(1):190-197.
- [26] Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(11):3118-3129.
- [27] Hochberg M C, Iethbridge-Cejku M, Tobin JD, et al. Bone mineral density and osteoarthritis; data from the Baltimore longitudinal study of aging. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12:45-48.
- [28] Morrison N A. Codon 325 sequence polymorphism of the estrogen receptor and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 1999, 5(3):782.
- [29] Hustmyer FG, Apa l Bsm 1, Eco rv, and Taq 1 polymorphism at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks, and Asians. *Hum Mot Genet*, 1993, 2:487.
- [30] Garnero H E, Youuh B H, Gradd Y. Postmenopausal women bone mineral density research. *Bone Miner Metab*, 2001, 12(3):22.
- [31] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis; estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(5):763-773.
- [32] Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5):241.
- [33] Peter Pietschmann, Martina Rauner, Wolfgang Sipos, et al. Osteoporosis: An Age-Related and Gender-Specific Disease A Mini-Review. *Gerontology*, 2009, 55:3-12.
- [34] Khody rev VN, Beketova NA, Kodentsova VM, et al. The influence of the vitamin-mineral complex upon the blood vitamin, calcium and phosphorus of patients with osteoarthritis. *Vopr Pitan*, 2006, 75:44-7.
- [35] Hongfei Wang, Yangru. Element analysis of influence of osteoporosis and osteoarthritis. *Studies of Trace Elements and Health*, 2011, 28(2):5-7.
- [36] Xiangqun Zhang, Limin, Xiaohui Wu. Knee osteoarthritis changes in bone mass in postmenopausal women. *Clinical Focus*, 2012, 27(2):118-121.

(收稿日期: 2013-03-24)

骨质疏松症与骨关节炎的相关性研究新进展

作者: [王子江](#), [向川](#), [WANG Zijiang](#), [XIANG Chuan](#)

作者单位: [山西医科大学第二临床医院, 山西太原, 030001](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403021.aspx