

血脂紊乱与骨质疏松关系的研究进展

虎静¹ 雷涛^{2*}
1. 宁夏回族自治区人民医院内分泌科, 银川 750002
2. 上海市同济医院内分泌科, 上海 200065

中图分类号: R362 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 06-0687-04

摘要: 骨质疏松是一种常见的老年病, 血脂紊乱常与其伴随出现。越来越多的研究显示二者之间可能存在一定的关系, 不同类型的血脂紊乱对骨质疏松影响不一。高甘油三酯对男女性腰椎、股骨骨密度有不同的影响; 低密度脂蛋白胆固醇影响骨细胞分化, 低密度脂蛋白胆固醇增高可抑制成骨细胞活性, 同时使破骨细胞活性增强而引起骨质疏松; 高密度脂蛋白胆固醇与骨质疏松的关系结论尚不一致。此外, 他汀类药物可以促进成骨细胞分化, 抑制破骨细胞活性从而增加骨密度, 降低骨折风险; 双膦酸盐在治疗骨质疏松的同时对血脂紊乱也有一定的影响。因此, 研究血脂紊乱与骨质疏松之间的关系对于骨质疏松的防治具有一定的临床指导意义。

关键词: 骨质疏松; 血脂紊乱; 骨密度

Research progress of the relationship between dyslipidemia and osteoporosis

HU Jing¹, LEI Tao²
1. Department of Endocrinology, The People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750002, China
2. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Shanghai 200065, China
Corresponding author: LEI Tao, Email: leitao5899@126.com

Abstract: Osteoporosis is a common disease in the old people, in which dyslipidemia is always accompanied with. More and more researches reveal that certain correlation exists between them, and the effect of different lipid disorder on osteoporosis is different. The effect of hypertriglyceridemia on bone mineral density in men and women is also variable. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) can affect bone cell differentiation. The increase of LDL-C can inhibit the activity of the osteoblasts, and improve the activity of the osteoclasts, thus causing osteoporosis. The relationship between high density lipoprotein cholesterol and osteoporosis is still uncertain. In addition, statins can promote the osteoblast differentiation and inhibit the osteoclast activity, resulting in the increase of bone mineral density and decreased risk of fractures. Biphosphonates can affect dyslipidemia in the treatment of osteoporosis. Therefore, further researches of the relationship between dyslipidemia and osteoporosis will provide clinical guide for the prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Dyslipidemia; Bone mineral density

骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征, 导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。OP 是一种常见的老年性疾病, 发病率高, 严重者可引起骨折, 造成病人生活质量严重下降和死亡率增加。血脂紊乱也是一种常见的代谢性疾病, 随着人民生活水平的提高, 其发病率越来越高。临床上血脂紊乱和骨质疏松常伴随出现, 近年来临床及实验研究显示, 骨质疏松与脂代谢之间可能存在某种关系, 关于针对骨质疏松与血脂紊乱之

间关系的研究也逐渐增多, 但报道结果并不十分一致, 故本文就骨质疏松与血脂紊乱之间有关研究作一综述。

1 血脂与骨质疏松

骨质疏松常伴有动脉粥样硬化, 而血脂紊乱是动脉粥样硬化的重要危险因素, 这提示了骨质疏松与脂代谢之间可能存在一定的关系, 但具体机制尚不清楚。现发现成骨细胞和脂肪细胞都来自骨髓干细胞, 研究提示骨质疏松与动脉粥样硬化之间存在相似的局部细胞因子和细胞反应^[1], 说明骨质疏松

*通讯作者: 雷涛, Email: leitao5899@126.com

与血脂紊乱在病理生理上有某些相似的发病机理,但国内外对血脂紊乱如何影响骨质疏松的相关性研究并不一致。

1.1 甘油三酯与骨质疏松

一项对男性骨密度与血脂关系的研究显示,甘油三酯与骨密度正相关^[2];一项对 3025 名体检人员的研究^[3]发现高甘油三酯与男性或女性的骨密度均无相关性;亦有研究^[4]发现高甘油三酯与绝经后女性骨密度无关。这表明甘油三酯水平对腰椎、股骨的骨密度可能存在不同的影响。这可能与以下原因有关:①腰椎与股骨的解剖特点不同,因此血运情况不同,同时两部位的细胞特性不同,对甘油三酯的反应亦不一样;②腰椎主要是松质骨,股骨是皮质骨,松质骨的代谢转换率较是皮质骨高,推测甘油三酯对腰椎和股骨骨髓干细胞影响不一;③老年患者腰椎骨密度测量受血管钙化、骨赘等退行性病变的影响,从而干扰甘油三酯对腰椎骨密度的影响。具体机制有待进一步探讨。

1.2 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与骨质疏松

有研究显示,随着血浆 LDL-C 水平的增高,桡骨远端的骨密度降低^[5],而国内一项对 290 例绝经后 2 型糖尿病女性的研究^[5],发现 LDL-C 与腰椎骨密度无相关。可能的机制涉及到:①骨质疏松的骨骼血管床中存在脂质沉积,脂肪堆积使骨间隙压力增大和骨髓腔内血管受压以及血窦面积减少,从而造成骨髓微循环障碍,引起骨细胞代谢能力下降导致骨质疏松;②生理状态下机体氧化与抗氧化之间处于动态平衡状态,随着血脂升高,机体氧化应激水平升高从而耗竭抗氧化物质并激活破骨细胞和抑制成骨细胞^[6];③肝细胞色素 P450 活性降低与发生股骨头坏死的危险显著相关^[7],提示肝细胞色素 P450 可能在发生股骨头坏死中起重要作用,而肝细胞色素 P450 与血脂紊乱的发生密切相关;④骨髓干细胞可以分化为脂肪细胞和成骨细胞,这两种细胞存在此消彼长的关系。PPAR γ 是脂肪细胞分化过程中一个非常关键的转录调节因子,其脂肪组织特异性高,骨髓干细胞在 PPAR γ 的介导下向成脂肪细胞分化增多,向成骨细胞分化减少,氧化型 LDL 是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的天然配体,二者结合可促进骨髓干细胞向脂肪细胞分化;⑤男女性及绝经前后女性血钙、维生素 D、雌激素等水平存在差异。其具体机制待进一步研究。

1.3 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与骨质疏松

HDL-C 与骨质疏松的关系存在一定的争议。

研究显示^[1] HDL-C 水平与绝经前后女性骨密度无关,不能把低 HDL-C 血症作为骨质疏松的高危因素;但研究发现^[3] HDL-C 与女性骨密度正相关,而与男性骨密度无相关;Brodeur 等^[8]发现 HDL-C 可以预防氧化脂质诱发的成骨细胞凋亡,而暴露于高浓度 HDL-C(200 ng/L)下成骨细胞的死亡数目减少,而且成骨细胞的溶酶体更容易维持其完整性,提示 HDL-C 对成骨细胞有保护作用,从而增加骨密度以及降低骨折风险。推测这种保护作用与清道夫受体 B 族 I 型(SR-BI)的表达增加有关,后者可以减少氧化脂质的吸收,并且调节 LDL-C 的浓度,增加胆固醇的选择性吸收。亦有研究显示^[9] HDL-C 可抑制 LDL-C 氧化和多器官功能损伤而表现出其保护作用,但 HDL-C 是否具有抗骨质疏松作用,还需要进一步的深入研究。

1.4 总胆固醇与骨质疏松

Sivas 等^[4]对土耳其绝经后女性进行研究,发现总胆固醇是对骨质疏松发生的最强影响因素,平均每升高 1 mg/ml 可以使脊柱骨折发生的风险降低 2.2%。Trimponi 等^[10]研究显示在酒精性、激素性股骨头坏死模型中,其股骨头内脂肪细胞明显增多、增大,电镜下可观察到脂肪细胞内有数目不一、大小不等的脂滴,提示高胆固醇血症是骨质疏松性骨折的独立危险因素,从而推测脂质沉积是多种原因引起骨质疏松的共同路径,这种脂质沉积导致骨骼血管床病变,进而造成骨干和骨髓血流量减少而发生骨细胞功能障碍,最终引起骨小梁变薄,从而导致骨质疏松的发生和发展^[11]。目前总胆固醇与骨质疏松的关系及其机制尚不十分清楚,还需要更多的研究来进一步探讨。

2 他汀类药物与骨质疏松

临床发现,许多高脂血症患者在给予他汀类药物治疗的同时,骨质疏松亦有一定的改善,近年来关于他汀类药物是否有抗骨质疏松作用的研究也逐渐增多。一项动物实验^[12]证实向骨质疏松大鼠骨髓腔内单次注入辛伐他汀可有效而持久地促进骨小梁改建,从而起到防治骨质疏松的作用;但一项针对他汀类药物与骨质疏松关系的 meta 分析^[13]发现他汀类药物可升高腰椎骨密度但对股骨骨密度作用不明显。这可能是由于:①他汀类药物可以促进成骨细胞骨形态发生蛋白-2(BMP-2)的表达,后者具有促进成骨细胞分化的作用;②他汀类药物抑制甲羟戊酸通路中法尼酯焦磷酸合酶的活性,减少该通路甲

羟戊酸下游代谢产物焦磷酸法尼酯(FPP)和牛儿二磷酸(GGPP)等异戊烯类的生物合成,而许多参与调节细胞间信号传导、细胞生长与凋亡、细胞骨架组装的三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白如Rac、Rho、Rap等的激活需要FPP与GGPP,因此,他汀类药物可以通过抑制FPP与GGPP的合成而干扰破骨细胞活性,最终抑制骨的重吸收^[14];③抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶和Rho相关激酶的活性,促进骨钙素的表达^[15];④抑制骨髓干细胞向脂肪细胞分化并促进其向成骨细胞分化;⑤他汀类药物可调节核因子通路,抑制破骨细胞形成,从而调节骨代谢促进骨形成^[16];⑥骨组织对他汀类药物的利用度不同,导致他汀类药物对治疗效果的评价不同。但由于他汀类药物多为亲水性,且主要作用部位是肝脏,很难进入骨骼组织,因此,他汀类药物是否真正增加骨密度而减少骨折发生危险,需要更多的研究来证实。

3 双磷酸盐与骨质疏松和血脂

一项对120例绝经后骨质疏松妇女的研究^[17]发现经过1年利塞膦酸钠治疗,受试对象腰椎骨密度显著上升,同时血胆固醇与低密度脂蛋白均显著性下降;动物实验^[18]显示,用华法林和维生素D₃诱导大鼠血管平滑肌细胞钙化,阿仑膦酸钠组在钙化模型制备前4d注射,结果发现阿仑膦酸钠组主动脉钙化程度低于对照组,血管骨保护素mRNA的表达显著高于对照组,证明了阿仑膦酸钠对大鼠血管钙化有抑制作用,但这种作用机制尚不清楚。目前有学者认为血管钙化可能存在与骨质疏松共同的病理步骤,这个共同的病理步骤是高脂血症,其机制涉及RANKL/RANK/OPG系统,RANKL由骨髓基质细胞、成骨细胞分泌产生,其受体为位于破骨细胞膜上的RANK,RANKL与RANK结合后可促进破骨细胞分化和成熟、抑制破骨细胞凋亡,而骨保护素可阻断上述结合过程从而抑制破骨细胞分化和激活,进而表现出抗血管钙化作用。双磷酸盐与血脂紊乱的关系需要进一步研究。

综上所述,血脂紊乱与骨质疏松可能存在一定的关系,但这种关系有待进一步明确,血脂代谢紊乱对骨密度的影响及其机制尚不清楚,需要更大量的基础及临床研究来证实,从而为骨质疏松的防治提供新的途径。

【参 考 文 献】

[1] Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary

artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study [J]. American Journal of Epidemiology, 2009,169(2):186-194.

[2] 王静,陆金华,金贤,等.老年男性骨量减少的相关因素初探[J].中华老年多器官疾病杂志,2011,10(5):401-404.

Wang J, Lu JH, Jin X, et al. Correlated factors for osteopenia in elderly males[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2011,10(5):401-404.

[3] 何书勋,楼慧萍,杜颖,等.体检人员的生化数据与骨密度指标分析[J].中华健康管理学杂志,2012,06(1):28-31.

He SL, Lou HP, Du Y, et al. Bone mineral density and biochemistry data of health checkup receivers [J]. Chinese Journal of Health Management, 2012,06(1):28-31.

[4] Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, et al. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women [J]. Rheumatology international, 2009,29(8):885-890.

[5] 征海华,雷涛,张秀珍,等.绝经后2型糖尿病妇女血脂水平和骨密度的关系[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(1):39-42.

Zheng HH, Lei T, Zhang XZ, et al. The relationship between serum lipid level and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010,16(1):39-42.

[6] Linares GR, Xing W, Govoni KE, et al. Glutaredoxin 5 regulates osteoblast apoptosis by prote-cting against oxidative stress[J]. Bone, 2009,44(5):795-804.

[7] Tokuhara Y, Wakitani S, Oda Y, et al. Low levels of steroid-metabolizing hepatic enzyme (cyto-chrome P450 3 A) activity may elevate responsiveness to steroids and may increase risk of steroid-induced osteoporosis even with low glucocorticoid dose [J]. Journal of orthopaedic science, 2009, 14(6):794-800.

[8] Brodeur MR, Brissette L, Falstrant L, et al. HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2008,105(6):1374-1385.

[9] Li Y, Dong JB, Wu MP. Human ApoA-I overexpression diminishes LPS-induced systemic inflammation and multiple organ damage in mice[J]. European Journal of Pharmacology, 2008,590(1-3):417-422.

[10] Trimpou P, Oden A, Simonsson T, et al. High serum total cholesterol is a long-term cause of osteoporotic fracture [J]. Osteoporosis international, 2011,22(5):1615-1620.

[11] 刘芳,黄海,邓伟民,等.从骨质疏松骨小梁微血管变化剖析瘀血疼痛的基础[J].中国老年学杂志,2011,31(5):750-752.

Liu F, Huang H, Deng WM, et al. Analyzing the basis of pain caused by ecchymosis from the trabecular microvascular changes of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011,31(5):750-752.

[12] Mori S. Lifestyle-related diseases and bone metabolism, Pharmacotherapy of osteoporosis accompanied by lifestyle-related diseases[J]. Clinical Calcium, 2011,21(5):737-744.

the United States of America,2005,102(7):2643-2648.

[14] Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*,2000,289:1504-1508.

[15] Chen SH, Bubb MR, Yarmola EG, et al. Vacuolar H⁺-ATPase binding to microfilaments: regulation in response to phosphatidylinositol 3-kinase activity and detailed characterization of the actin-binding site in subunit B. *The Journal of Biological Chemistry*,2009,279(9):7988-7998.

[16] 韩金祥,主编. 骨分子生物学[M]. 北京:科学出版社. 2010, 353-371.

Han JX. Bone molecular biology[M]. Beijing: Science Press. 2010. 353-371.

[17] 李鹏辉,田宗成,商澎. 破骨细胞骨吸收功能的检测方法[J]. 生物学杂志,2012,29(4):74-77.

Li PH, Tian ZC, Shang P. The detection methods of bone resorption function of osteoclasts[J]. *Journal of Biology*,2012,29(4)74-77.

[18] Shin MM, Kim YH, Kim SN, et al. High extracellular Ca²⁺ alone stimulates osteoclast formation but inhibits in the presence of other osteoclastogenic factors[J]. *Experimental and Molecular Medicine*,2003,35(3):167.

[19] Ramanan R, Kannan K, Sivanesan SD, et al. Bio-sequestration of carbon dioxide using carbonic anhydrase enzyme purified from *Citrobacter freundii*. *World J Microbiol Biotechnol*,2009,25(6):981-987.

[20] Price CP, Kiwan A, Vader C, et al Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption [J]. *Clin Chem*, 1995,41:641-643.

[21] 何伟涛,刘康,孙金诤,等. 组织蛋白酶 k 与骨质疏松症治疗的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2008,14(9):670-673.

He WT, Liu K, Sun JX, et al. Recent progress on the researches of cathepsin k and treatment of osteoporosis disease[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*,2008,14(9):670-673.

[22] Rousselle AV, Heymann D. Osteoclastic acidification pathways during bone resorption[J]. *Bone*,2002,30(4):533-540.

[23] 文剑明,郑铭豪. 破骨细胞的形成、功能及细胞因子的调节[J]. 中国骨质疏松杂志. 1998,4(1):64-67.

Wen JM, Zhen MH. Osteoclast function and formation. and the cell factors of regulation [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 1998,4(1):64-67.

[24] Xu J, Feng HT, Wang C, et al. Effects of bafilomycin A₁: aninhibitor of vacuolar H⁺-ATPases on endocytosis and apoptosis in RAW cells and RAW cell-derived osteoclasts [J]. *J Cell Biochem*,2003,88(6):1256-1264.

[25] Niikura K, Nakajima S, Takano M, et al. FR177955, a novel vacuolar ATPase inhibitor, exerts not only an inhibitory effect on bone destruction but also anti-immunoinflammatory effects in adjuvant-induced arthritic rats[J]. *Bone*,2007,40(4):888-894.

[26] Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H⁺-ATPase. *Curr Pharm Des*, 2006,8:309-318.

[27] Selinger CI, Day CJ, Morrison NA, et al. Optimized transfection of diced siRNA into mature primary human osteoclasts: inhibition of cathepsin k mediated bone resorption by siRNA. *J Cell Biochem*,2005,96:996-1002.

[28] 田昊,沈志强. Cathepsin K 在骨质疏松症中的作用[J]. 昆明医学院学报,2012,33(1B):191-193.

Tian H, Shen ZQ. Roles of Cathepsin K in Osteoporsis [J]. *Journal of Kunming Medical University*,2012,33(1B):191-193.

[29] 杜文喜,童培建,吴承亮,等. 大鼠 ATPase a3 基因 siRNA 筛选及慢病毒载体构建[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(2):218-221.

Du WXi, Tong PJ, Wu CL, et al. Construction of a Lentiviral Vector for Small Interfering RNA of Rat ATPase a3 Gene[J]. *Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine*, 2011,35(2):218-221.

(收稿日期:2013-08-02,修回日期:2013-11-07)

(上接第 689 页)

[13] 姚银辉,陈慧慧,鲁澄宇. 他汀类药物对糖尿病性骨质疏松患者骨钙素和骨密度影响的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012,18(3):263-268.

Yao YH, Chen HH, Lu CY. The effect of statins on BGP and BMD of diabetic osteoporosis patients; A systematic review[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*,2012,18(3):263-268.

[14] Pagkalos J, Cha JM, Kang Y, et al. Simvastatin induces osteogenic differentiation of murine embryonic stem cells [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25(11):2470-2478.

[15] Chuengsamarn S, Rattannamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, et al. Effects of statins vs. non statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia[J]. *Bone*,2010,46(4):1011-1015.

[16] Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, et al. Simvastatin,3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand through modulation of NF-kappaB pathway [J]. *International Journal of Cancer*, 2008,123(8):1733-1740.

[17] 林华,陈新,张咏梅,等. 绝经后骨质疏松骨量与血脂利塞膦酸钠干预的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009,15(8):590-592.

Lin H, Chen X, Zhang YM, et al. The related variety analysis of bone mineral density and blood lipid in postmenopausal osteoporosis patients with risedronate treatment [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*,2009,15(8):590-592.

[18] 杨丽元,管思明,方欣. 阿伦膦酸钠对动脉钙化组织中骨保护素表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2008,16(8):623-627.

Yang LY, Guan SM, Fang X. The Effect of Alendronate On the Expression of Osteoprotegerin in Rats Calcified Aorta Tissue[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*,2008,16(8):623-627.

(收稿日期:2013-06-17,修回日期:2013-08-11)

血脂紊乱与骨质疏松关系的研究进展

作者: [虎静](#), [雷涛](#), [HU Jing](#), [LEI Tao](#)
作者单位: [虎静, HU Jing\(宁夏回族自治区人民医院内分泌科, 银川, 750002\)](#), [雷涛, LEI Tao\(上海市同济医院内分泌科, 上海, 200065\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201406023.aspx