

老年性骨质疏松症相关问题研究进展

丁超 综述 孙强* 审校

南京医科大学附属南京医院骨科, 南京 210006

中图分类号: R977.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 03-0372-04

摘要: 老年性骨质疏松症是指65岁以上女性和70岁以上男性人群发生的骨质疏松,是一种代谢性骨病,与绝经后妇女骨质疏松症的发病机制不同,发生主要与年龄有关,发病机制复杂,治疗上目前也无确切有效的药物。近年来,老年性骨质疏松发病率逐渐上升,严重影响老年人的生活质量。本文复习相关文献,就老年性骨质疏松症的病因、发病机制及治疗手段等相关问题进行综述,以期引起人们对老年性骨质疏松症的关注。

关键词: 老年性骨质疏松;发病机制;治疗方法

Research progress of relevant problems for senile osteoporosis

DING Chao, SUN Qiang

Department of Orthopedics, Nanjing Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: SUN Qiang, Email: sunqiang_cn@163.com

Abstract: Senile osteoporosis referred to the patient in women more than 65 years old and 70 years old in older men, which was a metabolic bone disease, With the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis, mainly related to age. The pathogenesis of complex, treatment was currently no effective drug for sure. In recent years, the incidence of senile osteoporosis gradually rise, which seriously affected the quality of life of the elderly. This paper review the related literature, senile osteoporosis etiology, pathogenesis and treatment of related problems were reviewed, in order to arouse people to the attention of senile osteoporosis.

Key words: Senile osteoporosis; Pathogenesis; Treatment

1 概述

骨质疏松症是由多种原因引起的一种代谢性骨病,以单位体积内骨组织量减少、骨折危险性增加为特点。同时骨质疏松症还是一种年龄相关性疾病,人口老龄化程度越高,患病人数越多。全国第六次人口普查数据表明,2010年60岁以上人口占全国总人口的13.26%,比2000年上升了2.93%,其中65岁以上人口占8.87%,比2000年上升了1.91%,由此可见我国已逐渐进入老龄化社会。随着我国老年性骨质疏松患病人群的大幅增高,如何采取必要的措施减少老年人的脆性骨折发生率,已是我们所面临的一项极其紧迫的任务。

基于病理生理的改变,骨质疏松症被分为两类,一类是绝经后骨质疏松症(高转换型),由于雌激素

水平骤降而使松质骨发生改变。这种类型骨质疏松主要导致脊椎和腕关节骨折。另一类型是老年性骨质疏松症(低转换型),与年龄有关,主要是65岁以上女性和70岁以上男性人群较多见,与性别无关。老年性骨质疏松症在老年男性人群中也有较高发病率,除松质骨外,皮质骨也出现骨量丢失,但丢失速度并未加速。此型老年人容易发生髌部骨折。

2 病因和发病机制

骨组织通过骨吸收与骨形成的骨重建平衡机制不断地更新代谢,而骨质疏松症患者的这种平衡机制被打破,发生明显改变,将会增加脆性骨折风险,导致骨量流失^[1]。一些疾病将会改变骨吸收和骨重建的平衡机制,在女性非骨科疾病中,骨质疏松约占20~40%,而男性患者中这一比例甚至高达60%^[2]。老年性骨质疏松症的发病机制与由雌激素减少导致的骨质疏松症不同。

2.1 激素的变化

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目(2012M511781)

* 通讯作者: 孙强, Email: sunqiang_cn@163.com

除了一些继发原因外,年龄的增长也会引起老年人的骨量减少,这主要是通过人体内激素的变化及随着年龄增长所导致的成骨细胞功能障碍所致。

众所周知,在人体衰老过程中,激素的变化会导致骨量的丢失,尤其是性激素水平的降低和类固醇激素的相对增高,会严重影响骨重建的平衡,并且性激素水平的降低会降低骨密度,增加骨折风险^[3-5]。老年男性雌激素生物活性的降低会引起骨量丢失,而不是雄激素。一项对照研究结果表明,雌激素生物活性低下的老年男性骨折风险性较高,然而雌激素生物活性降低的老年男性经过补充治疗后骨折风险不再升高^[6]。随着年龄增长,性激素结合球蛋白(SHBG)升高两倍甚至更多,导致游离及有生物活性的性激素水平降低。骨密度的动态变化过程与血中游离雌激素水平相关,提示雌激素缺乏与男性老年性骨质疏松也密切相关^[7]。

糖皮质激素的过量使用会降低成骨细胞的功能,对骨质量不利。糖皮质激素的活性主要依靠 β -羟化类固醇脱氢酶来表达,这种酶可使没有活性的皮质醇激素转变为活性皮质醇激素。由于这种酶的存在,骨组织可以使皮质醇激素活化,而这种酶随着年龄的增加而增多^[8]。由此可见,老年人对糖皮质激素的变化很敏感,从而导致相对较高的糖皮质激素状态,从而使骨密度降低。

2.2 继发性甲状旁腺激素(PTH)水平升高及维生素D缺乏

维生素D是骨代谢的重要调节激素之一,维生素D的缺乏会导致骨矿化的困难及增加骨折风险^[9]。维生素D经体内羟化形成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,促进破骨细胞和成骨细胞分化、成熟,增加IGF-1、BGP、TGF- β 、ALP等骨形成因子和I型胶原、骨基质蛋白合成,促进类骨质矿化,并直接和间接抑制甲状旁腺激素(PTH)合成和分泌,从而下调骨吸收。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与维生素D受体结合,促进钙和磷的平衡代谢,维生素D受体广泛存在于小肠细胞中,维生素D受体的激活能够增加钙剂的吸收,保持人体内血钙浓度的稳定从而提高骨矿化程度。老年人群中维生素D缺乏比较常见,肾功能生理性减退, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少,且老年人血PTH浓度随年龄的增加而增加,并与骨代谢指标相关,从而诱发继发性甲状旁腺功能亢进^[10]。由此可见,维生素D不足或缺乏是老年骨质疏松症的重要危险因素,上述多重因素导致血钙降低,引起甲状旁腺功能继

发性亢进。而绝经后骨质疏松患者的甲状旁腺激素往往较低下,但二者PTH的活性均增加,老年性骨质疏松的骨吸收程度较高,从而来维持血钙的平衡。

2.3 维生素K₂减少

维生素K是谷氨酸 γ -羧化酶的辅酶,参与骨钙素中谷氨酸的 γ -位羧基化,从而促进骨矿盐沉积,维生素K₁与维生素K₂均能促进骨骼矿化,但维生素K₂的作用更强。有研究显示,在维生素K水平低下的人群中,血清未羧基化骨钙素(undercarboxylated osteocalcin, ucOC)的比例升高,血清羧基化骨钙素水平降低,抑制骨矿化,不能有效诱导破骨细胞凋亡;维生素K₂亦能调节成骨细胞和细胞外基质相关基因的转录,从而促进胶原合成,而胶原纤维的数量和质量会影响骨强度。

2.4 其他因素

随着年龄增长,生长激素(GH)-胰岛素样生长因子(IGF-1)轴功能降低。有研究显示,骨形成减少、低骨量与IGF-1降低、IGF结合蛋白(IGFBP2)升高相关。Sun等^[11]研究发现垂体各激素均与骨质疏松有一定的关系,促甲状腺激素(TSH)降低、卵泡刺激素(FSH)增高与骨质疏松发生相关,促肾上腺皮质激素(ACTH)及催产素有促进骨形成的作用等。此外,多种成骨细胞因子及破骨细胞因子对骨形成与骨吸收有调节作用,以及一些其他因素,如:营养、运动、生活方式、遗传因素等。

3 治疗

骨质疏松的治疗目的是减少脆性骨折风险,然而大多数临床试验以预防脆性骨折为主要目的,并且是在绝经后妇女中进行的。骨质疏松的治疗效果是通过观察骨密度及骨代谢指标的变化,而不是在建立在治疗脆性骨折的基础上。男性骨密度变化与观察到的绝经后妇女类似,因此它被假定为脆性骨折的风险也相似^[12]。在进行规范抗骨质疏松治疗时,非常重要的一点就是要明确所治疗对象的骨质疏松分型。

3.1 治疗对象

骨密度并不是决定骨折风险的唯一因素。已有研究显示,在非椎体骨折老年男性中,只有21%的患者骨密度检查T值低于-2.5^[13]。因此,骨密度检查的T值结果并不能作为治疗的门槛,不能仅仅依靠骨密度的检查结果来决定应治疗的对象,需同时考虑其他风险因素。

为此,世界卫生组织(WHO)综合了骨密度的检

测结果及风险因素制定了 FRAX (fracture risk assessment tool) 评分系统,分析患者十年内发生脆性骨折的概率。FRAX 系统包括了年龄、性别、体重、身高、既往骨折史、父母髌部骨折史、目前抽烟行为、肾上腺皮质激素服用史、风湿性关节炎病史、继发性骨质疏松症史、每日饮酒 3 单位以上及股骨颈骨密度值,来进一步评估骨折风险。如果老年人的脆性骨折风险较高,同样应该积极治疗。

3.2 治疗药物的选择

在药物治疗骨质疏松的同时,需保证摄入足量的钙剂和维生素 D 等基础治疗。适当的体力活动及负重锻炼,避免饮酒及吸烟等行为。目前所有的骨质疏松治疗指南中都推荐非药物治疗^{[14][15]},美国国家骨质疏松症基金会 (NOF) 同样推出了预防老年人跌倒的策略^[15]。

有证据表明,补充钙剂和维生素 D 在预防老年人骨折中有积极作用,体育锻炼较增加骨密度而言,更能够预防老年人跌倒风险^[16]。

3.2.1 双膦酸盐:其药理作用是抑制破骨细胞的活性,降低骨转化率,减少骨丢失,提高骨密度,尤其对提高腰椎和髌部骨密度作用明显,从而降低腰椎及髌部骨折的发生率。虽然双膦酸盐药物在预防骨质疏松性骨折方面有明确疗效。但最近的报道指出,在应用双膦酸盐药物的患者中可发生非典型骨折,Leung^[17]发现使用双膦酸盐药物组股骨中段横截面积及惯性矩、胫骨刚度和极限负荷均小于未使用此药物组。由此表明,长期应用双膦酸盐可使皮质骨骨质量下降。其机制与双膦酸盐药物对骨更新的强烈抑制效果有关,且与长期抗骨质重吸收过程中骨皮质增厚及骨膜剥脱有关。有学者指出^[18],虽然双膦酸盐药物导致的非典型骨折很少见,但在临床应用中应充分考虑非典型骨折的风险,并评估其合理用药及剂量。

3.2.2 促进骨形成药物:特立帕肽作为一种促进骨形成药物,是一种人类重组甲状旁腺激素 1~34 氨基酸片段。研究表明,特立帕肽可减少绝经期骨质疏松妇女的脊椎及非脊椎骨折发生率^[19]。对患有骨质疏松症的老年男性,特立帕肽同样可显著降低中重度脊椎骨折的风险。对于糖皮质激素导致的骨质疏松症也有一定的疗效。特立帕肽给药方式是皮下注射,同时需要患者配合一定程度的运动。

3.3.3 雷奈酸锶:雷奈酸锶是另外一种治疗药物,具有双重疗效,既可抑制骨的重吸收,同时又维持或促进骨生成。最近的药理学研究指出,锶盐可以调

节多条骨细胞间的信号通道,通过激活钙敏感受体以及抑制脂肪生成而获得药理作用。雷奈酸锶可减少骨质疏松症患者骨折的发生。临床研究表明,从绝经早期到 80 岁以上的老年患者均可获益。其疗效不受骨质疏松严重程度、骨重建水平及临床风险因素的影响。此药物不良反应包括:胃肠道反应,如恶心、腹泻,并可增加静脉栓塞和心血管疾病的风险。故建议雷奈酸锶仅用于治疗有骨折高危因素的绝经后妇女的严重骨质疏松症以及骨折风险增高的男性严重骨质疏松症。心脏疾病患者慎用雷奈酸锶,以减少心脏风险。2012 年欧洲药品管理局 (EMA) 发布了有关雷奈酸锶的风险管理建议,不再建议雷奈酸锶用于制动患者或静脉血栓栓塞患者,同时,出现严重皮肤反应的患者应立即停药。

3.3.4 维生素 K₂:最近大量研究表明,机体维生素 K 营养状态与骨质疏松的发病有关^[20],而血清 ucOC 水平是反映机体维生素 K 营养状态的敏感指标。Rubinacci A^[21]通过动物试验和临床试验研究发现,维生素 K₂ 可以促进骨形成,并有一定抑制骨吸收的作用。维生素 K₂ 具有独特的作用机制,一方面促进正常骨基质形成,通过作用于成骨细胞促进骨胶原的聚集和酶性交联,形成正常的骨基质,改善骨的质量。另一方面促进骨钙素的活化,帮助骨矿盐有规律地沉积在骨基质中,通过这两方面的联合作用从而改善骨质量,提高骨强度。

3.3.5 其他新药:(1) 抗 sclerostin 药物: sclerostin 是成熟骨细胞分泌的一种抑制骨形成的糖蛋白,可促进骨细胞和成骨细胞的凋亡,并抑制成骨细胞的活性。抗 sclerostin 药物可促进骨生成, I 期临床研究已经在美国完成。目前正在开展两种抗 sclerostin 药物治疗的临床研究, Romosozumab^[22] 和 Blosozumab^[23],有望作为一种新的抗骨质疏松药物问世。(2) 组织蛋白酶 K 抑制剂 (odanacatib, ODN): 组织蛋白酶 K 在破骨细胞骨吸收中起到重要作用,尤为重要是这种蛋白是由破骨细胞释放和降解的骨基质蛋白。ODN 药物能在不影响破骨细胞数量的情况下减少骨吸收,故能够维持骨吸收的状态^[29]。在 III 期绝经后妇女临床实验中,与安慰剂组比较可见 ODN 能显著提高骨密度及改善骨结构^[24]。对老年男性的随机双盲对照研究目前正在进行中。

4 总结

我国已逐渐进入老龄化社会,罹患骨质疏松症

的老年人不断增多,已经成为广泛关注的公众健康问题。老年性骨质疏松的病因及发病机制与女性绝经后骨质疏松不同,主要与年龄有关。同时与随年龄变化而变化的体内激素水平、甲状旁腺激素的升高及维生素D的缺乏、维生素K₂的减少等有关。在抗骨质疏松治疗方面应首先明确治疗对象的分型,当前的药物治疗对于抗骨质重吸收和促进合成代谢是有限的,大部分药物对于预防骨折方面达到治疗平台期。此外,药物的不良反应也限制了其长期应用。因此,需要继续研发一些不同种类的生物制剂,新的生物制剂联合目前的抗骨质疏松药物可能在治疗骨质疏松症方面发挥更大的作用。

【参 考 文 献】

- [1] D'Amelio P, Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:907689.
- [2] C. J. Dy, L. E. LaMont, Q. V. Ton, et al. Sex and gender considerations in male patients with osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011, 469:1906-1912.
- [3] Orwoll E. S. Men, bone and estrogen: unresolved issues. *Osteoporosis International*, 2003, 14:93-99.
- [4] Khosla S. Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men. *Calcified Tissue International*, 2004, 75: 110-113.
- [5] Khosla S, Melton III L. J, Atkinson E. J, et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86:3555-3561.
- [6] LeBlanc E. S, Nielson C. M, Marshall L. M, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94:3337-3346.
- [7] Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2005, 34:1015-1030.
- [8] Cooper M. S, Walker E. A, Bland R, et al. Expression and functional consequences of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone*, 2000, 27:375-381.
- [9] Carmeliet G, Ermauw V. D, Bouillon, R. VitaminD signaling in calcium and bone homeostasis: a delicate balance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 29: 621-631.
- [10] Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116:2062-2072.
- [11] Sun L, Peng YZ, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell*, 2006, 125:247-260.
- [12] Kanis J. A, Bianchi G, Bilezikian J. P. et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporosis International*, 2011, 22:2789-2798.
- [13] Schuit S. C. E, VanderKliff M, Weel A. E. A. M, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004, 34:195-202.
- [14] Watts N. B, Adler R. A, Bilezikian J. P, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97:1802-1822.
- [15] Papaioannou A, Morin S, Cheung A. M. "Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182:1864-1873.
- [16] Cauley J. A, Harrison S. L, Cawthon P. M, et al. Objective measures of physical activity, fractures and falls: the osteoporotic fractures in men study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013, 61:1080-1088.
- [17] Leung KS, Tang N, Griffich J, et al. Structural, densitometric and biomechanical evaluations of Chinese patients with long-term bisphosphonate treatment. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126: 27-33.
- [18] Duque G. Osteoporosis in older persons: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14:1949-1958.
- [19] Uihlein AV, Leder BZ. Anabolic therapies for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41:507-525.
- [20] Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr*, 1995, 125:1812-1821.
- [21] Rubinacci A. Expanding the functional spectrum of vitamin K in bone. Focus on: vitamin K promotes mineralization, osteoblast to osteocyte transition, and an anti-catabolic phenotype by gamma-carboxylation-dependent and independent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297: C1336-8.
- [22] McClung M. R, Grauer A, Boonen S. et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370:412-420.
- [23] Recker R. R, Benson C. T, Matsumoto T, et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015, 30:216-224.
- [24] Engelke K, Fuerst T, Dardzinski B, et al. Odanacatib treatment affects trabecular and cortical bone in the femur of postmenopausal women: results of a two-year placebo-controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015, 30:30-38.

(收稿日期: 2015-11-11)