

原发性骨质疏松症的病因学研究进展

秦集斌 宋洁富* 薛旭红

山西省人民医院骨科,太原 030012

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 04-0511-04

摘要: 原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症与老年性骨质疏松症,此病严重后果会导致骨质疏松性骨折,患者遭受轻微创伤即可发生相应部位骨折,常见骨折部位包括脊椎、髋部、前臂,其中椎体、髋部骨折可显著增加患者病残率、致死率。女性人群中因骨质疏松导致骨折人数较患心脏病、中风、乳腺癌人数的总和还要多。骨质疏松症不仅影响患者身心健康、生活质量,还会导致巨额医疗消耗,因此逐步明确其病因显得尤为重要。国内外学者近年来研究发现,原发性骨质疏松症病因与内分泌因素、遗传因素、营养状况、物理因素、生活方式及心理状况等均有相关性。本文通过对相关文献的查阅,将原发性骨质疏松症病因学研究进展进行综述。

关键词: 原发性骨质疏松症;病因学;生活方式

Research progress in the etiology of primary osteoporosis

QIN Jibin, SONG Jiefu*, XUE Xuhong

Department of Orthopedics, Shanxi Province People's Hospital, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: SONG Jiefu, Email:1259668647@qq.com

Abstract: Primary osteoporosis includes postmenopausal osteoporosis and senile osteoporosis. The disease can lead to severe osteoporotic fractures. Patients may have fractures in corresponding location after mild trauma. Common fracture sites include the spine, hip, and forearm. Among them, fractures in the spine and hip can significantly increase rates of disability and mortality. The number of women who have fracture due to osteoporosis is more than the sum of female patients with heart disease, stroke, and breast cancer. Osteoporosis not only affects the physical and mental health and quality of life, but also leads to huge medical consumption. Therefore it is important to gradually elucidate the cause of the disease. Scholars have found that the cause of primary osteoporosis is associated with endocrine factors, genetic factors, nutritional status, physical factors, way of life, and psychological status. In this paper, the research progress in the etiology of primary osteoporosis is summarized by relevant literature review.

Key words: Primary osteoporosis; Etiology; Life style

随着我国逐步进入老龄化社会,越来越多的原发性骨质疏松症患者因相关骨结构变化易受不确定性外力影响,导致一些常见部位(椎体、髋部、腕部)的骨折,此病也因此成为我国乃至全世界一个严重的公共卫生问题。因此,充分认识骨质疏松症,了解其发病机制,在此基础上指导制定预防方法并行相应对症治疗对于提高患者生活质量具有非常重要的意义。目前大部分研究认为内分泌因素、遗传因素、营养状况、物理因素、生活方式及心理状况等因素与原发性骨质疏松症的发生密切相关。

1 内分泌因素

1.1 雌激素

雌激素对骨的作用主要为抑制骨吸收,女性原发性骨质疏松主要病因之一是绝经后雌激素缺乏引起骨的吸收和重建平衡失调。雌激素可通过成骨细胞表面的雌激素受体发挥直接作用^[1]。更年期因雌激素缺乏导致的骨缺失是多因素作用结果,这一过程中细胞因子以协同方式调节破骨细胞生成及骨生长,在这些细胞因子中,破骨细胞分化因子及肿瘤坏死因子发挥了核心作用,二者可诱导骨钙素生成及活动^[2]。一些临床和实验室研究表明雌激素生成对长期骨生长、骨骺闭合及年轻人正常骨重塑过程是十分重要的。除此之外,随着年龄增长,雌激素

*通讯作者: 宋洁富, Email:1259668647@qq.com

水平的个体性变化可能显著影响骨丢失及骨折风险^[3]。很多学者^[4-5]发现妇女在怀孕后因为孕激素、雌激素水平的改变会导致暂时性骨质疏松,并有可能导致骨折。

1.2 降钙素

降钙素的主要生理作用是降低血钙,它通过骨、肾等靶器官发挥作用。在正常的生理状态下,人体内的降钙素对血钙的影响很弱,但当血钙升高过度时,降钙素的分泌就会增加,使骨骼中的钙释放减低,而血液中钙则继续进入骨骼,因此血钙降低而使骨量不断增加。降钙素可抑制破骨细胞活性和成熟,减少其数量,从而抑制骨吸收,减少骨钙释放,降低骨量的丢失。降钙素还可抑制近端肾小管对钙和磷的重吸收,小剂量降钙素可抑制小肠钙吸收,而大剂量降钙素促进小肠钙吸收^[6]。有关降钙素与骨质疏松的试验结果可总结为以下几点:(1)女性降钙素储备功能低于男性;(2)降钙素的基础值、反应值与年龄呈明显负相关;(3)绝经后骨质疏松症患者,降钙素对钙的反应明显低于正常对照组,提示绝经后骨质疏松症降钙素储备功能降低,表明降钙素的降低与原发骨质疏松的发生密切相关^[7]。

1.3 甲状旁腺激素

目前认为,甲状旁腺激素对骨具有两方面作用,其一,增强破骨细胞活性,促进骨吸收,使骨钙释放入血;其二,在破骨细胞活性增强的同时,增加成骨细胞的数目,促进成骨细胞释放骨生长因子,促进骨形成,增加骨量。间歇性小剂量皮下注射甲状旁腺激素对绝经后骨质疏松患者骨的同化作用已得到认可,它不仅能使已丢失的松质骨重建,刺激皮质骨及骨小梁生长,而且能加速骨折愈合,改善骨强度,促进骨膜形成及骨小梁连续性^[8]。而当甲状腺机能亢进时则会加速骨丢失,国外研究表明,患甲状腺机能亢进的男性其骨转换生化标志物会明显升高,并伴有显著骨丢失,甲状腺机能亢进严重性及持续时间长短与骨转换生化标志物、骨丢失两项指标直接相关^[9]。

2 遗传因素

迄今已发现近 100 种骨质疏松相关基因,其中研究较多的是维生素 D 受体(VDR)、载脂蛋白 E 基因等。对骨质疏松相关基因的探讨成为目前研究的热点与难点。维生素 D 是重要的骨代谢调节激素之一,可调节骨钙的内环境稳定。 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 为 VD 的活化形式,通过作用于 VDR 而调节血钙和

骨骼矿化,VDR 是一种核内受体,为类固醇受体超家族的成员。载脂蛋白 E 作为一种糖蛋白,其主要功能为清除血浆中的脂蛋白,尤其是乳糜微粒^[10],乳糜微粒是维生素 K 的主要转运蛋白,维生素 K 为骨钙素基因翻译后羧化所必需,而高比例的羧化骨钙素和骨骼密度呈负相关^[11]。

3 营养状况

有研究发现碱性饮食可促进体内钙的储留,食物中含适量碳酸氢钾或柠檬酸盐对骨生长有积极作用^[12],而茶类中茶多酚可有效防止骨质疏松^[13]。除此之外,钙和维生素 D 也是骨质疏松患者重要的营养素,二者通过甲状旁腺素发挥对骨转换的调节作用,维生素 D 可调节血浆钙浓度及体内磷酸盐平衡,防止软骨病及骨质疏松的发生,通过对骨密度、骨小梁、皮质骨容量等指数的监测,维生素 D 可促进骨组织结构矿化^[14]。适当的钙磷比值(一般为 2:1)可以促进肠内钙的吸收,而我国成年人的平均膳食钙磷比值为 1:3.2,这种高磷低钙膳食消费模式可导致甲状旁腺激素的持续增加及肾脏 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成量的持续减少^[15]。国外学者有研究发现:(1)植物蛋白可抑制骨质疏松发生率,而动物蛋白则会增加发生风险;(2)保持体内高钙水平仅仅摄入高钙是不够的,还需摄入相应镁^[16]。在微量元素中,氟、锶也发挥着重要作用,可刺激成骨细胞并抑制破骨细胞^[17]。Heek Hong 教授研究发现随着钙摄入增加,骨密度也随之增高,而每日适量牛奶或乳制品的摄入可使血清中维生素 D 含量维持在正常水平从而降低骨质疏松发生率^[18]。

4 物理因素

骨组织不断经历着损坏、吸收、重建循环,当缺乏体力活动的有效刺激,身体形成的新骨量少于破坏的骨量时,则可发生负平衡,导致骨矿盐严重丢失。运动作为一种积极有效的防治手段,对延缓骨量的丢失具有积极的作用。研究报道证明,适度体育运动可增加人体的骨质密度,调节机体的骨代谢,预防骨质疏松^[19]。有越来越多的证据尤其是 Meta 分析证明成年期适度运动可维持骨密度,减少骨折风险^[20]。物理运动及因此产生的负荷传导到骨骼,二者相互作用很有可能发生在骨-肌肉界面^[21]。尽管一定的抗阻力训练有助于中老年骨质疏松的防治,但由于各项研究及研究质量的不同,仍需更多高质量的研究成果来指导我们根据不同人群确定相应

的最佳运动方案,而对那些愿意并且能够坚持体育锻炼的人来说,物理运动确实是一项有效防止骨质疏松的策略^[22]。

5 生活方式

5.1 吸烟

吸烟可促进骨丢失过程,其病理生理机制分为对包括所有骨单位的骨细胞直接、间接影响。尼古丁对细胞增殖有双相性作用,即含量较高时的毒性、抗增殖作用和含量较低时的刺激作用^[23]。吸烟可使肾上腺皮质激素产生代谢性改变,导致进一步的骨吸收^[24]。烟碱可对体内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、甲状旁腺激素水平产生负面影响,导致肠内钙吸收减少,吸烟者体内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及甲状旁腺激素水平分别较不吸烟者降低 10%、20%^[25],并可直接或者间接刺激人体破骨细胞,增加碱性磷酸酶活性,使人体骨吸收和形成之间平衡失调。有常年吸烟习惯的老年人骨密度较正常人低,而且吸烟老年人骨密度随吸烟量的增加、吸烟年限的延长而下降。而吸烟降低骨密度,增加骨折风险这一过程可能随戒烟发生可逆性转变^[26]。

5.2 饮酒

饮酒可增加骨质疏松性骨折风险机制可从直接、内分泌、新陈代谢、营养作用等多方面加以证明^[27]。长期、大量的酒精摄入可导致酒精性骨质疏松,降低睾酮含量,减少钙供应,因此可能促进骨质疏松的发生,经常过量饮酒者患骨质疏松性骨折风险是不饮酒者 1.7 倍^[28]。如果已存在骨密度降低、骨质疏松等情况,饮酒则可能成为发生骨折的重要危险因素。长期大量的酒精摄入可抑制甲状腺的有效分泌,增加甲状旁腺素的水平,同时大量酒精可抑制肝、肾脏中维生素 D 代谢酶活性,破坏骨钙平衡,导致骨质的流失^[29]。

6 心理因素

近年来有学者表明患严重抑郁症与骨密度较低具有一定的相关性,而这一相关性的强弱在不同的研究中变化较大。G. Cizza^[30]与 Cizza Giovanni^[31]都进行了关于抑郁症和骨质疏松的 Meta 分析,其分析结果表明抑郁症与股骨颈、股骨的低骨密度情况有相关性并具有临床意义,患严重抑郁症者还有可能增加其骨折风险。

7 总结

综上所述,原发性骨质疏松症为多病因作用的

结果,虽然遗传因素无法改变,并且随着年龄增大内分泌等状况也会发生相应变化,但后天均衡的营养摄入、健康的生活方式、适度的体育锻炼、积极向上的心理状态都可有效预防骨质疏松症的发生。随着国内外学者研究的进一步深入,相信骨质疏松症病因学会越来越明确,而相应的临床疗效也一定会逐步提高。

【参 考 文 献】

- [1] Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev*, 2014, 35(6):906-960.
- [2] Faienza MF, Ventura A, Marzano F. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013(7):233-238.
- [3] Gennari L, Merlotti D, Nuti R. Aromatase activity and bone loss. *Adv Clin Chem*, 2011, 54:129-164.
- [4] George M, Jordan M, Mark V. Prosthetic replacement for proximal humeral fractures. *Injury Int J Care Injured*, 2012, 24(6):1237-1241.
- [5] Michalakos K, Peitsidis P, Ilias I. Pregnancy and lactation associated osteoporosis: a narrative mini-review. *Endocr Regul*, 2011, 45(1):43-47.
- [6] 詹志伟. 降钙素与原发性骨质疏松症. *国外医学*, 1996, 16(2):67-68.
Zhan ZW. Calcitonin and primary osteoporosis. *Foreign Medicine Health*, 1996, 16(2):67-68. (in Chinese)
- [7] 王峰. 关于降钙素降低骨质疏松性骨折发病率的临床分析. *中国实用医药*, 2015, 10(2):163-164.
Wang F. The clinical analysis about calcitonin reduce the incidence of osteoporotic fracture. *China Practical Medicine*, 2015, 10(2):163-164. (in Chinese)
- [8] El Hadidy el HM, Ghonaim M, El Gawad SSH, et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocr Disord*, 2011, 11(1):15.
- [9] 杨艳, 李蓬秋, 朱显军. 重组人甲状旁腺激素(1-34)和依降钙素治疗原发性骨质疏松症的随机对照研究. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(2):139-140.
Yang Y, Li PQ, Zhu XJ. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-34) and elcatonin in the treatment of primary osteoporosis: a randomized controlled trial. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, 20(2):139-140. (in Chinese)
- [10] 杨好欣, 陈隽. 骨质疏松相关基因研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2005, 11(2):263-264.
Yang YX, Chen J. Research progress in osteoporosis associated genes. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2005, 11(2):263-264. (in Chinese)
- [11] 马秋华, 周晓辉. 骨质疏松相关基因研究进展. *中国老年学杂志*, 2014, 34(20):5929-5930.
Ma QH, Zhou XH. Research progress in osteoporosis associated

- genes. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34 (20): 5929-5930. (in Chinese)
- [12] Hanley DA, Whiting SJ. Does a high dietary acid content cause bone loss, and can bone loss be prevented with an alkaline diet?. J Clin Densitom, 2013, 16(4): 420-425.
- [13] Shen CL, Chyu MC, Wang JS. Tea and bone health: steps forward in translational nutrition. Am J Clin Nutr, 2013, 98(6): 1694-1699.
- [14] Turner AG, Anderson PH, Morris HA. Vitamin D and bone health. J Clin Lab Invest Suppl, 2012, 243(4): 65-72.
- [15] 宋蔚. 食物和营养素与骨质疏松的预防. 中国全科医学, 2014, 17(9): 974-975.
- Song W. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. Chinese General Practitioner, 2014, 17(9): 974-975. (in Chinese)
- [16] Lau EMC, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. Clin Orthoped Rel Res, 1996, 323(323): 65-74.
- [17] Jan A, Georges B, Ole A. Osteoporosis and trace elements. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2012, 26(s2-3): 149-152.
- [18] Hong H, Kim EK, Lee JS. Effects of calcium intake, milk and dairy product intake, and blood vitamin D level on osteoporosis risk in Korean adults: analysis of the 2008 and 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr Res Pract, 2013, 7(5): 409-417.
- [19] Smith R. Exercise and osteoporosis. Jama the Journal of the American Medical Association, 1988, 259(1): 220-229.
- [20] Abrahamsen B, Brask LD, Rubin KH, et al. A review of lifestyle, smoking and other modifiable risk factors for osteoporotic fractures. Bonekey Rep, 2014, 3: 574.
- [21] Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskelet Disord, 2012, 13(10): 177.
- [22] Bolam KA, van Uffelen JGZ, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: a systematic review. Osteoporos Int, 2013, 24(11): 27-62.
- [23] Kallala R, Barrow J, Graham SM, et al. The in vitro and in vivo effects of nicotine on bone, bone cells and fracture repair. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(2): 209-233.
- [24] Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. Osteoporos Int, 2012, 23(8): 2081-2092.
- [25] Polymeris A, Michalakis K, Sarantopoulou V. Secondary underlying mechanisms. Endocr Regul, 2013, 47(3): 137-148.
- [26] Yan C, Avadhani NG, Iqbal J. The effects of smoke carcinogens on bone. Curr Osteoporos Rep, 2011, 9(4): 202-209.
- [27] Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. Osteoporos Int, 2012, 23(1): 1-16.
- [28] Abarado C, Mahon SM. Androgen-deprivation bone loss in patients with prostate cancer. Clin J Oncol Nurs, 2010, 14(2): 191-198.
- [29] 刘云发, 陶萍, 石丽杰. 不同生活方式对 60~69 岁老年人骨密度的影响. 沈阳体育学院学报, 2013, 32(5): 99.
- Liu YF, Tao P, Shi LJ. Impact of different lifestyles on bone density of people in their sixties. Journal of Shenyang Sport University, 2013, 32(5): 99. (in Chinese)
- [30] Cizzal G, Primmal S, Coyle M, et al. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. Horm Metab Res, 2010, 42(7): 467-482.
- [31] Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical condition. Dialogues Clin Neurosci, 2011, 13(1): 73-87.

(收稿日期: 2015-05-31)