· 综述 ·

低密度脂蛋白在绝经后骨质疏松中的作用研究进展

冯晓玲[1] 孙弯弯[2] 张杨[1*]
1.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150036
2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040

中图分类号: R589.2;R681 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7108(2021) 01-0135-04

摘要: 随着人口老龄化,骨质疏松发病率逐渐升高,其中绝经后骨质疏松占了非常大的比例,况且骨质疏松不易发现,往往发展成骨折才被察觉,给绝经后妇女的日常生活带来了莫大的困扰。然而其发病机制尚不明确,因此积极探索其发病因素与机制成为亟待解决的问题。近年来随着探索的深入,脂代谢紊乱成为研究绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)发病因素的热点之一。绝经后女性脂代谢异常及骨质疏松的发病率均上升,另外,用于治疗两者的药物也被发现有共同的收益,这为绝经后骨质疏松开辟了新的治疗途径。在众多对脂代谢的研究中,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)被发现和绝经后骨质疏松症具有相关性,低密度脂蛋白的升高可能是绝经后骨质疏松的危险因素。本文对绝经后低密度脂蛋白水平、低密度脂蛋白在骨代谢过程中的作用以及降脂药物对绝经后骨质疏松影响的相关报道加以总结,以期为进一步研究低密度脂蛋白与绝经后骨质疏松的关系奠定基础。

关键词: 低密度脂蛋白;绝经后骨质疏松;机制;治疗

Research progress in the role of LDL in postmenopausal osteoporosis

FENG Xiaoling[1], SUN Wanwan[2], ZHANG Yang[1*]
1.The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150036
2.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
* Corresponding author: ZHANG Yang, Email: 196667124@qq.com

Abstract: As the population ages, the incidence of osteoporosis gradually increases, of which postmenopausal osteoporosis (PMOP) accounts for a very large proportion. Moreover, osteoporosis is not easy to identify, and it often develops into a fracture before it is detected, and this brings a great deal of trouble to the daily life of postmenopausal women. However, its pathogenesis is still unclear. Therefore, actively exploring its pathogenesis factors and mechanism has become an urgent problem to be solved. With the deepening of exploration in recent years, the disorder of lipid metabolism has become one of the hot spots for studying the pathogenesis of PMOP. The incidence rate of abnormal lipid metabolism and osteoporosis in women has increased after menopause. In addition, drugs used to treat both of them have also been found to have common benefits, which opens up a new therapeutic approach for the treatment of PMOP. In many studies of lipid metabolism, low density lipoprotein (LDL) has been found to be related to PMOP, and the increase in low density lipoprotein may be a risk factor for postmenopausal osteoporosis. This article summarizes the reports of postmenopausal low-density lipoprotein levels, the role of low-density lipoproteins in bone metabolism, and the effects of lipid-lowering drugs on PMOP, in order to lay a foundation for further study on the relationship between LDL and PMOP.

Key words: low density lipoprotein; postmenopausal osteoporosis; mechanism; treatment

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低、骨组织微结构退化,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的代谢性骨病[1]。2001 年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)将其定义为以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病,提示了骨量减少是骨质疏松性骨折的主要危险因素。其发生的主要原因为雌激素的减少和年龄的增长。近年来,随着人口老龄化,骨质疏松症的发病

基金项目:国家自然科学基金(81973894);中国博士后科学基金面上项目(2019M661320)

* 通信作者:张杨,Email:196667124@qq.com

率日益增长。2018 年,以国际骨质疏松症诊断标准-2.5SD 计算的流行病学调查[2]显示,我国中老年人群骨质疏松问题严重,50 岁以上女性(32.1%)患病率高于同年龄段男性(6.0%),且显著高于欧美国家。但骨质疏松症又被称作"寂静的流行病",由于无明显的临床症状,往往因发生骨质疏松性骨折等严重并发症后才得以重视、诊断及治疗。骨折可引起疼痛、骨骼变形以及合并症等后果,严重影响患者的生活质量,是当今亟待解决的公共卫生问题。

1 绝经后骨质疏松症

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMOP)即Ⅰ型原发性骨质疏松症,指绝经后女性由于雌激素缺乏导致骨质疏松,易引起骨折的常见病。此病发病机制复杂,其中雌激素断崖式下降为罪魁祸首。在正常的骨代谢周期中,骨骼中的破骨细胞和成骨细胞在不同的刺激下进行"骨重建"[3],并在成年期保持骨形成和骨吸收的动态平衡,以维持骨量。雌激素不仅可以通过与破骨细胞内的雌激素受体(estrogen receptor,ER)结合、促进降钙素的分泌、降低甲状旁腺素等途径来减少骨吸收。同时能与成骨细胞内的 ER 结合,促进"骨重建"过程[4]。而女性绝经后,雌激素缺乏引起成骨细胞产生的核因子-κB 受体活化体配体[receptor activator of nuclear factor-κB (NF-κB) ligand, RANKL]的表达升高,促进破骨细胞的分化,使骨吸收作用增强;它还通过缩短成骨细胞的寿命来阻碍骨形成过程[5]。虽然骨形成也增加,但不足以改变骨吸收与骨形成呈负平衡的状态,最终导致骨强度下降,骨量降低,形成绝经后骨质疏松。

2 LDL 在绝经后骨质疏松中的作用

骨质疏松症和血脂异常是绝经后妇女的常见疾患。骨髓基质细胞具有向成骨细胞及成脂肪细胞的双向分化能力[6]。血脂水平的变化可致骨髓微循环障碍,骨代谢能力下降,由此可见,血脂异常可能是导致绝经后妇女骨质疏松症的独立危险因素。

近年来,越来越多的研究数据[7]证实,心血管疾病与骨质疏松具有共同的病理生理机制。一项流行病学研究[8]表明,即使在与年龄无关的情况下,心血管疾病与骨质疏松在生理上依然有着密切的联系;同时,骨和冠状动脉均是雌激素的靶器官,这也为心血管疾病与绝经后骨质疏松症的相关性提供了有力证据。而其中,低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要的作用,它与骨质疏松的相关性也在不断被探索中。

低密度脂蛋白是一种载脂蛋白,负责运载胆固醇进入外周组织细胞,可被氧化成氧化低密度脂蛋白(oxidized LDL,Ox-LDL)。当 LDL 尤其是 Ox-LDL 过量时,它运载的胆固醇便积聚在动脉壁上,久而久之,引起动脉硬化。因此,低密度脂蛋白胆固醇(LDL cholesterol,LDL-C)是公认的心血管疾病的危险因素[9]。对于绝经后 LDL 水平的变化,研究结果不尽相同。有研究报道[10],绝经后骨质疏松患者的 LDL-C 水平降低,而多数报道[11-12]显示 LDL-C 水平明显升高。一项包括 200 名绝经后女性的研究[12]结果显示,采用单因素 Logistic 回归分析的情况下,升高的 LDL 是骨质疏松的危险因素,而多元 Logistic 回归分析中,高 LDL 未被确定为独立的危险因素。关于 LDL 水平与骨密度的关系说法不一。有报道称[13],LDL 水平与骨密度呈正相关。Li 等[14]在一项对 790 名中国绝经后骨质疏松妇女的血清 LDL 和骨密度研究中,未发现两者间存在关联。而一项包括两个不同遗传成分的独立观察性队列的相关性研究[15]显示,血液中低 LDL-C 水平的遗传倾向与 BMD 的增加有关,全身 BMD 也和 LDL-C 水平呈负相关。

LDL 可以通过抑制细胞凋亡来提高破骨细胞的生存能力。一项对于口腔种植体钛材料的研究[16]发现,LDL 可吸附于钛表面并以此对成骨细胞的扩散、增殖和分化具有负调控作用。而低密度脂蛋白受体(LDL receptor,LDLR)缺乏可破坏成骨细胞的分化[17]。另外,随着绝经以及年龄的增长,体内氧化应激、糖基化水平升高。而由于脂蛋白的氧化发生在脂质上,因此骨质的流失应与氧化脂质有关。最低限度氧化的低密度脂蛋白(minimum oxidized LDL,MM-LDL)或高脂饮食能够抑制成骨分化,并促进小鼠骨髓基质细胞的脂肪分化[18]。吕铁伟等[19]研究发现,氧化 LDL 可以抑制大鼠骨髓间充质干细胞的体外增殖,而脂肪细胞和成骨细胞的共同祖细胞即是骨髓间充质干细胞。Ambrogini 等[20]也发现,在培养的成骨细胞中加入 Ox-LDL 可降低成骨细胞的增殖和分化,并刺激细胞凋亡。Ox-LDL 不仅可以通过选择性的脂质摄取机制或胞吞作用被成骨细胞摄取[21],进而使成骨细胞凋亡,还通过氧化应激抑制骨形态发生蛋白 2 诱导的成骨细胞转化,并增加破骨细胞活性[22]。糖基化 LDL 可能是通过上

调 HIF-1α 的表达来抑制小鼠成骨细胞的增殖和代谢,且与 LDL 糖化程度有关[23]。

3 LDL 与绝经后骨质疏松的治疗

经过多年实践证实,在评估患者情况后,科学应用绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)包括雌激素补充疗法(estrogen therapy, ET)以及雌、孕激素补充疗法(es-trogen plus progestogen therapy, EPT)可有效缓解绝经导致的相关骨质疏松症状。MHT 通过抑制破骨细胞活动以及降低骨转化来减缓绝经后女性的骨量丢失,降低骨质疏松性椎体、非椎体及髋部骨折的风险,是防治绝经后骨质疏松的有效措施[24]。雌激素是一类有广泛生物活性的类固醇化合物,生理作用不仅包括促进和维持女性生殖器官和第二性征,还对心血管、机体代谢、骨骼生长和成熟等均有明显的影响。有报道称[25],雌激素在降低 LDL-C 方面对脂类和脂蛋白有有益的作用。雌激素可以上调肝脏 LDL 受体,从而降低血清 LDL 的水平。Ghaffari 等[26]的数据表明,雌激素在很大程度上通过下调内皮细胞、肝脏和巨噬细胞上表达的清除受体 SR-BI 来抑制 LDL 转运。

他汀类药物由于降脂作用常用于心血管疾病,近年来,研究表明,他汀类药物可以影响骨骼健康,促进骨形成[27],并通过增加 ER 的表达来调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路,抑制骨吸收过程[28]。有体外研究[29]证据显示,他汀类药物可同时抑制破骨细胞活性、抑制成骨细胞凋亡、刺激成骨细胞活性。且研究表明[15],应用他汀类药物降低 LDL 水平,可以改善骨密度。他汀类降脂药物为绝经后骨质疏松的防治提供了有力的证据,但其具有药物剂量依赖性,需要更多的研究进一步明确。

综上所述,LDL 水平的异常升高可能是绝经后骨质疏松的危险因素,但因有少数不同结论的报道,结论仍需更多研究加以证实。总之,将血脂控制在合理范围内,定期进行测量骨密度等骨质疏松风险评估是预防绝经后骨质疏松的一个必要举措。此外,降血脂如他汀类药物为绝经后骨质疏松症的治疗提供了新的方向,需要更多的研究探索。

【参 考 文 献】

[1] Consensus A. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med, 1993, 94(6): 646-650.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.中国骨质疏松症流行病学调查及"健康骨骼"专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.

[3] Amin N, Boccardi V, Taghizadeh M. et al. Probiotics and bone disorders: the role of RANKL/RANK/OPG pathway[J]. Aging Clin Exp Res, 2020 32(Suppl 1):363-371.

[4] 王文汇. 重视围绝经期女性的骨代谢改变[J].中国临床医生杂志, 2019, 47(2): 127-131.

[5] Seeman E, Delmas PD. Bone quality the material and structural basis of bone strength and fragility[J]. N Engl J Med, 2006, 354(21): 2250-2261.

[6] 王景, 李小梅, 洪苑. 脂代谢及血清脂联素水平与绝经后骨质疏松症的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(11): 828-830.

[7] García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario[J]. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition), 2020, 32(1): 32-41.

[8] Vassalle C, Maffei S, Iervasi G. Bone remodeling biomarkers: New actors on the old cardiovascular stage[M]. Biomarker Validation. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015: 107-146.

[9] Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. Pathology, 2019, 51(2): 148-154.

[9] Lampropoulos CE, Kalamara P, Konsta M, et al. Osteoporosis and vascular calcification in postmenopausal women: a cross-sectional study[J]. Climacteric, 2016, 19(3): 303-307.

[10] Ersoy GS, Simsek EE, Vatansever D, et al. Lipid profile and plasma atherogenic index in postmenopausal osteoporosis[J]. Northern Clinics of Istanbul, 2017, 4(3): 237.

[11] 田玉, 郑婷萍. 绝经后补充雌激素对女性血脂代谢的影响机制[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11): 826-829.

[12] Bijelic R, Balaban J, Milicevic S. Correlation of the lipid profile, BMI and bone mineral density in postmenopausal women[J]. Materia Socio-Medica, 2016, 28(6): 412-415.

[13] Martín-González C, González-Reimers E, Quintero-Platt G, et al. Lipid profile and bone mineral density in heavy alcoholics[J]. Clinical Nutrition, 2018, 37(6): 2137-2143.

[14] Li S, Guo HB, Liu YS, et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women[J]. Clinical Endocrinology, 2015, 82(1): 53-58.

[15] Li GHY, Cheung CL, Au PCM, et al. Positive effects of low LDL-C and statins on bone mineral density: an integrated epidemiological observation analysis and Mendelian Randomization study[J]. Bio Rxiv, 2019, 2019: 531137.

[16] Xu L, Shao S, Zhu W, et al. Low density lipoprotein adsorption on a titanium surface and its effect on osteoblast behaviors[J]. RSC advances, 2019, 9(32): 18589-18598.

[17] Zhang N, Zhang Y, Lin J, et al. Low-density lipoprotein receptor deficiency impaired mice osteoblastogenesis in vitro[J]. Biosci Trends, 2018, 11(6): 658-666.

[18] Ye X, Yang PS, Zhang J, et al. Oxidized phospholipids inhibit canonical Wnt signaling and osteoblast differentiation via ERK

activation[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2016, 9(8): 7941-7950.

[19] 吕铁伟, 孙慧超, 张蕾, 等. ox-LDL 抑制大鼠骨髓间充质干细胞的体外增殖和 Oct-4 表达[J]. 重庆医学, 2014, 43(14): 1737-1740.

[20] Ambrogini E, Que X, Wang S, et al. Oxidation-specific epitopes restrain bone formation[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 1-11.

[21] Brodeur MR, Brissette L, Falstrault L, et al. Influence of oxidized low-density lipoproteins (LDL) on the viability of osteoblastic cells[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2008, 44(4): 506-517.

[22] Eren E, Ellidag HY, Aydin O, et al. HDL-associated paraoxonase 1 as a bridge between postmenopausal osteoporosis and cardiovascular disease[J]. Chonnam Medical J, 2014, 50(3): 75-81.

[23] 张冰雨, 曾瑞翔, 朱淇, 等. 糖化低密度脂蛋白对成骨细胞低氧诱导因子 1α 表达的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(2): 154-158.

[24] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(45): 3524-3533.

[25] Stevenson JC. HRT for the primary prevention of coronary heart disease[M]. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Springer, Cham, 2019: 257-264.

[26] Ghaffari S, Naderi Nabi F, Sugiyama MG, et al. Estrogen inhibits LDL (low-density lipoprotein) transcytosis by human coronary artery endothelial cells via GPER (G-protein - coupled estrogen receptor) and SR-BI (scavenger receptor class B type 1)[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(10): 2283-2294.

[27] 贾忠宝, 崔纳, 尹丹丹, 等. 辛伐他汀对 BMSCs 成骨分化过程中 WNT 信号通路早期 WNT3 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(7): 929-932.

[28] Ali Moshiri, Ali Mohammad Sharifi, Ahmad Oryan. Role of simvastatin on fracture healing and osteoporosis: a systematic review on in vivo investigations[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2016, 43(7): 659-684.

[29] Morse LR, Coker J, Battaglino RA. Statins and bone health: A mini review[J]. Actualizacionesen Osteologia, 2018, 14(1): 31.

(收稿日期: 2020-05-02; 修回日期: 2020-05-26)

(上接第 118 页)

[28] Dong XW, Tian HY, He J, et al. Elevated serum uric acid is associated with greater bone mineral density and skeletal muscle mass in middle-aged and older adults[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154692.

[29] Xiao J, Chen WJ, Feng XH, et al. Serum uric acid is associated with lumbar spine bone mineral density in healthy Chinese males older than 50 years[J]. Clin Interv Aging, 2017, 28(12): 445-452.

[30] 周卫东, 常久州, 程力, 等. 骨转换生化标志物的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2): 245-250.

[31] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(12): 2961-2970.

[32] Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(12): 2286-2292.

[33] Chen Z, Ding Z, Fu C, et al. Correlation between serum uric Acid and renal function in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes[J]. J Clin Med Res, 2014, 6(6): 443-450.

[34] Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K. Renal urate transport[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2006, 32(2): 313-331.

(收稿日期: 2020-02-23; 修回日期: 2020-04-12)