

骨质疏松危险因素的分析研究

李慧慧^{1*}, 康 燕², 刘蕴玲^{3#}

¹山东第一医科大学, 山东 泰安

²阜南县人民医院神经内科, 安徽 阜阳

³山东第一医科大学第一附属医院保健综合科, 山东 济南

Email: 643634084@qq.com, 15385806662@163.com, #liuyunling@medmail.com.cn

收稿日期: 2021年1月23日; 录用日期: 2021年2月7日; 发布日期: 2021年2月26日

摘 要

骨质疏松的主要特点是骨皮质变薄, 骨组织量在单位体积内变少, 骨质疏松症尤其好发于老年人和绝经后女性。随着我国人口逐渐步入老龄化阶段, 骨质疏松渐渐成为威胁老年人生命健康不可忽视的疾病。由骨质疏松引起的骨折发生率也越来越高, 骨折引起的相关并发症及由此引起的活动受限, 都会产生严重后果, 给患者生活质量及家庭经济带来沉重的负担, 也给国家财政及医疗资源带来巨大的压力, 因此了解骨质疏松的相关危险因素, 包括个人因素、营养因素、不良的生活方式、药物及有关疾病的影响等, 提高患者的认知水平并对此及时采取相关预防措施就显得尤为重要。

关键词

骨质疏松症, 危险因素, 遗传因素, 性别、年龄, 生活方式, 糖皮质激素

Analysis of Risk Factors of Osteoporosis

Huihui Li^{1*}, Yan Kang², Yunling Liu^{3#}

¹Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

²Department of Neurology, Funan People's Hospital, Fuyang Anhui

³Department of Health Care, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Email: 643634084@qq.com, 15385806662@163.com, #liuyunling@medmail.com.cn

Received: Jan. 23rd, 2021; accepted: Feb. 7th, 2021; published: Feb. 26th, 2021

Abstract

Osteoporosis is characterized by thinning of bone cortex and less bone tissue per unit volume. Os-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李慧慧, 康燕, 刘蕴玲. 骨质疏松危险因素的分析研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 749-754.

DOI: 10.12677/acm.2021.112107

osteoporosis is especially good in the elderly and postmenopausal women. With the aging of China's population, osteoporosis has gradually become a serious threat to the health of the elderly. Incidence of fracture caused by osteoporosis is becoming more and higher. Complications associated with fractures and the resulting limitation of movement can have serious consequences. It brings a heavy burden on the quality of life of patients and the family economy, and also puts a huge pressure on the national financial and medical resources. Therefore, it is particularly important to understand the risk factors related to osteoporosis, including personal factors, nutritional factors, poor lifestyle, drugs and the influence of related diseases, and it is also vital to improve the patient's cognition level and take timely preventive measures.

Keywords

Osteoporosis, Risk Factors, Genetic Factors, Sex, Age, Lifestyle, Glucocorticoid

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症是一种以骨密度降低、骨量减少、骨微结构改变和导致脆性增加为特征的全身性骨骼疾病。骨质疏松患者通常会表现出骨微结构受到破坏，骨量降低，骨折阈值明显大于应力值，所以患者非常容易出现骨折[1]。全世界大约有 2 亿人受到骨质疏松症的影响，我国老年人因骨质疏松引起的骨折每年也呈上升趋势。全球每年约有 900 万人会发生脆性骨折，到 2040 年，这个数字还有望翻一番，这给医疗系统带来了巨大的负担，因为骨质疏松性骨折与高发病率和死亡率高相关，全球治疗总成本估计高达 180 亿美元[2]，所以了解骨质疏松相关危险因素并及时采取相应预防措施显得及其重要。国内外研究表明，骨质疏松症的发生与诸多危险因素密切相关，如遗传因素、性别年龄、不良的生活方式、药物及有关疾病的影响等，下面将骨质疏松症相关危险因素做一综述。

2. 个人因素

2.1. 遗传因素

骨密度变异中 85%以上是由遗传因素所决定的，在目前临床研究参与此过程的基因中，关于维生素 D 受体(*Vitamin D Receptor*, *VDR*)基因的研究最为多见。*VDR* 在骨代谢方面发挥着重要作用，作用机制较为复杂，包括遗传、激素分泌、*VDR* 信号通路等，而 *VDR* 信号通道则在其中发挥着极其重要的作用。*VDR* 编码人的 *VDR* 基因是一组总长度为 43.2 kb，位于 12 号染色体的 q12 区，并且由 9 个外显子组成的基因组。目前研究发现内切酶 *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* 和 *FokI* 的酶切位点可分别与骨代谢相关的 *VDR* 基因相互对应。血清骨钙素水平可以由内切酶 *BsmI*, *ApaI* 和 *TaqI* 等酶切 *VDR* 基因来反映，尤其与 *BsmI* 表现的 *VDR* 基因关系最紧密。骨钙素主要由成骨细胞、成牙质细胞合成以及一些增生的软骨细胞合成，可以反应人体的骨转换功能，其对成骨细胞的活性具有比较好的检测效果，对骨质疏松的确诊和预后恢复的随访具有关键性意义。Ahmad [3]等在研究 *TaqI* 基因多态性与北印度绝经后骨质疏松妇女骨密度的可能的遗传联系中发现，*TaqI* 基因 *TT* 基因型与北印度骨质疏松症女性骨密度低有关。但是，也有许多报道指出 *VDR* 基因型和患骨质疏松的风险性并无相关性，在对丹麦白人女性的研究中，尽管基因型分布与其他白种人群相似(28% bb、49% bb、23% bb)，但 *VDR* 基因型与腰椎或股骨基线骨密度、骨丢失率或骨代

谢生化标志物(骨特异性碱性磷酸酶和血清骨钙素等)无关,即使控制体重、钙摄入量和血清中 25-羟基维生素 D 的水平并没有改变这一发现,因此 VDR 基因型对健康的丹麦绝经早期妇女的骨密度或骨质流失没有显著影响。也有报道在对中国个体的汇总分析中发现维生素 D 受体基因 *BsmI* 和 *Apal* 多态性与骨质疏松风险之间缺乏联系[4]。造成上述结果的偏差,种族、体型和环境因素也起着决定性作用,所以 VDR 多态性不一定与骨密度具有关联性。

雌激素是一种重要的内源性甾体类激素,具有较强的生物活性,其可以通过与雌激素受体结合,对男女生殖系统,神经中枢系统,心脑血管系统,胰岛功能和骨代谢等各个方面产生直接影响。在一项探讨雌激素和骨标志物与绝经后妇女骨质疏松的关系发现三者之间关系非常密切,为防治绝经后女性骨质疏松可以及早进行雌激素和骨标志物的监测以便发现骨代谢异常[5]。一项荟萃分析表明异黄酮治疗对女性雌激素缺乏性骨质流失也是有益处的[6]。雌激素对骨代谢影响主要是通过作用于靶器官的雌激素受体(Estrogen Receptor, ER),雌激素与成骨细胞内的受体结合后,促使其分泌骨保护素(OPG)从而阻断 *RANK* 与 *RANKL* 的结合,减少破骨细胞前体细胞的分化,并且释放细胞因子及生长因子进行“骨修复”,作用于破骨细胞时就会抑制骨吸收。雌激素含量下降时,骨骼会提高对甲状旁腺激素的敏感性,加速了骨吸收,同时降钙素合成也会减少,而降钙素抑制破骨细胞的活性主要是通过作用于破骨细胞上的降钙素受体来实现的,从而减少骨吸收。*ER* 主要包括 *ER α* 、*ER β* 种亚型,分别由 2 种基因编码。比较多的研究多集中在 *ER α* 基因第 1 内含子中的 *Xba I* 与 *Pvu II* 限制性酶切位点和位于启动子内的 TA 重复序列。日本较早报道了这两个多态性位点,认为在中老年绝经后妇女中 *PP*、*xx* 基因型携带者骨密度明显低于 *pp*、*XX* 基因型。陈建海等也报道出 *ER- α* 的 X 等位基因是骨质的有利基因,易患绝经后骨质疏松症可能性降低[7]。上述研究均表现出 *XX* 基因型对骨质疏松存在保护作用,而对 *PP* 基因型的结论并不一致,可能由于参与者的种族差异影响等位基因频率,另外生活方式和地域环境也是影响因素,如饮食文化、体育锻炼和阳光接触时间等,该领域的研究仍需深入进行。一项 *ER β* 基因多态性对广西壮族绝经后妇女骨密度影响的研究中发现 *ER β* *RsaI* 酶切的 *r* 基因较其他等位基因绝经妇女更易患绝经后骨质疏松症,而 *ER β* *Alu I* 酶切的 *aa* 等位基因绝经妇女患骨质疏松症的概率则明显偏低[8],所以可以根据雌激素受体不同基因型,针对性采取个体化防治,更能提高防治效果。

2.2. 性别、年龄

有文献报道老年男性骨质疏松性骨折风险、髌部骨折风险均明显低于老年女性[9]。在对西宁老年骨质疏松患者流行病学调查中发现随年龄增长,老年人骨密度逐渐降低,腰椎平均骨密度高于股骨近端部位,且男性骨密度明显高于女性[10]。张萍等[11]研究也发现随着年龄增长,老年女性髌部骨折患者骨密度 T 值比男性下降更快、更早。女性一般随着卵巢衰老、雌激素水平显著下降而进入绝经期,绝经后妇女平均每年的骨量丢失为 1.2%~2%。雌激素能够促进降钙素分泌,抑制破骨细胞,刺激成骨细胞形成,雌激素下降后破骨细胞活性增强,成骨速度降低,雌激素下降是致使绝经后女性骨质疏松发生的主要因素[12]。当缺乏 Vit D 时,钙进一步降低将导致血中甲状旁腺激素升高,作用于成骨细胞和破骨细胞,引起骨量减少与 BMD 减低,这也是引起老年骨量降低不可忽视的因素之一。老龄化时生理或病理性肌肉萎缩也可以导致身体慢性疼痛和各组织器官功能下降,从而引起一系列肌肉骨骼疾病。由此可以看出,女性相对男性而言骨量更容易降低,且年龄越大,患骨质疏松风险性就越高。

3. 不良的生活方式

3.1. 不合理饮食

进入老年阶段时,骨骼中的无机质含量会偏高,蛋白质含量下降,骨骼的柔韧性降低,脆性增加,

容易发生骨折,蛋白质的补充就会增加骨骼的柔韧性,蛋白质含量不足时骨小梁会变得稀疏。高蛋白饮食减弱骨周转率并增加 BMD,但并不影响骨强度。低蛋白水平会加速骨量丢失,适量的蛋白质摄入对老年人维持骨骼或使骨骼流失最小化非常重要。也有报道称食欲欠佳、每餐食量不固定、饮水、偶尔或从不加餐都是中老年骨质疏松女性患者综合营养状况的相关影响因素[13],给予合理的饮食建议和健康生活方式指导可以长久性预防骨质疏松症的复发。

3.2. 嗜酒及吸烟

一项荟萃分析表明饮酒会增加骨密度降低的风险,并且引起男性骨密度降低的风险高于女性[14]。乙醇是一种性腺毒素,过量饮酒或长期嗜酒,可引起男女性腺功能减退,导致女性雌激素以及男性睾酮的减少,加速骨丢失,使骨含量下降;大量的饮酒会使人体肝脏中的肝细胞受到损伤,降低肠道对钙、磷的吸收及利用,从而导致维生素 D 的生成减少。另一方面可能与长期饮酒损害骨细胞活性,导致骨细胞更加脆弱,从而引起骨微结构性能下降。烟草中含有多种化合物,其中绝大部分对人体都有害,其中的尼古丁是含量最大且毒性最强的物质。尼古丁对成骨细胞具有毒性作用,破坏血管内皮,不能有效吸收利用蛋白质、钙等营养物质;芳香烃能抑制成骨细胞的分化及其功能,烟碱可影响破骨细胞活性,使血钙浓度升高、尿钙排除增加,并且烟碱还可以增进雌激素降解,减少血雌激素含量,造成钙代谢紊乱,进而降低骨密度值,导致骨质疏松的发生。

3.3. 缺乏运动

负重体力活动对各个年龄段的骨骼健康都有有益的影响,研究显示中等运动强度用于治疗去势大鼠骨质疏松效果是比较好的[15]。运动过程中,骨骼会在各种力量的作用下受到刺激,成骨细胞为适应外力,会产生多种化学物质,进而提高成骨细胞活性,使骨皮质血流量增加,加速血钙向骨内转运,促进骨形成,同时,还可以抑制甲状旁腺激素分泌,抑制骨吸收、促进骨合成,并且运动过程中能够促进性激素分泌性激素的含量,显著增加 BMD [16]。有研究发现运动作为外源性刺激,可作为环境表观遗传调制器,在不影响 DNA 编码的情况下,直接或间接作用于骨组织细胞,可以增加骨量、提高骨密度、改善骨强度等[17]。相反老年人活动减少,对骨组织的机械刺激减弱,肌肉强度下降,骨形成减少,从而导致骨量下降。

4. 药物及有关疾病的影响

4.1. 糖皮质激素的应用

长期大剂量使用糖皮质激素(GC)可造成一系列严重的不良反应,而 GC 长期应用更是会导致骨质疏松的发生。服用 GC 后,会发生快速的骨质流失,骨折风险在几个月内以剂量依赖的方式增加[18]。患者长期接受 GC 治疗时,骨折的发生率为 30%至 50%,成骨细胞被认为是 GC 在骨骼中的主要作用部位,对成骨细胞的影响是导致骨量改变的主要原因。GC 会导致胰岛素样生长因子 I (IGF-I)的产生减少,诱导 IGF-I 耐药,IGF-I 作用于骨原细胞,刺激 DNA 合成,增加成骨细胞数目,促进骨基质的形成,直接作用于成骨细胞的分化,增强成骨细胞的活性,促进骨胶原的形成;同时调节骨吸收,抑制骨胶原降解,对于骨量的维持有重要作用。另外 GC 还会降低循环中的雌激素水平,增加甲状旁腺激素水平,随着时间的推移导致骨的净流失,导致了骨密度的降低,骨质疏松症和骨折风险的增加。同时 GC 会诱导骨细胞凋亡小体的产生,从而导致 TNF- α 和 IL-6 的生成增加,而 TNF- α 可诱导骨细胞凋亡并导致骨质量的恶化[19]。

4.2. 疾病的影响

继发性骨质疏松症常见于一些内分泌疾病如糖尿病、甲状旁腺疾病,其他如慢性阻塞性肺疾病、骨肿瘤疾病及血液系统疾病等。糖尿病性骨质疏松(DOP)是糖尿病患者常见的严重并发症之一,表现为骨量丢失、骨质量下降、骨脆性增加等。1型糖尿病女性发生髌部骨折的几率比无糖尿病的女性高12.25倍,2型糖尿病女性发生髌部骨折的风险比无糖尿病女性高1.70倍[20],由此可看出有糖尿病或糖尿病患者比无糖尿病的绝经后妇女发生髌部骨折的风险更高。国外一项以社区为基础的1069名老年人研究的结果也表明,骨皮质轻度恶化和骨面积减少可能是老年人糖尿病骨病的特征,T2DM骨折的风险更高,髌部骨折风险增加40%~50% [21]。DOP发病机制较为复杂,会受多因素影响,病程延长、糖尿病并发症、胰岛素的使用、高血糖、肥胖等都会不同程度的增加骨折风险。血糖升高不仅能促进破骨细胞的增殖,还能抑制成骨细胞的分化,另一方面,高血糖所致的渗透性利尿促进了钙、磷、镁等的排泄,阻碍肾小管对钙、磷、镁的重吸收,导致血清的钙、磷浓度降低,低血钙及低血镁继发甲状旁腺功能亢进,使甲状旁腺素分泌增多,破骨细胞活性增强,骨密度下降。胰岛素样生长因子(IGF)被认为是一种骨合成因子,在糖尿病患者中循环水平较低,能够增强成骨细胞活性,促进成骨细胞的数目增多,形成骨基质,同时也抑制破骨细胞的活性,抑制骨吸收,对骨量的维持有重要作用。因此糖尿病患者可通过刺激IGF而影响骨代谢。

5. 小结

总之,骨质疏松已成为全球性问题,我们要全方位、多方面了解骨质疏松的危险因素,才能更好地采取预防措施来进行干预,从而有效避免骨质疏松和骨质疏松性骨折。但目前有关遗传因素以及种族与骨质疏松具体的相关联系并未完全明确,有待于进一步深入的大样本的临床研究和实验研究,为骨质疏松的防治提供理论基础和治理措施。

参考文献

- [1] 胡衍,陈晓,曹烈虎,等. 重视老年骨质疏松性骨折骨修复问题[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(3): 161-164.
- [2] Yaacobi, E., Sanchez, D., Maniar, H., et al. (2017) Surgical Treatment of Osteoporotic Fractures: An Update on the Principles of Management. *Injury*, **48**, S34-S40. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.036>
- [3] Ahmad, I., Jafar, T., Mahdi, F., et al. (2018) Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (TaqI and Apa1) with Bone Mineral Density in North Indian Postmenopausal Women. *Gene*, **659**, 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.052>
- [4] Wang, Q.X., Zhao, S.M., Zhou, Y.B., et al. (2018) Lack of Association between Vitamin D Receptor Genes BsmI as Well as ApaI Polymorphisms and Osteoporosis Risk: A Pooled Analysis on Chinese Individuals. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **21**, 967-974. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13282>
- [5] 林雪完,王娟. 雌激素和骨标志物与绝经后妇女骨质疏松的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 378-379.
- [6] Lambert, M.N.T., Hu, L.M. and Jeppesen, P.B. (2017) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Isoflavone Formulations against Estrogen-Deficient Bone Resorption in Peri- and Postmenopausal Women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 801-811. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151464>
- [7] 陈建海,李海,杨洁,等. 广西壮族绝经后妇女雌激素受体- α 基因多态性对血清护骨素的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(1): 42-46.
- [8] 莫颂轶,李海,陈建海,等. 雌激素受体- β 基因多态性对广西壮族绝经后妇女碱性磷酸酶和骨密度影响[J]. 解剖学杂志, 2019, 42(5): 487-491.
- [9] 寿燕琼,王雅君,张燕,等. 老年人骨质疏松性骨折风险与性别和股骨颈骨密度关系的研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(17): 1875-1877.
- [10] 马文学. 老年骨质疏松症患者的流行病学特点及相关危险因素分析[J]. 中国综合临床, 2019, 35(6): 557-561.
- [11] 张萍,原源,李晓玉,等. 不同性别老年髌部骨折患者骨密度 T 值及骨代谢状况分析[J]. 中华老年医学杂志,

2020, 39(1): 57-61.

- [12] Bijelic, R., Milicevic, S. and Balaban, J. (2019) The Influence of Non-Preventable Risk Factors on the Development of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Materia Socio-Medica*, **31**, 62-65. <https://doi.org/10.5455/msm.2019.31.62-65>
- [13] 杨雪, 汤玉萌, 王春. 中老年骨质疏松女性饮食行为及综合营养评价[J]. 中国食物与营养, 2018, 24(12): 76-78.
- [14] 王芸, 史晓林, 刘康, 等. 饮酒对骨密度影响的 Meta 分析[J]. 中医正骨, 2019, 31(9): 20-25.
- [15] 文武, 侯铁奇. 不同运动强度对去势大鼠骨质疏松软骨形态的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 876-880.
- [16] 唐杏, 孙玉明. 不同运动方式对骨质疏松症的影响[J]. 中外医学研究, 2019, 17(21): 183-185.
- [17] 胡晓磐, 李世昌, 孙朋. 运动对骨质影响的表观遗传机制研究进展[J]. 体育科学, 2020, 40(4): 59-66.
- [18] Compston, J. (2018) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: An Update. *Endocrine*, **61**, 7-16. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
- [19] Wang, T., Yu, X. and He, C. (2019) Pro-Inflammatory Cytokines: Cellular and Molecular Drug Targets for Glucocorticoid-Induced-Osteoporosis via Osteocyte. *Current Drug Targets*, **20**, 1-15. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180405094046>
- [20] Nicodemus, K.K. and Folsom, A.R. (2001) Iowa Women's Health S. Type 1 and Type 2 Diabetes and Incident Hip Fractures in Postmenopausal Women. *Diabetes Care*, **24**, 1192-1197. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1192>
- [21] Samelson, E.J., Demissie, S., Cupples, L.A., et al. (2018) Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 54-62. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3240>