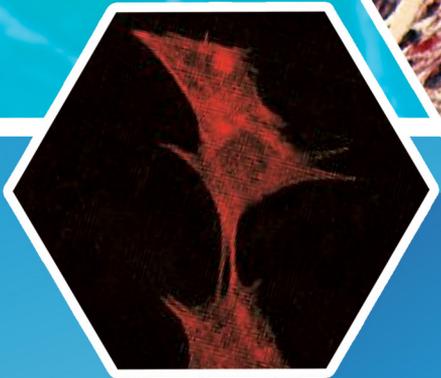
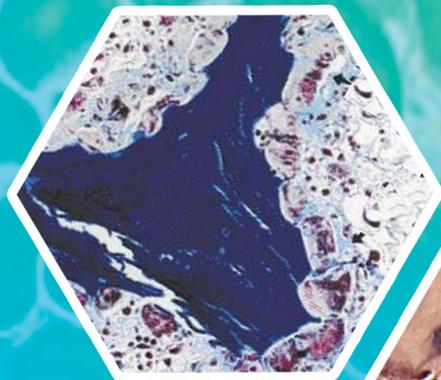


# 实用骨质疏松学

第2版

肖建德 阎德文 主编



科学出版社

# 实用骨质疏松学

第2版

肖建德 阎德文 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

随着现代科技的发展,对骨质疏松症的研究已进入分子生物学及遗传基因学领域;在临床诊治工作中,已形成多学科协同合作的局面。本书的再版,旨在反映近年国内外在这方面的研究成果。

本书包括基础理论篇、检查技术篇、临床诊断篇、临床治疗篇、药物应用篇、诊疗指南篇、临床研究篇、预防与护理篇共八篇,主要介绍近年国内外骨质疏松症研究的最新成果,特别注重引用循证医学资料,内容翔实,具有较高的临床实用价值。

本书可供骨科、内分泌科、妇产科及老年病科等专业临床医师和老年保健工作者使用,亦可作为高等医学院校在校学生和研究生的教学参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

实用骨质疏松学 / 肖建德, 阎德文主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2012. 2

ISBN 978-7-03-033218-9

I. 实… II. ①肖… ②阎… III. 骨质疏松-诊疗 IV. R681

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 279757 号

责任编辑: 戚东桂 康丽涛 / 责任校对: 林青梅  
责任印制: 刘士平 / 封面设计: 范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

**科学出版社** 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

**双青印刷厂** 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2004 年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2012 年 2 月第 二 版 印张: 38 插页: 4

2012 年 2 月第二次印刷 字数: 900 000

**定价: 148.00 元**

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 主编简介



**肖建德** 男,1945年出生于湖南,骨科学教授、主任医师、博士生导师。1987年毕业于武汉同济医科大学,获博士学位;1994年留学于加拿大不列颠哥伦比亚大学(U.B.C),获博士后证书。曾任深圳市第二人民医院副院长兼骨科主任,中华医学会骨科学分会委员,广东省医学会骨科专业委员会常委,深圳市医学会创伤骨科专业委员会主任委员,深圳市名医工程首批名医,深圳市重点医学专科脊柱外科学科带头人,广东省医学会创伤学专业委员会副主任委员,中国残疾人协会肢残康复学会委员,广东省老年学学会骨质疏松专业委员会常委,深圳市骨质疏松专业委员会常务副主任委员。《中国现代手术学杂志》、《中国骨质疏松杂志》副主编,《中华创伤骨科杂志》常务编委。发表学术论文100余篇,主编著作6部,主要有《实用骨质疏松学》、《现代骨移植学》、《实用创伤骨科学新进展》、《自我防治腰椎间盘突出症》、《简明临床技能图解》、《临床骨科新理论与新技术》等。



**阎德文** 男,1964年出生于湖北,内分泌学教授、主任医师。1993年毕业于武汉同济医科大学,获医学硕士学位;2005年毕业于湖北中医学院,获医学博士学位。现任广东医学会骨质疏松暨骨矿盐学会委员、糖尿病学会委员,深圳医学会骨质疏松暨骨矿盐学会副主任委员、内分泌学会副主任委员、糖尿病学会委员。撰写学术论文60余篇,主编或参编医学专著8部,主要有《内分泌代谢疾病诊疗指南》、《实用骨质疏松学》、《骨矿与临床》、《糖尿病四书》等。

# 《实用骨质疏松学》(第2版)

## 编写人员

主 编 肖建德 阎德文

副主编 王大平 陆泽元 熊建义

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

鲍圣涌 柴 杰 池连祥 崔 燎

龚 敏 郭岱琦 梁 真 刘建全

刘玉瑜 柳海峰 陆泽元 马 路

万启军 汪栋材 王大平 吴清平

肖建德 谢小华 熊建义 颜 滨

阎德文 闫菊花 杨 雷 叶秀峰

于存海 张 敏 周厚清

## 第 2 版前言

《实用骨质疏松学》第 1 版于 2004 年 8 月由科学出版社出版发行以来,骨质疏松症(osteoporosis, OP)的研究又有了很多新进展。主要表现在:①骨质疏松症的定义和诊断标准的确立;②从细胞和分子水平对骨质疏松症发病机制的研究;③检测骨质疏松症的新设备、新方法不断出现;④发现了一些可以降低骨质疏松性骨折风险的治疗方法。目前较为统一的认识是,控制此症的理想措施是预防。然而,要预防骨质疏松症的发生和发展,首先必须明确骨质疏松症的诊断、充分认识骨质疏松症的发病机制及导致骨质疏松症及其骨折的危险因素,才能提出针对性的防治措施。

为此,我们根据近年来骨质疏松症研究的新进展,在本书第 1 版的架构上进行修订,充实较多新内容。主要体现在:①对骨质疏松症的概念认识由传统的骨量减少发展到以骨显微结构破坏为特征的一种全身代谢性骨骼疾病;②对骨质疏松症的检测由单一的骨密度检查发展到定量 CT、定量 MRI 甚至细胞学、分子学检查;③对骨质疏松症的治疗由以往的药物治疗为主发展到以预防为主,即从儿童期补钙、合理营养、适度运动、靶向药物、手术及康复的综合防治;④对骨质疏松症的实验室研究方法做了较详细的介绍,包括骨组织形态计量学、骨生物力学检查、基因多形态分析等;⑤对骨质疏松症的临床治疗采用循证医学方法。

为了更好地反映近年来对骨质疏松症研究和临床应用的新进展、新成果,我们在修订本书时扩大了编写队伍,特意吸纳了骨科、内分泌科、妇科、实验室等领域的博士和专家参与编写工作,力求使本书再版具有较多新的元素。尽管如此,由于我们的视野局限和时间有限,书中缺点在所难免,恳请专家学者多加指正。

肖建德 阎德文

2011 年 10 月

# 第 1 版前言

在世界范围内,骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一个主要的公众健康问题。近 10 年来,研究进展迅速,人们对骨质疏松症的认识已从虚无状态中解脱出来,主要表现在:①骨质疏松症的定义和诊断标准的确立;②从细胞和分子水平对骨质疏松症发病机制的研究;③发现了一些可以降低骨质疏松性骨折风险的治疗方法。通常认为,控制此症的理想措施是预防,然而,要预防骨质疏松症的发生和发展,必须首先明确骨质疏松症的诊断,充分认识骨质疏松症的发病机制,以及导致骨质疏松症及其骨折的危险因素,才能提出有针对性的防治措施。

目前认为,骨质疏松症是一种全身代谢性骨骼疾病,以骨量减少、骨组织微结构破坏为特征,表现为骨板变薄、多孔,骨小梁变细、断裂、稀少,骨显微结构的完整性受损、连接性降低,导致骨强度降低、骨脆性增加,极易发生骨折。其发病机制尚不完全清楚。毫无疑问,骨的“量”与“质”是骨骼行使正常功能的基础。通常认为,决定骨强度的是骨基质中的无机质(主要是羟磷灰石),决定骨韧性的的是骨基质中的有机质(主要是胶原纤维)。骨基质不断地进行新旧更替,破骨细胞吸收陈旧骨,成骨细胞形成新生骨,即骨重建(bone remodelling)。骨重建过程此起彼伏、周而复始、协同进展,以维持和满足生理需要的正常骨量,以及骨的力学结构和骨强度。通常,成年人骨吸收与骨形成的速率大体上相等,如果吸收速率大于形成速率,其长期结果必然是骨“量”的减少、骨“质”的降低,最终发生骨质疏松症。

骨质疏松症分为原发性和继发性两种类型。其发病原因,通常认为原发性骨质疏松症与绝经后雌激素缺乏或年龄增长显著相关,因此,女性比男性发病年龄早、病情重。其中,绝经后骨质疏松症,骨吸收过快,属高转换型;老年性骨质疏松症,尽管骨吸收大于骨形成,但二者均较缓慢,属低转换型。继发性骨质疏松症常见于长期卧床、肢体固定、药物或疾病影响等情况。明确上述问题,有利于指导治疗。

本书的写作历经 3 年时间,我们尽力吸纳近 10 年国内外骨质疏松研究的最新进展,并注意突出其实用性。由于水平所限,书中缺点和错误之处在所难免,恳请各位专家学者批评指正。

肖建德

# 目 录

## 第一篇 基础理论

第一章 骨质疏松症概述	(3)
第一节 骨质疏松症的基本概念	(3)
第二节 骨质疏松症的发病概况	(3)
第二章 骨质疏松症的病因	(6)
第一节 骨质疏松症的病因学分类	(6)
第二节 骨质疏松症的共同发病因素	(7)
第三节 骨质疏松症的高危因素	(14)
第三章 骨质疏松症的发病机制(一)	(18)
第一节 骨骼的正常构造	(18)
第二节 正常骨量的保持——骨重建	(36)
第三节 正常骨量的保持——骨重建的调控	(41)
第四节 骨的“力学调控系统”	(93)
第四章 骨质疏松症的发病机制(二)	(104)
第一节 骨量降低的共同机制	(104)
第二节 骨质量与骨强度	(111)
第三节 骨质疏松性骨折的发生机制	(115)
第五章 骨质疏松症的后果	(118)
第六章 骨质疏松症的临床表现	(120)
第七章 骨质疏松症中医学认识	(122)
第一节 骨质疏松症中医学概念	(122)
第二节 骨质疏松症中医症候学	(122)
第三节 骨质疏松症中医学病因病机	(123)

## 第二篇 检查技术

第八章 实验室检查	(129)
第一节 与骨矿有关的生化检查	(129)
第二节 与钙、磷代谢调节有关的检查	(134)
第三节 与骨形成有关的检查	(138)
第四节 与骨吸收有关的检查	(142)
第五节 其他实验室检查	(147)
第九章 普通 X 线检查	(149)
第一节 骨皮质改变的检测	(149)

第二节	骨小梁类型的改变及其检测	(150)
第三节	骨质疏松性骨折的 X 线征象	(151)
第四节	X 线的鉴别诊断	(154)
<b>第十章</b>	<b>骨量检测技术</b>	(156)
第一节	常用骨密度测量技术	(156)
第二节	骨密度测量的适用范围	(161)
第三节	骨密度测量的临床价值	(162)
第四节	骨密度变化的实际含义	(165)
第五节	双能 X 线吸收法	(167)
第六节	定量 CT 与定量 MR	(184)
<b>第十一章</b>	<b>骨质量检测</b>	(187)
第一节	定量超声骨测量技术	(187)
第二节	骨显微成像检测技术	(191)
<b>第十二章</b>	<b>骨组织形态计量学</b>	(194)
第一节	骨活检	(194)
第二节	实验动物取材	(197)
第三节	切片制备	(197)
第四节	骨组织计量学参数的测量	(199)
第五节	临床应用	(204)
<b>第十三章</b>	<b>骨生物力学检查</b>	(207)
第一节	力学基本试验及其注意事项	(207)
第二节	质构仪的应用	(212)
第三节	力学试验的动物模型选择、样品保存与检测注意事项	(214)
<b>第十四章</b>	<b>基因多态性分析</b>	(216)
第一节	基因多态性标记物与分类	(217)
第二节	限制性片段长度多态性分析方法	(218)
第三节	可能与骨质疏松有关的基因多态性评价	(221)
<b>第十五章</b>	<b>骨骼细胞体外培养技术</b>	(230)
第一节	成骨细胞体外培养、鉴定与功能检测技术	(230)
第二节	破骨细胞体外培养、鉴定与功能检测技术	(236)
第三节	骨髓基质干细胞体外培养、鉴定与功能检测技术	(244)
<b>第三篇 临床诊断</b>		
<b>第十六章</b>	<b>骨质疏松症的病史采集与诊断程序</b>	(251)
第一节	病史采集	(251)
第二节	诊断程序	(254)
<b>第十七章</b>	<b>骨质疏松症的诊断</b>	(255)
第一节	骨质疏松症的程度诊断	(255)
第二节	骨质疏松症的分型诊断	(260)
第三节	骨质疏松症的病因诊断	(261)

第四节	骨质疏松症的鉴别诊断·····	(263)
第五节	骨质疏松症的中医(辨证)诊断·····	(266)
<b>第四篇 临床治疗</b>		
第十八章	治疗概况与治疗原则·····	(271)
第一节	治疗概况·····	(271)
第二节	一般治疗原则·····	(271)
第十九章	骨质疏松症的主要治疗手段·····	(274)
第一节	各种干预措施的证据分级·····	(274)
第二节	营养疗法·····	(274)
第三节	药物治疗·····	(278)
第四节	中医药治疗·····	(283)
第五节	运动疗法·····	(286)
第六节	脉冲电磁场疗法·····	(289)
第七节	针灸与推拿·····	(290)
第二十章	治疗时机、策略与监测·····	(297)
第一节	治疗时机·····	(297)
第二节	治疗策略·····	(297)
第三节	治疗监测·····	(298)
第二十一章	骨质疏松性骨折的治疗·····	(301)
第一节	治疗难点与目标·····	(301)
第二节	治疗原则·····	(301)
第三节	常用的外科治疗方法·····	(302)
第四节	骨质疏松椎体强化治疗·····	(302)
<b>第五篇 药物应用</b>		
第二十二章	药物的种类与特点·····	(309)
第二十三章	骨转换与药物的选择·····	(312)
第二十四章	性激素类药物的应用·····	(315)
第一节	概述·····	(315)
第二节	雌、孕激素·····	(315)
第三节	雌激素类似物·····	(323)
第四节	雄激素·····	(324)
第二十五章	降钙素的应用·····	(328)
第一节	概述·····	(328)
第二节	常用制剂及其应用·····	(328)
第二十六章	二磷酸盐类药物的应用·····	(330)
第一节	概述·····	(330)
第二节	临床上常用的二磷酸盐·····	(335)
第二十七章	钙剂的应用·····	(343)

第一节	概述	(343)
第二节	几个基本概念	(343)
第三节	常见钙制剂评述	(345)
第四节	钙制剂选用标准	(347)
第五节	钙剂的合理使用	(348)
第六节	不良反应	(349)
第七节	补钙的可能益处	(349)
<b>第二十八章</b>	<b>维生素 D 及其衍生物的应用</b>	<b>(351)</b>
第一节	概述	(351)
第二节	维生素 D 的代谢与生理作用	(351)
第三节	维生素 D 的营养状况及需要	(352)
第四节	常用的维生素 D 制剂	(354)
<b>第二十九章</b>	<b>其他药物的应用</b>	<b>(358)</b>
第一节	异丙氧黄酮	(358)
第二节	氟化物	(358)
第三节	同化类固醇	(359)
第四节	甲状旁腺素	(359)
第五节	雷奈酸锶	(360)
<b>第三十章</b>	<b>中药的临床应用</b>	<b>(361)</b>
第一节	常用古方	(361)
第二节	常用今方	(363)
第三节	常用中药	(367)
第四节	植物雌激素	(379)
<b>第六篇 诊疗指南</b>		
<b>第三十一章</b>	<b>性腺功能减退性骨质疏松</b>	<b>(385)</b>
第一节	绝经后骨质疏松症	(386)
第二节	雄激素部分缺乏性骨质疏松症	(392)
第三节	高泌乳素血症	(399)
第四节	成人垂体前叶功能减退症	(401)
第五节	神经性厌食症	(404)
<b>第三十二章</b>	<b>老年性骨质疏松症</b>	<b>(408)</b>
<b>第三十三章</b>	<b>营养障碍性骨质疏松症</b>	<b>(416)</b>
<b>第三十四章</b>	<b>内分泌性骨质疏松症</b>	<b>(420)</b>
第一节	甲状腺功能亢进症	(420)
第二节	甲状腺功能减退症	(423)
第三节	原发性甲状旁腺功能亢进症	(425)
第四节	继发性甲状旁腺功能亢进症	(432)
第五节	糖尿病性骨质疏松症	(435)
第六节	皮质醇增多症与骨损害	(439)

第三十五章 骨软化症·····	(445)
第三十六章 药物性骨质疏松·····	(448)
第一节 糖皮质激素性骨质疏松·····	(448)
第二节 抗癫痫药性骨病·····	(452)
第三节 肝素性骨质疏松症·····	(454)
第三十七章 肾性骨质疏松·····	(456)
第一节 肾性骨营养不良症·····	(456)
第二节 肾小管酸中毒性骨病·····	(462)
第三十八章 伴有骨质疏松的其他临床情况·····	(467)
第一节 肝性骨营养不良症·····	(467)
第二节 慢性阻塞性肺疾病与骨质疏松症·····	(471)
第三节 器官移植后骨质疏松症·····	(477)
第四节 类风湿病性骨质疏松症·····	(478)
第三十九章 先天性骨质疏松·····	(484)
第一节 成骨不全症·····	(484)
第二节 Fanconi 综合征·····	(486)
第四十章 局灶性骨质疏松·····	(489)
第一节 多发性骨髓瘤·····	(489)
第二节 骨转移癌·····	(493)
第三节 畸形性骨炎·····	(497)
第四十一章 特发性骨质疏松症·····	(501)
第一节 特发性幼年骨质疏松·····	(501)
第二节 特发性成年骨质疏松·····	(503)
第三节 妊娠哺乳期骨质疏松·····	(505)
第四十二章 其他骨骼疾病·····	(508)
第一节 骨硬化症·····	(508)
第二节 氟骨症·····	(510)
第四十三章 骨质疏松性骨折·····	(514)
第一节 脊柱骨折·····	(514)
第二节 髋部骨折·····	(517)
第三节 桡骨远端骨折·····	(519)
<b>第七篇 临床研究</b>	
第四十四章 骨质疏松症循证研究·····	(525)
第一节 病因学研究证据的评价·····	(525)
第二节 诊断性研究开展与应用·····	(526)
第三节 药物试验的设计与应用·····	(533)
第四节 开展大规模流行病学调查·····	(539)
第五节 循证医学·····	(544)
第四十五章 骨密度的测量误差与质量控制·····	(551)

第一节	骨密度的测量误差·····	(551)
第二节	骨密度测量的质量控制·····	(552)
第三节	骨密度测量的精确度·····	(555)
<b>第四十六章</b>	<b>骨质疏松症遗传学研究·····</b>	<b>(559)</b>
第一节	基因定位方法和评价·····	(559)
第二节	骨质疏松症的基因治疗·····	(568)
<b>第八篇 预防与护理</b>		
<b>第四十七章</b>	<b>骨质疏松症的预防·····</b>	<b>(573)</b>
第一节	获得最佳峰骨量是预防骨质疏松症发生的根本·····	(573)
第二节	防止骨量快速丢失是预防骨质疏松症发生的核心·····	(575)
第三节	避免跌倒是预防骨质疏松性骨折的重要方面·····	(576)
<b>第四十八章</b>	<b>骨质疏松性骨折的护理·····</b>	<b>(579)</b>
第一节	护理观察·····	(579)
第二节	心理护理·····	(579)
第三节	饮食与生活方式指导·····	(580)
第四节	常见的护理问题与护理措施·····	(581)
<b>第四十九章</b>	<b>骨质疏松性骨折的康复·····</b>	<b>(589)</b>
第一节	急性期的康复·····	(589)
第二节	慢性期的康复·····	(590)
第三节	全面康复计划·····	(591)
第四节	康复禁忌与注意要点·····	(591)

彩图

第一篇  
基础理论



# 第一章 骨质疏松症概述

## 第一节 骨质疏松症的基本概念

1885年,欧洲病理学家 Pommer 首先提出“骨质疏松”一词,意为骨质减少,组织学上可见布满孔隙的骨骼;1948年,Albright 指出本病乃骨小梁形成减少、蛋白质代谢异常的一种疾病;1955年,Sissions 则明确骨质疏松是骨支持组织含量减少,而矿物质成分仍保持较高水平的一种骨内结构改变;至1990年在第三届国际骨质疏松大会(丹麦·哥本哈根)上,才明确提出其定义;1993年在第四届国际骨质疏松大会(香港)再次得到完善与确认,并为世界各国所公认<sup>[1]</sup>;2000年,美国 NIH(National Institutes of Health)进一步对此进行了修订<sup>[2]</sup>。

目前认为,骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一组全身性的骨骼疾病,其特征是骨量减少或(和)骨组织微结构破坏,因此导致骨强度(bone strength)下降、骨脆性增加,极易发生骨折。因此,骨强度主要由骨密度(bone density)和骨质量(bone quality)两方面所决定。骨密度可用单位面积(或体积)内矿物质的含量来表示,任何个体的骨密度是峰值骨量和骨丢失量二者的综合;骨质量则包括骨骼构筑、骨代谢转换、骨骼积累性破坏(显微骨折)和骨矿化程度的总称。从疾病的整个历程来看,骨质疏松至少包括骨量减少(osteopenia)、骨质疏松症(osteoporosis)和骨质疏松性骨折(osteoporotic fracture)三个阶段;这样的认识,有助于骨质疏松症的预防。由于临床上缺乏评价骨质量的有效手段,仅根据既往非创伤性脆性骨折发生史来进行估计,因此,临床上主要依据骨量来诊断骨质疏松症<sup>[3,4]</sup>。从骨矿含量来看,临床上所谓骨质疏松实际上包括了一切低骨量的代谢性骨病,特别涵盖了骨质疏松症、成人骨软化症和纤维囊性骨炎等。因此,不正确理解骨质疏松症的含义,势必引起临床诊断的混乱,而诊断的最终鉴别需要骨组织形态计量学的检查。

理论上,骨质疏松症的“骨量减少”是指骨矿物质和骨有机质呈等比例的减少,这是与骨软化症的根本区别点,而骨量临床上常用骨密度(BMD)来表示。“骨组织微结构破坏”(不仅是“退变”)是因骨吸收和骨形成失衡所致的、自发的、进行性的过程;在松质骨表现为骨小梁吸收变细、断裂,以致数量减少;在皮质骨表现为骨板变薄、多孔;而类骨质带宽度正常。骨量减少和骨微结构破坏虽然相关,但并不平行。骨强度下降、骨脆性增加和骨折危险性增加是骨组织的“质”与“量”异常的必然结果;骨骼的载荷能力降低,难以承受日常的活动和简单的动作甚至机体的重量所产生的应切力,而发生微骨折乃至骨折,特别常见于悄然发生的腰椎压缩性骨折和因跌倒所致的桡骨远端、股骨近端和肱骨上端骨折<sup>[5]</sup>。

## 第二节 骨质疏松症的发病概况

中国是世界人口大国,约占世界总人口的1/5。随着人口的老龄化,骨质疏松症的发病

率逐渐增加。因此,了解我国人口数量与结构对于骨矿研究和骨质疏松的防治非常重要。2000年,我国组织了建国以来第五次人口普查登记工作,全国总人口为129 533万人,包括大陆人口为126 583万人,香港特别行政区678万人,澳门特别行政区44万人,台湾省和福建省的金门、马祖等岛屿为2228万人(图1-1-1)。其中我国大陆老龄人口众多,65岁以上达8811万人,占总人口6.96%。根据以往流行病学调查,我国妇女绝经年龄为(48.6±4.1)岁,≥50岁绝经妇女人数约12 967万,绝经后妇女都存在一个骨量快速丢失期。此外,我国城市化进程加快,城镇和乡村人口分别占全国总人口的36.09%和63.91%,其中进城的人中可能以年轻人为主,而老年人则留在乡下,老年人口在城镇和乡村的比重分别为6.30%和7.35%。如果以双能X线骨密度仪检测股骨颈、正位腰椎(L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>)的平均骨密度值为依据,凡是骨密度值与当地同性别的峰值骨密度相比减少≥25%,诊断骨质疏松症,则有学者认定大约女性在60岁、男性在75岁以后就可以诊断骨质疏松症<sup>[6]</sup>;大于60岁的女性包括绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松,而男性均为老年性骨质疏松。根据第五次人口普查结果,预测我国骨质疏松症发生率为6.97%,共8826万人,其中女性(大于60岁)7557万人,男性(大于75岁)1269万人,男女之比为1:6<sup>[6]</sup>。预计到本世纪中叶,我国将进入高龄高峰期,60岁以上人口将占总人口的27%,达到4亿人。

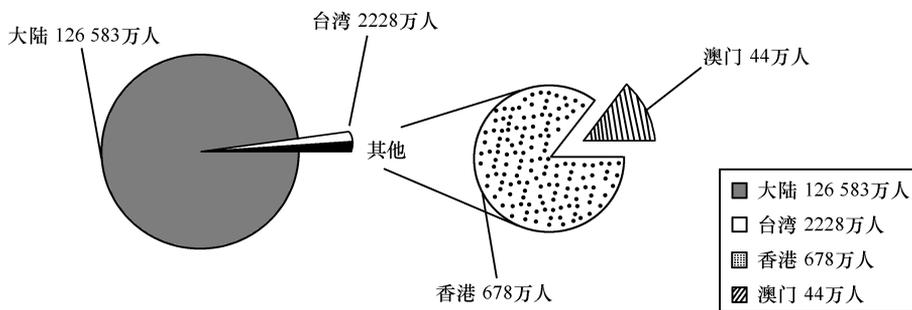


图 1-1-1 2000 年人口普查全国总人口

资料显示,绝经后前10年骨股颈骨密度每年丢失2.1%(黄琪仁)、桡骨远端1/3处骨密度每年丢失2.14%(林守清)、正位腰椎(L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>)每年丢失2.31%(尹大庆)。总之,女性在绝经后大约10年内骨量有一快速丢失期,每年约丢失2.1%~2.31%,中国女性从49岁绝经到59岁十年间的累计骨量丢失达21%~23.1%,加上绝经前丢失3%~7%左右,即女性60岁时骨量丢失达25%<sup>[6]</sup>

而事实上,1999年调查发现中国60岁以上人群骨质疏松患病率,正位腰椎(L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>)男、女分别为11%和21%,股骨颈分别为11%和27%。近年来,在华北、华东、华南、西南以及东北五大区对40岁以上汉族人群5602人的调查结果显示,骨质疏松症患病率为12.4%,其中男8.5%,女15.7%;骨量减少发生率为15.8%。北京市50岁以上的妇女脊柱骨折患病率为15%,其中80岁以上者比60岁以下者高过6倍;有研究调查60岁以上老年骨折2242例,髌部骨折占21.41%<sup>[7]</sup>。据此估计,我国至少有150万妇女患有脊柱骨折;令人感兴趣的是,通过比较研究,北京妇女腰椎骨密度尽管比美国白人妇女低15%,而其脊柱骨折发病率仅低5.5%<sup>[8]</sup>。上海地区,60岁后骨折发生率为20.10%,其中男性为15.58%,女性为24.43%;女性骨折明显高于男性,且多在60岁以后发生,好发于股骨近端和桡骨远端;男性没有特异好发骨折部位;在市郊,骨折多发生于桡骨远端,且男性与女性之间无明显差异<sup>[9]</sup>。

骨质疏松症同时也是一个世界性的、主要的、不断增长的骨骼健康问题。目前,全世界大约有 2 亿人患骨质疏松症,其发病率已跃居世界各种常见病的第 7 位。通常认为,在西方,每 4 名妇女或每 8 名男性中就有 1 名罹患此症<sup>[10]</sup>。在美国,已有 1000 万骨质疏松症患者和 1800 万人可能发展成为骨质疏松症的低骨量患者。据估计,在美国、欧洲和日本大约有 7500 万人受累,包括 1/3 的绝经后妇女和多数老年人,以及一定数量的男性患者<sup>[2]</sup>。仅在美国和欧洲,每年大约有 250 万因骨质疏松症引起骨折,仅此项医疗费用大约每年 230 亿美元。椎体骨折可能是最常见的骨质疏松性骨折,可引起驼背和身材变矮,有较高的发病率,长期随访死亡率超过 4%。髌部骨折造成了主要的社会和经济负担,每年髌部骨折病人约 6.5 万,死亡率高达 10%~20%,同时尚有 1/3 残废,19% 的病人需要长期护理;且髌部骨折的发生率和死亡率随年龄增长而急剧上升<sup>[11]</sup>。妇女一生中约 50% 的小梁骨和 30% 的皮质骨最终丢失。在老龄老年人中,1/3 的女性和 1/6 的男性将会发生髌部骨折;终其一生,女性发生髌部骨折的危险性大于乳房、子宫内膜癌和卵巢癌的危险性的总和,而男性亦高于前列腺癌的发生。

随着预期寿命延长和人口结构改变,骨质疏松症将成为更加严重的公共健康问题。预计到 2050 年,由骨质疏松症引起的骨折将增加 1 倍,费用将会以惊人的速度增长<sup>[12]</sup>。同时,男性骨质疏松症的发病率也将增加,来自欧洲的一些研究资料表明,用年龄校正的骨质疏松性骨折也有增加,但其他地区是否亦如此,尚待认真地研究。

(阎德文 肖建德)

### 参 考 文 献

- [1] Anon. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 94:646~650.
- [2] Anonymous. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements, 2000, 17(1):1~45.
- [3] Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9:1137~1141.
- [4] WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1994. Tech. rep. series.
- [5] 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(1):1~3.
- [6] 朴俊红,庞莲萍,刘忠厚,等. 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊断标准和发生率. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(1):1~7.
- [7] 黄公怡. 骨质疏松性骨折及治疗原则. *国外医学·内分泌学分册*, 2003, 23(2):111~113.
- [8] Xu L(徐玲), Cummings SR, Qin M, et al. Vertebral fracture in Beijing, China: The Beijing osteoporosis project. *J Bone Miner Res*, 2000, 15:2019~2025.
- [9] 朱汉民,朱晓颖,陈小平等. 老年人骨质疏松的发病率探讨. 上海:第三届全国骨代谢及骨密度测量研讨会论文集. 1996, 9.
- [10] Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada: 1. Introduction. *CMAJ*, 1996, 155:921~923.
- [11] Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, et al. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med*, 1991, 151:2026~2032.
- [12] Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 2002, 167(10 suppl) S1~S34.

## 第二章 骨质疏松症的病因

骨质疏松症的病因较多,目前尚未最终阐明。1941年,Albright首次提出“雌激素缺乏是骨质疏松症发病的原因之一”,现已得到证实。目前发现与骨质疏松症发病有关的内分泌激素至少有8种之多,且全身激素与局部因子相互作用导致骨质疏松症的发生。1960年,Nordin提出“钙缺乏是骨质疏松的原因之一”,事实上,营养因素是营养骨代谢的主要因素。1990年,Frost提出了神经肌肉通过生物力学机制重建骨质和骨强度。随着分子生物学的进步,骨质疏松症与遗传基因的关系日益受到重视,但其易感基因尚有待阐明。

### 第一节 骨质疏松症的病因学分类

表 1-2-1 骨质疏松症病因学分类

第一类 原发性骨质疏松症
退行性骨质疏松症
I型 绝经后骨质疏松症
II型 老年性骨质疏松症
特发性骨质疏松症
A 特发性青少年骨质疏松症
B 特发性成年骨质疏松症
C 妊娠哺乳期骨质疏松症
第二类 继发性骨质疏松症
A 内分泌性疾病
B 骨髓增生性疾病
C 药物性原因
D 营养缺乏性疾病
E 慢性肝、肾、肺等脏器疾病
F 结缔组织性疾病
G 失用性原因
H 先天性疾病
I 其他疾病与因素

骨质疏松症已成为一种多基因病,与环境和生活方式有关。基于目前有限的认识,骨质疏松症从病因学上可简单地分为原发性、继发性两大类(表 1-2-1)。

#### 一、原发性骨质疏松症

所谓原发性骨质疏松症,除了老年和绝经以外,没有迹象表明存在可引起该病的其他原因,因此可进一步分为退行性骨质疏松症和特发性骨质疏松症。退行性骨质疏松症主要由于性激素生理性地显著减少或因增龄引起的生理性退变所致,故又可分为绝经后骨质疏松症(I型)和老年性骨质疏松症(II型)。绝经后骨质疏松症,一般而言属于高转换型。由于血中雌激素水平急剧下降,骨量减少被认为是一过性的。老年性骨质疏松症,通常以低转换型多见,虽然仍有高转换型者存在;且除脊椎骨以外,长骨的骨量减少也很显著。退行性骨质疏松症的成因目前尚未完全明了,可能是性激素缺乏、钙缺乏、维

生素 D 代谢异常等综合作用所致。

特发性骨质疏松症又分以下三种情况:①特发性青少年骨质疏松症,出现于青春期前 8~14 岁,发生率男女几乎相同。可有腰痛,多数椎骨压缩性骨折,有时也有长骨骨折;身高缩短,通常 3~4 年可缓解乃至自愈。有报道认为是降钙素遗传因子的缺陷所致。②妊娠哺乳期骨质疏松症,从围生期至分娩后 3 个月左右发病,可见到分娩后一过性腰痛和脊椎压迫性骨折。此症几乎是在初次妊娠后发生的。③特发性成年骨质疏松症,发生于青中年男性和绝经前非妊娠哺乳期妇女,原因不明。

## 二、继发性骨质疏松症

目前认为,骨质形成主要依靠以下三个方面:营养是骨组织形成的基础;运动增加骨质及其强度;性激素是获得和维护理想骨质所必需的。某些疾病可通过阻断上述三个环节导致继发性骨质疏松症,如性腺功能减退症、营养不良和制动就是典型例子;而某些疾病可直接导致骨质的丢失,见于骨髓瘤等肿瘤性疾病。

导致继发性骨质疏松症的常见疾病和情形有很多(表 1-2-1),可根据病理生理学机制进行分类:内分泌疾患主要包括性激素和生长激素的缺乏以及其他一些激素过多,如糖皮质激素、甲状旁腺激素或甲状腺激素;消化系统疾病主要指营养不良、消化吸收不良,包括胃、肝、胰腺和小肠病变;运动减少表现为原发性好静、疼痛性疾病(如类风湿关节炎等)及残疾(脑卒中、瘫痪);太空飞行所致骨丢失富有挑战性,但不是一个普遍的问题。

骨质丢失的其他原因也可以是早期的肾功能不全、胶原缺陷或炎症性疾病伴有炎症介导的骨病。肿瘤性骨质疏松症常见于多发性骨髓瘤,但也见于能产生 PTHrP 等骨溶解因子的肿瘤。药物性骨质疏松症最常见于糖皮质激素类药,在使用环孢素、抗惊厥药后有较低的发生率,偶见于使用肝素后。生活方式亦可损伤骨组织:运动过度可导致女性闭经,厌食会减少钙的摄入。吸烟、咖啡和饮酒有害,但可预防。妊娠和哺乳只有当钙需要增加而没有得到及时补充时才构成危险因素。

继发性骨质疏松症的致病机制相当复杂。糖皮质激素既减少钙的吸收,又增加钙的排泄,二者均可导致继发性甲状旁腺功能亢进症,激活破骨细胞活性(高骨质转换);糖皮质激素直接损伤成骨细胞活性,导致骨转换降低;性激素减少和肌力减弱是导致成骨细胞活性降低的进一步因素。在糖尿病中,1 型糖尿病确实存在骨质疏松的风险:低胰岛素血症、缺少生长因子和维生素 D 抵抗均可损伤成骨细胞活性;低体重、性腺功能不全也与此有关;疾病早期可有炎症介导的骨质减少;低血糖所致皮质醇增多症可能呈负相关,但部分被由此引起的生长激素分泌亢进症所抵消。2 型糖尿病不存在上述风险因子,且疾病早期常有超重、高胰岛素血症、过量的生长因子可能对骨骼有利;尽管胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)是否是一骨骼保护因子尚有争论。2 型糖尿病尽管有充足的骨质,仍可因并发症如神经病变、视网膜病变、肾病和大血管病变而引起骨折。

### 第二节 骨质疏松症的共同发病因素

骨密度是由骨峰值的获得和随增龄所致的骨丢失两方面共同决定的,而骨密度是骨质疏松症非常可靠的中间表型。然而,男、女人群之间骨质疏松症发病率存在差异;骨矿含量随增龄而减少,与男性相比,女性骨矿含量高峰值较低,而且绝经后一个时期,骨量急速丢失;骨质疏松症具有明显的家族聚集性;甚至同一民族、同一地区、同一性别、同一年龄者,其骨量和骨强度存在明显的个体差异。引起骨峰值的获得和骨丢失的速率不外乎环境因素和遗传因素,其主要的共同发病因素可分为 5 个方面:①内分泌因素;②营养因素;③物理因素;④免疫因素;⑤遗传因素。

## 一、内分泌因素

**1. 雌激素** 绝经后妇女,骨质疏松症发病率很高,可能与雌激素(estrogen)不足密切相关。雌激素包括雌酮(estrone,  $E_1$ )、雌二醇(estradiol,  $E_2$ )及雌三醇(estriol,  $E_3$ );其中  $E_2$  作用最强,生育期分泌量最多。绝经后,  $E_2$  和  $E_1$  均明显减少,由于卵巢滤泡丧失,  $E_2$  下降更明显,其产生率仅为绝经前的 10%,平均约为 48.1pmol/L,且一半与性激素结合球蛋白结合,仅一半对靶组织起作用;  $E_1$  下降约 1/3,平均约为 129.5pmol/L,成为绝经后主要雌激素;卵巢分泌的睾酮(T)相对增多;促黄体生成素(LH)和垂体分泌卵泡刺激素(FSH)明显升高,FSH/LH 比值大于 1。

有证据表明,雌激素对骨量维持至关重要,甚至在男性亦如此。雌激素可直接作用于肾脏,提高  $1\alpha$ -羟化酶活性,促进  $1,25$  二羟维生素  $D_3$  [ $1,25-(OH)_2D_3$ ]产生;雌激素亦可促进降钙素的分泌、增加其血清基础值;雌激素可抑制甲状旁腺激素(PTH)的骨吸收。雌激素缺乏,可刺激骨转换,使骨松质迅速丢失,雌激素低下的妇女伴有肠钙吸收减少。

**2. 雄激素** 雄激素同雌激素一样,对保持骨量有很重要的作用。在男性,睾酮缺乏与骨丢失相关<sup>[1]</sup>。睾酮通过转化成二氢睾酮而发挥作用。其转化酶  $5\alpha$ -还原酶业已证明存在于人骨骼中。

**3. 降钙素** 每个破骨细胞(osteoclast, OC)有降钙素(calcitonin, CT)受体在 100 万个以上,而成骨细胞(osteoblast, OB)内降钙素的受体尚未被证实。CT 通过抑制 OC 的形成及其功能来发挥抑制骨吸收作用。据报告,骨质疏松症患者血中 CT 水平下降。大规模流行病学研究发现,骨质疏松症患者与健康同龄对照者相比,血中 CT 值较低;给予钙剂后降钙素分泌增加,这种增加男性大于女性,但仍低于健康人。总体而言,CT 因增龄而分泌减少,尤其是高龄妇女其分泌的反应性极低。黑人骨质疏松症发生率较白人低,黑人血 CT 水平比白人高。

**4. PTH** PTH 有促进骨吸收的作用,但是 OC 缺乏 PTH 受体,而存在于 OB 中。

有研究显示,骨质疏松症患者血 C 端 PTH(PTH-C)上升;女性骨质疏松症患者血 PTH-M 随增龄而增加,与骨矿含量明显呈正相关。然而,当采用口服磷降低血清钙水平时,健康对照组 PTH 分泌明显增加,而骨质疏松组 PTH 分泌仅有微弱的增加。绝经后骨质疏松症,因雌激素减少,骨吸收亢进,血清钙轻度上升,从而抑制 PTH 分泌,血中  $1,25-(OH)_2D_3$  下降,导致骨质疏松症的发生;但是,绝经后骨质疏松症者血 PTH 下降并未得到证实。老年性骨质疏松症,由于增龄,其肾  $1\alpha$ -羟化酶活性低下,使血  $1,25-(OH)_2D_3$  水平降低,引发继发性甲状旁腺功能亢进,即血 PTH 升高,骨吸收亢进,导致骨质疏松。

尽管血 PTH 随增龄而增加,但这一变化是否为退行性骨质疏松症的主要原因仍需进一步研究。

**5. 甲状腺素** 骨吸收及骨形成均需要甲状腺素(thyroid hormone, HT)以进行正常活动,特别是对骨线性生长至关重要(如克汀病患者的身材矮小)。HT 可以促进骨吸收,而对骨形成无明显刺激作用,因此导致骨转换增高。组织培养观察,HT 可直接刺激骨吸收。HT 缺少时,骨吸收减少。

HT 促进蛋白质分解,增加尿钙排泄,并与骨形成和骨吸收有关。HT 与生长激素协同

作用可促进骨的发育和成熟。HT 过多时(如甲状腺功能亢进症、甲状腺素抑制治疗等),可引起负钙和负氮平衡,长期骨骼脱钙可致骨质疏松,同时由于骨转换加快,骨吸收增强,使骨质疏松进一步加重;T<sub>3</sub>可使肾小管磷重吸收减少,尿磷排出增加。

**6. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** 老年人由于日照少,皮肤对紫外线反应差,维生素 D<sub>3</sub> 生成减少;维生素 D 摄入不足;肾脏形成 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 减少等原因,均可导致血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 和 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平降低。此外,下列四种假说尚未获得证实:①维生素 D 结合蛋白(DBP)随增龄而降低,导致游离 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平降低,但尚无直接证据证实老年人血浆游离 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平降低;②维生素 D<sub>3</sub> 缺乏时,低水平的 25-(OH)D<sub>3</sub> 导致低水平的 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,然而老年人大多为维生素 D<sub>3</sub> 不足,而不是缺乏;③绝经后雌激素水平降低也可能与 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平降低有关,但目前缺乏证据证实;④老年人 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 分解代谢增加,导致其血浆水平降低,尽管已有动物实验结果,但仍缺乏人类资料证实。研究显示,严重老年骨质疏松症患者,其血浆 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 降低;但亦有资料显示,血清 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是正常的,可能存在肠道 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 受体变异<sup>[2]</sup>。

**7. 皮质类固醇** 皮质类固醇(corticosteroid,CS)亦属于类固醇激素,对骨和矿盐代谢有重要影响。在体内,CS 可刺激骨吸收,而对骨形成的作用较复杂。短期应用生理剂量 CS 可促进骨胶原合成加速,可能通过胰岛素样生长因子-1(IGF-1)所介导;长期应用则表现为抑制作用,可能与前成骨细胞分化增殖减少、IGF-1 分泌不足有关。临床资料显示,长期给予超生理剂量的 CS 治疗可导致骨量减少,常伴有椎骨压缩性骨折。隔日给予泼尼松 25mg,1 年后小梁骨骨量可减少 3.5%。对骨转换较高的年轻病人,隔日给予泼尼松,其骨量丢失可达 17%。

**8. 生长激素与胰岛素** 生长激素(growth hormone,GH)促进骨骼生长发育,有利于骨矿化和骨形成,但对骨吸收无直接作用。老年人或慢性疾病者常存在 GH 缺乏或抵抗。胰岛素(insulin)亦并不调节骨吸收,但能明显促进骨基质的合成和胶原的形成,因此是一种促进骨形成的激素。此外,胰岛素对正常的骨矿化也必不可少。GH 与胰岛素可直接作用于骨骼,亦可通过 IGF-1 发挥作用。

## 二、营养因素

营养素主要指人体在日常摄入的钙、磷、镁、蛋白质、维生素及部分微量元素,其中钙、磷和蛋白质是影响人体骨代谢最主要的营养素。

**1. 钙缺乏** 钙缺乏是导致骨质疏松症的一个主要原因。钙缺乏的原因有二:其一是饮食钙摄入不足,其二是肠钙吸收不良。

成人的钙需要量可依据维持钙代谢平衡量求得。在排出体外的钙中,经粪便排泄量约 100mg,尿中约 130mg,汗中约 30mg,总共估计约 260mg。而人对食物中钙的消化吸收率约为 50%,因此,摄取约 520mg 钙就几乎可以维持钙的平衡了;为保障足够的钙量,成年人钙所需量,男、女每日均需达 600mg。老年人钙的代谢平衡量比青壮年高,有报告指出,老年人钙需要量为每日 10mg/kg 以上。然而,正常成人每年骨量丢失约 0.3%,意味着呈负钙平衡,每天骨钙丢失约 10mg(图 1-2-1);而绝经后妇女骨量丢失是其 10 倍以上。

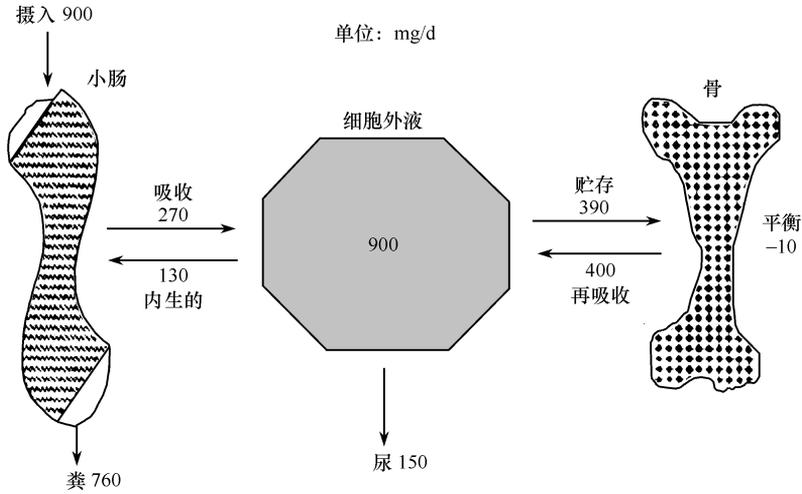


图 1-2-1 正常成人钙代谢

钙的净吸收 = 肠钙摄入 - 粪钙排泄 + 消化液钙分泌, 妇女为 140~150 mg/d  
成人每年骨量丢失约 0.3%, 意味着每天骨钙丢失约 10 mg, 呈负钙平衡

如上所述,正常成人每日钙的所需量是 600mg。但是实际上 600~1000mg/d 这个量才应该是每日钙的必需量。对正常人而言,这样的钙摄取量,才可以维持钙在体内的平衡,但是,由于随着年龄的增加,钙的代谢趋向于负平衡。对于老年人,其负钙发生的原因:①维生素 D 摄入减少;②日光照射减少;③皮肤对紫外线反应差,维生素 D 生成减少;④肾脏生成 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的能力下降;⑤小肠黏膜对 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 发生抵抗。因此,对于老年人来说,钙的必需量应比成年人更多。根据 Heaney 等所述,牛乳饮用量充足的地区,与牛乳饮用量少的低钙摄取地区相比,骨折发生率显著减少,前臂骨皮质的骨量也明显处于高水平。另有报道指出,乳儿期牛乳饮量越大,中年期骨量越多。相反,在欧美等国报道中,钙的摄取量和补给量增加,并不反映出骨量增加,这可能是因为欧美国家的人钙摄取量已经达到相当高水平的缘故,即使再增加补给量,也不可能产生更大的效果。然而,许多报道仍认为,钙摄取量多的人,当钙量明显增加达最大需要量以上,则骨折发生率减少。

**2. 磷** 磷也是人体内非常重要的元素之一。人体中 80% 的磷以羟基磷灰石的形式存在于骨骼和牙齿中,另外 20% 以有机磷的形式存在于软组织和体液中。骨骼中的磷可促进骨基质合成和骨矿物质沉积,血磷水平的稳定是人体骨骼生长、矿化的必要条件。低磷可刺激 OC,促进骨吸收,延缓 OB 胶原合成,降低骨矿化速度;而高磷可使细胞内钙浓度降低,促进 PTH 分泌,骨吸收增加,骨营养不良,诱发骨质疏松。所以,磷水平的过高或过低对骨基质合成和矿化均不利。

**3. 蛋白质** 蛋白质是骨骼有机质合成的重要原材料。青春期前阶段,骨量与蛋白质摄入量明显相关,但不能据此说明蛋白质摄入量与骨量的因果关系。尽管目前尚难以得出蛋白质与钙磷代谢关系的明确结论,但不同研究显示,蛋白质摄入不足或过量都会对钙平衡和骨量起负性调节作用。业已明确,肠钙吸收与蛋白质摄入量呈反比,特别是酸性氨基酸可抑制肠钙吸收;而含硫氨基酸过多,可酸化尿液,减少肾小管对钙的重吸收,促进尿钙排出。过

度摄取,可影响人体内环境,干扰钙磷代谢的平衡,引起钙的过多流失。摄入不足,负氮平衡可引起 IGF-1 缺乏,进而导致成骨细胞不能建造必需的有机基质,骨矿物质无法沉积,骨形成降低而影响骨质量。Margen 将蛋白摄入基线定为 12~13g,钙排出基线定为 150~250mg/d(3.75~6.25mmol/L),发现蛋白摄入增加一倍,可使尿钙排出增加 50%。研究发现,随着蛋白质的大量摄入,因增龄所致的骨吸收、骨量减少明显加速,日常的高蛋白饮食可造成体内的负钙平衡。正常成人每日蛋白质供给量为 70g 左右。

**4. 维生素** 食物中摄入维生素 D 和维生素 K 等亦非常重要。研究显示,血浆 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平随着增龄而下降;不论男女,70 岁以上的老人血浆 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平已降为 30 岁年轻人的一半。当血浆 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平低于 30nmol/L 时,即可见到骨钙化不足<sup>[3]</sup>。

### 三、生活习惯与运动负荷

#### (一) 生活习惯

有研究显示,过多饮用咖啡,可使尿钙及内源性粪钙丢失,髌部骨折发生率增高;咖啡因的消耗与骨密度呈反比关系<sup>[4]</sup>。但过量饮酒或吸烟对骨质疏松的发生影响更大。

**1. 饮酒** 尽管饮酒可减少肠钙的吸收,增加尿钙排泄;但适度饮酒可能会增加绝经妇女内源雌激素和降钙素的分泌,对骨量维持有所帮助。然而慢性酒精滥用与骨密度减少显著相关。有报道表明,30~50 岁男性日饮酒量平均 180g,即可引起严重骨质疏松症,患者至少伴有一个脊椎压缩性骨折,血清 α-谷氨酰转移酶(α-GT)升高,而钙、磷及 iPTH 均正常;骨形态计量学分析显示,骨形成降低,而骨吸收无改变。

对于慢性酗酒者,常发生酒精性肝硬化和严重营养不良,可干扰维生素 D 代谢和促使皮质类固醇分泌过多,影响骨代谢,导致骨质疏松。

**2. 吸烟** 吸烟在男性、绝经前和绝经后女性均与低骨密度相关,吸烟者骨量丢失率约为正常人的 1.5~2 倍,对于老年人,吸烟可加快股骨颈和全身骨量的丢失。吸烟可减少肠钙吸收,对胶原合成具有毒性,干扰肾上腺皮质激素和性激素的代谢。特别强调,吸烟可伴反应性氧中间产物(reactive oxygen intermediate,ROI)浓度增加,降低抗氧化维生素水平,增加氧自由基浓度,引起骨吸收。事实上,对于吸烟者,维生素 C 和 E 摄入不充足可增加髌部骨折的风险,充足摄入则起保护作用。

总之,吸烟者的低骨量和高骨折风险乃骨形成减少所致,可能通过抗雌激素机制和与肠道钙吸收减少有关。前者包括雌激素生成减少、血浆蛋白结合增加和代谢增加(表 1-2-2),后者可能由血清骨化三醇水平降低所引起<sup>[5]</sup>。

#### (二) 运动负荷

运动是影响峰值骨量的主要环境因素,负重运动比营养因素更为重要。保持适当的运动负荷能较好地改善和维持骨结构,并保持正常的骨量。很早以前 Wolff 就指出,力学变化决定骨的形态和构筑。运动主要是通过直接刺激和肌肉牵拉两种机制来增加骨负荷,从而刺激

表 1-2-2 吸烟的抗雌激素作用机制

雌激素生成减少
来自于卵巢
来自于雄激素的外周转换
可利用的雌激素减少
与血浆蛋白结合增加
雌激素代谢增加

骨形成,对于未成年骨骼有利于增加峰骨量(peak bone mass, PBM)<sup>[6]</sup>,对于成年骨骼有助于维持骨量、减少骨量丢失。长期卧床发生的肌肉失用性萎缩、骨折或四肢瘫痪而产生的制动性,宇宙飞行而产生的失重状态,这些情况都会引起负钙平衡,尿钙排泄为 200~300mg/d,OB 活性减弱、OC 活性相对增强,导致骨量丧失。但恢复正常活动或除去失重状态后骨量会快速恢复,显示重力负荷或肌肉收缩的刺激,对保持骨量具有重要的作用。

肌肉量和肌肉强度与骨量呈正相关的概念,从经验中早已得知。运动员肌肉越发达,骨越致密坚强,运动肢体的骨密度明显增加;因为肌肉的伸展和收缩,对骨产生了机械负荷或应力效应,防止了骨量减少。人在成年早期,其体重尤其是肌肉量和肌肉强度达最高值,此时对骨产生的应力负荷最大,骨量也达到高峰;随着年龄增大,骨承受的应力负荷逐渐减少,加上其他生理变化,骨量也逐渐降低。给骨施加机械应力(压力、引力、张力),对刺激骨形成具有重要的作用(Wolff 法则);若不施加机械应力(如制动),就会产生骨吸收,引起骨萎缩。根据 Bassett 研究,沿着承受轴方向施加外力,可见到骨量增加,在足以使骨产生变形的机械应力下,通过骨的压电效应能促使 OB 活化,并且随着活化程度的提高,骨量随之提高。实际上,在变形的骨表面可以观察到 OB 活性的增加。重力负荷或身体活动引起的肌肉收缩,是防止骨量减少的重要因素。相对于重力负荷而言,甚至认为肌肉收缩是避免失用性骨量减少的主要方面。

四肢麻痹患者,由于身体活动减弱,初期骨形成和骨吸收均亢进;此后逐渐发生不平衡,骨吸收大于骨形成。在这种情况下,随着肌肉失用性萎缩引起蛋白质丧失以及由此引起的血中尿素氮的增加,导致骨吸收加速、骨钙动员增加,引起尿钙、磷和羟脯氨酸排泄增加,肠道钙吸收减少,负钙平衡,终致骨量减少。

最近 Meta 研究显示,特异部位运动(site-specific exercise)对老年男性骨密度具有一定的保持与改进作用,但仍需继续积累证据<sup>[7]</sup>。

## 四、免疫因子与细胞因子

骨细胞与免疫系统之间存在某种内在联系,OC 与 B 细胞等免疫细胞均来自骨髓造血干细胞,不单是二者与骨髓的起源关系,而且发现激活的 T 细胞能介导 OC 的发生、分化与激活,其分子基础也是 RANKL<sup>[8]</sup>,此乃骨免疫学(osteimmunology)的基础<sup>[9]</sup>。

研究表明,RANKL 参与调节免疫器官发育、免疫细胞分化,以及 T、B 细胞间的相互作用<sup>[10]</sup>。特别是,RANKL 和 OPG 参与免疫反应,即 RANKL 与 RANK 结合,保持树突状细胞(dendritic cell, DC)(一种抗原提呈细胞)的存活、增强 DC 的免疫刺激能力,调节激活的 T 细胞;OPG 的免疫调节作用与 TRAIL 有关,TRAIL 就是 TNF 相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand),与易感细胞上含死亡域(death domain, DD)的受体结合,介导细胞凋亡。OPG 能与 TRAIL 结合,抑制免疫细胞凋亡;而 TRAIL 亦可阻断 OPG 对破骨细胞的保护作用<sup>[11]</sup>(图 1-2-2)。

骨细胞与免疫细胞之间通过各自释放的细胞因子和体液因子,维系和调整骨髓与骨之间的功能联系。免疫细胞与骨代谢间的这种关联,最典型的例证莫过于多发性骨髓瘤。骨髓瘤细胞释放大量刺激 OC 的因子,如白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等,促进骨吸收,导致“穿凿样”骨缺损和局灶性骨质疏松。

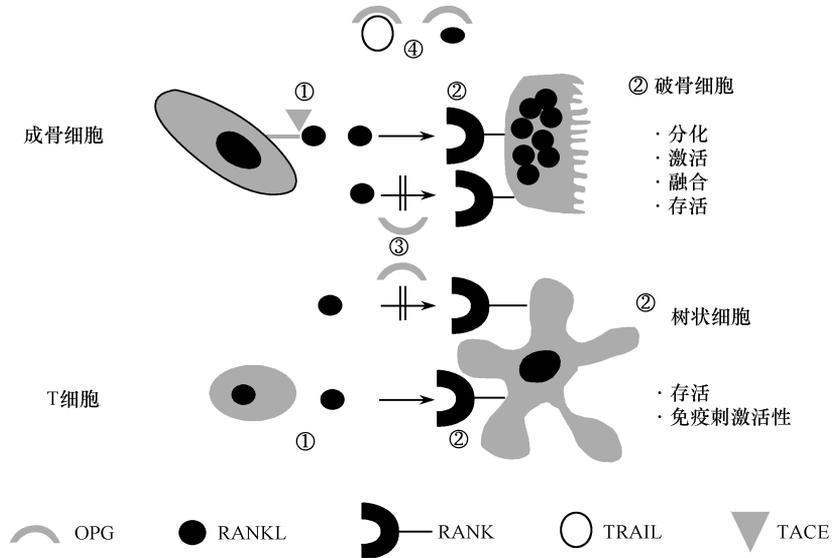


图 1-2-2 RANKL-RANK-OPG 系统与骨代谢和免疫系统

①RANKL 的表达:成骨细胞系表达细胞结合型 RANKL;激活 T 细胞表达可溶性 RANKL;TACE 即 TNF- $\alpha$ -转换酶样蛋白酶(TNF- $\alpha$ -converting enzyme-like protease),将细胞型 RANKL 外段截下。②3 种 RANKL 与其位于破骨细胞和树突状细胞上的特异受体 RANK 结合,发挥生物学作用。③成骨细胞系等细胞分泌的 OPG 作为可溶性受体,中和 RANKL,阻止 RANKL-RANK 相互作用(●)。④OPG 还阻断前凋亡细胞因子 TRAIL(○)

普遍认为,细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等可导致炎症性风湿疾病的骨吸收,特别是 IL-6 是增加绝经后类风湿关节炎妇女骨吸收的重要因子,与疾病的活动程度有关<sup>[12]</sup>。

## 五、遗传因素

遗传在骨量和骨强度的获得上起非常重要的作用。家系调查发现,46%~62%的骨密度是由遗传因素决定的<sup>[13]</sup>;双胞胎研究显示,峰骨量(PBM)的60%~80%是由遗传因素所决定的<sup>[14,15]</sup>。尽管不能完全排除环境因素的干扰而过高估计遗传因素的影响,但毫无疑问,BMD 明显受遗传因素的控制。

在对单卵及双卵双胞胎研究中发现,双胞胎在青少年时骨矿含量差别很小,单卵双胞胎的差异比双卵双胞胎更小;然而,随着增龄差异随之而增加,此乃骨矿含量受遗传因素和环境因素双重影响的结果。随着年龄增大,遗传影响减弱,环境影响加强,二者存在相互消长关系。双胞胎研究还显示,遗传对身体不同部位骨量影响程度存在差异,影响程度从大到小依次为脊柱、股骨近端和前臂远端,呈向心性分布。根据 Falconer 方法,遗传率( $h^2$ )可以用单卵及双卵双胞胎等级内相关系数之差的两倍来估计。我国安庆单卵双胞胎研究显示,前臂近端骨密度的遗传率为 0.52,前臂远端骨密度的遗传率为 0.57;而美国相同研究显示,前臂近端骨密度的遗传率为 0.40,前臂远端骨密度的遗传率为 0.74。两相比较,说明对于相同的表型,其遗传率具有群体特异性<sup>[16]</sup>。

骨质疏松症的遗传因素是十分复杂的。业已明确,骨质疏松症人群的某些遗传学改变与骨密度、骨转换和骨结构存在一定关系。按照传统遗传学思维,从疾病找相关基因,

主要通过 5 条生物学通路,参与这 5 条通路的特定基因被列为骨质疏松症的候选基因<sup>[17]</sup>。

**1. 钙的内环境稳定** 维持钙的内环境稳定是骨矿化作用的一个重要方面。主要相关候选基因有维生素 D 受体基因、降钙素基因、降钙素受体基因、钙受体基因。其中维生素 D 受体基因已被广泛地进行研究。

**2. 激素功能失调** 不断增加的临床与实验证据证明,激素功能失调在决定骨密度中扮演着实质性的角色。重要的候选基因有雌激素受体 1 基因和胰岛素样生长因子 1 基因。

**3. 成骨细胞和破骨细胞的发育与调节** 骨代谢的平衡是受骨形成细胞和骨吸收细胞的活性来维持的。目前研究揭示了这一通路上的 4 个主要候选基因:IL-6 基因、IL-1 受体拮抗剂基因、TGF- $\beta$ 1 基因和人类  $\alpha$ -HS-糖蛋白基因,此外可能还有骨钙素基因等<sup>[18]</sup>。

**4. 软骨基质代谢** 大量证据表明,软骨基质代谢对决定骨密度亦起关键作用。主要候选基因包括胶原 I 型  $\alpha$ 1 (COL1A1)和  $\alpha$ 2 (COL1A2)基因、胶原 II 型  $\alpha$ 1 (COL2A1)基因、胶原酶(MMP1)基因和组织蛋白酶 K (CTSK)基因。

**5. 脂蛋白代谢** 载脂蛋白 E (ApoE)是低密度脂蛋白受体的配体,并且为血脂和维生素 K 的运输提供便利。ApoE 有 3 条常见的等位基因:ApoE2、ApoE3 和 ApoE4,其中 ApoE4 等位基因与骨折风险增加显著相关。

其实,影响骨密度的因素很多,现代遗传学对如何定位此类复杂性状的相关基因所采取的主要方法是“反向遗传学”,即采用连锁分析的手段首先对未知基因(称作“位置候选基因”)进行定位,然后通过定位克隆技术,分离出感兴趣的潜在的新基因,接着进一步分析新基因的结构、功能,并进行突变检测,最后再建立其功能改变与疾病之间的关系。Koller 等在对 835 名绝经前高加索美国女性和非洲裔美国女性的队列连锁分析表明,在 11q12-13 区可能存在一个与骨密度正常变异有关的基因<sup>[19]</sup>。最近,哈佛大学人类基因组计划小组对我国安庆地区 218 名中国人采用 347 种多态性标记进行了全基因组扫描,发现 2 号染色体 D2S2141、D2S1400、D2S405 附近与前臂骨密度相关,13 号染色体 D13S788、D13S800 区与前臂远端骨密度相关,该区候选基因有钙调素基因 (calmodulin2, CALM2)、胶原基因 (COL4A1、COL4A2)、前阿片促黑皮质素 (proopiomelanocortin, POMC)基因、第 2 号染色体上的丝/苏氨酸激酶基因<sup>[20]</sup>。

此外,体重、肌肉量、肌肉强度亦主要是由遗传因素所决定的。

### 第三节 骨质疏松症的高危因素

根据流行病学研究结果,目前认为骨质疏松症的发生与性别、年龄、营养、遗传、内分泌、生活方式、疾病状态、用药情况等危险因素有关。必须明确,评估危险因素、区分是否可控,对于决定是否进行骨密度测量和指导必要治疗,具有积极的临床价值。其中年龄、性别、身材瘦小、阳性家族史或易感种族与人种、太空旅行与失重等因素是不可控制的;而性激素缺乏、维生素 D 和钙摄入不足、体力活动减少、吸烟、饮酒、药物等因素是可以控制的,事实上,这些因素如活动过少、饮食摄钙过低、原发性甲状旁腺功能亢进症等若得到纠正,骨量丢失就会因此而减缓或逆转<sup>[21]</sup>。

然而,骨质疏松症最终结局就是骨折,因此,对骨折的预测更为重要(图 1-2-3)。众所周

知,骨折取决于骨骼的脆性、外力和跌倒,此所谓骨折预防三角(图 1-2-4)。其中,骨骼脆性或骨强度非常重要,处于三角形的顶端,除与骨量有关外,尚取决于骨骼大小及其构筑、取决于骨组织的材料性能。若根据骨折空间来理解骨质疏松与骨折的关系或许非常有用<sup>[22]</sup>。所谓骨折空间乃由骨疲劳性损害、骨小梁失连接性和骨量所组成三维图形(图 1-2-5)。

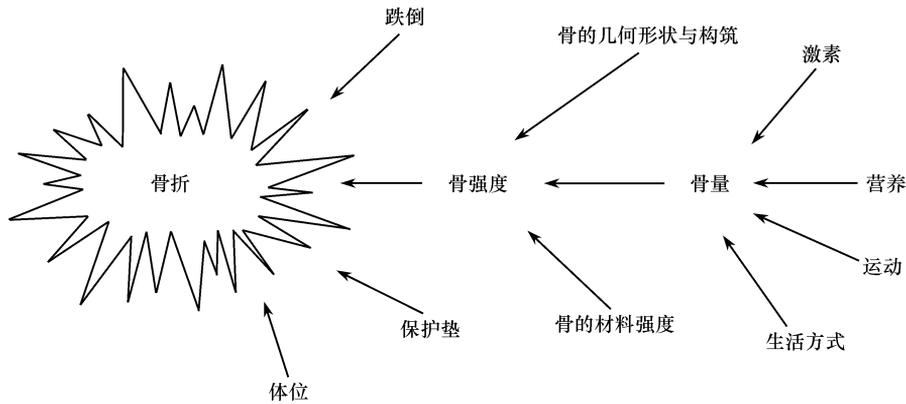


图 1-2-3 骨折的危险因素

除骨强度降低外,骨质疏松性骨折常存在骨外因素,如跌倒、骨骼受力大小与方向,其中跌倒尤其重要,更应引起重视(表 1-2-3),因为引起跌倒的大部分情形是可以避免的。

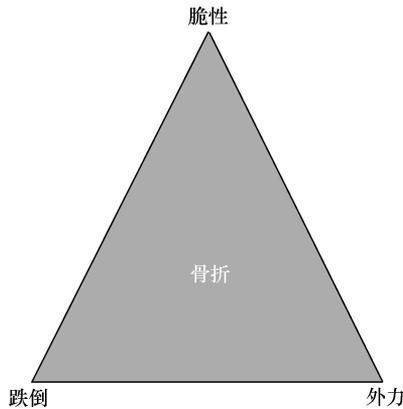


图 1-2-4 骨折三角

表 1-2-3 老年人易跌倒原因

直立性低血压
平衡功能障碍
精神错乱
反应迟钝、肌力减弱、行动能力减退
视力下降(白内障、眼镜度数不对)
脑卒中后遗症康复不完全
药物(安眠剂、镇静剂、肌松剂、降压药)

对于骨折的预测,国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)认为,低体重、现吸烟者、患者或其直系亲属有非创伤性骨折史等因素有助于确定妇女是否处于骨折的危险之中(表 1-2-4)。然而,综合各种证据,目前确定 4 种关键因子可以预报骨质疏松性骨折:低骨量(low BMD)、原有脆性骨折(prior fragility fracture)、老年和骨质疏松家族史;至于低体重包括体重不足 57 kg 或 25 岁后开始消瘦、咖啡因摄入过量、钙摄入不足等因子,若考虑增龄或(和)骨密度因素,就缺乏独立的预测作用<sup>[23]</sup>。

这里有必要说明,几乎所有类型骨折的危险性随增龄而增加。50 岁时很少有髌部和脊椎骨折;60 岁以后妇女每增龄 5 岁,其骨折发生率可增加 1 倍;但到了 80 岁,亚洲妇女髌部骨折的危险性达到每年 1%。既往有非创伤性骨折史具有极为重要的临床意义,因为它是

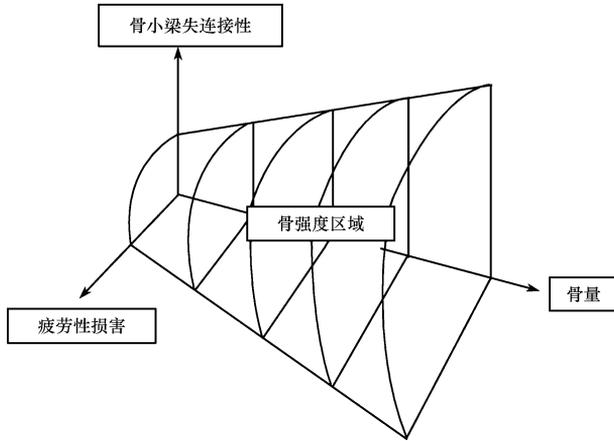


图 1-2-5 骨折的三维空间

表 1-2-4 骨折的危险因素 (IOF 指南)

年龄 $\geq 65$ 岁
脊椎骨折史
成年期骨折史
父母髋部骨折史
吸烟
低体重 ( $< 57\text{kg}$ )

表 1-2-5 髋部骨折的危险因素

可避免或可纠正的因素
低体重
使用镇静剂或抗惊厥药
摄入咖啡因过多
吸烟
缺乏经常性步行或运动
视力不良
不可避免的因素
年老
绝经
母亲有髋部骨折史
身材矮小
甲状腺功能亢进

独立于骨密度的骨折风险预测因子。脊椎骨折史可使脊椎再发骨折或髋部骨折的风险分别增加 5 倍和 3 倍;非脊椎骨折史者亦可使脊椎骨折和髋部骨折的风险增加 1 倍。46% 的女性和 30% 的男性前臂远端骨折者,会在未来 7 年再发骨折,其骨折风险在未来 10 年和 20 年分别达到 55% 和 80%。家族史亦不可忽视,如果一名妇女的父母有髋部骨折,那么她患髋部骨折的风险将增加 2 倍,患脊椎骨折和其他类型骨折的风险亦会增加<sup>[24]</sup>。

由于髋部骨折是导致残疾和最大医疗费用的原因,因此特别强调髋部骨折的危险因素(表 1-2-5)。至于脊椎骨折,比较确定的危险因素只有年龄、脊椎骨折史、非脊椎骨折史和使用皮质激素类药物。

(肖建德 阎德文 杨雷)

### 参考文献

[1] Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*, 1995, 16: 87~116.

[2] Norman AW, 王淑萍, 宋新德. 维生素 D 与骨质疏松概述. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(1): 4~13.

[3] Meunier P. Prevention of hip fractures by correcting calcium and vitamin D insufficiencies in elderly people. *Scand J Rheumatol*, 1996, 25: 75~278.

[4] Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(4): 573~578.

[5] Jesudason D, Need AG. Effects of smoking on bone and mineral metabolism. *Endocrinologist*, 2002, 12: 199~209.

[6] 秦林林, 陈金标, 马海波, 等. 不同运动水平 15~50 岁正常人骨密度影响的研究. *中国骨质疏松杂志*, 1999, 5(3): 17~21.

[7] Kelley GA, Kelley KS, Zung VT. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis. *J Appl Physiol*, 2000, 88: 1730~1736.

- [8] Kong Y, Yoshida H, Sarosi L, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 1999, 397, 315~323.
- [9] Arron JR, Yongwon C. Bone versus immune system. *Nature*, 2000, 408, 535~536.
- [10] 谢东北, 刘锡仪, 郭惠兰. 细胞因子 RANKL 对破骨细胞的分化调节作用. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(4), 356~358.
- [11] Schoppert M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22, 549~553.
- [12] Oelzner P, Franke S. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol(Oxford)*, 1999, 38, 841~847.
- [13] Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(1), 1~9.
- [14] Kely PJ, Nguyen T, Hopper J, et al. Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(1), 11~17.
- [15] Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, et al. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest*, 1994, 94(10), 2130~2134.
- [16] Xu X, Chen C, Niu T, et al. Twin and sib-pair studies in developing countries. In: Spector T, Snieder H, MacGregor Aeds. *Advances in Twin and Sib-pair Analysis*. London: Greenwich Medical Media Ltd, 2000.
- [17] 王滨燕, 牛天华, 倪桂桐, 等. 骨质疏松症的生态遗传学. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(3), 79~83.
- [18] 张红红, 陶国枢, 刘建伟, 等. 我国汉族人骨钙素基因多态性和骨质疏松关系的初步研究. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(4), 311~313.
- [19] Koller DL, Rodriguez LA, Christian JC, et al. Linkage of a QTL contributing to normal variation in bone mineral density to chromosome 11q12-13. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(12), 1903~1908.
- [20] Niu T, Chen C, Cordell H, et al. A genome-wide scan for loci linked to forearm bone mineral density. *Hum Genet*, 1999, 104(3), 226~233.
- [21] Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM*, 1998, 338(11), 736~746.
- [22] Grossman A. *Clinical Endocrinology*. London: Blackwell Scientific, 1992; 557.
- [23] Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 2002, 167(10 suppl) S1~S34.
- [24] 祝坤, 刘忠厚. 骨质疏松危险因素与骨折预防. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(4), 81~82.