

# 骨代谢指标预测骨质疏松的研究进展

陈其英<sup>1</sup> 刘钢<sup>通讯作者 2</sup> 詹洁<sup>3</sup> 吴春维<sup>1</sup> 沈璐<sup>1</sup>

1 贵州医科大学附属医院健康管理中心 贵州贵阳 550004

2 贵州医科大学附属医院急诊科 贵州贵阳 550004

3 贵州医科大学附属医院预防保健科 贵州贵阳 550004

**〔摘要〕** 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的发生率逐年增高, 严重地危害公众的健康。目前, OP 的治疗比较棘手, 预防是最好的方法。但至今都没有具体的生理指标可以作为 OP 预防的参考标准。综合多项研究发现: 炎症介质、同型半胱氨酸和铁离子升高是 OP 发生的高危代谢指标, 在 OP 的预防中, 具有重要的参考价值。炎症因子是氧化应激反应的产物, 是参与 OP 发生的主要因素之一。其中, 白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 是近年来研究集中的焦点。可以通过抑制骨形成、促进骨吸收和影响骨代谢的稳态参与 OP 的发生。炎症因子会产生大量的活性氧类 (reactive oxidative species, ROS), ROS 主要通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制了骨髓间充质细胞系的成骨分化, 导致成骨细胞活性下降, 成骨细胞数量减少, 从而加速骨质流失, 最终导致 OP 的发生。炎症因子还可以通过促进破骨细胞的形成和增加破骨细胞活性来调节骨吸收, 最终导致骨质流失, 从而参与 OP 的发生。同型半胱氨酸 (homocysteine Hcy) 是一种含硫氨基酸, 以蛋氨酸为原料合成, 通过 B 族维生素, 可以再循环生成蛋氨酸, 或通过转硫途径生成半胱氨酸。同型半胱氨酸被认为是心脑血管疾病独立的危险因素, 但最近的研究表明, 它也是 OP 发生的危险因素。Hcy 通过影响骨细胞和骨胶原而参与骨代谢。Hcy 升高, 提示骨的吸收大于骨的形成。同时, 还提示可能延迟骨胶原中更复杂的交联的合成, 从而导致骨质疏松的发生。铁是人体最丰富的过渡金属之一, 其二价性质参与了人体许多重要的生物过程, 包括氧运输, 氧化磷酸化, DNA 生物合成等。铁蓄积可导致氧化应激水平升高, 进而激活 NF- $\kappa$ B 通路, 使破骨细胞分化能力增强, 促进骨吸收, 进而导致骨重建失衡, 骨量丢失。提示铁蓄积与骨质疏松有关。综上所述, 当 IL-1、TNF- $\alpha$ 、Hcy 和铁离子升高时, 提示是 OP 发生的先兆, 此时予以临床干预, 可以延缓或降低高危人群 OP 的发生率。说明以上 3 种生理指标在 OP 的预防中具有相当重要的参考价值, 在体检工作中具有推广的潜力。

**〔关键词〕** 骨质疏松; 炎症介质; 同型半胱氨酸; 铁离子

**〔中图分类号〕** R683

**〔文献标识码〕** A

**〔文章编号〕** 2095-7165 (2022) 09-168-03

骨质疏松症是全球性疾病, 主要表现为疼痛、骨折、脊柱变形、心理变化等, 严重地威胁人类的健康, OP 主要是由于骨代谢过程中骨形成和骨吸收失衡, 导致骨量低下、骨微结构损坏, 骨脆性增加、轻微暴力即易发生骨折为特征的全身代谢性骨病<sup>[1-2]</sup>。骨质疏松最严重的危害是合并骨质疏松性骨折 (脆性骨折)。流行病学调查发现, 2015 年我国主要骨质疏松性骨折 (腕部、椎体和髌部) 约为 269 万例次, 2035 年预计达 483 万例次, 到 2050 年将达到 599 万例次。尤其是髌部骨折与高死亡率密切相关。研究发现老年患者发生髌部骨折后 1 年之内, 20% 患者会死于各种并发症, 约 50% 患者致残, 生活质量明显下降。据测算, 中国骨质疏松性骨折的相关年治疗费用为 720 亿元, 到 2050 年, 将增至约 1700 亿元<sup>[3-4]</sup>。给家庭和社会带来沉重的负担。因此, 骨质疏松症已经成为我国所面临的重要的公共健康问题。因此, 探讨并早期发现 OP 相关的危险指标至关重要, 近年的研究表明, 以下几个生理指标是 OP 发生的主要危险因素。

## 1 炎症因子

研究发现氧化应激反应产生炎症因子, 是参与 OP 发生的主要因素之一。炎症因子分为促炎因子和抑炎因子, 是体内炎症反应的产物。研究表明, 促炎因子与 OP 的关系非常密切。其中, 白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 是近年来研究集中的焦点。

### 1.1 氧化应激与骨形成

骨骼的生长和维持需要间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 进行成骨向分化, 为了确保分化所需的足够

能量供应, MSC 会发生新陈代谢转换, 其中包括降低糖酵解和增加线粒体呼吸, 线粒体代谢增多通常伴随着内源性 ROS 的增加<sup>[5]</sup>。

病理生理因素如高血糖环境、绝经后雌激素水平下降、局部炎症环境、机械应力拉伸、年龄增加以及医源性铁超载等均会通过改变代谢途径, 降低酶活性, 减少抗氧化物生成等方式导致成骨细胞内 ROS 水平的上升。研究发现, ROS 上升使得细胞阻滞在 S 期 (DNA 合成期), 线粒体密度和长度显著降低, 呈碎片状、畸形、起泡状并从线粒体网络中消失。线粒体的破坏不仅会导致细胞代谢功能受损, 同时有可能会产生更多的 ROS, 从而导致细胞的死亡。ROS 主要通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制了骨髓间充质细胞系的成骨分化, 导致成骨细胞活性下降, 成骨细胞数量减少, 从而加速骨质流失, 最终导致 OP 的发生<sup>[6]</sup>。

### 1.2 氧化应激与骨吸收

研究表明, ROS 可通过促进破骨细胞的形成和增加破骨细胞活性来调节骨吸收。氧化应激反应可以诱导促破骨细胞分化细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的产生增加, 最终导致骨质流失。有研究发现 ROS 的增加可通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) / 核转录因子 NF (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) / 含 NL R 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3) 信号通路的激活增强破骨细胞的骨吸收, 从而参与 OP 的发生<sup>[7]</sup>。

### 1.3 抗氧化系统与骨稳态

人体内的抗氧化系统可使机体免受自由基的损害,能够预防氧化应激的发生。研究表明,高水平的还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH) / 氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG) 比值对成骨细胞的分化和矿化过程,以及破骨细胞的分化都具有重要作用。抗氧化剂如维生素 C、维生素 E、NAC、LA 等抗氧化物可直接抑制 RANKL-RANK 信号通路、JNK 和 NF- $\kappa$ B 通路从而抑制破骨细胞生成。在破骨细胞分化过程中,MAPK 的磷酸化以及 NF- $\kappa$ B 的转位的阻断将有效抑制破骨细胞的分化和 ROS 的产生,促进成骨细胞的矿化功能,从而发挥促骨形成作用,最终改善骨质疏松症状<sup>[8]</sup>。抗氧化剂的丢失会通过激活肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) 依赖性信号通路来加速骨丢失,参与 OP 的发生。因此,抑制氧化应激反应产生的炎症因子,是预防骨质疏松的关键措施之一。

## 2 同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(homocysteine Hcy)是一种含硫氨基酸,以蛋氨酸为原料合成,通过 B 族维生素,可以再循环生成蛋氨酸,或通过转硫途径生成半胱氨酸。同型半胱氨酸被认为是心脑血管疾病独立的危险因素,但最近的研究表明,它也是 OP 发生的危险因素。

### 2.1 Hcy 与骨细胞的关系

Hcy 可能通过降低成骨细胞活性,使成骨细胞减少。增加破骨细胞活性,使骨吸收增加。并与细胞外基质蛋白相互作用导致骨骼微结构改变。研究表明,Hcy 可以导致骨髓基质细胞雌激素受体  $\alpha$  基因启动子 A 区甲基化,从而引起成骨细胞的增加,近年研究表明,破骨和成骨细胞的活性均与 HCY 有关。Hcy 与破骨细胞的活性成正比。Kim 等<sup>[9]</sup>进一步研究发现,HCY 通过细胞内活性氧化机制,可以促进成骨细胞的凋亡,从而使骨的吸收大于骨的形成。导致骨质疏松的发生。

### 2.2 Hcy 与骨胶原的关系

骨胶原作为一种稳定骨基质强度的物质,HCY 可以干扰胶原交联,并且降低血流量,增加组织蛋白酶,导致骨质疏松的发生。组织蛋白酶-K(Cathepsin-K, CathK)主要在破骨细胞中表达,对骨吸收起重要作用,研究表明,高 HCY 患者胶原纤维交联紊乱和纤原蛋白-1、纤原蛋白-2 沉积减少导致骨质基本结构紊乱<sup>[10-11]</sup>。生理的 HCY 浓度直接激活破骨细胞形成和活动通过刺激 P38MAPK 和整合素  $\alpha 3$ 。HCY 还能上调 TRACP+ 多核细胞和 TRACP 活性,刺激肌动蛋白环的形成,增加每个细胞的细胞核数量。体外研究表明,HCY 干扰胶原交联的形成,阻止胶原纤维的不溶性,抑制 Lysyl 氧化酶,维生素 B6 是该氧化酶的辅酶。从而产生晚期糖基化终产物,并可能延迟胶原中更复杂的交联的合成。从而导致骨质疏松的发生。

既往研究报道,血浆 Hcy 可通过增加活性氧的产生,使破骨细胞活性增加,抑制成骨细胞活性,激活基质金属蛋白酶活性,从而干扰胶原交联,导致细胞外骨基质降解,骨的灌注减少,骨微结构强度降低,导致骨生物力学性能的破坏,降低骨质量,从而增加骨折风险。研究发现血浆 Hcy 与 S-CTX 呈弱相关。血清 S-CTX 是一种相对敏感的骨吸收标志物,本研究中报道的 Hcy 与 S-CTX 的相关性也支持了之前的发现,即 Hcy 可以增加成骨细胞活性。一些研究认为,Hcy 可以通过线粒体介导的途径改变骨的性质。已证实高同型半胱氨酸血症存在线粒体异常,线粒体在活性氧的处理过程中起着非常重要

的作用。Saito 等<sup>[12]</sup>和 Kimura 等<sup>[13]</sup>发现减少同型半胱氨酸水平和骨氧化应激的药物,如雷洛昔芬和 bazedoxifene<sup>[14]</sup>可降低高同型半胱氨酸血症患者的骨折风险。另有研究表明,骨的周转率高(骨吸手和骨转换率高)也是骨折的危险因素。在高 Hcy 水平的个体中,较高的骨周转率导致骨密度下降,从而易发生骨折。

## 3 铁离子

铁是人体最丰富的过度金属之一,其二价性质参与了人体许多重要的生物过程,包括氧运输,氧化磷酸化, DNA 生物合成等。同时,铁作为体内重要的微量元素,是血红蛋白、细胞色素、氧合酶等多种重要蛋白质的组成成份。近年来,多重研究表明,骨代谢性疾病与血清铁蛋白水平增加有关,骨质疏松症和骨折的发生率明显增加,提示铁蓄积与骨质疏松有关。

Weinberg 是最早提出铁过载与骨质疏松症相关观点的学者。他认为,铁过载是骨质疏松症的一个危险因素。多项研究表明,与铁过载有关的疾病,如血色素沉着症、地中海贫血、肝硬化等,上述患者骨质疏松症和骨折的发生率明显增加, Sinigaglia L 等<sup>[15]</sup>观察到,除了雌激素缺乏外,铁蓄积也是绝经后骨质疏松症的一个重要原因。Kim 等研究显示,在年龄 > 45 岁的女性中,血清铁蛋白浓度与腰椎、股骨颈及股骨密度呈负相关。

近年来,多项动物实验、离体细胞实验以及临床研究均提示,铁代谢异常与骨质疏松症之间存在相关性。Yamasaki 等<sup>[16]</sup>认为,铁过载与骨质疏松症相关,其可能的原因是铁过载影响成骨细胞活性。临床上检测人体内铁储存水平的主要生化指标包括血清铁蛋白、转铁蛋白和铁离子。铁蓄积可导致氧化应激水平升高,进而激活 NF- $\kappa$ B 通路,使破骨细胞分化能力增强,促进骨吸收,进而导致骨重建失衡,骨量丢失。导致破骨细胞分化,骨骼脆性增强,从而增加骨折的风险。

综上所述,骨质疏松症最根本的病理生理基础是骨质吸收过多和骨质成骨减少两方面,前者为主要原因,导致骨的吸收与形成失衡。

氧化应激产生 ROS 刺激炎症因子释放,是 OP 发生的原因之一。

Hcy 可通过增加活性氧的产生,使破骨细胞活性增加,抑制成骨细胞活性,激活基质金属蛋白酶活性,从而干扰胶原交联,导致细胞外骨基质降解,骨的灌注减少,骨微结构强度降低,导致骨生物力学性能的破坏,降低骨质量,从而增加骨折风险。铁离子蓄积过多,会加剧氧化应激反应,促进骨质疏松的发生。

因此,在 OP 高危人群的体检中,炎症因子、Hcy 和铁离子的升高,预示着骨质疏松即将发生。此时给予干预,将延缓或减轻甚至阻断 OP 的发生,这将成为 OP 高危人群的福音,在体检中具有重要的参考价值。

### [参考文献]

- [1] C Eihage, S Hallit, M Akel, E Dagher. Osteoporosis awareness and health beliefs among Lebanese women aged 40 years and above[J]. Osteoporosis international,2019,30(4):771-786.
- [2] Harvey NC, McCloskey E, Kanis JA, Compston J, Cooper C. Bisphosphonates in osteoporosis: NICE and easy[J]? Lancet.2017,390(10109):2243-2244.

[3]Gui-Feng Liu, Zong-Qiang Wang, Lin Liu, Bu-Tian Zhang, Ying-Ying Miao, Shao-Nan Yu. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Journal of cellular biochemistry 2018,119(6):4469-4481.

[4]Mohd-Tahir NA, Li SC. Economic burden of osteoporosis related hip fracture in Asia: a systematic review[j]. Osteoporos Int 2017,28(7):2035-2044

[5] Dandan Han, Xiaolong Gu, Jian Gao, Zhi Wang, Gang Liu, Herman W Barkema, Bo Han . Chlorogenic acid promotes the Nrf2/HO-1 anti-oxidative pathway by activating p21Waf1/Cip1 to resist dexamethasone-induced apoptosis in osteoblastic cells[J]. Free radical biology & medicine 2019,6(137):1-12.

[6] Sooho Lee, Nhu Huynh Le, Dongchul Kang. Melatonin alleviates oxidative stress-inhibited osteogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells through AMPK activation [J]. International journal of medical sciences 2018,15(10):1083-1091.

[7] Qinghe Geng, Haiyan Gao, Renlei Yang, Kaijin Guo, Dengshun Miao. Pyrroloquinoline Quinone Prevents Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis by Inhibiting Oxidative Stress and Osteocyte Senescence[J]. International journal of biological sciences 2019;15(1):58-68

[8] Xi Sun, Ying Yuan, Ye Xiao, Qiong Lu, Li Yang, Chao Chen, Qi Guo. Long non-coding RNA, Bmcob, regulates osteoblastic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Biochemical and biophysical research communications 2018,506(3):536-542

[9] Kim BJ, Lee SH, Koh JM, et al. The association between higher serum ferritin level and lower bone mineral density is prominent in women  $\geq 45$  years of age (KNHANES 208-2010)[J]. Osteoporos Int, 2013 Oct, 24(10):2627-2637.

[10]Koh JM, Lee YS, Kim YS, et al. Homocysteine enhances

bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(7):1003-1011.

[11]Hill CH, Mecham R, Starcher B. Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocysteinemic chick model [J]. J Nutr. 2002, 132(8):2143-2150.

[12]Saito M, Marumo K, Soshi S, et al. Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and non-enzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(4):655-666.

[13]Kimura S, Saito M, Kida Y, et al. Effects of raloxifene and alendronate on non-enzymatic collagen crosslinks and bone strength in ovariectomized rabbits in sequential treatments after daily human parathyroid hormone (1-34) administration [J]. Osteoporos Int, 2016, 28(3) :1109-1119.

[14]Kanazawa I, Tomita T, Miyazaki S, et al. Bazedoxifene ameliorates homocysteine-induced apoptosis and accumulation of advanced glycation end products by reducing oxidative stress in MC3T3E1 cells[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 100(3):286-297.

[15]Saito M, Kida Y, Nishizawa T, et al. Effects of 18-month treatment with bazedoxifene on enzymatic immature and mature cross-links and non-enzymatic advanced glycation end products, mineralization, and trabecular microarchitecture of vertebra in ovariectomized monkeys[J]. Bone, 2015, 81:573-580.

[15]Wang Q, Chen R L, Zhang C, Liah I U, Piao F Y, Shi X X. NGF protects bone marrow mesenchymal stem cells against 2,5-hexanedione-induced apoptosis in vitro via Akt/Bad signal pathway[J]. Molecular and cellular biochemistry, 2019, 457(1-2):133-143.

[16] Ozturk A M, Sozbilen M C, Sevgili E, Dagci T, Ozyalcin H. Epidermal growth factor regulates apoptosis and oxidative stress in a rat model of spinal cord injury[J]. Injury, 2018, 49(6):1038-1045.

(上接第 167 页)

化疗后使用中医药提高患者的生活质量以及身体的免疫力，化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时，也给患者带来了一定的副作用，抑制了机体的免疫细胞，降低了患者的抵抗力，加重患者的心理负担。如何提高化疗患者的机体免疫力，成为临床一个棘手的问题。

#### 4 展望

最近这些年，我国中医药事业一直在不断的发展当中，这一切的努力都离不开中医工作者，他们带动了中医药的发展。因此可看到中医药在治疗骨肉瘤当中也获得了更高的水平，医疗技术也得到了明显的提升，具有较好的发展前景。也给骨肉瘤患者带来了治疗的希望，帮助患者尽早恢复健康。但是在采用中医药治疗骨肉瘤的过程中依然存在一些问题，具体如下所示：①由于受到条件的限制，中医对骨肉瘤的治疗效果处于滞后阶段，需要长期治疗后方才见效。②骨肉瘤患者样本量比较少，导致临床有关骨肉瘤的中医辨证分型内容也比较少，致使骨肉瘤分型缺乏一定的代表性，很难形成统一的诊断标准，这是在未来中医药干预骨肉瘤研究的主要

方向点。③目前来说，中医研究深度不够规范，中医药治疗骨肉瘤一直处于初级阶段，凭借丰富的中药理论知识才能够不断探索治疗骨肉瘤的方案，需要不断发挥中医药的特长，达到治疗骨肉瘤患者的目的。

#### [参考文献]

[1]戴静静, 侯黎莉. 骨肉瘤患者中医体质特征与新辅助治疗并发症的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22):38-41.

[2]姚清丽. 中医手法护理缓解骨肉瘤患者疼痛及化疗相关不良反应临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(15):2412-2414.

[3]司富春, 丁帅伟. 骨肉瘤中医证型与方药分析研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(07):903-907.

[4]古建立. 骨肿瘤中医诊疗体会[J]. 江苏中医药, 2008(09):6-8.

[5]刘云霞, 徐叶峰, 李梦芸, 等. 清化复肝汤防治骨肉瘤甲氨蝶呤化疗性肝损伤的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(2): 83-84.