

借

GUZHISHUSONGZHENG
BINGYINXUE
YANJIU JINZHAN

骨质疏松症 病因学研究进展

● 段水竹 著

山西出版集团
山西科学技术出版社

骨质疏松症

病因学研究进展

段水竹 著

山西出版集团
山西科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

骨质疏松症病因学研究进展 / 段水竹著. —太原: 山西科学技术出版社, 2007. 6

ISBN 978 - 7 - 5377 - 2670 - 2

I. 骨... II. 段... III. 骨质疏松—病因学—研究
IV. R681.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 068952 号

骨质疏松症病因学研究进展

编著者: 段水竹 著

出版: 山西出版集团·山西科学技术出版社
(太原市建设南路 21 号 邮编: 030012)

发行: 山西出版集团·山西科学技术出版社

经销: 各地新华书店

印刷: 山西科林印刷有限公司

开本: 850 毫米 × 1168 毫米 1/32 印张: 5.25

字数: 158 千字

版次: 2007 年 11 月第 1 版

印次: 2007 年 11 月第 1 次印刷

书号: ISBN 978 - 7 - 5377 - 2670 - 2

定价: 18.00 元

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与发行部联系调换。

前 言

骨质疏松症是一个世界性的、主要的、不断增长的骨骼健康问题,因与骨质疏松症相关的骨折的发病率、致残率和死亡率日益增加,而成为全球关注的健康热点。目前,全世界大约有 2 亿人患骨质疏松症,骨质疏松症的发病率已跃居世界各种常见病的第 7 位。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。因其患病人群广泛而又早期症状隐蔽,因而被称为无声无息的流行病。我国人口正在迅速老化,迈进 21 世纪的第一次人口普查资料显示,我国人口已达 13 亿,其中 60 岁以上老人已超过 10%,标志着我国已进入老龄社会。因此,严重威胁老年人健康的骨质疏松问题是不容忽视的。

骨质疏松症系骨代谢障碍的一种全身性骨骼疾病,依据病因可分为原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症和特发性骨质疏松症。依据病理特点可分为高转换型骨质疏松症和低转换型骨质疏松症。原发性骨质疏松症是指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。原发性骨质疏松症又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。老年性骨质疏松症,通常以低转换型多见。导致继发性骨质疏松症的常见疾病和情形有很多,如代谢内分泌疾病、消化系统疾病、风湿免疫性疾病、慢性肾脏疾病、血液系统疾病、营养因素、失用性因素及药物因素等。目前,对骨质疏松症的研究涉及多个学科,如骨科学、内科学、老年医学、妇科学、中医学、流行病学、营养学、药理学及其他基础学科,这是一门复杂的系统科学。对骨质疏松症的研究已成为当前国际上最活

跃的研究课题之一。

原发性骨质疏松症病因及发病机制的研究一直是近年来骨质疏松症研究的重点和热点。对原发性骨质疏松症病因的研究,已从最初的钙调节激素到骨组织性激素受体的发现及目前证实的骨髓微环境中多种细胞因子对骨代谢的调节等。从介质(如前列腺素、神经肽P物质、一氧化氮)到基因多态性对骨代谢的影响,人们对骨质疏松症病因的认识不断加深。本书结合近年来国内外对骨质疏松尤其是原发性骨质疏松症病因和发病机制研究的最新进展对骨质疏松症尤其是原发性骨质疏松症病因作了较为详细和集中的论述,以期通过对本书的阅读能够较快地了解目前骨质疏松症病因及最新研究进展。同时,本书亦对骨质疏松症的临床表现、诊断及防治作了简单的介绍,以扩大该书的应用对象,适宜于更多读者的阅读。

中医学是我国独特的医学体系,千百年来为我国人民的健康与保健做出了宝贵的贡献。早在两千多年前的《内经》中就有有关“肾”与人体的生长、发育及生殖的关系的论述,它不但明确地指出了人的生命过程与肾中精气盛衰的直接关系,同时也包括了骨骼生长发育过程随肾中精气盛衰而出现的周期性变化。这些学术观点与现代人体衰老学说是基本一致的。近年来,国内广大中医及中西医结合工作者对骨质疏松症有关的中医认识亦作了广泛而深入的研究。本书将对中医学“肾主骨”学说的实质、中医学对骨质疏松症病因病机的认识、现代医学对于中医学“肾虚”的认识及中医药防治骨质疏松症的研究进展进行了论述,同时介绍了目前中医药对骨质疏松症的研究进展。

由于时间及篇幅的原因,本书不能对某些论点展开更为详细的论述,缺点和不足之处难免,望广大读者批评指教,本人深表感谢。

编者

目 录

第一章 骨质疏松症概述	(1)
第一节 骨质疏松症的基本概念	(1)
第二节 骨质疏松症的发病概况	(2)
第三节 骨质疏松症的中医学概念	(4)
第二章 骨质疏松症的分类	(6)
第一节 骨质疏松症病因分类	(6)
第二节 骨质疏松症病理分类	(7)
第三章 骨质疏松症的临床表现	(10)
第四章 骨质疏松症的诊断	(13)
第一节 骨质疏松症的诊断标准	(13)
第二节 骨质疏松症的中医诊断	(14)
第五章 骨质疏松症的危害	(19)
第六章 中医对骨质疏松症病因病机的认识	(22)
第一节 中医学对衰老的研究	(22)
第二节 中医学的“肾主骨”学说	(23)
第三节 中医学对骨质疏松症病因病机的认识	(26)
第四节 现代医学对中医学“肾虚”的认识	(29)
第七章 骨质疏松症的发病及高危因素	(31)
第一节 骨质疏松症的常见发病因素	(31)
第二节 骨质疏松症的高危因素	(36)
第八章 骨质疏松症的共同发病机理	(38)
第一节 人体内钙的作用及代谢调节	(38)
第二节 钙调节激素与骨代谢	(40)

第三节	甲状腺素及其他激素与骨质疏松	(42)
第四节	性激素与骨质疏松	(43)
第五节	局部因子与骨质疏松	(49)
第六节	介质与骨质疏松	(56)
第七节	遗传因素与骨质疏松	(57)
第八节	营养因素与骨质疏松	(60)
第九节	生活习惯及运动负荷与骨质疏松	(63)
第九章	原发性骨质疏松症的病因及发病机理	(71)
第一节	绝经后骨质疏松症的病因与病机	(71)
第二节	老年性骨质疏松症的病因与病机	(72)
第十章	继发性骨质疏松症的病因及发病机理	(76)
第一节	内分泌疾病与骨质疏松症	(76)
第二节	消化系统疾病与骨质疏松症	(82)
第三节	慢性肾脏疾病与骨质疏松症	(86)
第四节	风湿免疫性疾病与骨质疏松症	(88)
第五节	废用性骨质疏松症	(90)
第六节	营养不良与骨质疏松症	(92)
第七节	药物性骨质疏松症	(101)
第十一章	骨质疏松症的动物模型和研究设计	(108)
第十二章	骨质疏松症的预防	(117)
第一节	预防是控制骨质疏松症的有效方法	(117)
第二节	获得最佳峰骨量是预防骨质疏松症发生的 根本	(118)
第三节	防止骨量快速丢失是预防骨质疏松症发生的 核心	(121)
第四节	避免跌倒是预防骨质疏松性骨折的重要方面	(123)
第十三章	骨质疏松症的一般治疗	(125)

第一节	骨质疏松症的一般治疗原则·····	(125)
第二节	骨质疏松症的主要治疗方法·····	(127)
第三节	骨质疏松症的西药治疗·····	(132)
第十四章	骨质疏松症的中药治疗 ·····	(145)
第一节	骨质疏松症的中医辨证论治·····	(145)
第二节	复方中药治疗骨质疏松症的特点·····	(147)
第三节	复方中药治疗骨质疏松症的机制·····	(149)
第四节	骨质疏松症中药临床应用·····	(151)

第一章 骨质疏松症概述

第一节 骨质疏松症的基本概念

骨质疏松症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,导致骨强度下降、骨脆性增加,极易发生骨折。骨质疏松症主要见于中老年人,以疼痛、驼背、变矮、骨折为临床特征,以椎体、髌骨、股骨、桡骨远端为主要受害区。

骨质疏松一词于 1885 年由欧洲病理学家 Pommer 首先提出,意为骨质减少的一种疾病。至 1990 年在丹麦首都哥本哈根举行的第三届国际骨质疏松大会上,才明确提出其定义。1993 年在香港举行的第四届国际骨质疏松大会上,骨质疏松的定义再次得到完善与确认,并为世界各国所公认^[1]。

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,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:在骨松质表现为骨小梁吸收变细、断裂,以致数量减少;在骨皮质表现为骨板变薄、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骨折和因跌倒所致的桡骨远端、股骨近端和肱骨上端骨折^[2]。

正常的骨组织,骨吸收与骨形成几乎是相等的,钙平衡保持在零至正平衡。骨质疏松症时,骨吸收大于骨形成,由于长期持续的钙负平衡,导致骨量减少。一般而言,骨量随着人的成长发育而增加,至 20 岁前后达到最高值。其后,骨量随着增龄而减少,特别是女性在绝经后约 10 年间,骨量显著减少。骨量持续减少至一定量以下时,发生骨质疏松症并伴发骨折等症。

1994 年,世界卫生组织将健康年轻女性的 BMD 分布作为参考标准,提出了更为准确的定义和诊断骨质疏松症的测量标准。标准如下^[3]:

骨量减少或低骨量: BMD 值低于参考平均值的 -1.0 至 -2.5 个标准差。

骨质疏松症: BMD 值低于参考平均值的 -2.5 个标准差以上。

确诊的骨质疏松症: BMD 值符合骨质疏松症的诊断标准,并且至少发生过一次脆性骨折。

第二节 骨质疏松症的发病概况

骨质疏松症是一个世界性的、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^[4]。据估计,在美国、欧洲和日本大约有 7 500 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。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,每年髌部骨折患者约 6.5 万,死亡率高达 10% ~ 20%,同时尚有 1/3 残废,19% 的患者需要长期护理;且髌部骨折

的发生率和死亡率随年龄增长而急剧上升^[5]。妇女一生中约 50% 的骨小梁和 30% 的骨皮质最终丢失。在高龄老年人中, 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腺癌、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。

关于我国大陆人群骨密度流行病学研究的报道较多, 但规范化的流行病学研究资料比较缺乏。一组关于我国骨质疏松症患者病率的可贵资料来自国家“九五”科技攻关项目。报告了我国以东北、华北、中南、华南及西南五省市地区较大规模的抽样调查及双能 X 线骨密度测定的资料, 具有一定的代表性和较高的参考价值。结果显示, 所有测定部位男性骨密度均高于女性。男性腰椎和股骨近端的骨峰值均在 20 ~ 29 岁; 女性腰椎骨峰值年龄在 30 ~ 39 岁, 较男性晚 10 年, 股骨近端的骨峰值年龄与男性相同, 也在 20 ~ 29 岁^[6]。其他多数研究也得到类似的结果。

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。因其患病人群广泛而又早期症状隐蔽, 因而被称为无声无息的流行病。虽患病率有种族和地区的差异, 但总体上 60 ~ 70 岁老人中约 1/3 有骨质疏松症, 80 岁以上老人半数以上患有骨质疏松症。据统计, 1990 年全球约有骨质疏松症患者 170 万。专家预言, 到 2050 年将超过 600 万, 其中 3/4 将发生在发展中国家。在亚洲, 骨质疏性骨折的发生率正迅速增加。Cooper 等报告目前全世界 1/3 的髌部骨折发生在亚洲, 而到 2050 年, 亚洲的髌部骨折将占全世界总数的 50% 以上^[7]。我国人口正在迅速老化, 迈进 21 世纪的第一次人口普查资料显示我国人口已达 13 亿, 其中 60 岁以上老人已超过 10%, 标志着我国已进入老龄社会。因此, 严重威胁老年人健康的骨质疏松问题是不容忽视的。

第三节 骨质疏松症的中医学概念

中医学无“骨质疏松症”之病名,对骨质疏松症的现代认识也只是近十余年的事。然而,纵观历代中医文献,对骨病的描述与记载甚为丰富,有骨痿、骨枯、骨痹、骨蚀、骨极、历节等。若根据其所述临床症状及发病机制,骨质疏松症与“骨痹”“骨痿”等描述颇为相似。

“骨痹”“骨痿”始见于《内经》,所谓“骨痹”乃“肾脂枯不长”,“骨痿”则是“骨枯而髓减”。《素问·逆调论》云:“帝曰:人有身寒,汤火不能热,厚衣不能温,然不冻僵,是何病?岐伯曰:是人素肾气胜,以水为事,太阳气衰,肾脂枯不长,一水不能胜两火。肾者水也,而生于骨。肾不生则髓不能满,故寒甚至骨也。所以不能冻僵者,肝一阳也,心二阳也,肾孤脏也。一水不能胜二火,故不能冻僵,名曰骨痹,是人当挛节也。”《素问·痿论》亦云:“肾气热,则腰背不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”

可见,《内经》并未言明“骨痿”“骨痹”两者之异,似乎只是用词不同。汉代张仲景在《金匱要略·骨痿》中指出:“味酸则伤筋,筋伤则缓,名曰泄。咸则伤骨,骨伤则痿,名曰枯。枯泄相搏,名曰断泄。荣气不通,卫不独行,荣卫俱微,三焦无所御,四属断绝,身体羸瘦,独足肿大,黄汗出,胫冷,假令发热,便为历节也。”似乎骨痿是本病之初起阶段,进一步发展则可演变为骨痹。元代张从正则从临床症状角度注意到二者之不同,指出:“……不仁或痛者为痹,弱而不用者为痿”(《儒门事亲·指风痹痿厥近世差元说》)“夫治痿与治痹,其治颇异……新者为热,旧者为寒”,不仅主张痿与痹应分而论治,还提出以其寒热区别病之深浅。何以出现疼痛?痛与不痛之间有何联系?结合《素问·痹论》所述“有寒故痛也……痹在骨则重……则不痛也”,可以认为邪痹经脉骨肉之有形而不伤其气,

故不痛;寒者为病情进展,表现出疼痛。正如宋代严用和在《济生方·五痹历节》中所云:“骨痹,遂而痛”。

总之,骨质疏松症早期无明显疼痛症状者,当属骨痿;至出现骨痛时,则应视为骨痹。表现为“腰脊不举”“足不任身”“坐不能起”“腿膝枯细、骨节酸痛”“尻以代踵、脊以代头”,此外可见“肉软却”“齿长而垢”“发无泽”。

参考文献

- [1] Anon. Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993, 94: 646 ~ 650
- [2] 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
- [3] World Health Organization. WHO technical report series 843. Geneva: World Health Organization, 1994
- [4] 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
- [5] Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, et al. A model of lifetime osteoporosis impact. Arch Intern Med, 1991, 151: 2026 ~ 2032
- [6] 李宁华, 区品中, 杨定焯, 等. 中国部分地区一般人群标准化骨密度正常参考值研究. 中华骨科杂志, 2001, 21(5): 272 ~ 274
- [7] Black DM, Cooper C. Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk. Clin Lab Med, 2000, 20 (3): 439 ~ 453

第二章 骨质疏松症的分类

骨质疏松症系骨代谢障碍的一种全身性骨骼疾病,依据病因可分为原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症和特发性骨质疏松症,依据病理特点可分为高转换型骨质疏松症和低转换型骨质疏松症。

第一节 骨质疏松症病因分类

一、原发性骨质疏松症

所谓原发性骨质疏松症,系指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,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,是指由于绝经后雌激素分泌减少所致的骨质疏松,一般而言属于高转换型。老年性骨质疏松症,系指与年龄相关的骨质疏松,通常以低转换型多见,且除脊椎骨以外,长骨的骨量减少也很显著。原发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。

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;性激素是获得和维理想骨质所必需的。某些疾病或药物可通过阻断上述三个环节影响骨代谢导致继发性骨质疏松症。

导致继发性骨质疏松症的常见疾病和情形有很多,可根据病理生理学机制进行分类:

1. 代谢内分泌疾病: 甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退、库欣综合征、肾上腺皮质功能减退、性腺功能减退、非正常绝经、垂体功能减退、肢端肥大症、糖尿病、慢性肾病、慢性肝病等。

2. 骨髓疾病: 多发性骨髓瘤、白血病、转移瘤、淋巴瘤、贫血等。

3. 结缔组织疾病: 系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。

4. 营养因素: 维生素 D 缺乏, 维生素 A、维生素 D 过多, 胃肠吸收功能障碍致钙及蛋白质缺乏, 微量元素缺乏等。

5. 药物因素: 糖皮质激素、肝素、抗惊厥药、抗癫痫药、免疫抑制剂、性腺功能抑制药等。

6. 失用性因素: 长期卧床、瘫痪、骨折后制动、航天失重等。

三、特发性骨质疏松症

特发性骨质疏松症又分以下三种情况: ①特发性青少年性骨质疏松症, 出现于青春前期 8~14 岁, 发生率男女几乎相同。可有腰痛, 多数椎骨压缩骨折, 有时也有长骨骨折; 身高缩短, 通常 3~4 年可缓解乃至治愈。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。

第二节 骨质疏松症病理分类

骨质疏松症是一种骨代谢平衡失常的疾病。骨代谢通过骨转换过程进行, 在骨转换过程中, 破骨细胞吸收骨质形成的吸收陷窝由成骨细胞合成分泌类骨质, 并矿化形成新的骨基质予以填补, 在全身激素和局部因子的调节下, 骨吸收和骨形成的功能保持动态的平衡。骨转换功能过高或过低均可导致骨质疏松症, 前者称为

高转换型骨质疏松症,后者称为低转换型骨质疏松症。

一、高转换型骨质疏松症

高转换型骨质疏松症是骨吸收和骨形成均增加的骨转换率增高的一种病理状态,主要见于妇女绝经后早期、甲状旁腺机能亢进、甲状腺功能亢进、*paget's* 病和风湿性关节炎性骨病、牙周病等。正常情况下的骨转换由于成骨细胞骨形成功能滞后于破骨细胞的骨吸收功能,会有少量的骨量丢失(每年约 0.5% ~ 1%),如骨转换速率加快则会导致骨量丢失增多,骨质中的空隙也增加。如骨转换率增加 5 倍,松质骨体积可减少 10% ~ 20%,皮质骨体积可减少 1% ~ 2%。雌激素是抑制骨转换率过高的因素,其作用通过抑制成骨细胞分泌 IL-6 等骨吸收刺激因子而实现,因而绝经后早期雌激素快速下降使骨转换率明显加快,引起高转换型骨质疏松症。甲旁亢、甲亢、*Pager's* 病和风湿性关节炎等,甲状旁腺素和其他一些骨吸收刺激因子增多,破骨细胞分化发育加速,数量增多,溶骨活性亢进,激活的破骨细胞在骨表面移行侵蚀,形成多而深的吸收腔隙,在骨组织中扩展,出现隧道样结构,甚至呈挖空状,在甲旁亢时甲状旁腺素分泌增多时皮质骨的多孔性改变尤为明显。

二、低转换型骨质疏松症

低转换型骨质疏松症是骨吸收虽增加或减少,而骨形成率降低,因而表现为低转换率的一种病理状态,主要见于老年性骨质疏松症。老年人尤其是高龄老年人的成骨细胞发生明显的衰老退行性改变,相关的调节机制衰退,骨形成功能减弱,合成分泌类骨质减少和矿化能力降低。临床上骨代谢生化指标检测可见 ALP、BALP、BGP、IGF-1 和 IPCP 等骨形成指标降低。70 岁以上老年人成骨细胞形态出现胞体松散变薄、胞浆线粒体和高尔基体减少、糖原堆积、空泡增多等退行性改变,I 型胶原和 BGP、IGF-1 等骨形成因子合成减少以及骨髓源性成骨细胞分化减少。老年人性腺功

能低下,新陈代谢降低和肾合成维生素 D 激素减少等也均影响成骨细胞骨形成功能,使骨转换率降低。此外,物理(如放射)、药物毒性损害(如化疗药物、雷公藤等)和遗传因素等也可抑制成骨细胞的数量和功能,诱发低转换型骨质疏松症。