

糖皮质激素性骨质疏松症的发病机制

Pathogenesis of glucocorticoid osteoporosis

苏友新 乔永平 张安桢

SU You-xin, QIAO Yong-ping, ZHANG An-zhen

【关键词】 糖皮质激素; 骨质疏松 【Key words】 Glucocorticoids; Osteoporosis

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是临床上应用较广泛的一类药物, 但长期或大剂量使用会出现许多并发症, 骨质疏松就是其中最易出现的并发症之一, 甚至在此基础上出现病理性骨折, 危害严重。关于糖皮质激素性骨质疏松症的病理机制, 目前还不是十分清楚, 大致可以概括为两方面的作用, 一方面是 GC 对骨组织的间接影响, 另一方面是 GC 对骨组织的直接作用。本文对近年来探讨 GC 性骨质疏松症发病机制的有关研究文献作一综述。

1 GC 对甲状旁腺激素的影响

目前关于 GC 性骨质疏松症普遍被接受的一个观点是 GC 减少肠道钙的吸收, 增加尿钙的排泄, 导致血清中的钙减少, 继发高甲状旁腺激素血症。GC 减少肠钙吸收大概有以下两个途径: GC 作为促分解代谢的一类甾体类药物, 能够抑制小肠粘膜细胞钙结合蛋白合成和分泌, 从而减少钙的吸收; 1α -羟化酶是肾内将 $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ 转化为 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的必需酶, GC 对 1α -羟化酶具有抑制作用, 从而降低作为促进肠道钙吸收的唯一激素 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平, 导致肠钙吸收的减少。同时, GC 对肾小管上皮细胞的抑制作用, 导致肾小管对钙的重吸收减少。这样 GC 一方面通过血钙的减少的途径继发性地引起甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 释放增加, 另一方面通过降低体内的 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平, 以降低活性维生素 D (VitD) 对 PTH 的抑制作用, 使 PTH 水平升高^[1]。PTH 虽然不能直接作用于破骨细胞, 但属于蛋白激酶 A 介导激素, 通过作用于成骨细胞, 诱导破骨细胞的分化增殖, 增强骨吸收, 增加骨钙的释放, 以供机体对钙的需求, 致使骨代谢趋于负平衡, 导致骨量的减少, 发生骨质疏松。

2 GC 对性激素、生长激素及降钙素的影响

雄激素对于骨形成的促进作用, 虽然存在争议, 但对于骨吸收具有抑制作用的认识都是一致的^[2]。雌激素对骨代谢影响是近年来研究的焦点, 它一方面通过降钙素间接地抑制骨吸收, 另一方面直接作用于骨细胞上的雌激素受体以抑制骨吸收^[3]。GC 能够抑制促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 的分泌, 降低雌二醇和睾酮的生成, 从而起到拮抗性激素对骨吸收的抑制作用。另外, GC 还可抑制促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的分泌, 使肾上腺

网状带的雄烯二酮及雌酮的分泌减少, 从而加速骨丢失^[4]。降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞分泌的, 能够通过受体介导作用抑制破骨细胞的骨吸收, 临床上业已证实长期应用 GC 会导致人体降钙素水平下降^[5], 因此 GC 可能通过降低降钙素的水平而间接促进骨吸收。生长激素 (growth hormone, GH) 是蛋白合成和成骨细胞活性的有效刺激因子, 可以通过成骨细胞上的受体介导以及诱导成骨细胞胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 自分泌和旁分泌的形式促进骨形成^[6], 长期应用 GC 导致的高皮质醇血症可以抑制 GH 的分泌^[7], 从而抑制 GH 促进骨形成的作用。

3 GC 对骨代谢有关细胞因子的影响

刘和娣等^[8]认为前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2) 可能通过两方面的作用参与骨代谢: 一方面 PGE_2 可以影响 1α -羟化酶的活性而影响 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平; 另一方面是 PGE_2 对破骨细胞的直接作用, 动物实验证实 GC 能升高 PGE_2 的水平。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 是由人成骨细胞分泌的, 它作为局部旁分泌的信号因子, 能够调节骨代谢, 促进骨基质的形成, GC 能减少细胞培养基中 HGF 水平^[9]。破骨细胞分化因子 (osteoclast differentiation factor, ODF) 与破骨细胞生成抑制因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF) 都是由成骨细胞分泌的, GC 能使 ODF/OCIF 的比值增大, 导致破骨细胞快速分化及成熟, 并抑制其凋亡^[10]。Cheng S L 等^[11]发现长期应用地塞米松能够减少骨整合素 (integrin) 的表达, 而骨整合素能够与多种骨基质蛋白发生作用, 参与骨基质的形成, 增强骨桥蛋白 (osteopontin) 和骨粘连蛋白 (vitronectin) 等骨基质蛋白与成骨细胞的亲和力。IGF 能够促进骨基质的合成, 而治疗剂量的 GC 能够抑制成骨细胞的 IGF 的表达^[12], GC 抑制 IGF 的作用可能通过两方面的途径, 一方面 GC 抑制 IGF 结合肽 3 和结合肽 5 的合成而降低 IGF 的活性^[13], 另一方面 GC 能够刺激成骨细胞中 IGF 结合蛋白相关蛋白 (insulin like growth factor binding protein related protein 1, IGFBP-rP1) 的表达, 而 IGFBP-rP1 可能改变 IGF 和胰岛素的作用, GC 可能通过 IGF 这两方面的途径间接抑制骨基质的形成^[14]。转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 是骨基质合成的有效刺激因子, Chang D. J 等^[15]发现, TGF 转录表达因子核心结合因子 $\alpha 1$ (core binding factor $\alpha 1$, Cbfa1) 能够促进成骨细胞的分化,

而 GC 能抑制 TGF 转录表达因子 CBF α 1 的合成,拮抗 TGF 的活性。

4 GC 对骨组织细胞受体介导作用的影响

骨钙素 (bone Glu containing protein, BGP) 是由成骨细胞合成与分泌的,能准确反映成骨细胞的活性,在几乎所有的实验中,GC 与 BGP 均呈密切的负相关关系,说明 GC 抑制了成骨细胞的合成与分泌 BGP 的功能。业已证实人成骨细胞和骨细胞具有 GC 受体,GC 可通过受体介导作用直接抑制成骨细胞的功能,诱导成骨细胞和骨细胞的凋亡,减少骨质的形成^[16]。GC 还能通过受体介导的细胞周期停止的调节机制抑制成骨细胞的增殖和分化,导致具有分泌基质的成骨细胞的数目减少^[17]。Silverstrini 等^[18]发现 GC 也能够诱导破骨细胞的凋亡,但不如促进成骨细胞凋亡那样显著。破骨细胞是否具有 GC 受体,对阐明 GC 促进骨吸收的作用机制具有重要意义,黄琳等^[19]首次证明了人破骨细胞样骨巨细胞瘤多核巨细胞及骨母细胞能够表达大量的 GC 受体 mRNA,认为 GC 除了通过继发性升高 PTH 间接增加骨吸收外,还能直接影响破骨细胞的生成及其功能,但由于人破骨细胞很难在体外培养获得,正常的破骨细胞是否具有 GC 受体以及 GC 对人破骨细胞受体介导的作用机制,还有待进一步研究。

一部分观点认为,GC 性骨质疏松属于高转换型骨质疏松:骨吸收和骨形成都增加,骨吸收大于骨形成,因而骨重建出现负平衡,导致骨质疏松。廖进民、吴铁等^[20, 21]对 GC 性骨质疏松进行了系列研究,实验结果显示 GC 组类骨质形成、矿化沉积率及骨形成率均较对照组降低,而破骨细胞指数升高,表明 GC 对骨形成具有抑制作用,并且对骨吸收的促进作用大于对骨形成的抑制作用,由此可见针对 GC 对骨形成与骨吸收的影响比例问题,存在一些争论。GC 对骨形成和骨吸收影响是否具有时间性,即早期 GC 在增加骨吸收同时也引发骨重建过程中骨形成的加速,而后期随着 GC 量的积累,出现骨形成的抑制,针对这个问题,还需进一步的研究。尤其生理剂量的 GC 能促进体外培养的成骨细胞的分化,大剂量的 GC 可以减少前成骨细胞的增殖的研究结论^[22],使 GC 性骨质疏松症的病理机制更为复杂。

总之,GC 不是通过某一方面的单一因素诱发骨质疏松的,可能通过影响钙离子的代谢、内分泌系统、各种骨组织细胞功能及细胞因子活性等多方面的途径导致骨量丢失的。

参考文献

- 1 Ledger GA. Anomalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible short term therapy with 1, 25 Dihydroxy D3. *J Clin Metab*, 1994, 79(1): 211.
- 2 沈培芝, 陈东煜, 张戈, 等. 补肾方防治地塞米松致雄性大鼠骨质疏松及其机制探讨. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(5): 290-292.
- 3 朱健民. 老年人退行性骨质疏松及其防治. *中华骨科杂志*, 1994, 33(10): 653.
- 4 田成功. 糖皮质激素诱导的骨质疏松. *实用老年医学*, 2000, 14(3): 124-125.
- 5 李世军, 过国英, 张中书, 等. 糖皮质激素对肾病患者骨代谢的影响. *江苏医药*, 1998, 24(1): 27-28.
- 6 Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, et al. Growth hormone and

- bone. *Endocr Rev*, 1998, 19(1): 55-79.
- 7 Giustina A, Bussi AR, Jacobello C, et al. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(1): 122-129.
- 8 刘和娣, 李恩. 糖皮质激素诱发骨质疏松的机制. *中华骨科杂志*, 1994, 14(4): 233.
- 9 Skrtic S, Ohlsson C. Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int*, 2000, 66(2): 108-112.
- 10 Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1): 2-12.
- 11 Cheng SL, Lai CF, Fausto A, et al. Regulation of alphaVbeta3 and alphaVbeta5 integrins by dexamethasone in normal human osteoblastic cells. *J Cell Biochem*, 2000, 77(2): 265-276.
- 12 McCarthy TL, Ji C, Chen Y, et al. Time and dose related interactions between glucocorticoid and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate on CCAAT/enhancer-binding protein dependent insulin like growth factor I expression by osteoblasts. *Endocrinology*, 2000, 141(1): 127-137.
- 13 Chevalley T, Strong DD, Mohan S, et al. Evidence for a role for insulin like growth factor binding proteins in glucocorticoid inhibition of normal human osteoblast like cell proliferation. *Eur J Endocrinol*, 1996, 134(5): 59F-601.
- 14 Pereira RC, Blanquaert F, Canalis E. Cortisol enhances the expression of mac25/insulin like growth factor binding protein related protein 1 in cultured osteoblasts. *Endocrinology*, 1999, 140(1): 228-232.
- 15 Chang DJ, Ji C, Kim KK, et al. Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBF α 1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem*, 1998, 273(9): 4892-4896.
- 16 Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoclastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest*, 1998, 102: 274-282.
- 17 Rogatsky I, Trowbridge JM, Canabedian MJ. Glucocorticoid receptor-mediated cell cycle arrest is achieved through distinct cell-specific transcriptional regulatory mechanisms. *J Mol Cell Biol*, 1997, 17: 318F-3193.
- 18 Silverstrini G, Ballanti P, Patacchioli FR, et al. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high dose treatment with corticosterone. *Bone*, 2000, 26(1): 33-42.
- 19 黄琳, 丘钜世, 郑铭豪. 人骨巨细胞瘤多核巨细胞糖皮质激素受体 mRNA 的表达. *中国骨质疏松杂志*, 1999, 11(5): 45-48.
- 20 廖进民, 李青南, 黄连芳, 等. 泼尼松对大鼠骨骼影响的实验研究. *解剖学杂志*, 1994, 17(4): 358-360.
- 21 吴铁, 廖进民, 李青南, 等. 壮骨肾宝防治肾上腺皮质激素所致大鼠骨质疏松实验研究. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(2): 102-104.
- 22 Scutt A, Bertram P, Brautigam M. The role of glucocorticoids and prostaglandin E₂ in the recruitment of bone marrow mesenchymal cells to the osteoblastic lineage: positive and negative effects. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59(3): 154-162.