

骨质疏松与骨性关节炎关系的研究进展

伦学刚,谈志龙,白人骁

(天津医院骨科研究所,天津 300211)

【摘要】 骨质疏松 (osteoporosis, OP)与骨关节炎 (osteoarthritis, OA)是临床常见病多发病,骨质疏松症是以骨量减少、骨组织微细结构破坏导致骨骼脆性和骨折危险性增加为特征的一种系统性全身性骨骼疾病。而骨性关节炎是以软骨改变为主要特征,进而造成软骨下骨坏死,囊性变,骨密度增加和伴发骨赘形成的一种非特异性炎症。骨质疏松在骨关节炎发病过程中到底扮演什么角色,是否为骨关节炎的病因之一,国内外有大量文献对此进行了报道,其观点也不甚一致,目前存在 3种: OA与 OP正相关,OP是 OA的病因之一; OA与 OP负相关,OP不是 OA的病因; OA与 OP不相关。通过查阅文献,笔者认为 OP与 OA不相关的可能性不大。本文就两者之间的正负关系作一综述,以期能对以后的临床工作有一定的指导作用。

【关键词】 骨质疏松; 骨关节炎; 综述文献

Advance in association of osteoporosis and osteoarthritis LUN Xue-gang, TAN Zhi-long, BAI Ren-xiao The Institute of Orthopaedics of Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

ABSTRACT Both osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA) are common in clinic with a high morbidity. Osteoporosis is a systematic bone disease. Its characteristics include decrease in the bone mineral content, increase in bone fragility and increase in the risk of fracture resulting from damage on microstructure of bone. However, the feature of osteoarthritis is the change in the cartilage, resulting in a non-specific inflammation with sub chondral bone necrosis, cystic degeneration, increase in bone mineral density (BMD) and the osteophyte formation. The research on the role of the osteoporosis plays in the occurrence of osteoarthritis and whether it is one of the etiological factors of the osteoarthritis has been reported by a large amount of domestic and foreign articles. The viewpoints of those are not usually coincident, of which there are three main opinions: OA and OP are in positive correlation, and OP is one of the etiological factors of OA; OA and OP are in negative correlation, and OP is not the cause of OA; No correlation between OA and OP. The author believes there is little possibility that OP has no correlation with OA. The positive or negative relationship between the two is reviewed in this article, expecting to direct clinical treatment afterwards.

Key words Osteoporosis; Osteoarthritis; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2007, 20(12): 876-878 www. zggszz. com

骨质疏松症 (osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨组织微细结构破坏导致骨骼脆性和骨折危险性增加为特征的一种系统性全身性骨骼疾病。而骨性关节炎 (osteoarthritis, OA)是以软骨改变为主要特征,进而造成软骨下骨坏死,囊性变,骨密度 (bone mineral density, BMD)增加和伴发骨赘形成的一种非特异性炎症。对两者之间的关系目前存在 3种观点: OA与 OP正相关,OP是 OA的病因之一。OA与 OP负相关,OP不是 OA的病因。OA与 OP不相关。因为 OA与 OP是老年人肌肉骨骼系统的常见病,且常常相互伴发,所以两病不相关的可能性不是很大,但究竟是正相关还是负相关,很多临床和动物实验对此作了大量研究。本文就此作一综述,以期能对以后的临床工作有一定的指导作用。因为 BMD与骨微细结构是临床和实验研究中应用最多的评价骨质疏松的指标,

因此本文着重从这两方面讨论 OA与 OP之间的关系。同时也涉及了部分分子生物学领域的新进展。

1 骨密度和骨微结构与骨性关节炎的关系

1.1 骨密度与 OA BMD是最早也是最常用的诊断 OP的指标,OP患者 BMD降低。而 OA患者在 X线片上呈现密度增高影像,有的伴发骨赘。20世纪 70年代的很多研究都得出了 OA与 OP是一相反的病理过程,OA患者发生 OP的机会相对减少的结论,这也为随后近 20年的研究奠定了基调。后来的很多研究也都支持了这一观点,有研究发现^[1]全身基础 BMD高者膝关节 OA的发病率也高,而发生椎骨骨折的以后 OA发病率明显降低^[2],软骨下 BMD高的膝关节 OA患者其软骨的损害进程也加快。周乙雄等^[3]也发现中老年女性膝关节 OA患者腰椎的 BMD随 OA分级的增加而增高。另外,这种高密密度与 OA的一致性现象在骨代谢方面也有阐述,例如 EIM edany等^[4]在研究 OA患者骨矿代谢时发现椎

通讯作者:伦学刚 Tel: 022-2352659 E-mail: llxng@163. com

骨 OA 患者骨吸收增快的标志物如尿脱氧吡啶啉、骨特异性碱性磷酸酶等都比对照组要低,他们全身的 BMD 也都升高,同时他们认为 OA 患者 BMD 增高不是因为骨形成加快,而是由于骨吸收降低,骨丢失减少造成的。这些研究结果和结论都认为 OA 是与高 BMD 和高骨量联系在一起的,与 OP 是一相反的病理过程。但并不是所有的研究都支持这一结论,很多研究就得到了不同、甚至相反的结果。Bettica 等^[15]同样在研究重症膝关节 OA 患者骨吸收标志物——尿型胶原 C 末端和 N 末端时发现这些指标都显著增加,而且这种改变同 OP 患者的改变非常相似。黄火高等^[6]在用定量超声测量膝关节 OA 患者 BMD 时也发现,OA 患者的 BMD 不但与自身以前相比明显降低,与同人群相比也明显降低。OA 患者的这种 BMD 降低在做动物实验时也得出过相同的结论, Castaneda 等^[7]就曾在兔膝关节做过 OP + OA 模型,他们发现同单纯的 OA 模型相比,前一种模型的关节软骨损害更严重,因此他们认为 OP 可能是 OA 发病的一种危险因素。

1.2 骨微结构改变与 OA 骨微结构的研究起步较晚,它是伴随着骨形态计量学的发展及一些现代化的仪器设备的出现开始的,是评价骨转换和骨结构的有效手段。甚至有人认为结构变化引起的骨小梁强度下降比骨量减少引起的强度下降更易发生骨质疏松性骨折^[8]。骨微结构的研究主要集中在骨小梁数目 (Tb N)、厚度 (Tb Th)、分离度 (Tb Sp)、体积 (Tb V) 以及小梁骨面积/体积 (BV/TV) 等的改变上。OP 患者骨小梁体积、骨小梁厚度和骨小梁数目均下降,而骨小梁间距增加,骨小梁网状连续性中断。同 BMD 和 OA 的关系一样,很多关于 OA 患者骨微结构的观察得出的结论都不尽相同,其中有同 OP 患者骨微结构的改变相一致的地方,但也有很多发现与此截然相反。有研究发现^[9]OA 患者骨小梁的表面和形状与正常人不同,其 Tb N 增加,间距减小,而 Tb Th 无改变;而 Tb Th 增加, Tb Sp 减小,但 Tb N 却没有变化。这两种发现虽然略有差异,但与 OP 患者软骨下骨的改变是相反的。Chappard 等^[10]是最早用 SR micro-CT 测量 OA 患者软骨下骨微结构特征的,他们发现髌关节 OA 患者早期 Tb Th 增加,后期这一过程逐渐被 Tb N 的增加所代替,而且他们发现软骨下骨的改变是在软骨退化已十分严重时才发生的。因此认为软骨下骨的改变只会在 OA 晚期病情比较严重时才会发生,不可能是 OA 的发病病因。同样也有很多研究发现 OA 患者的软骨下骨微结构的改变与 OP 患者软骨下骨微结构的改变相似^[11],在对髌关节 OA 患者股骨头作分型分析时发现,在股骨头的主要承重部位,中等大小以下的垂直骨小梁数目明显减少,较大的垂直骨小梁数目也有所减少,虽然其厚度明显增加,但不足以弥补数目减少所形成的骨丢失。有人^[11-14]认为发生以上结果是由于在软骨下形成了一类似于“应力屏”样的硬化层,从而减少了关节面应力向软骨下骨的传导,应力的减少导致“应力屏”下中等大小以下的骨小梁的丢失,而较大的垂直骨小梁由于要承担更多的承重任务,因此厚度增加。虽然较大的骨小梁厚度增加,但由于总骨小梁是丢失的,因此软骨下骨处于一种 OP 状态。Boyd 等^[15]的研究结果显示虽然膝关节 OA 患者 Tb N 没有变化,但是他们却发现 Tb Th 减小而 Tb Sp 增加。组织形态学定位术观察离体股

骨头也得出过相同的结论^[13]。

关于 OA 与 OP 关系的研究得出不同的结果与很多因素有关,其中很重要的一个因素可能是所选的 OA 部位和 OP 测量的部位不同,例如椎骨 OA 患者 BMD 的增高不仅发生在病变部位,而且在远离病变部位 BMD 仍有增高^[4]。腕掌和掌指关节 OA 患者中四肢骨量明显比正常人高,而在膝关节 OA 和指间关节 OA 患者中却未发现此种关系^[16]。有些横向调查研究也发现 BMD 在髌、膝关节 OA 患者都增高,但是在检测手和全身关节 OA 患者的 BMD 时却得出了相反的结果^[17]。另外疾病观察的时机选择对研究结果的一致性也会有一定的影响, Hayami 等^[18]在用大鼠做的膝关节 OA 模型中就发现,虽然在疾病的后期软骨下骨形成增加,但是早期却发生了明显的软骨下骨的吸收和骨微细结构破坏,甚至发生于关节软骨改变以前。

2 分子生物学和遗传学领域的研究进展

随着现代医学在分子生物学领域发展的突飞猛进,对 OA 与 OP 关系的研究也开始涉及了分子水平,已发现很多细胞因子对 OA 和 OP 的发生有影响,例如: L-1、L-6、TNF-、IGF-1、TGF- 等,很多文献都对此作了报道,在此不再赘述,本文只介绍几种新发现的与 OA 和 OP 有关的细胞因子。

2.1 细胞间黏附因子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 与 OA 和 OP 的关系 研究发现^[19-20]在 OA 与 OP 患者的成骨细胞表面都表达 ICAM-1,而 ICAM-1 能介导 L-6、PGE3 等多种细胞因子的表达,而这些细胞因子都能促进破骨细胞分化成熟,加速骨吸收而导致 OP 的发生。有文献报道 ICAM-1 与 OA 的发病也有关, Lavigne 等^[21]就发现虽然大部分 OA 病程进展都比较缓慢,但有一种亚型进展却特别迅速,而且此种亚型成骨细胞能表达高水平的 ICAM-1。目前虽尚没有文献具体描述 ICAM-1 与 OA 和 OP 之间的关系,但是由于由其介导表达的多种细胞因子与 OA 和 OP 都有关^[20],因此是否可以设想 ICAM-1 能作为一种中介从而把 OA 与 OP 联系起来。

2.2 一氧化氮 (NO) 与 OA 和 OP 的关系 NO 作为一种新型介质,其在 OA 及骨发育过程中的作用也有大量的报道。NO 已经被证实能抑制聚集蛋白聚糖的合成,增加组织金属蛋白酶 (MMPs) 的活性。NO 可以诱导软骨细胞凋亡,使软骨组织修复能力下降,引起退变,诱发 OA 样病变。另外 NO 对骨吸收也具有双重调节作用,高浓度 NO 明显抑制破骨细胞的形成和骨吸收,而中等量的 NO 对骨吸收有显著的刺激作用,导致骨吸收增加。有人由此认为会不会随 OA 病程的进展,NO 浓度也在不断变化,使各种细胞因子表达也发生变化,导致 OA 与 OP 的关系随 OA 病程进展而发生变化^[22]。

2.3 遗传因素对 OA 和 OP 关系的影响 近年来,OA 与 OP 关系在遗传学领域的研究也有一定进展,很多文献都报道 OA 与 OP 的发病有一定的遗传性,父母患 OA 的子女骨峰量增高,再发病的危险性增加^[23]。人类基因组连锁分析也已确定了几个染色体基因位点和 BMD 有明确的或可能的连锁关系,这些候选基因包括:维生素 D 受体 (VDR) 基因、型胶原 1 基因、雌激素受体基因、胰岛素生长因子 1 基因和胰岛素生长因子 1 结合蛋白基因等。当前研究最多的是 VDR 基因,在

Hochberg等^[17]作的一项调查中发现患髌、膝关节 OA 的患者其椎骨 BMD也增高,并且他们认为这两者可能有共同的遗传因子——VDR 基因。另外 VDR 基因同 OP 的发病也有关^[23-25],特别是绝经后的女性,拥有不同 VDR 基因表型的其全身 BMD有很大的差异,BMD低者以后发生 OP的危险性也增加。这些发现说明 OA 与 OP很可能有共同的遗传基础。

3 小结

目前越来越多观点都倾向于认为 OP是 OA的病因之一,由于软骨下骨发生骨质疏松,关节面塌陷导致关节软骨受力不均,从而继发软骨损害和骨赘增生。因此,临床上大都主张伴发 OP的 OA 患者在治疗 OA 的时也应同时治疗 OP。

BMD和骨微结构测量是评价骨质疏松最常用的指标。我们注意到在采用 BMD作为评价指标时,大部分的研究是在 OP患者或 OP动物模型上观察其关节软骨的变化与 OA 患者关节软骨变化的异同。而在采用骨微结构测量作为评价指标时,很多研究却是在 OA 患者或 OA 动物模型上观察其软骨下骨的变化与 OP患者软骨下骨变化的异同。这两种方法各有其优缺点,很难说那种方法更好,但这两种过程近似于相反的方法同时应用,互相补充,却可以为研究 OA 与 OP之间的关系提供更为广阔的空间。

分子生物学和遗传学的发展为我们研究 OA 与 OP的关系提供了又一个方向,而且深入到基因领域或许能最终解决 OA 与 OP之间的关系问题。但是由于现今技术和设备的限制,这方面的研究还比较有限。

参考文献

- 1 Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, et al Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the rotterdam study. *Bone*, 2005, 37: 446-456.
- 2 Bruyere O, Dardenne C, Lejeune E, et al Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. *Bone*, 2003, 32: 541-545.
- 3 周乙雄,姚力,薛延,等.中老年女性骨关节炎患者骨密度的特点. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(3): 219-221.
- 4 ElMiedany YM, Mehanna AN, El Baddini MA. Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2000, 67: 521-527.
- 5 Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 3178-3184.
- 6 黄火高,郑毅,尹义存.骨性关节炎的定量超声骨密度研究. *天津医药*, 2004, 32(12): 737-739.
- 7 Castaneda S, Largo R, Calvo E, et al Bone mineral measurement of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skeletal Radiol*, 2006, 35(1): 34-41.
- 8 胡建华,黄公怡.骨性关节炎与骨质疏松症骨小梁特性及其评价方法研究进展. *中华骨科杂志*, 2001, 21: 184-186.
- 9 Bobinac D, Spanjol J, Zoricic S, et al Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. *Bone*, 2003, 32: 284-290.

- 10 Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, et al Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14: 215-223.
- 11 Papaducas CD, Ward RJ, Tonkin CJ, et al Cancellous bone changes in hip osteoarthritis: a short-term longitudinal study using fractal signature analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13: 998-1003.
- 12 Messent EA, Ward RJ, Tonkin CJ, et al Cancellous bone differences between knees with early, definite and advanced joint space loss: a comparative quantitative macroradiographic study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13: 39-47.
- 13 Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12 (Suppl A): 10-19.
- 14 Messent EA, Ward RJ, Tonkin CJ, et al Tibial cancellous bone changes in patients with knee osteoarthritis: A short-term longitudinal study using fractal signature analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13: 463-470.
- 15 Boyd SK, Muller R, Matyas JR, et al Early morphometric and anisotropic change in periarticular cancellous bone in a model of experimental knee osteoarthritis quantified using microcomputed tomography. *Clin Biomech*, 2000, 15: 624-631.
- 16 Yahata Y, Aoyagi K, Yoshida S, et al Appendicular bone mass and knee and hand osteoarthritis in Japanese women: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2002, 3: 24.
- 17 Hochberg MC, Leithbridge-Cejku M, Tobin JD, et al Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore longitudinal study of aging. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12: S45-S48.
- 18 Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, et al Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*, 2006, 38: 234-243.
- 19 Okada Y, Morimoto I, Ura K, et al Cell-to-cell adhesion via intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte function-associated antigen-1 pathway is involved in alpha₂₅(OH)₂D₃, PTH and L-1alpha-induced osteoclast differentiation and bone resorption. *Endocr J*, 2002, 49: 483-495.
- 20 Tanaka Y, Manuo A, Fujii K, et al Intercellular adhesion molecule 1 discriminates functionally different populations of human osteoblasts: characteristic involvement of cell cycle regulators. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1912-1923.
- 21 Laviqne P, Benderdour M, Lajeunesse D, et al Expression of ICAM-1 by osteoblasts in healthy individuals and in patients suffering from osteoarthritis and osteoporosis. *Bone*, 2004, 35: 463-470.
- 22 贾龙,付丽明,范锦勤.骨质疏松症与骨关节炎. *韶关学院学报(自然科学版)*, 2005, 26(3): 112-115.
- 23 Naganathan V, Zochling J, March L, et al Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis. *Bone*, 2002, 30(1): 287-292.
- 24 Naganathan V, Zochling J, March L. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women. *Mauritias*, 2006, 55(1): 27-35.
- 25 Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol*, 2000, 166: 235-245.

(收稿日期: 2007 - 03 - 23 本文编辑:王玉蔓)