

· 专家述评 ·

骨组织血流灌注障碍与骨质疏松的发生发展

邓廉夫

(上海市伤骨科研究所, 上海 200025)

摘 要 骨组织血供与骨质疏松发生发展的关系正日趋受到重视。近年来的研究发现,骨组织血流灌注障碍在原发性和继发性骨质疏松的发生发展中具有重要作用;刺激骨组织细胞表达和血管形成的相关调节因子,可改善骨血液循环微环境,有效防治骨质疏松。

关键词 骨质疏松 血流灌注 述评



邓廉夫,男,上海交通大学医学院骨科学专业教授、博士生导师、院长助理,上海市伤骨科研究所所长,中华医学会骨科学分会基础学组副组长,中国医药生物技术协会骨组织库分会常务委员,中国康复医学会修复重建外科专业委员会常务委员,中国中西医结合学会骨伤专业委员会常务委员,中国医师协会中西医结合医师分会骨伤科专家委员会常务委员,上海市中西医结合学会常务委员、骨伤科专业委员会主任委员。

在以往有关骨质疏松发病相关因素的研究中,骨质疏松症一直被认为是非血管源性疾病,而且骨血供改变与骨质疏松发生、发展间的关系也没有受到足够的重视。但近年来越来越多的研究表明,血管疾病与骨密度(bone mineral density, BMD)存在直接的关联性,这一发现可能会促进新的骨质疏松防治策略的提出^[1]。

1 骨血流灌注障碍与骨质疏松的发病

1.1 骨血流灌注障碍与原发骨质疏松 在原发性骨质疏松症患者中,以绝经后骨质疏松症患者最为常见。Griffith 等^[2]的研究表明,去势大鼠骨质疏松模型的股骨头或椎骨的骨量进行性丢失程度与血流灌注指数下降并行发生。通过双能 X 线、质子成像和动态增强 MRI 技术,对老年女性骨质疏松患者所进行的髌部检测发现,其股骨头、股骨颈、股骨干和髌臼部位的血液灌注指数,较之 BMD 正常妇女相同部位的血液灌注指数显著降低;而股骨上端骨骼肌的血流灌注

指数则不受 BMD 变化的影响^[3]。相似的现象也发生在腰椎^[4]。这些研究表明,骨质疏松性骨血流灌注量的降低,是由骨内局部血液循环障碍而非系统性血液循环障碍引起的。虽然导致骨质疏松性骨血流灌注量降低的原因尚不清楚,但这种骨内与骨外血流灌注的差异性变化,将有助于理解骨质疏松骨矿化过程的部分特征,如随年龄增长,骨吸收往往先发生在骨小梁和皮质内表面,而骨形成则优先发生于骨的外表面^[5]。

骨髓血管化程度低、毛细血管稀疏,是老年性骨质疏松的特征。伴随骨质疏松骨组织血流灌注量的下降,骨髓血流灌注量也同步下降,而与之相反的是骨髓脂肪组织则大量增加。骨质疏松患者骨髓脂肪组织增加不仅与同时发生的骨小梁数量降低呈正相关,而且伴发类似于“老年贫血性红骨髓减少”的现象。红骨髓的代谢活性是黄骨髓的 6 倍,是承担骨改建作用的功能细胞的主要来源。骨髓血管化程度及血流量降低,不仅影响红骨髓的代谢活性,使骨髓组织中成骨细胞前体细胞和破骨细胞前体细胞数量得不到有效补充,而且因血流量降低而改变的骨髓微环境,可刺激骨髓基质干细胞向成脂细胞方向分化和抑制其向成骨细胞方向分化,使脂肪组织体积逐渐增加,而这又会使骨髓血管化程度进一步下降。如此交互影响,从而导致骨质疏松进行性加重^[2]。

在 55 ~ 65 岁,女性的椎骨骨髓脂肪容积陡然升高,而男性则表现为逐渐升高。因此,虽然女性在 60 岁以前骨髓脂肪容积略低于男性,但 60 岁时则高出男性近 10%,并持续快速升高。由此导致的骨髓脂肪容积增加、血流量降低和红骨髓容积减少或许是老年女性更易于发生骨质疏松的又一原因^[6]。BMD 正

常的成年女性,其股骨头血流灌注指数约为股颈和股骨干的 1/3、髁臼的 1/5。这可能是股骨头比股颈更易于发生骨质疏松的原因^[7]。

1.2 骨血流灌注障碍与继发性骨质疏松 过量或长期使用糖皮质激素作为引起继发性骨质疏松最明确的原因之一,可引起骨组织转换率降低和骨髓血管减少^[8]。糖皮质激素的使用,一方面可诱导成骨细胞前体细胞、成骨细胞和骨细胞凋亡,导致骨形成功能下降及细胞产生的与血管形成相关的调节因子减少;另一方面,可刺激细胞表达血管抗糖肽凝血酶敏感蛋白-1,对抗血管形成^[9]。骨改建基础单位均与血管邻近,骨组织血管密度和血流灌注量降低,使经血液向骨改建基础单位递送成骨细胞前体细胞、破骨细胞前体细胞、骨组织矿化物质的途径遭到破坏,进一步加重骨改建过程的紊乱;骨组织血流量降低和血流速度减缓,还可造成骨细胞-骨陷窝-骨小管之间的液体循环速率减低,从而使骨组织的水合作用受到抑制。随着用药时间的延长,成骨细胞前体细胞凋亡、骨组织血管化下降、骨形成速率减低、骨水合作用障碍的现象会进行性加重,导致骨小梁结构破坏、骨量降低、骨脆性增加。在给 8 月龄小鼠喂服泼尼松龙 28 d 后(相当于人服药 3~4 年),小鼠椎骨、股骨的 BMD 下降 4.5%~6.6%,成骨细胞和骨细胞的凋亡率上升 160%~250%,椎骨的压缩强度和股骨的三点压应力降低 25%,这提示应用糖皮质激素后骨强度减低程度远远大于骨量降低程度,即长期或大量应用糖皮质激素后,即使 BMD 未显著降低,由其诱发的骨质疏松性骨折的危险性亦不可忽视^[10]。

2 骨组织新生血管与骨质疏松性骨折的愈合

与软骨内成骨的过程基本相似,骨损伤后的修复重建过程呈明显的连续性和以某种组织学优势表现为特征的相对阶段性,这样的特点尤以骨折愈合自然过程的表现最为显著。在骨折之初,骨折部位局部出血并迅速形成血肿,造成局部血流中断,使失血流灌注的血肿组织处于缺氧状态,刺激大量细胞因子释放与浓集,从而诱导和趋化残存于骨膜、骨髓以及周围邻近软组织的基质干细胞聚集于骨折部位。在血肿机化以及形成的肉芽组织被单核巨噬细胞逐步降解、清除的同时,基质干细胞在诱导因子的定向调控下增殖,并不断向成纤维细胞、前软骨细胞、骨系前体细胞等主要细胞群体分化。骨折断端被这些进行性增殖、

分化和成熟的细胞群体及细胞外基质所桥接。由于成纤维细胞增殖迅速,故而形成以成纤维细胞为特征的纤维骨痂。在纤维骨痂的外周,成骨细胞由骨折近端向远端以膜内化骨方式成骨,使骨折断端趋于稳定(形成硬骨痂);在桥接的中部区域,出现软骨细胞并增殖、发育,软骨基质沉积(形成软骨骨痂),随血管侵入,软骨内化骨开始启动。因此,参与骨重建反应的细胞要努力修复环境、恢复血供以保证骨形成与骨重建继续有序地进行直至完成,否则将导致膜内化骨、纤维性骨痂或软骨性骨痂形成、软骨性骨痂的骨替代、骨的改建与塑形等多个环节障碍,甚至发生骨折不愈合或延迟愈合^[11]。

骨质疏松性骨折愈合也要经历血肿期、纤维性骨痂或软骨性骨痂期、软骨性骨痂的骨替代期和骨性骨痂的改建与塑形期等组织学优势表现的级联反应阶段。但骨质疏松性骨折的愈合有其自身的病理特点,表现为软骨性骨痂的骨替代和板层骨形成迟缓、骨组织胶原排列紊乱、破骨细胞活跃、骨痂质量差、骨折愈合过程延迟等特征。这可能与体内调节因素,如雌激素水平对骨改建过程所发挥的直接调控作用有关^[12]。

3 骨组织细胞低氧诱导因子-1 α 通路与骨质疏松的治疗

低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是迄今发现的组织细胞在低氧状态下诱生的最直接或唯一的调控因子,包括 3 种亚型,即 HIF-1、HIF-2 及 HIF-3。现在的研究多集中于人和啮齿类动物多数组织细胞中都表达的 HIF-1 及其氧感应元件 HIF-1 α 。激活细胞 HIF 通路,可促进涉及细胞不同功能的、众多的 HIF 靶基因的转录,从而引起组织细胞包括血管新生与重塑、葡萄糖和能量代谢、红细胞生成、细胞增殖、凋亡等一系列的耐氧适应性分子反应^[13]。

有关 HIF 通路在骨发育、形成和重建过程中调节作用的研究资料表明,起源于间充质细胞的基质干细胞、软骨细胞和成骨细胞属氧感应细胞,在低氧或模拟低氧环境内可表达 HIF-1 α ,并进而调节其功能表型发生顺应性变化^[14]。通过条件性敲除小鼠成骨细胞中 HIF-1 α 基因的研究发现,激活 HIF-1 α 通路可使成骨细胞形成血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的量显著增加,成骨表型的表达水平上升,成骨性能提高;同时在 HIF-1 α 的刺激

下使骨新生血管增加,促进骨生成、提高骨量和骨体积^[15-16]。在进一步实验中,切除被条件性敲除 HIF-1 α 基因的小鼠的卵巢,研究结果显示:随着小鼠成骨细胞 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 VEGF 表达水平的增高,骨组织血管数量与体积显著升高,且不受雌激素缺乏的影响;骨微观结构参数和生物力学性质参数也未因雌激素水平的降低而改变,基本近似于作为对照的野生型小鼠。这些研究结果表明,激活 HIF- α 通路,可有效对抗因雌激素水平低下而引起的进行性骨丢失及其结构破坏^[17-18]。

围绕 HIF-1 α 通路的关键调节环节,筛选与发现可调节 HIF-1 α 形成水平及其稳定性的抑制剂或激活剂,探寻其药物治疗价值,是自 HIF 发现以来一直倍受关注的研究内容。目前已从天然小分子化合物及其衍生物中发现了一批以参与 HIF-1 α 代谢的缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶(proline hydroxylase, PHD)和缺氧诱导因子抑制因子(factor-inhibiting, FIH)天冬酰胺酰羟化酶为靶点的具有模拟低氧作用的 HIF-1 α 激活剂。近年来以骨再生和骨形成为侧重点,在考查了多种可通过抑制 PHD 或 FIH 活性进而调节细胞 HIF-1 α 形成并激活 HIF-1 α 通路的低氧模拟化合物的基础上发现,去铁胺(deferoxamine, DFO)、二甲基乙二酰基甘氨酸(dimethylolalylglycine, DMOG)及含羞草素在体外可明显促进骨髓基质干细胞表达 HIF-1 α 及其下游的 VEGF;在体内,将 DFO 或 DMOG 直接注射至实验性骨折模型局部,可显著提升骨痂组织内新生血管与新骨的形成量,加速骨痂组织的血管侵入与骨替代进程,其中以 DFO 的作用尤为明显^[19-20]。Zhang 等^[21]的研究发现,以煅烧成分颗粒骨负载 DFO,可明显加速临界性骨缺损的修复。

总之,骨血流灌注障碍与原发性和继发性骨质疏松的发生发展存在密切关系,具有激活骨组织细胞表达和血管形成相关调节因子的天然小分子化合物在防治骨质疏松方面具有广阔的应用前景。

4 参考文献

- [1] Dyke JP, Aaron RK. Noninvasive methods of measuring bone blood perfusion[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192: 95-102.
- [2] Griffith JF, Wang YX, Zhou H, et al. Reduced bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model[J]. Radiology, 2010, 254(3): 739-746.
- [3] Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy[J]. Radiology, 2005, 236(3): 945-951.
- [4] Seeman E. The periosteum—a surface for all seasons[J]. Osteoporos Int, 2007, 18(2): 123-128.
- [5] Griffith JF, Yeung DK, Tsang PH, et al. Compromised bone marrow perfusion in osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(7): 1068-1075.
- [6] Griffith JF, Yeung DK, Ma HT, et al. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(1): 225-230.
- [7] Wang YX, Griffi TJ, Kwok AW, et al. Differential decrease of blood perfusion among femoral head, femoral neck and femoral shaft in patients with osteopenia and osteoporosis[J]. Bone, 2009, 45: 711-715.
- [8] Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1671-1677.
- [9] Rae M, Mohamad A, Price D, et al. Cortisol inactivation by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 may enhance endometrial angiogenesis via reduced thrombospondin-1 in heavy menstruation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4): 1443-1450.
- [10] Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity[J]. Bone, 2010, 46(3): 564-570.
- [11] 肖德常, 杨庆铭, 邓廉夫. 骨折不连接过程中的血管生成[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(3): 251-253.
- [12] 赵建, 赵强, 张连方, 等. 卵巢切除小鼠骨折早期愈合延迟机制的初步探讨[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(7): 890-894.
- [13] Myllyharju J, Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles[J]. Biol Chem, 2013, 394(4): 435-448.
- [14] Rankin EB, Giaccia AJ, Schipani E. A central role for hypoxic signaling in cartilage, bone, and hematopoiesis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2011, 9(2): 46-52.
- [15] Wang Y, Wan C, Deng L, et al. The hypoxia-inducible factor α pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development[J]. J Clin Invest, 2007, 117(6): 1616-1626.
- [16] 刘晓东, 邓廉夫, 王君, 等. 低氧诱导因子-1 α 在骨形成

过程中对成骨细胞功能的调控[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(47): 3357-3361.

- [17] 刘晓东, 邓廉夫, 王君, 等. 低氧诱导因子-1 α 在绝经后骨质疏松中调控作用的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(18): 1274-1278.

- [18] Zhao Q, Shen X, Zhang W, et al. Mice with increased angiogenesis and osteogenesis due to conditional activation of HIF pathway in osteoblasts are protected from ovariectomy induced bone loss[J]. Bone, 2012, 50(3): 763-770.

- [19] Wan C, Gilbert SR, Wang Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1 α pathway accelerates bone regen-

eration[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(2): 686-691.

- [20] Shen X, Wan C, Ramaswamy G, et al. Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice[J]. J Orthop Res, 2009, 27(10): 1298-1305.

- [21] Zhang W, Li G, Deng R, et al. New bone formation in a true bone ceramic scaffold loaded with desferrioxamine in the treatment of segmental bone defect: a preliminary study[J]. J Orthop Sci, 2012, 17(3): 289-298.

(2013-08-07 收稿 2013-11-13 修回)

· 简 讯 ·

《中医正骨》2014 年征订启事

《中医正骨》杂志[CN 41-1162/R, ISSN 1001-6015]是由国家中医药管理局主管、河南省正骨研究院(原河南省洛阳正骨研究所)与中华中医药学会联合主办的中医骨伤科学学术性期刊,也是中国科技论文统计源期刊、全国中医药优秀期刊,由我国中医药界首位“白求恩奖章”获得者、首批国家级非物质文化遗产项目——中医正骨疗法的代表性传承人之一、洛阳平乐正骨第六代传人郭维淮主任医师担任主编,创刊于 1989 年。

《中医正骨》具有中医特色突出、临床实用性强、办刊定位准确、发行量大、图文并茂等特点,办刊宗旨是:突出中医骨伤特色,反映学术进展,交流新经验,报道新成果,传递新信息,为促进中医骨伤科现代化服务。

该刊为月刊,大 16 开本,80 页,国内外公开发行,每月 20 日出版,铜版纸彩色印刷,每期定价 RMB 8.00 元,全年定价 RMB 96.00 元。国内读者请继续到当地邮局订阅,邮发代号:36-129;国外读者请与中国国际图书贸易集团有限公司联系(邮政编码:100048,北京 399 信箱,国外代号:M 4182)。创刊 20 余年的《中医正骨》杂志将继续坚持办刊宗旨,为广大读者、作者提供更加充足、快捷的科技信息。

编辑部地址:河南省洛阳市启明南路 82 号(原 1 号) 邮政编码:471002 联系电话:0379-63551943 或 63546705
http://www.zygzgz.cn E-mail:zyzg1989@126.com

欢 迎 订 阅

欢 迎 投 稿

CHINA NEWS OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

中国中医药报

国家中医药管理局主管  中国中医药报社主办



转型时期, 中医药改革发展向何处去

为您指引趋势和方向

中医机构, 面对纷繁现象、困难挑战

为您提供思路和经验

学术临床, 如何突出特色、融合中西

为您提供最新动向

养生热了, 但往往众说纷纭莫衷一是

给您权威养生保健知识

欢迎
订阅

2014

中国中医药报 周一、三、四、五出版 请速到当地邮局订阅
邮发代号: 1-140 定价: 1.00元/份 半年: 97.5元 全年: 195元
地址: 北京市朝阳区甲4号 邮编: 100192 征订咨询热线: 010-64854538