

绝经后骨质疏松症的流行病学概况及发病机制研究进展

刘晨¹, 李兴勇², 姚兴璋³, 杨博文¹, 董世健¹, 刘学睿³

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省第三人民医院, 甘肃 兰州 730050;

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要 绝经后骨质疏松症临床较为常见, 发病机制复杂, 与绝经后体内雌激素水平急剧下降等因素有关。为了更好地防治绝经后骨质疏松症, 本文对其流行病学情况进行了概述, 并从肠道菌群失调、氧化应激及骨髓间充质干细胞异常分化 3 个方面对其发病机制的研究进展进行了综述。

关键词 骨质疏松; 绝经后; 流行病学研究; 肠道菌群失调; 氧化性应激; 骨髓; 间质干细胞; 综述

骨质疏松症临床较为常见, 可分为原发性与继发性 2 种类型, 绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松症中最常见的一种, 又称 I 型骨质疏松症。绝经后骨质疏松症是一种与年龄密切相关的疾病, 绝经后体内雌激素水平急剧下降, 打破成骨与破骨过程之间的动态平衡, 使骨吸收大于骨形成, 导致骨量减少、骨小梁变细及皮质骨变薄, 从而出现疼痛、身长缩短、驼背及骨折等临床表现。为了更好地防治绝经后骨质疏松症, 本文对其流行病学情况进行了概述, 并从肠道菌群失调、氧化应激及骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs) 异常分化 3 个方面对其发病机制的研究进展进行了综述。

1 绝经后骨质疏松症的流行病学概况

据 2008 年国际骨质疏松基金会统计, 全世界约有 2 亿骨质疏松症患者, 美国和欧洲绝经后女性约有 30% 罹患此病^[1]。女性骨质疏松症的发病率明显高于男性, 且女性发生骨质疏松性骨折的风险也高于男性; 绝经后骨质疏松症的患病率存在地域及年龄等差异, 女性 60~64 岁后骨质疏松症的发生率显著上升, 且多数容易并发脊柱及髋部骨折^[2-5]。

2 绝经后骨质疏松症的发病机制

绝经后骨质疏松症的发病机制较为复杂, 与绝经后体内雌激素水平下降等密切相关。近年来, 随着医学技术的发展, 对绝经后骨质疏松症的发病机制研究也有新的发现。

2.1 肠道菌群失调 肠道菌群是人体最大的微生态系统, 肠道内约有 10^{14} 个细菌, 它们相互依赖和制

约, 共同维持人体动态的生物平衡^[6-7]。研究表明, 肠道菌群在调节免疫、抑制肿瘤形成、促进成骨及抑制血清钙流失等方面具有重要作用^[8-9]。Lahti 等^[10]研究发现, 肠道菌群与人体之间存在互利共生的关系, 肠道为菌群提供营养物质, 而菌群则协助人体维持内环境的平衡, 若菌群失调, 则容易出现代谢性疾病。Ohlsson 等^[11-12]研究发现, 肠道菌群失调可使脾脏中 CD4 阳性 T 淋巴细胞数量上升, 尤其是其细胞亚群中的 Th17 细胞, 而 Th17 细胞可分泌促使破骨细胞形成的关键因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及核因子 kappa B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL), 从而加速骨吸收。Chung 等^[13]通过动物实验发现, 控制肠道菌群失调可以恢复成骨与破骨过程之间的动态平衡, 能够防止骨质疏松。Buchet 等^[14]通过大鼠 BMMSCs 体外培养实验发现, 无菌大鼠体内的破骨细胞数量较有菌大鼠体内的破骨细胞数量少, 且前者体内的破骨细胞前体细胞数量亦较少。Chen 等^[15-17]研究发现, 肠道菌群失调大鼠的骨密度低于正常大鼠; 可能由于肠道菌群失调后, 增强破骨细胞活性的物质增多, 加速骨量丢失, 引起骨密度下降。Kwan 等^[18]研究发现, 白细胞介素 (interleukin, IL) -1、IL-6、TNF- α 、RANKL 及骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 等容易受肠道菌群影响; 肠道菌群失调后, TNF- α 可促使单核破骨细胞转换为多核破骨细胞, 增加了绝经后女性患骨质疏松症的风险。

2.2 氧化应激 氧化应激指机体遭受有害刺激时, 体内超氧化物如活性氧和活性氮等在体内产生和清

除失衡,使超氧化物聚集,从而引起机体损伤。Kanis 等^[19-21]研究发现,雌激素可以维持骨形成大于骨吸收,这可能与具有抗氧化作用等有关。研究表明,雌激素水平下降,体内活性氧增加,可能是引起绝经后骨质疏松症的重要原因之一^[22-23]。活性氧是正常细胞代谢产生的副产物,如超氧阴离子自由基、羟基自由基及过氧化氢等。清除活性氧的酶类较多,主要包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶及过氧化氢酶。此外,叉头框蛋白 O (forkhead box protein O, FOXO) 转录因子及性激素均可抑制超氧化物聚集,减少氧化应激,维持成骨与破骨过程之间的动态平衡,防止骨量丢失。绝经后雌激素水平下降,超氧化物在体内大量聚集,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性增加,抑制了超氧化物歧化酶等的活性,使其不能及时清除活性氧,从而引起氧化应激。氧化应激可加速成骨细胞凋亡,导致骨重建失衡,使骨量丢失增多、骨密度下降、骨皮质变薄,从而增加了骨折的风险^[24-26]。Pansini 等^[27]研究发现,绝经后雌激素水平下降主要是 17 β -雌二醇 (17 β -estradiol, E2) 含量减少。Lean 等^[28]研究发现, E2 具有清除超氧化物的作用,认为绝经前雌激素主要通过抑制超氧化物聚集发挥促进骨重建的作用。Medema 等^[29-33]研究发现, FOXO 转录因子具有抗氧化应激的作用,能够参与清除超氧化物的过程。Polvani 等^[34-36]研究发现, β -连环蛋白 (β -catenin) 是激活 FOXO 转录因子清除超氧化物的重要因子; FOXO 转录因子与 Wnt- β -catenin 信号通路之间存在信号交叉转导, FOXO 转录因子可通过 Wnt 信号通路表达,清除超氧化物,维持正常的骨重建通路。Essers 等^[37-39]研究发现,氧化应激随女性年龄的增长而增加, FOXO 转录因子可通过更多的 β -catenin 来影响 Wnt- β -catenin 信号通路的活性,从而促进骨形成,减少骨量丢失。Almeida 等^[40-41]研究发现,衰老等因素可使线粒体内氧自由基生成增多,引起氧化应激,影响成骨细胞的形成、增殖及分化,致使骨吸收大于骨形成,从而引起骨质疏松症。

2.3 BMMSCs 异常分化 Kuang 等^[42-43]认为, BMMSCs 异常分化是绝经后骨质疏松症发病的重要因素之一。BMMSCs 主要存在于骨髓中,是一种来源于中胚层的具有自我更新及多向分化能力的干细胞,可以向成骨细胞或脂肪细胞分化,与骨重建关系密切。BMMSCs 向脂肪细胞过度分化,可导致成骨细胞

数量减少、破骨细胞数量相对增多,引起骨重建失衡。Balani 等^[44-45]研究发现,干扰素调节因子 2 和部分早期应答转录因子可抑制 BMMSCs 向成骨细胞或脂肪细胞分化,骨形态发生蛋白-7 可促进 BMMSCs 向成骨细胞分化。Zhou 等^[46]研究发现,骨髓中的脂肪细胞不仅在造血调控中发挥着重要作用,还可以释放出一些重要的内分泌因子,促使 BMMSCs 向脂肪细胞分化而不向成骨细胞分化。Wu 等^[47]研究发现,在 BMMSCs 增殖和分化过程中,成骨细胞和脂肪细胞之间存在此消彼长的关系;认为绝经后骨质疏松症的发生与脂肪细胞的增多存在一定的联系。BMMSCs 的成骨分化过程受多种因素影响,有多个信号通路共同参与调节。DeBruine 等^[48-49]研究发现,当细胞外因子 Wnt 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 或跨膜受体 Frizzled 胞外 N-末端富含半胱氨酸的结构域结合后,细胞质内的散乱 (dishevelled, Dsh) 蛋白高度磷酸化,活化后的 Dsh 蛋白可阻断 β -catenin 的信号途径,使其在细胞内聚集,并进入核内与核内转录因子相互作用,启动下游靶基因的转录和表达,从而调节成骨细胞的增殖和分化。Yang 等^[50]认为, microRNA (miRNA) 对 BMMSCs 的成骨分化过程有一定的影响, miR-21 的靶基因 Spry 1 可负向调控 BMMSCs 的成骨分化。Zhang 等^[51]研究发现, miRNA 与 Wnt 信号通路在骨骼的生长发育过程中发挥着重要作用;在小鼠胚胎细胞和肥大软骨细胞中, mir-335-5p 可通过下调 Wnt 通路拮抗剂的表达促使成骨细胞分化。Anastasilakis 等^[52-53]研究发现,脑信号蛋白 4D (sema- phorin 4D, Sema4D) 是参与骨代谢的重要蛋白之一,主要表达于与机体防御功能相关的细胞上,如 T 细胞、粒细胞、单核巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞及树突状细胞等。张韬等^[54]研究发现, Sema4D 基因沉默后,绝经后骨质疏松症患者 BMMSCs 中血清碱性磷酸酶、血清钙骨素及 I 型胶原蛋白的表达水平明显升高, OPG 的表达水平也明显升高,而核因子 kappa B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK) 及 RANKL 的表达水平明显下降;由此认为, Sema4D 基因沉默能够上调 BMMSCs 成骨分化及成脂肪分化相关基因的表达,可能是通过下调 OPG/RANKL/RANK 系统相关基因的表达来实现的。

3 小 结

传统观点认为,绝经后骨质疏松症是由于体内雌

激素水平下降,继发甲状旁腺功能亢进,降钙素分泌不足,从而导致骨吸收大于骨形成的代谢性疾病^[55]。近年来,关于绝经后骨质疏松症发病机制的研究又有新的进展,如肠道菌群失调、氧化应激及 BMMSCs 异常分化等。肠道菌群失调可产生大量炎症因子,诱导单核细胞分化为具有骨吸收作用的破骨细胞,加速骨量丢失;氧化应激可使体内超氧化物过多堆积,激活破骨细胞的活性,导致骨吸收大于骨形成;BMMSCs 异常分化可使骨髓脂肪细胞的数量增多、成骨细胞的数量减少,导致成骨作用减弱。笔者认为,绝经后骨质疏松症的发生是多因素共同参与的复杂病理过程,基因层面的研究可能是未来的研究方向。

4 参考文献

- [1] COLE ZA, DENNISON EM, COOPER C. Osteoporosis epidemiology update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2008, 10(2): 92-96.
- [2] 陈林,程军,李波,等. 渝东北地区老年人骨质疏松流行病学调查[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 1050-1052.
- [3] 刘峰. 骨质疏松流行病学及防治研究进展[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(22): 3321-3322.
- [4] 韩亚军,帖小佳,伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松症患病率的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7): 1129-1134.
- [5] 乔芳,常静. 骨质疏松流行病学调查分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(30): 271-272.
- [6] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [7] VITAL M, HOWE AC, TIEDJE JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data[J]. MBio, 2014, 5(2): 889.
- [8] FRANSEN F, VAN BEEK AA, BORGHUIS T, et al. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemic Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1385.
- [9] LERNER A, NEIDHÖFER S, MATTHIAS T. The Gut Microbiome Feels of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists[J]. Microorganisms, 2017, 5(4): 66.
- [10] LAHTI L, SALOJÄRVI J, SALONEN A, et al. Tipping elements in the human intestinal ecosystem[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4344.
- [11] OHLSSON C, ENGBAHL C, FÄK F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss[J]. PLoS One, 2014, 9(3): 92368.
- [12] NOVINE CM, WHITTOW CR, AARTUN JD, et al. Commensal Gut Microbiota Immunomodulatory Actions in Bone Marrow and Liver have Catabolic Effects on Skeletal Homeostasis in Health[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5747.
- [13] CHUNG HJ, KYUNG KIM W, JOO PARK H, et al. Anti-osteoporotic activity of harpagide by regulation of bone formation in osteoblast cell culture and ovariectomy-induced bone loss mouse models[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179: 66-75.
- [14] BUCHET R, MILLÁN JL, MAGNE D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases[J]. Methods Mol Biol, 2013, 1053: 27-51.
- [15] CHEN YC, GREENBAUM J, SHEN H, et al. Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(10): 3635-3646.
- [16] EJTAHED HS, SOROUSH AR, ANGOORANI P, et al. Gut Microbiota as a Target in the Pathogenesis of Metabolic Disorders: A New Approach to Novel Therapeutic Agents[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(6): 349-358.
- [17] MCCABE L, BRITTON RA, PARAMESWARAN N. Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome[J]. Curr Osteoporos Rep, 2015, 13(6): 363-371.
- [18] KWAN TAT S, PADRINES M, THÉOLEYRE S, et al. IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(1): 49-60.
- [19] KANIS JA, MCCLOSKEY EV, JOHANSSON H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(1): 23-57.
- [20] GÓMEZ NAVARRO R. Use of the FRAX algorithm to calculate the fracture risk in women of a rural area[J]. Rev Esp Salud Publica, 2010, 84(3): 321-330.
- [21] LEKAMWASAM S, ADACHI JD, AGNUSDEI D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(9): 2257-2276.
- [22] 周年,刘波,徐彭. 氧化应激与骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1485-1489.
- [23] 张鲲,陈晓亮. 氧化应激与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(5): 535-537.
- [24] CHAPPLE SJ, PUSZYK WM, MANN GE. Keap1-Nrf2 regu-

- lated redox signaling in utero; Priming of disease susceptibility in offspring[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 212 – 220.
- [25] AGARWAL A, APONTE – MELLADO A, PREMKUMAR BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction; a review[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10: 49.
- [26] MANOLAGAS SC. From estrogen – centric to aging and oxidative stress; a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(3): 266 – 300.
- [27] PANSINI F, MOLLICA G, BERGAMINI CM. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(16): 2063 – 2073.
- [28] LEAN JM, DAVIES JT, FULLER K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen – deficiency bone loss[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 915 – 923.
- [29] MEDEMA RH, KOPS GJ, BOS JL, et al. AFX – like Forkhead transcription factors mediate cell – cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1 [J]. *Nature*, 2000, 404(6779): 782 – 787.
- [30] TRAN H, BRUNET A, GRENIER JM, et al. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein[J]. *Science*, 2002, 296(5567): 530 – 534.
- [31] KOPS GJ, DANSEN TB, POLDERMAN PE, et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress[J]. *Nature*, 2002, 419(6904): 316 – 321.
- [32] VILLATE O, TURATSINZE JV, MASCALI LG, et al. Noval is a master regulator of alternative splicing in pancreatic beta cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(18): 11818 – 11830.
- [33] BRUNET A, BONNI A, ZIGMOND MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor[J]. *Cell*, 1999, 96(6): 857 – 868.
- [34] POLVANI S, TAROCCHI M, GALLI A. PPAR γ and Oxidative Stress; Con(β) Catenating NRF2 and FOXO[J]. *PPAR Res*, 2012, 2012: 641087.
- [35] HOOGEBOOM D, ESSERS MA, POLDERMAN PE, et al. Interaction of FOXO with beta – catenin inhibits beta – catenin/T cell factor activity [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(14): 9224 – 9230.
- [36] POUYET L, CARRIER A. Mutant mouse models of oxidative stress[J]. *Transgenic Res*, 2010, 19(2): 155 – 164.
- [37] ESSERS MA, DE VRIES – SMITS LM, BARKER N, et al. Functional interaction between beta – catenin and FOXO in oxidative stress signaling[J]. *Science*, 2005, 308(5725): 1181 – 1184.
- [38] HOOGEBOOM D, BURGERING BM. Should I stay or should I go; beta – catenin decides under stress[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2): 63 – 74.
- [39] ALMEIDA M. Unraveling the role of FoxOs in bone—insights from mouse models[J]. *Bone*, 2011, 49(3): 319 – 327.
- [40] ALMEIDA M, HAN L, AMBROGINI E, et al. Glucocorticoids and tumor necrosis factor α increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(52): 44326 – 44335.
- [41] OH J, HUR MW, LEE CE. SOCS1 protects protein tyrosine phosphatases by thioredoxin upregulation and attenuates Jaks to suppress ROS – mediated apoptosis[J]. *Oncogene*, 2009, 28(35): 3145 – 3156.
- [42] KUANG W, ZHENG L, XU X, et al. Dysregulation of the miR – 146a – Smad4 axis impairs osteogenesis of bone mesenchymal stem cells under inflammation [J]. *Bone Res*, 2017, 5: 17037.
- [43] KIM HK, LEE JS, KIM JH, et al. Bone – forming peptide – 2 derived from BMP – 7 enhances osteoblast differentiation from multipotent bone marrow stromal cells and bone formation[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): 328.
- [44] BALANI DH, ONO N, KRONENBERG HM. Parathyroid hormone regulates fates of murine osteoblast precursors in vivo [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3327 – 3338.
- [45] VAN DE PEPPEL J, STRINI T, TILBURG J, et al. Identification of Three Early Phases of Cell – Fate Determination during Osteogenic and Adipogenic Differentiation by Transcription Factor Dynamics [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(4): 947 – 960.
- [46] ZHOU BO, YU H, YUE R, et al. Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(8): 891 – 903.
- [47] WU M, WANG Y, SHAO JZ, et al. Cbfb governs osteoblast-adipocyte lineage commitment through enhancing β – catenin signaling and suppressing adipogenesis gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(38): 10119 – 10124.
- [48] DEBRUINE ZJ, XU HE, MELCHER K. Assembly and architecture of the Wnt/ β – catenin signalosome at the membrane[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(24): 4564 – 4574.
- [49] DEBRUINE ZJ, KE J, HARIKUMAR KG, et al. Wnt5a promotes Frizzled – 4 signalosome assembly by stabilizing cysteine – rich domain dimerization [J]. *Genes Dev*, 2017, 31(9): 916 – 926.

(上接第 55 页)

- [50] YANG N, LI Y, WANG G, et al. Tumor necrosis factor - α suppresses adipogenic and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cell by inhibiting miR - 21/Spry1 functional axis[J]. Differentiation, 2017, 97: 33 - 43.
- [51] ZHANG L, TANG Y, ZHU X, et al. Overexpression of MiR - 335 - 5p Promotes Bone Formation and Regeneration in Mice[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(12): 2466 - 2475.
- [52] ANASTASILAKIS AD, POLYZOS SA, MAKRAS P, et al. Circulating semaphorin - 4D and plexin - B1 levels in postmenopausal women with low bone mass: the 3 - month effect of zoledronic acid, denosumab or teriparatide treatment[J].

Expert Opin Ther Targets, 2015, 19(3): 299 - 306.

- [53] ZHANG Y, FENG E, XU Y, et al. Serum Sema4D levels are associated with lumbar spine bone mineral density and bone turnover markers in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16352 - 16357.
- [54] 张韬, 陈冬冬, 翁艳, 等. Sema4D 基因沉默对骨髓间充质干细胞成骨及成脂肪分化相关基因表达的影响[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2017, 56(2): 173 - 177.
- [55] 李冠彗, 李灿东, 李西海, 等. 雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收 - 骨形成耦联失衡的机制[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 36 - 40.

(收稿日期: 2017-12-26 本文编辑: 郭毅曼)