

·综述·

骨质疏松性骨折的危险因素及预测

叶超群¹ 陈佑学¹ 纪树荣^{2,3}

骨折是骨质疏松的直接后果之一,资料显示,全球每年有一百万名新发骨质疏松性髋关节骨折患者,且发病率呈逐年上升趋势,预计到2050年,将提高到每年450万名^[1]。因此,对骨质疏松性骨折危险因素的正确评估,并及时采取相应的干预措施,在骨质疏松性骨折的防治中具有重要意义。多项大型研究表明:骨的质量、代谢及结构等骨内因素在骨质疏松的发生中起重要作用;跌倒、年龄、低创伤性骨折史等骨外因素在骨质疏松性骨折的发生中占同等地位,本文对此进行综述,为正确预测骨质疏松性骨折的发生及预防提供依据。

1 骨密度

骨密度(bone mass density, BMD)被誉为预测骨质疏松性骨折的“金指标”。WHO骨质疏松的诊断正是以BMD低于同性别成人组峰值2SD为标准;低于同性别成人组2.5SD、2.8SD以下可分别作为女性、男性的髋关节骨折阈值。研究发现^[2]: BMD每下降1SD,骨质疏松性骨折的风险增加1.5—3倍。虽然男性髋部骨折有较女性高的绝对BMD,但两性在相同的绝对BMD时有相似的骨折风险^[3]。瑞典的一项研究表明^[4]: 早先的骨折史结合前臂BMD是新发骨折的预报子;但是,脊椎BMD测定的敏感性是末梢部位的2倍;尤其在评价脊柱骨折时,其本身的骨量丢失最重要。股骨近端BMD变化不仅可准确反映髋关节骨量,而且可预测其他部位的骨折,尤其对于60岁以上者,可较脊椎BMD更好地预测脊椎骨折,因而,股骨近端BMD测定在临床上用途最广泛。

BMD与其他因素,如跌倒、骨代谢、髋关节结构等因素结合,可进一步提高对骨质疏松性骨折预测的准确性。一项为期8年的对9500名非西班牙裔的绝经后妇女髋关节骨折的纵向研究显示^[5]: 将影响跌倒的骨外因素与BMD结合起来可使BMD最高的1000名妇女髋关节骨折风险从0.11%上升到0.99%,使BMD最低的1000名妇女骨折风险从0.26%增加到2.73%。

2 骨转换指标

骨转换反应骨代谢状况。在骨质疏松的发生、治疗中,骨转换生化指标先于BMD改变。对512名绝经后妇女2.7年的追踪观察发现: 血中骨源碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)和尿I型胶原羧基末端螺旋域(urinary C-telopeptide fragment of type I collagen, cTx)升高的女性发生骨质疏松性骨折的风险明显大于低水平者,与BMD独立预测骨质疏松性骨折的研究结果相似^[6]。一项为期5年的对绝经后妇女的前瞻性研究显示: 脱氧吡啶啉(D-Pyr)、尿I型胶原氨基末端螺旋域(urinary N-telopeptide fragment of type I collagen, uNTX)、尿和血cTx的预测骨质疏松性骨折相对风险(RR)及95%可信区间(CI)分别为: 1.8(1.0—3.4)、1.7(0.9—3.2)、2.3(1.3—4.1)、2.1(1.2—3.8), BALP最高四分位

点预测骨折风险的RR和95%CI为2.4(1.3—4.2),校正BMD后,骨生化指标依然是独立预测骨折风险的因素,RR达3.0—3.3^[7]。另一长期研究则显示: 尿PyD可预测十年以上的骨折^[8]。但是,也有研究显示: 在骨量减少持续十年以上的妇女,早先骨折史是未来发生骨折的强力预报子(风险比HR: 2.7, $P < 0.002$),当结合血BALP时,未提高对骨折的风险预测性(HR: 2.7, $P < 0.002$),且血 β CTx降低预测性(HR: 1.8, $P = 0.03$)^[9];另一由5212名妇女(≥ 75 岁)组成的研究则显示: 尽管血 β CTx显著地预测髋关节骨折,但不独立于髋关节BMD或体重^[10]。

虽然骨转换指标用来预测未治疗的骨质疏松患者发生骨折的风险有争议,但却能较好地评价抗骨吸收治疗效果、预测其骨折风险降低。一项对非脊柱骨折的研究显示: 当骨吸收指标降低10%时,骨折发生率降低6%;骨形成指标降低10%时,骨折发生率降低了13%^[11]。在一对利塞磷酸盐治疗脊椎和髋关节骨折的研究中,尿NTx(uNTx)的早期(3—6月)降低使3年中脊柱骨折风险降低33%,BMD解释了26%的降低,髋BMD和uNTx/Cr解释了脊椎骨折危险降低的50%^[12]。

3 骨结构

在骨质疏松的发生、发展过程中,骨量的变化逐步过渡到骨结构的变化。近年来,骨结构在评价、预测骨质疏松性骨折中的作用备受关注。研究显示: 股骨近端的几何形状与髋关节骨折有密切联系,虽然女性髋部骨折有相似的股骨颈外膜下内径/皮质骨厚度(buckling index)阈值,但女性的股骨颈直径较大、皮质骨薄,区域模数(section modulus)增高,男性的股骨颈宽度小,区域模数降低;造成这些差异的原因可能主要与性激素有关^[13]。研究发现: 颈角每增加1SD,女性髋关节骨折风险增加3.48倍;股骨颈轴长使髋关节骨折风险增加,在老年白人妇女,校正身高和体重后的髋关节轴的长度(hip axis length, HAL)大于12cm者发生髋关节骨折的危险性较HAL平均值为10.5cm者高80%^[14]。“高级髋关节分析”软件包的问世,使人们可以更方便、精确地测量股骨颈上端的BMD和有意义部位的几何形状,以及连续自动地测量双侧髋关节,应用该软件包的研究也显示: HAL每增加1cm(10%),发生髋关节骨折的危险性增加50%—80%,HAL可以在不依赖于BMD的情况下对2年以内的髋关节骨折风险作出预测。但是,HAL对骨质疏松性骨折的远期预测能力还不太确定^[15]。

在第25届美国骨矿研究学会(ASBMR)年会上,有关影像技术的发展不仅可提供患者的股骨几何参数(包括股骨颈

1 首都体育学院保健康复教研室, 100089

2 中国康复研究中心

3 通讯作者: 纪树荣(中国康复研究中心康复部, 100077)

作者简介: 叶超群, 女, 副教授, 硕士生导师, 博士后

收稿日期: 2006-05-23

最狭窄处的区域模数, 反应其抗弯曲力量 Z), 而且还可提供骨组织化学成分的信息, 从而提高对骨折风险的预测的研究报道激动人心, 但同时有学者提出, 因股骨、椎体形态的不规则、以及由此造成的不同部位骨质分布的不均匀等因素, 使体内精确的测量受到挑战, 甚至有学者评价 ASBMR 上提出的诸多研究中几何参数和结构特征的真实性的研究显示: 髌的几何参数可预测髌关节骨折的发生, 但相对于 BMD, 并无优势^[16]; 在校正 BMD 后, 髌的几何参数并不预测髌关节骨折的发生^[17]; 髌关节参数在 BMD 大于 -2.5SD 的女性的骨折预报中有一定意义^[18]; 骨折率与股骨颈局部 BMD 相关性最好, 加上几何参数可提高对骨折风险的预测^[19]。

4 年龄

年龄主要通过 BMD 影响骨折发生的风险。从婴幼儿到青少年时期, 人的骨量处在增长期, 30—40 岁时, 骨量达峰值, 从 40—50 岁开始, 骨量随年龄增加而降低, 因此, 在骨量峰值过后, 骨折发生率随年龄增长。在亚洲人口, 50 岁时, 很少有脊柱和髌关节骨折发生, 在 80 岁时, 妇女髌关节骨折的危险性达 1%。在骨量降低者, 年龄每上升 1SD, 骨折的发生率增加 2 倍。

5 骨折史

既往非创伤性骨折史是独立于 BMD 的骨折风险预报因子。椎体骨折史可使其他椎体和髌关节骨折的风险增加, 在绝经后女性, 椎体骨折后其他椎体在一年内骨折的可能性为 20%^[20-21], 其再发脊柱骨折和髌部骨折的风险分别增加 5 倍和 3 倍; 对于无脊椎骨折史的妇女, 其他类型的骨折也使脊椎骨折和髌关节骨折的风险增加 1 倍。存在前臂远端骨折史者, 46% 女性和 30% 男性将在未来 7 年内发生骨折, 其骨折风险在未来 10 年和 20 年分别达 55% 和 80%^[22]。

家族史在预测骨折危险性中也有意义。研究显示: 无论性别如何, 家族史(母亲髌关节骨折史、家族骨质疏松史、父亲或母亲髌关节皮质骨薄或髌部 BMD 低) 都是骨折的高危因素; 有髌关节骨折史的母亲和/或父母, 其女儿患髌关节骨折的风险提高 2 倍, 患其他类型的骨折风险也增加^[23]。

6 跌倒

90% 以上的非脊柱骨椎发生在跌倒。欧洲一项大型多中心前瞻性研究表明: 跌倒的危险因素和个人或父母骨折史是骨折的强力预报因子^[24]。跌倒的发生率随年龄增长而增加, 且有性别差异, 此差异可部分解释男女性骨折发生率的差异; 跌倒和前臂骨折仅在中年女性中占有一定比例, 在 80 岁后, 则在两性中比例显著增加, 这有助于两性髌关节骨折发生率的指数倍提高。引起跌倒最常见的危险因素为: 肌肉无力、跌倒历史、步态异常及平衡能力下降、视觉受损、关节炎、日常生活能力受损、抑郁、认知障碍、用药过多及高龄(大于 80 岁)等。对 174 名髌关节骨折的女性和 174 名同年龄妇女的对照研究显示^[25]: 跌倒的危险因素与骨折发生率的关系为: 下肢功能障碍 OR (odds rate): 1.7, 95%CI: 1.9—2.8, 视觉损害 OR: 5.1, CI: 1.9—13.9, 早先脑卒中 OR: 2.0, CI: 1.0—4.0, 帕金

森氏病 OR: 9.4, CI: 1.2—76.1。

并非所有的跌倒都会发生骨折, 跌倒时的状态及 BMD 决定骨折的发生率。有研究发现, 转身时跌倒与髌关节骨折发生率密切相关 (OR: 7.9, CI: 1.4—43.0), 侧向跌倒、移动能力受损、低 BMD 与髌关节骨折发生率的关系分别为: OR: 3.9, CI: 1.3—11.0; OR: 6.4, CI: 1.9—21.0; OR: 1.8, CI: 1.03—3.0。

7 体重/体重指数

低体重和低体重指数 (body mass index, BMI) 是脊椎和髌关节骨折的危险因素, 在预测骨质疏松性骨折风险中, 其排位仅次于年龄。相关研究显示: 体重处于最低四分位数的女性, 髌关节骨折发生率是体重处于其他三个四分位的女性的 2 倍。

体重影响 BMD 和骨转换。已经证实(包括 QCT、超声、DEXA 等检查): BMD 与体重成正相关; 对 1044 名年龄在 75 岁的女性的研究显示: 最能决定 BMD 的因素是从 50—75 岁间获得的体重^[26]。体重丢失 6—8 个月可导致 Dpy 和羟脯氨酸排泄增高 50%; 在绝经后女性, BMI 和/或脂肪量与血抗酒石酸碱性磷酸酶呈负相关。体重影响 BMD 和骨转换的机制除与力学载荷改变有关外, 主要与瘦素 (leptin) 有关。

8 饮食

饮食中 Ca²⁺ 和 VitD 是决定骨峰值的重要因素。对儿童、成人的相关调查均发现: 喝牛奶者 BMD 高; 牛奶的摄入对腰椎、股骨近端骨峰值有明显影响, 每天饮用牛奶者较不喝或偶尔喝者骨峰值高 6.6%。相反, 对 100 名希腊健康男性 (19—22 岁) 的观察发现^[27]: 桡骨 BMC、BMD 在 Ca²⁺ 摄入每天低于 400mg 和不活动超过一个月者很低; 亚洲的骨质疏松研究则发现, 饮食 Ca²⁺ 每天摄入少于 480mg 时, 女性髌关节骨折相对危险度 RR 为 2.0, 95%CI 为 1.5—2.8, 男性为 RR: 1.5, 95%CI: 1.0—2.2。一项瑞典的研究显示: 尽管在获得骨峰值十年后, 绝经前女性髌 BMD 下降, 但其 Z 值升高, 其原因与早先的 Ca²⁺ 补充有关^[28]。

对瑞典的大规模调查发现: 49—69 岁女性前臂 BMD 具有季节性变化, 且其高骨折发生率和骨折的季节性变化均发生在北纬地区, 推测这些现象可能与维生素 D 有关。血 25-(OH)D 被认为是评价体内 VitD 状况最简便的指标, 与饮食 VitD 摄入呈正相关, 与腰椎和股骨近端的 BMD 均具有相关性。美国第三次国家卫生和营养调查的横向调查资料表明, VitD 水平降低引起步行速度降低、坐到站的时间延长, 当 VitD 水平从 22.5nmol/L 提高到 94nmol/L 时, 这些功能得到最大提高^[29]。基于人口的骨质疏松危险性评估研究 (1044 例, 女性, 75 岁) 显示: VitD 水平与跌倒相关步态变量、Romberg 评分、自我报告活动水平相关, VitD 缺乏女性在随访的一年后跌倒风险提高 (OR, 2.09 [1.03, 4.25]), VitD 缺乏是髌部骨折的预报子 (OR, 4.10 [1.35, 12.46]), 但当把步态或平衡变量考虑到模型内时, VitD 水平不是跌倒或骨折的显著预报子^[30], 说明 VitD 水平主要通过步态或平衡影响跌倒风险。

VitA 也与可能骨质疏松性骨折有关, 美国第一次国家健康和营养调查的一项 22 年的追踪资料显示: 血 VitA 水平与

髌部骨折的风险可能是双向性的,髌部骨折在高血 VitA 和低血 VitA 时均发生,从血 VitA 最低到最高五分位数,其 RR 分别为:3.8 (1.4,10.6),2.8 (1.0,8.1),1.0;0.7 (0.3,2.8),3.3 (1.2,9.5)^[31]。BMD 与 VitA 摄入的研究结果也不一致,对 5995 名男性的研究显示髌部 BMD 与 VitA 的摄入 (10597±8567 IU/d)成正相关^[32],而在 100 名绝经后女性中,VitA 摄入(平均摄入 10034±4352 IU/d)则显著地与股骨近端、前臂远端及机体总的 BMD 降低相关^[33]。因此,有学者认为,VitA 是否作为骨质疏松性骨折的危险因素还不能确定。

研究显示:髌部骨折风险与血半胱氨酸水平升高有关,其与血半胱氨酸水平在高四分位数个体的关系为:男性 RR,3.3(1.1,1.9),女性 RR,1.8(1.2,4.1)。饮食中叶酸缺乏、滥用酒精或营养不良可导致血半胱氨酸水平升高^[34-35]。

另外,饮食中蛋白质、锌、磷均与骨质疏松性骨折发生有关,其中,低蛋白质和低 Ca²⁺摄入常协同作用,在社会地位、经济状况差者骨质疏松的发生中占重要地位。

9 内分泌

雌激素缺乏不仅是女性,而且是男性骨质疏松的危险因素。流行病学上骨丢失的最主要原因是雌激素缺乏。对绝经后女性的调查发现:骨质疏松女性较对照组对雌激素缺乏更敏感^[36]。一项为期 4 年的前瞻性研究发现:男性的骨量丢失与雌激素水平降低有关^[37];还有研究显示:雷洛昔芬可降低血雌激素低于 100pg/ml 男性的骨重塑标志,但对高于此水平的男性无作用^[38]。除雌激素外,糖皮质激素和继发性甲状腺功能亢进被进一步确定为骨质疏松性骨折的危险因素;糖皮质激素治疗为骨质疏松性骨折的危险因素,独立于 BMD^[39]。此外,雄激素被认为是男性骨质疏松的潜在危险因素,在校正年龄和 BMI 后,性腺功能低下与低 BMD 和高骨转换明显相关。

骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)是成骨细胞/骨髓基质细胞分泌的一种糖蛋白,具有抑制骨形成、促进骨吸收作用,诸多资料^[40]显示:绝经后女性血 OPG 水平随年龄而增高,推测这是机体的补偿机制作用的结果;但在骨质疏松女性,尤其是在骨转换增高的情况下,血 OPG 降低是骨折的强力预报子。

10 其他

10.1 遗传

孪生子的研究显示其 60%—85%的骨量、70%—85%的髌部形态、50%—75%的骨代谢、25%—35%的骨折取决于遗传因素。在早绝经的妇女当中,有髌部骨折家族史的个体,发生骨折的风险增加 3.7 倍。进一步研究发现维生素 D 受体基因(vitamin D receptor gene, VD)、I 型胶原 α1(COL1A1)基因、雌激素受体(and oestrogen receptor, ER)基因、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP5)基因、白介素 6(IL-6)基因、骨保护蛋白(OPG)基因、Fra-1 基因、SOST 基因等是调节骨量的等位基因;其中,COL1A1 基因 Sp1 的多态性对预测欧洲人骨折有意义^[41]。

10.2 生活方式

生活方式在成年期起作用,包括体力活动减少、吸烟、饮

酒、喝咖啡等均与骨质疏松性骨折有关,但似乎是长期骨折的弱的预报子。锻炼(体力活动)是预防骨质疏松及其骨折的主要手段。研究表明:运动员停止训练 5 年后,较对照组维持较高的身体总 BMD 和股骨颈 BMD^[42];足球运动员在 50 岁后自我报告的骨折发生率较对照组低。临床资料表明:相对于不活动者,每周从事 1—2h 锻炼的女性骨折发生率比值为 0.67,95%CI 为 0.54—0.87;一项对绝经后骨质疏松妇女进行 3 年锻炼的研究显示^[43]:2 年的锻炼使 L1—L4 的 BMD 提高 0.7%,而对照组下降 2.3%,作者提出:提高骨质疏松女性的骨量很困难,如有可能,则为力学刺激。吸烟史及正在吸烟是骨质疏松发生的危险因素,尤其在男性,吸烟与骨质疏松的发生关系较大;一般认为:戒烟 5 年后,在男性,吸烟的影响开始消退,在女性,吸烟的影响则持续更久;但是,为期 50 年以上的随访结果却显示:仅中年男子的吸烟预测髌部骨折^[44]。

10.3 社会地位、经济收入水平低下

随着人口老龄化,骨质疏松的发生率不仅在全球范围内增长,而且其负担正由西方向东方及非洲转移,骨质疏松及骨质疏松性骨折在社会底层更流行,因而,社会地位、经济收入低下作为骨质疏松的危险因素被提出来,并期望得到广泛关注;研究显示^[45]:在校正年龄、性别后,Glasgow 居民中,骨质疏松性骨折与经济贫困有关。在低经济收入者中,低 Ca²⁺和低蛋白摄入协同地作用于年龄较大者,在股骨近端产生更大的骨丢失^[46]。一项为期 10 年的以人口为基础的前瞻性研究显示^[47]:低水平血清白蛋白及总三碘甲状腺氨酸(T3)、移动能力受限(如跑、乘车等)与衰弱无力相关,在校正腰椎或髌 BMD 后,依然显著预测脊椎骨折。较少接受诊断及预防、治疗是处于社会底层者骨折风险提高的另一重要原因。

11 小结

综上所述,在骨质疏松性骨折的危险因素及预测中,BMD 和骨转换占重要地位;骨结构在股骨颈骨折中起重要作用,使用糖皮质激素、继发性甲状腺功能亢进和糖尿病是骨质疏松性骨折的独立危险因素,性激素则决定了骨骼结构的性别差异;低社会地位、经济收入被确定为骨质疏松性骨折的危险因素。同时,上述因素常协同作用,如骨内因素和跌倒;有些因素间还互相作用,如年龄、性别、雌激素、体重等通过 BMD 起作用;因此,在临床应用中应综合考虑。

对骨质疏松性骨折风险进行预测是为了预防其发生,因此,对具有发生骨质疏松性骨折可能的患者,应及早采取相应措施进行干预、治疗。美国国家骨质疏松基金会曾提出:对于髌部 *t* 值 < -2,或 *t* < -1.5 并伴有至少一个危险因素(吸烟、骨折史、低体重、母亲髌关节骨折史),或存在多个临床危险因素的年龄在 75 岁以上妇女均应接受治疗以预防骨质疏松的发生^[48]。

参考文献

- [1] Javaid K, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. Meeting Report from the IOF World Congress on Osteoporosis[C]. 2002, Lisbon, Portugal.
- [2] Melton LJ, Thamer M, Ray NF, et al. Fracture attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation [J]. Bone Miner Res, 1997,12:16.

- [3] de Laet CE, van der Klift M, Hofman A, et al. Osteoporosis in men and women: a story about hip fracture thresholds [J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(Suppl 1):S7.
- [4] Olsson J, Johnell O, Kanis J, et al. Previous fracture combined with forearm BMD measurement as a predictor of new fractures [J]. *Osteoporos Int* 2002,13(Suppl 1):S10.
- [5] Cumming SR, Nevitt MC. Risk factors for hip fracture in whitewomen[J]. *N Engl J Med*, 1995,332:767—773.
- [6] Gamero P, Somay-Reudu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFFLY study[J]. *J Bone Miner Res*, 2000,15:1526—1536.
- [7] Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study[J]. *Osteoporos Int*, 2000,11:76—82.
- [8] Finigan J, Greenfield DM, Blumsohn A, et al. Biochemical markers of bone turnover predict both non-vertebral and vertebral fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S83.
- [9] Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Markers of bone turnover and history of prior fractures as predictors of long term fracture risk in postmenopausal women without osteoporosis: The OFELY study[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(Suppl 2):S66.
- [10] McCloskey E, Jalava T, Vasireddy S, et al. Relative importance of BMD, markers of bone turnover, height and body weight as predictors of hip fracture - a prospective case-control study[J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S84.
- [11] Hochberg MC, Greenspan S, Miller PD, et al. Larger reductions in biochemical markers of bone turnover are associated with greater reductions in nonvertebral fracture incidence during antiresorptive therapy[J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(Suppl 1):S33.
- [12] Blumsohn A, Barton IP, Chines A, et al. Relative contributions of the early changes in bone resorption and later changes in hip bone mineral density to the reduction in vertebral fracture risk with risedronate [J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S157.
- [13] Duan YB, Beck TJ, Wang XF, et al. Structural and biomechanical basis for femoral neck bone fragility in men and women[J]. *Osteoporos Int*, 2002,13(Suppl 1):S6.
- [14] Alonso CG, Guriel MD, Cerranza FH, et al. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women [J]. *Osteoporos Int*, 2000,11:714—720.
- [15] Ken Faulkner. 高级髋关节分析软件包 [J]. *国外医学·内分泌学分册*, 2003,23(2):117—119.
- [16] Yates LB, Beck TJ, Broe KE, et al. Hip structure analysis (HSA) predicts risk for incident hip fracture in the nursing home[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(Suppl 2):S55.
- [17] Duboeuf F, Szulc P, Schott AM, et al. Parameters of hip geometry and bone mineral density measured by dual energy X ray absorptiometry as predictors of hip fracture risk in elderly women from EPIDOS cohort [J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S64.
- [18] Hillier TA, Beck TJ, Oreskovic T, et al. Predicting long term hip fracture risk with bone mineral density and hip structure in post-menopausal women: the study of osteoporotic fractures (SOF)[J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S21.
- [19] Le Bras A, Kolta S, Roux C, et al. The effect of 3D-XA derived geometric parameters on proximal femur failure load prediction[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(Suppl 2):S64.
- [20] Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment[J]. *JAMA*, 2001, 286(22):2815—2222.
- [21] Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture [J]. *JAMA*, 2001,285(3):320—323.
- [22] 程继武, 肖德明. 髋部骨质疏松性骨折的危险性预测[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2004,3(1):13—18.
- [23] Looker AC, Beck TJ. Maternal history of osteoporosis is related to femur bone density and geometry in men and women[J]. *J Bone Miner Res*, 2002,17(Suppl 1):S146.
- [24] Kaptoge SK, Roy DK, Lunt M, et al. The EPOS Study Group EPOS. Low BMD is less predictive than risk of falling for future limb fractures in women across Europe [J]. *Osteoporos Int*, 2002,13(Suppl 1):S10.
- [25] Gisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1991,324:1326—1331.
- [26] Gerdhem P, Ringsberg K, Kesson K, et al. Bodyweight is a key determinant of bone mineral density in elderly women, while the effect of physical activity, muscle strength and muscle mass is limited [J]. *Osteoporos Int*, 2002,13 (Suppl 1):S108.
- [27] Kyriazopoulos P, Trovas G, Lyritis PG, et al. Peak bone mass and risk factors in healthy young men [J]. *Osteoporos Int*, 2002,13(Suppl 1):S78.
- [28] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden[J]. *Osteoporos Int*, 2000,11(2):120—127.
- [29] Bischoff HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with better lower extremity function in active and inactive ambulatory elderly in the US[J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S52.
- [30] Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, et al. Association between vitamin D levels, activity, muscle strength, falls and fractures in the prospective population-based OPRA study of aged women[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(Suppl 2):S97.
- [31] Opatowsky AR, Bilezikian JP. Hip fracture risk is increased in men at both high and low levels of serum vitamin A [J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S51.
- [32] Stone KL, Blackwell T, Orwoll ES, et al. High vitamin A intake is not associated with low bone mineral density in older men[J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S242.
- [33] Ilich JZ, Brownbill RA, Fur HC. Prospective, 2-year study in postmenopausal women reveals negative association of vitamin A and bone mineral density of various skeletal sites [J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S242.
- [34] Bogado CE, Mango A, Sato M, et al. Effects of discontinuation of teriparatide treatment on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(Suppl 2):S54.
- [35] Dhonukshe-Rutten RAM, Lips P, Pluijm SMF, et al. Homocysteine, bone density and fractures in healthy elderly people: the LASA study [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(Suppl 2):S53.
- [36] Riggs BL, Melton LJ, Atkinson EJ, et al. Evidence that postmenopausal women with vertebral fractures due to type I osteoporosis have enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency[J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(Suppl 1):S103.
- [37] Goemaere S, Van Pottelbergh I, Demuyneck R, et al. The aromatase repeat polymorphism and bioavailable estradiol are associated with bone loss in community-dwelling elderly men [J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(Suppl 1):S11.
- [38] Uebelhart B, Herrmann F, Pavo I, et al. Raloxifene decreases biochemical markers of bone turnover in middle aged healthy men with low baseline serum estradiol values [J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(Suppl 1):S23.
- [39] Johnell O, De Laet C, Johansson H, et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD[J]. *Osteoporos Int*, 2002,13(Suppl 1):S14.
- [40] 叶超群, 纪树荣. OPG 与骨质疏松研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2004,10(6):355—357.
- [41] Mann V, Hobson EE, Li B, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(7):899—907.
- [42] Gustavsson AH, Nyquist F, Karlsson C, et al. High peak bone

- mass associated with physical activity may result in fewer fragility fractures in elderly men [J]. *J Bone Miner Res*, 2003,18(Suppl 2):S85.
- [43] Engelke K, Kemmler W, Weineck J, et al. EFOPS - 2 year results of a 3 year high impact exercise study for early postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2002,13(Suppl 1): S21.
- [44] Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, et al. Lifestyle, clinical factors & long-term risk for hip fracture in women & men: 50 years of follow-up from the framingham study [J]. *J Bone Miner Res*, 2003 ,18(Suppl 2):S16.
- [45] McLellan AR, Fraser M, Gallacher SJ, et al. The influence of socioeconomic deprivation on the incidence of fractures & on the uptake of post-fracture osteoporosis assessment by a fracture liaison service[J]. *J Bone Miner Res*, 2003 ,18(Suppl 2):S245.
- [46] Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Low calcium intake magnifies the bone loss seen with low dietary protein intake in elderly men and women [J]. *J Bone Miner Res*, 2003 ,18(Suppl 2):S240.
- [47] Finigan J, Greenfield DM, Blumsohn A, et al. Frailty, debility and poor health predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2003 ,18(Suppl 2): S84.
- [48] The National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis[J]. *Osteoporosis Int*, 1998, 8(Suppl. 4): S1-S88.

· 综述 ·

一氧化氮在冲击波促进成骨及抗感染过程中的作用*

翟磊¹ 邢更彦²

冲击波(shock wave, SW)是一种具有剧增高压和高速传导特性的爆破性声波,它能够通过适当的发生器传至特定的目标,能量密度一般在0.003—0.890mJ/mm²。体外冲击波(extracorporeal shock wave, ESW)首先在20世纪80年代被用于治疗肾及输尿管结石^[1]。在最近十多年期间,该项新兴技术由于其非侵入性和易操作性已经成功地被欧美国家广泛应用于骨不连^[2]、肩部的肌腱炎^[3-4]、肱骨内上髁炎^[5]、跖筋膜炎^[6]、股骨头缺血性坏死^[9]等顽固性骨肌疾病的治疗,并取得了满意疗效。目前有关ESW的机制为国内外研究热点,主要集中在以下两方面:骨组织疾病-促进成骨;软组织慢性损伤性疾病-抗感染作用。本文就一氧化氮(nitric oxide, NO)在冲击波促进成骨及抗感染过程中的作用及其分子机制做一综述。

1 NO与一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)

NO是由体内L-精氨酸(L-arginine),在黄素腺嘌呤二核苷酸、黄素单核苷酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、四氢叶酸和血红素(铁原卟啉IX)等辅基存在的条件下,在NOS的作用下,其末端氨基氮原子氧化而成。NO具有许多生物学活性,如抑制血小板聚集、黏附、抑制血管平滑肌增生、调节血管张力、稳定血液循环容积、介导细胞免疫和细胞毒作用等。其作为一种新型气体信使,既具有第一信使又有第二信使特性,可以激活胞浆内游离的鸟苷酸环化酶,作用于蛋白激酶G, cGMP调控的离子通道和cGMP调节的磷酸二酯酶,导致不同的生物效应^[7-8]。

迄今为止所分离到的NOS亚型可分为两大类:构成型(constitutive nitric oxide synthase, cNOS)和诱导型(inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[7]。cNOS可因其最初来源于神经和内皮细胞,再分为内皮细胞型(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和神经型(neuronal nitric oxide synthase, nNOS),酶活性依赖钙调节蛋白(Ca²⁺/CaM),正常体内cNOS只有少量表达,当各种刺激因素引起细胞内Ca²⁺浓度升高时, Ca²⁺与CaM结合,形成Ca²⁺/CaM复合物,刺激cNOS产生少量NO,

行使正常的生理功能,如血管舒张,神经传导。eNOS在内皮细胞及其相关细胞中与其他蛋白质紧密地接触而存在。任何条件的改变都可能导致eNOS产生的NO量的改变,eNOS主要在丝氨酸残基上被磷酸化,较少在苏氨酸和酪氨酸残基上发生。通过磷酸肌醇-3激酶和蛋白质激酶B使丝氨酸磷酸化是当前的一热门课题^[9],其导致eNOS活性改变。eNOS活性不只通过酶磷酸化而且也可以与其他蛋白质相互作用而产生影响,例如钙调蛋白,小窝蛋白(caveolin)1-3和热休克蛋白90(Hsp90)^[10-11]。nNOS基因位于染色体12q24.2,含有28个外显子,长达100kb,巨噬细胞iNOS基因为37kb,含有26个外显子,位于17cen-q11.2区,eNOS基因位于7q35-36,含有26个外显子,长度为21kb。巨噬细胞iNOS基因启动子的调控已清楚,巨噬细胞iNOS基因转录起始点上游30个碱基处含有一个TATA盒,其上游有脂多糖(LPS)相关反应元件和干扰素(IFN)相关的转录因子结合序列前者包括与转录因子(NF-IL-6和NF-κB)结合的位点,LPS诱导的巨噬细胞iNOS基因的表达可能与这些位点的激活有关。IFN相关的转录因子的结合序列本身的活化并不引起巨噬细胞iNOS基因的表达,但IFN协调LPS诱导iNOS基因表达的作用与该区域的激活有关。这提示IFN和LPS协同作用引起巨噬细胞NOS基因的高表达的分子机制,也从转录水平阐明了IFN增强LPS的炎症反应的机制。iNOS是Ca²⁺/CaM非依赖性。用LPS和不同细胞因子,如干扰素-γ(IFN-γ),白介素(IL-1b)和TNF-α,刺激后可以在所有类型细胞中表达。iNOS表达诱导发生在转录水平,也可通过一些核转录因子(NF-κB)的

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371430);首都医学发展科研基金资助项目(2002—3037)

1 武警总医院关节四肢外科,北京市海淀区永定路69号,100039

2 通讯作者:邢更彦(武警总医院骨科,北京市海淀区永定路69号,100039, jstzzl2000@yahoo.com.cn)

作者简介:翟磊,男,硕士研究生

收稿日期:2006-09-04