

①

## 绝经后骨质疏松症与脂代谢的相关性

王筱菁 综述 李万根 审校

(广州医学院第二附属医院内分泌科, 广州 510260)

**[摘要]** 动脉粥样硬化常与骨质疏松症共存,进一步分析发现脂代谢指标与骨代谢指标有相关性,而且多数用于治疗骨质疏松症的药物同时对血脂有调节作用,所以推测脂代谢与骨代谢有相关性。其机制可能有:脂肪酸可以促进成骨细胞向脂肪细胞的转化及促进前破骨细胞向破骨细胞分化,调节骨髓间质细胞分化的转录因子及信号转导途径,脂代谢与骨代谢的遗传基因有相关性,高脂血症后骨髓内脂肪细胞增多增大压迫微血管使骨头供血明显减少等。

**[关键词]** 骨质疏松症; 骨代谢; 脂代谢; 高脂血症

**[中图分类号]** R589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)06-0503-04

## Relationship between postmenopausal osteoporosis and lipid metabolism

WANG Xiao-jing, LI Wan-gen

(Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China)

**[Abstract]** A large number of epidemiological investigations have found that atherosclerosis always coexist with osteoporosis. Further analysis find that lipid levels correlate with bone metabolism index. And most of drugs that used for osteoporosis have some beneficial effects on lipid levels. We presume that they are correlative. The mechanisms involved includes: firstly, fatty acid can promote the transformation of osteoblasts to adipocytes and preosteoclasts to osteoclasts; Secondly, transcription factors and signal transduction pathways that modulate the differentiation of mesenchymal stem cells; Thirdly, the correlation of genetic genes between lipid metabolism and bone metabolism; Finally, with hyperlipidemia, adipocytes in bone marrow increase, swell and then oppress microvessel, as a result, the blood supply for bone decrease greatly. Research of the relationship between bone metabolism and lipid metabolism is of significant sense for understanding their mechanisms, clinical therapy and new drugs exploitation.

**[Key words]** osteoporosis; bone metabolism; lipid metabolism; hyperlipidemia

[Int J Pathol Clin Med, 2006,26(6):0503-04]

骨质疏松症是以骨强度受损导致骨折危险性升高为特征的骨骼疾病,骨强度主要反映骨密度和骨质量两个方面的综合特征。绝经后骨质疏松症是最常见的类型之一,其发病机制比较公认的有:绝经后钙调节激素的变化、细胞因子的变化以及与多个基因的多态性有关。绝经后妇女雌激素缺乏引起绝经后骨质疏松症和血脂升高。越来越多的研究显示,

脂代谢与骨代谢之间有密切的联系。

### 1 绝经后骨质疏松症与血脂紊乱相关的证据

1.1 相关性问题的提出 Fisher等<sup>[1]</sup>研究发现大量使用糖皮质激素后会引引起血脂明显升高,最终出现股骨头坏死。后来有学者用动物模型进一步研究发现,大量使用糖皮质激素后引起血脂明显升高的同时骨细胞内出现脂滴,逐渐扩大以至骨细胞碎

①收稿日期:2006-06-26 修回日期:2006-09-29

作者简介:王筱菁(1981-),女,湖南衡阳人,硕士研究生,主要从事骨质疏松方面的研究。

基金项目:广东省卫生科研基金(2004B57)

裂、坏死,提出了股骨头坏死的“脂代谢紊乱学说”。应用他汀类降脂药物可以减少激素所致的骨坏死的风险<sup>[2]</sup>。

**1.2 脂代谢指标与骨代谢指标的相关性** 绝经后女性载脂蛋白 B (ApoB)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)水平均高于绝经前女性,绝经前妇女心血管疾病的发病率明显低于同龄男性,而绝经后其发病率接近于男性。绝经后妇女的骨量也快速下降,在绝经后的前5年,骨量的丢失每年达1%~2%。这种骨质疏松和血脂紊乱都在绝经后明显增加标志着二者之间可能有某种联系。

大量的流行病学调查及分析不仅肯定了动脉粥样硬化常与骨质疏松症共存,而且发现脂代谢指标与骨代谢指标有相关性。Samelson等<sup>[3]</sup>通过对2059名志愿者长达30年的随访观察发现,在女性,冠心病的发病危险性与掌骨的皮质骨面积负相关,而在男性没有发现这种相关性。研究发现<sup>[4]</sup>,主动脉钙化高发的人群骨质疏松症的发生率也高,校正年龄等因素后,低骨密度(BMD)者中风和心血管疾病死亡的风险增加。Poli和Yamaguchi分别对意大利及日本绝经后妇女的血脂水平和BMD进行相关性分析,发现LDL-C与腰椎BMD负相关,HDL-C与其正相关,提示LDL-C是骨质疏松的一个危险因素<sup>[5-6]</sup>。我们对广东地区绝经后妇女的研究则发现,受试对象TG水平普遍升高,而TG水平与BMD负相关,推测雌激素减少所致的骨质疏松部分是由TG升高介导的<sup>[7]</sup>。然而,也有学者认为绝经后雌激素的缺乏才是血脂与BMD之间联系的纽带<sup>[8]</sup>。

**1.3 多数治疗骨质疏松的药物对血脂有调节作用**

**1.3.1 雌激素** 绝经后雌激素缺乏,骨吸收超过骨形成,从而引起骨质疏松。雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT)可有效治疗绝经后骨质疏松,而且ERT可通过上调LDL受体和增加LDL在肝细胞的分解代谢来降低LDL、抑制脂蛋白脂酶活性及促进肝合成ApoA1来升高HDL以及降低脂蛋白A,而对TG的影响报导不一,因此ERT同时有降血脂作用。Hart等<sup>[9]</sup>通过对一组绝经后妇女使用雌激素和睾酮联合替代治疗10年的观察,发现腰椎BMD比基线增加5.5%,同时TC水平也明显下降。

**1.3.2 选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERM)** SERM是一类新的抗

骨质疏松药物,它在提高BMD的同时,还可以避免大剂量雌激素对子宫内膜和乳腺的致癌作用。研究发现,雷洛昔芬60 mg/d治疗1年以后,不仅腰椎BMD增加,而且血清TC和TG均有显著降低<sup>[10]</sup>。

**1.3.3 含氮的二磷酸盐** 这是一类重要的抑制骨吸收药物,能显著降低尿游离脱氧吡啶诺林和血清碱性磷酸酶。临床试验发现静脉注射氨基二磷酸盐neridronate具有血脂调节作用,能显著降低LDL-C和ApoB,同时升高HDL-C和ApoA1<sup>[11]</sup>。

**1.3.4 中药** 许多用于治疗骨质疏松的中药也同时有调节脂代谢的作用。例如健骨二仙丸具有抑制骨吸收、防止骨丢失的作用,同时能降低血清LDL-C和TC的浓度<sup>[12]</sup>。

**1.4 降脂类药物可改善骨质疏松预防骨坏死**

他汀类药物是一类传统的降血脂药物,多项回顾性研究和临床观察试验发现他汀类药物能促进骨形成、影响骨吸收、并适度提高BMD,从而降低髌骨及其他部位骨折的风险。Sugiyama等<sup>[13]</sup>发现他汀类药物可以通过抑制甲羟戊酸旁途径的关键酶HMG-CoA还原酶,促进骨形态发生蛋白2的表达及成骨细胞分化和体外成骨作用。在啮齿类颅骨皮下注射洛伐他汀和辛伐他汀能增加骨形成,口服可使松质骨体积增加。此外,洛伐他汀还可以通过促进Cbfa1/Runx2和抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 2(PPAR- $\gamma$ )的表达使骨髓间质细胞向成骨细胞的方向分化<sup>[14]</sup>。他汀类药物还通过抑制HMG-CoA还原酶对破骨细胞也有作用,能抑制骨吸收。说明他汀类药物改善骨代谢的作用机制是多方面的。但也有试验不支持他汀类药物对骨代谢的正性作用,Lupatelli等<sup>[15]</sup>通过纵向研究发现辛伐他汀能增加绝经后高脂血症妇女的BMD,但随机临床试验尚未发现其益处。是否只有已罹患骨质疏松的患者才受益于他汀类药物,还有待更多的前瞻性研究来证实。

**1.5 遗传基因相关性** 已知与骨代谢和脂代谢共同相关的基因有载脂蛋白E基因、PPAR- $\gamma$ 基因、维生素D受体基因、基质 $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白基因、护骨素基因、5,10亚甲基四氢叶酸还原酶基因、雌激素受体基因和雄激素受体基因等。Drake等<sup>[16]</sup>使用数量性状遗传位点来分析骨量、BMD、脂肪组织和脂代谢与动脉粥样硬化基因位点之间的联系时发现,与骨相关参数明显相关的6个基因位点中有3个与高脂血症(包括LDL, HDL和脂肪组织)的基因位点重叠。Klein等<sup>[17]</sup>发现编码亚麻油酸和花生四

烯酸代谢过程中的关键酶 12/15 脂氧合酶的基因与 BMD 增加有关。绝经后妇女雌激素受体基因 Xba I 多态性是影响绝经后妇女骨和脂代谢的重要因素,雌激素受体基因的 X 基因型可维持股骨骨量,xx 基因型与 ApoA1 含量和 A1/B 比值相关<sup>[18]</sup>。

## 2 脂代谢影响骨代谢的可能机制

### 2.1 脂肪细胞与成骨细胞的同源性及相互转化

骨髓间质细胞是成骨细胞和脂肪细胞共同的前体细胞,依据不同的条件向不同的方向和细胞表型分化。脂肪细胞和成骨细胞之间也可以相互转化。Bennett 等<sup>[19]</sup>通过体内移植微孔扩散盒发现骨髓间质细胞来源的前脂肪细胞在一定的条件下能进入一个增生活跃期,继而转分化为成骨细胞。兔血清、脂肪酸和 LDL 氧化产物也能诱导成骨细胞系向脂肪样细胞分化<sup>[20]</sup>。目前已知有 3 类转录因子直接调控脂肪细胞形成,分别是 PPAR- $\gamma$ , CCAAT/增强结合蛋白(C/EBPs)和固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)<sup>[21]</sup>;调控成骨细胞分化的转录因子主要是 Runx2。从动物模型中证实,PPAR $\gamma$  的配体罗格列酮能增加骨髓脂肪组织的容积,同时减少小梁骨容积,而且使成骨细胞特异性基因 Runx2/Cbfa1, Dlx5 和  $\alpha 1(1)$  胶原表达减少,脂肪细胞特异性基因脂肪酸结合蛋白 aP2 表达增加<sup>[22]</sup>。

### 2.2 高血脂对成骨细胞和破骨细胞分化的影响

体外试验发现<sup>[20]</sup>,胎牛血清能促进骨髓间质细胞向成骨细胞和脂肪细胞的分化,而兔血清则能促进成骨肉瘤细胞向脂肪细胞分化。比较两者的化学组成发现,兔血清中疏水性游离脂肪酸是胎牛血清中的 35 倍,所以认为高脂环境能抑制成骨细胞的分化。另外,游离脂肪酸作为 PPAR $\gamma$  的配体,能够反式激活 PPAR $\gamma$  的表达,在转录水平促进成骨细胞向脂肪细胞的分化<sup>[20]</sup>。高脂血症后骨髓内脂肪细胞增多增大,仅脂肪细胞的肥大就能使髓内脂肪体积增加 25% ~ 28%,压迫微血管使静脉回流受阻、骨内压升高、骨头供血明显减少,最终导致骨细胞缺血坏死。这些表明成骨细胞和脂肪细胞之间存在此消彼长的关系。

血脂除了调节成骨细胞的分化外,对破骨细胞的生成也有影响。高脂饮食能促进前破骨细胞向破骨细胞分化,使破骨细胞体积增大,活性增加。在高脂血症模型鼠的骨髓中有脂氧化产物沉积,在哈佛氏管的血管周围间隙中有脂质存在,进一步说明高脂血症能促进骨吸收潜能。相关分析发现,血脂水

平与破骨细胞活性呈正相关<sup>[23]</sup>。

2.3 n-3 脂肪酸对骨的保护 n-3 脂肪酸是一类多不饱和脂肪酸,主要有二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,能降低胆固醇,减少骨量丢失。动物试验发现富含 n-3 脂肪酸的膳食能增加皮质骨 BMD,增加血清胰岛素样生长因子-I、促甲状旁腺激素、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的水平和碱性磷酸酶的活性,其对骨的保护作用可能是通过调节全身和局部的钙营养激素实现的<sup>[24]</sup>。

虽然血脂异常可能是动脉粥样硬化和骨质疏松症的共同危险因素,但是目前的证据大多还是间接的,二者联系的机制也不是很明确。深入研究骨代谢与脂代谢之间的关系,理清它们之间联系的纽带,对研究二者的发生机制和治疗均具有重要的意义。

## 参 考 文 献

- [1] Fisher D E, Bickel W H. Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients [J]. J Bone Joint Surg Am, 1971, 53(5): 859-873.
- [2] Pritchett J W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, (386): 173-178.
- [3] Samelson E J, Kiel D P, Broe K E, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study [J]. Am J Epidemiol, 2004, 159(6): 589-595.
- [4] Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, et al. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women [J]. Stroke, 1997, 28(9): 1730-1732.
- [5] Poli A, Bruschi F, Cesana B, et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women [J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(5 Pt 1): 922-926.
- [6] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women [J]. Endocr J, 2002, 49(2): 211-217.
- [7] 李万根,陈澍,武兆忠,等. 绝经后妇女血脂水平及其与骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(2): 193-194.
- [8] Tanko L B, Bagger Y Z, Nielsen S B, et al. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? [J]. Bone, 2003, 32(1): 8-14.
- [9] Hart D M, Farish E, Fletcher C D, et al. Long-term effects of continuous combined HRT on bone turnover and lipid metabolism in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 1998, 8(4): 326-332.
- [10] Miskic B, Bistovic D, Cosic V, et al. Effect of raloxifene on lowering lipid parameters in patients with osteoporosis [J]. Int J Clin Pharmacol Res, 2003, 23(4): 107-110.
- [11] Adami S, Braga V, Guidi G, et al. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-lipoprotein cholesterol [J]. J Bone Miner Res,

2000,15:599-604.

- [12] 程志安,萧劲夫,谢文峰,等. 健骨二仙丸对去势大鼠骨量和血脂的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2001,9(5):10-14.
- [13] Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000,271(3):688 - 692.
- [14] Li X D, Cui Q J, Kao C H, et al. Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPAR $\gamma$ 2 and increasing Cbfa1/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures[J]. Bone, 2003, 33(4):652-659.
- [15] Lupattelli G, Scarponi A M, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women[J]. Metabolism, 2004,53(6):744-748.
- [16] Drake T A, Schadt E, Hannani K, et al. Genetic loci determining bone density in mice with diet-induced atherosclerosis[J]. Physiol Genomics, 2001,5(4):205-215.
- [17] Klein R F, Allard J, Avnur Z, et al. Regulation of bone mass in mice by the lipoxigenase gene Alox15 [J]. Science, 2004,303(5655):229-232.
- [18] 张秀珍,李颖,钱国峰,等. 绝经后妇女雌激素受体基因多态性与骨和脂代谢的相关性研究[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2005,4(4):229-233.
- [19] Bennett J H, Joyner C J, Triffitt J T, et al. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential[J]. J Cell Sci, 1991,99(Pt 1):131-139.
- [20] Diasco D D Jr, Vogel R L, Johnson T E, et al. High fatty acid content in rabbit serum is responsible for the differentiation of osteoblasts into adipocyte-like cells [J]. J Bone Miner Res, 1998,13(1):96-106.
- [21] Rosen E D, Walkey C J, Puigserver P, et al. Transcriptional regulation of adipogenesis[J]. Genes Dev, 2000,14(11):1293-307. Review
- [22] Rzonca S O, Suva L J, Gaddy D, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone [J]. Endocrinology, 2004,145(1):401-406.
- [23] Tintut Y, Morony S, Demer L L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004,24(2):e6-10.
- [24] Shen C L, Yeh J K, Rasty J, et al. Protective effect of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on bone loss in gonad-intact middle-aged male rats[J]. Br J Nutr, 2006,95(3):462-468.

## 《中南药学》杂志征订启事

《中南药学》杂志是由湖南省药学会主办,国内外公开发行的药学综合性学术期刊。国际刊号:ISSN1672-2981;国内刊号:CN43-1408/R。《中南药学》是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,被中国核心期刊(遴选)数据库、中国学术期刊光盘版、万方数据库、解放军医学图书馆数据库等收录。

本刊内容涵盖药剂、药理、药物分析、药物化学、生化药物、中药及天然药物、医院药学等。主要栏目有综述、专家论坛、专题讲座、研究论文、中药与天然药物、新药之窗、药物与临床、合理用药与临床药学和药物不良反应、临床用药问题解答和药事管理等。本刊办刊的特点是普及与提高相结合,以提高为主;理论与实践相结合,以实践为主,面向全国高、中及基层医药工作者,欢迎广大医药工作者投稿和订阅。

本刊为双月刊,大16开本,80页码,印刷装帧精美,逢双月20日出版,定价10.00元/册。如需订阅,可到当地邮局(邮发代号为42-290)或直接汇款至杂志社订购,全年订价60元。

本刊来稿要求具有科学性、逻辑性、先进性,并有理论和实践意义,请作者按我刊投稿须知书写稿件。我刊对于省部级以上基金课题类稿件优先发表,并且给予一定的奖励。

**欢迎投稿**

**欢迎订阅**

本刊地址:长沙市人民中路139号中南大学湘雅二医院内《中南药学》杂志社

邮编:410011

电话:

0731-4895602

传真:0731-2258487

E-mail:hnyxh@public.cs.hn.cn 或 znyxzz@tom.com

开户行:兴业银行长沙韶山路支行

银行帐号:368150100100034745