

关于骨质疏松症的发病机制与诊断标准

概 念

■ 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征，导致骨质脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。OP可分为原发性和继发性两类。继发性者的原发病因明确，常由内分泌代谢疾病(如性腺功能减退症、甲亢、甲旁亢、Cushing综合征、1型糖尿病等)或全身性疾病(如器官移植术后、肠吸收不良综合征、神经性厌食、肌营养不良症、慢性肾衰竭、骨髓纤维化、白血病、系统性红斑狼疮、营养不良症等)引起。原发性者又可分为两种亚型，即I型和II型。I型即绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 发生于绝经后女性，其中多数患者的骨转换 (turnover) 率增高，亦称高转换型OP；II型(老年性)OP多见于60岁以上的老年人，女性的发病率为男性的2倍以上。本章主要介绍原发性骨质疏松症。

病因和发病机制

正常成熟骨的代谢主要以骨重建形式进行。在调节激素和局部细胞因子等的协调作用下，骨组织不断吸收旧骨，生长新骨。如此周而复始地循环进行，形成了体内骨转换的相对稳定状态。成年以后，骨转换的趋势是：

- ①随着年龄的增加，骨代谢转换率逐年下降，故骨矿密度 (bone mineral density, BMD) 或骨矿含量 (BMC) 逐年下降。正常情况下，每年的 BMC 丢失速度约 0.5%；
- ②老年男性的 BMC 下降速率慢于老年女性，因为后者除老年因素外，还有雌激素缺乏因素的参与；
- ③ BMC 的丢失伴有骨微结构的紊乱和破坏，当骨量丢失到一定程度时，骨的微结构发生变化，有的结构 (如骨小梁) 无法维持正常形态，发生骨小梁的变窄、变细、弯曲、错位甚至断裂 (微损害，微骨折)。有的被全部吸收，形成空洞；骨皮质变薄、小梁骨数目减少，脆性增加，直至发生自发性压缩性骨折 (如椎体) 或横断性骨折 (如股骨颈，挠骨远端)。

■ 原发性骨质疏松症的病因和发病机制仍未阐明。凡可使骨的净吸收增加，促进骨微结构紊乱的因素都会促进骨质疏松症的发生。

■ **一、骨吸收及其影响因素** 骨吸收主要由破骨细胞介导，破骨细胞在接触骨基质时被激活，分泌某些化学物质、酶和细胞因子溶解骨基质，矿物质被游离（溶骨作用）。在这一过程中，主要是成骨细胞产生多种细胞因子调控和终止破骨细胞的活动。另一方面，在完成局部的溶骨作用后，破骨细胞也可分泌一些细胞因子，启动成骨细胞的成骨作用。

■ **（一）妊娠和哺乳妊娠期间** 母体血容量增加，钙的分布容量可增加一倍。钙、磷和其他物质完全由母体供给（来源于肠的吸收）。如摄入不足或存在矿物质的吸收障碍，必须动用骨盐维持血钙水平，如妊娠期饮食钙含量不足，可促进骨质疏松的发生。

■ **（二）雌激素** 性激素为青春期骨骺突发生长（growth spurt）的始动因子，突发生长延迟可致峰值骨量（peak bone mass, PBM）下降。雌激素缺乏使破骨细胞功能增强，骨丢失加速，这是 PMOP 的主要病因。

■ (三) 活性维生素D [1, 25(OH)₂D₃] 1, 25(OH)₂D₃促进钙结合蛋白(calcium binding protein, CaBP)生成, 增加肠钙吸收。活性维生素D缺乏(可伴有血清钙下降)导致骨盐动员加速, 骨吸收增强。

■ (四) 甲状旁腺素(PTH)一般认为, PTH 作用于成骨细胞, 通过其分泌的骨吸收因子(如IL-6、IL-11等)促进破骨细胞的作用。随着年龄的增加, 肠钙吸收减少, 1, 25(OH)₂D₃生成量下降, 血 PTH 逐年增高, 导致骨吸收增多和骨质疏松。部分 PMOP 患者有轻度原发性甲旁亢的临床表现, 称为绝经后原发性甲状旁腺功能亢进症(postmenopausal primary hyperparathyroidism, PPHPT)。血钙、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素和血PTH均升高, 骨转换率加速。

- **（五） 细胞因子 骨质疏松症患者多有 IL-1 、 IL-6 和 TNF 增高，其中 IL-6 为一种多功能细胞因子，作用于破骨细胞，促进其分化和活性，刺激骨吸收。另外，随着年龄的增加，骨髓细胞的护骨素（osteoprotegerin,OPG）表达能力下降，破骨细胞生成增多，骨质丢失加速。**

- **二、骨形成及其影响因素** 骨的形成主要由成骨细胞介导。成骨细胞来源于骨原细胞，较成熟的成骨细胞位于骨外膜的内层和骨小梁骨膜表面。在成骨过程中，向基质分泌胶原蛋白和其他基质物质，为矿物质的沉积提供纤维网架，类骨质被矿化为正常骨组织。
- 出生后的骨骼逐渐发育和成熟，骨量不断增加，约在30岁左右达到 PBM 。青春发育期是人体骨量增加最快的时期，如因各种原因导致骨髓发育和成熟障碍致 PBM 降低，成年后发生骨质疏松症的可能性增加，发病年龄提前。故 PBM 越高，发生骨质疏松症的可能性越小或发生的时间越晚。因此，影响人体骨量的另一因素是增龄性骨丢失前的 PBM 。至 PBM 年龄以后，骨质疏松症的发生主要取决于骨丢失的量和速度。PBM 主要由遗传因素决定，但营养、生活方式和全身性疾病等对 PBM 也有明显影响。

■ (一) 遗传因素

研究发现，多种基因的表达水平和基因多态性可影响 PBM 和骨转换。这些基因可能包括维生素 D 受体、雌激素受体、肾上腺素能受体、糖皮质激素受体的基因，细胞因子和生长因子如 TGF- β 、IL-6、IL-1、IGF-1 等的基因。对同卵双胞胎的研究发现，遗传因素决定了70%~80%的峰值骨量。股骨颈的长度亦由遗传因素决定，前者是影响该部位骨折的重要因素。

■ BMD 只是影响骨生物质量的一个方面，骨基质的质和量对骨质疏松症和骨折的发生也起着重要作用。近年来，人们已开始注意到基质胶原和其他结构成分的遗传差异与骨质疏松性骨折的关系的研究，其中 I 型胶原基因多态性可能是决定骨脆性的重要因素。

■ (二) 钙的摄入量

钙是骨矿物质中最主要的成分。钙不足必然影响骨矿化。在骨的生长发育期和钙需要量增加时(如妊娠、哺乳等), 摄入钙不足将影响PBM。

■ (三) 生活方式和生活环境

足够的体力活动有助于提高 PBM 。成骨细胞和骨细胞具有接受应力、负重等力学机械刺激的接受体(acceptor), 故成年后的体力活动是刺激骨形成的一种基本方式, 而活动过少者易于发生骨质疏松症。此外, 吸烟、酗酒, 高蛋白、高盐饮食, 大量饮用咖啡, 维生素D 摄入不足和光照减少等均为骨质疏松症的易发因素。长期卧床和失重(如太空宇航员)也常导致骨质疏松症。



临床表现

- 一、骨痛和肌无力
- 二、身材缩短
- 三、骨折

一、骨痛和肌无力

- 轻者无何不适，较重患者常诉腰背疼痛或全身骨痛。骨痛通常为弥漫性，无固定部位，检查不能发现压痛区(点)。常于劳累或活动后加重，负重能力下降或不能负重。四肢骨折或假部骨折时肢体活动明显受限，局部疼痛加重，有畸形或骨折阳性体征。

二、身材缩短

- 常见于椎体压缩性骨折，可单发或多发，有或无诱因，患者发现或被人发现身材变矮。严重者伴驼背，但罕有神经压迫症状和体征。骨质疏松症患者的腰椎压缩性骨折常导致胸廓畸形，后者可出现胸闷、气短、呼吸困难，甚至发绀等表现。肺活量、肺最大换气量下降，极易并发上呼吸道和肺部感染。胸廓严重畸形使心排血量下降，心血管功能障碍。

三、骨折

常因轻微活动或创伤而诱发，弯腰、负重、挤压或摔倒后发生骨折。多发部位为脊柱、髌部和前臂，其他部位亦可发生，如肋骨、盆骨、股骨甚至锁骨和胸骨等。脊柱压缩性骨折多见于PMOP患者，骨折发生后出现突发性腰痛，卧床而取被动体位。髌部骨折以老年性骨质疏松症患者多见，通常于摔倒或挤压后发生。骨折部位多在股骨颈部(股骨颈骨折)。如患者长期卧床，又加重骨质丢失。常因并发感染、心血管病或慢性衰竭而死亡。幸存者伴活动受限，生活自理能力明显下降或丧失。

诊断与鉴别诊断

- 一、诊断方法和标准
- 二、骨代谢转换率评价
- 三、鉴别诊断

一、诊断方法和标准

■ 详细的病史和体检是临床诊断的基本依据，但骨质疏松症的确诊有赖于X线照片检查或 BMD 测定。根据BMC (或BMD) 测定结果, 可根据WHO1994年的诊断标准确定是低骨量〔低于同性别峰值骨量的1个标准差(SD)以上但小于2.5SD〕、骨质疏松(低于峰值骨量的2.5SD以上)或严重骨质疏松(骨质疏松伴一处或多处自发性骨折), 然后确定是原发性或继发性骨质疏松。

我国的诊断标准（试行标准）

由刘忠厚教授为组长的骨质疏松症诊断标准学科组，已经推出了中国人原发性骨质疏松症诊断的试行标准。主要适用于女性成人男性可参照执行。标准的制定是参考世界卫生组织（WHO）制定的骨质疏松症的诊断标准，结合我国的实际情况，以种族、性别、地区的峰值骨量（均值为M）为依据。现介绍如下（其中“>”表示大于，“-”表示减号）。

>M-1SD表示骨量正常；M-1SD-2SD表示骨量减少；M-2SD表明患有骨质疏松症（根据诊治的要求分为轻、中二级）；M-2SD伴有一处或多处骨折，为严重骨质疏松症。

参考日本1996年改动版的标准，自己没有作峰值骨密度调查或者自己虽然作了一些调查，但不方便使用SD时，就可用骨量丢失百分率（%）的诊断方法。诊断标准如下：

>M-12%表示骨量正常；M-13%~24%表示骨量减少；M-25%表明患有骨质疏松症（根据诊治的要求分为轻、中二级）；M-25%伴有一处或多处骨折，为严重骨质疏松症。

注：用SD表示的诊断标准适用于腰椎，而判定腰椎以外的部位（如桡骨、第二掌骨、股骨颈、跟骨）时，还需要变动。用百分率法表示比用SD表示容易理解，而且运用简便，各部位标准一样。

二、骨代谢转换率评价

原发性骨质疏松症的分型并不困难，在多数情况下，PMOP 早期(5年)为高转换型，而老年性者多为低转换型。如病因复杂且有多种因素参与发病时，单凭临床资料难以确定其转换类型，此时应根据骨转换的生化标志物测定结果来判断，高和低转换型骨质疏松症的生化特点见下表。

	高转换型	低转换型
骨形成指标		
血碱性磷酸酶	↑, →	→
血骨钙素	↑	→
血1型胶原羧基前肽	↑	↓, →
骨吸收指标		
血抗酒石酸酸性磷酸酶	↑	↓, →
尿吡啶啉和脱氧吡啶啉	↑	→
尿钙/尿肌酐比值	↑	→

三、鉴别诊断

- 通常采用排他法进行鉴别。原发性骨质疏松症的诊断必须排除各种继发性可能后，方可成立。
- （一） 内分泌性骨质疏松症
- （二） 血液系统疾病
- （三） 结缔组织疾病
- （四） 其他继发性骨质疏松症

■ **（一） 内分泌性骨质疏松症** 根据需要，选择必要的生化或特殊检查逐一排除。甲旁亢者的骨儒改变主要为纤维囊性骨炎，早期可仅表现为低骨量或骨质疏松症，测定血 PTH、血钙和血磷一般可予鉴别，如仍有困难可行特殊影像学检查或动态试验。其他内分泌疾病均因本身的原发病表现较明显，鉴别不难。

■ **（二） 血液系统疾病** 血液系统肿瘤的骨损害有时可酷似甲旁亢，此时有赖于血 PTH、相关蛋白(PTHrP)和肿瘤特异标志物等鉴别。

- **（三） 结缔组织疾病 成骨不全的骨损害特征是骨脆性增加，多数是由于 I 型胶原基因缺陷所致，其临床表现依缺陷的类型和程度而异，轻者可仅表现为骨质疏松而无明显骨折，必要时借助 X 线照片、生化标志物测定或 I 型胶原蛋白基因突变分析鉴别。**

- **（四） 其他继发性骨质疏松症（略）**

- **在临床上，有时原发性和继发性骨质疏松症也可同时或先后存在，如多数老年人可能两者并存！！！！**

容易引起骨质疏松症的疾病

- 一、甲状腺功能亢进症
- 二、甲状腺功能减退症
- 三、甲状旁腺功能亢进症
- 四、糖尿病
- 五、药物引起
- 六、皮质醇增多症
- 七、肾脏疾病
- 八、营养不良症
- 九、肢端肥大症
- 十、废用性

一、皮质醇增多症

- 皮质醇增多症临床上又称为**库欣综合征**，也可称为**柯兴综合征**。是由于肾上腺皮质长期过量分泌以皮质醇为主糖皮质激素而引起的一个症候群其病因比较复杂任何年龄均可发病。以25~45岁多见。女性比男性约3~8:1，
- 临床以满月脸、向心性肥胖、高血压、多血质、皮肤紫纹及骨质疏松等为特征。
- 1932年便有人认为，患有库欣综合征的病人易出现骨质疏松，其中以内源性皮质醇增多症引起的骨质疏松症多见。

临床表现 (1)

1. 症状

- (1)向心性肥胖；
- (2)糖耐量减低和糖尿病；
- (3)高血压和低血钾；
- (4)负氮平衡引发的症状；
- (5)精神症状；
- (6)生长激素分泌减少；
- (7)影响性腺功能；
- (8)影响造血及血液系统；
- (9)易合并感染；
- (10)合并高尿钙和肾结石；
- (11)眼部症状；
- (12)特殊表现。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/237111065011006060>