

综 述

糖皮质激素性骨质疏松症发病机制及其中药治疗研究概况

吕 祥¹ 程彬彬² 杜 娟² 凌昌全^{2,3}

(1 上海市中医医院科研处,上海市闸北区芷江中路 274 号,200071; 2 第二军医大学附属长海医院中医科; 3 上海市教育委员会 E-研究院)

关键词 糖皮质激素;骨质疏松症/中医药疗法

糖皮质激素性骨质疏松症(Glucocorticoid Induced Osteoporosis, GIOP)是一种因为内源或外源糖皮质激素所致的,以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的代谢性骨病。糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)因其良好的抗炎、免疫抑制等作用广泛应用于临床,而其毒副作用越来越引起临床医师的关注,其中,糖皮质激素长期大量应用所致的骨质疏松(医源性 Cushing 综合征)是最常见的继发性骨质疏松症,其发病率仅次于绝经后骨质疏松症及老年性骨质疏松症。因此,研究 GIOP 机制具有非常重要的现实意义。糖皮质激素对骨组织的作用机制十分复杂,并非通过某一单方面的作用引发骨质疏松,而是通过影响骨细胞功能,内分泌系统,钙离子代谢以及相关细胞因子活性等多方面途径诱发骨量丢失的。

1 GC 对骨细胞的影响

在骨骼生长期,主要通过骨建造完成骨骼塑造,而骨质的更新与修复主要通过骨重建来完成。骨重建存在于任何年龄,通过骨组织新陈代谢的基本单位——骨重建单位来实现,主要由破骨细胞和成骨细胞共同参与、协同完成。而 GC 可直接影响成骨细胞和破骨细胞的功能,或者通过影响其相关细胞因子的表达,从而诱发骨质疏松。

1.1 GC 与成骨细胞 成骨细胞是 GC 作用于骨的主要位点。生理剂量的 GC 通过促进骨髓基质细胞中成骨细胞前体的聚集和成熟,刺激成骨细胞的分化。而超生理剂量的 GC 可以抑制成骨细胞的增殖、分化和功能,从而导致骨形成明显减少。成骨细胞对 GC 有特异性受体并且具有高度亲和力,GC 正是通过与其特异性受体结合而抑制成骨细胞的增殖、分化和功能,从

而减少新生骨的形成^[1]。此外,GC 还能直接作用于骨基质,使骨钙素(BGP)和 I 型胶原基因表达减少,蛋白合成抑制。BGP 是由成骨细胞合成分泌的,能准确反映成骨细胞的活性,大量实验证明,GC 与 BGP 具有密切的负相关关系。GC 还影响成骨细胞,使其不能正常募集到骨吸收部位,使得被破骨细胞吸收的骨面不能及时被修复,因而造成骨量的丢失。另外,体外实验及临床研究均发现,GC 可促进成骨细胞的凋亡,因 GC 的应用而致股骨头坏死在行置换手术时,股骨头中可见大量的成骨细胞凋亡,而因外伤、酒精等原因导致的股骨头坏死置换的患者的股骨头中未见此情况^[2]。

1.2 GC 与破骨细胞 在骨组织形态学的研究中发现,GC 对破骨细胞具有双重调节作用,在用药初期抑制破骨细胞生成,而长期使用则显著促进破骨细胞的生成,使骨吸收增强。大剂量应用 GC 后,在松质骨中的破骨细胞数目迅速增多,寿命延长,从而使骨吸收明显增强,迅速出现骨量丢失。研究证明,GC 亦能诱导破骨细胞凋亡,但不如促进成骨细胞凋亡那样显著^[3]。由成骨细胞和基质细胞合成分泌的骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)对破骨细胞的分化和活性维持起重要的负性调节作用,因而又称破骨细胞形成抑制因子。体内和体外实验都显示,超生理剂量的 GC 可促进破骨细胞生成和细胞核因子 κ B 受体活化因子(RANK)配体的表达,抑制 OPG 的表达,使 RANKL/OPG 比值升高,血清 OPG 明显降低,破骨细胞活化成熟,从而造成骨吸收的增强^[4]。

2 GC 对钙代谢的影响

人体内的钙代谢处于动态平衡状态,其平衡由膳食中钙摄入量、肠道钙吸收、肾钙重吸收和尿、粪和汗中排泄的钙量以及骨钙的沉积来调节。GC 对钙代谢的影响主要表现在钙吸收的减少和排泄的增加,使钙的平衡失调。超生理剂量 GC 的应用能够抑制肠道的钙吸收,其机制与 GC 作为促分解代谢的药物能够抑制小肠黏膜上皮细胞中的钙结合蛋白(Calcium-binding Protein, CaBP)的合成和分泌有关,从而减少肠道

基金项目:国家自然科学基金青年项目(NO. 81001672);上海市自然科学基金项目(NO. 09ZR1439000);上海市卫生局科教处科研项目(NO. 2009179);上海市教育委员会 E-研究院建设计划项目(NO. E03008)

的钙吸收。CaBP 为维生素 D 依赖性钙结合蛋白,因其与钙有高度亲和力,所以在小肠和肾脏钙转运过程中起着十分重要的作用。GC 抑制肠钙吸收的作用机制与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 关系不大,研究表明,仅 25% 受损的肠钙吸收由轻度 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少所致,摄入 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可改善肠钙的转运,但不能使肠钙吸收完全恢复正常^[5]。另一方面, $1-\alpha$ 羟化酶是肾内将 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 转化为有高度活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的必须酶,活性维生素 D_3 可促进小肠和肾小管上皮细胞对钙的吸收,而超生理剂量的 GC 对 $1-\alpha$ 羟化酶有抑制作用,从而降低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,导致肠钙吸收和肾小管钙重吸收的减少。

3 GC 对内分泌系统的影响

人体内多种内分泌激素参与调节骨代谢,如甲状腺激素、性激素、生长激素、降钙素等,GC 可通过对这些激素的作用而间接影响骨代谢。

3.1 GC 与甲状旁腺激素 甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)作为钙调节激素之一,对体内钙、磷稳态的调节起重要作用,PTH 的靶器官主要是肾和骨。长期 GC 的应用,可引起 PTH 水平增高,目前认为,GC 一方面通过血钙减少的途径引起继发性 PTH 释放增加,另一方面则通过降低体内的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,以降低活性维生素 D 对 PTH 的抑制作用,从而使 PTH 水平升高。同时,在 GC 的作用下,成骨细胞对 PTH 的敏感性增高。小剂量 PTH 能刺激成骨细胞的形成,减少成骨细胞的凋亡,因而促进骨形成,并且使骨骼微结构得到改善^[6]。大剂量 PTH 则能抑制成骨细胞的形成和功能,而且使大单核细胞转化为破骨细胞,从而促进骨的转换,增强骨的吸收,使骨钙释放进入血循环,致使骨代谢趋于负平衡,导致骨量的减少,引起 OP 的发生。

3.2 GC 与性激素 性激素水平低下可加速骨量丢失,这种机制在骨质疏松症,特别是绝经后骨质疏松症的发病中不容忽视。超生理剂量的 GC 可减弱垂体促性腺激素的分泌,引起血中雌二醇、雌酮、脱氢雄甾酮和黄体酮的浓度降低。雌激素作为绝经后骨质疏松症的首选药物,其对骨代谢的影响已得到证实,其一方面通过降钙素间接抑制骨吸收,另一方面直接作用于骨细胞上的雌激素受体以抑制骨吸收。雄激素对于骨吸收具有抑制作用,但对于骨形成没有明显的促进作用^[7]。研究发现,雄激素对骨吸收的抑制作用,可能是通过提高血清中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,促进小肠黏膜的钙吸收,从而减少由于血钙降低导致的甲状旁腺激素的分泌^[8]。

3.3 GC 与生长激素 生长激素(Growth Hormone, GH)是成骨细胞活性的有效刺激因子,并且与蛋白合成密切相关。GH 可通过成骨细胞上的受体介导以促进骨形成,还可以通过诱导成骨细胞胰岛素样生长因子(Insulin-like Growth Factor, IGF)自分泌和旁分泌的形式刺激成骨细胞的分化、增殖,从而促进骨生长与修复。长期应用 GC 导致的高皮质醇血症可以抑制 GH 的分泌^[9],从而抑制 GH 对骨形成的促进作用,该作用可能源于 GC 诱导生长抑素合成和分泌增加所致。一般认为,GC 对 GH 的影响很可能参与 GIO 的发生。

3.4 GC 与降钙素 降钙素(Calcitonin, CT)是由甲状腺 C 细胞分泌的肽类激素,亦为钙调节激素之一,直接对破骨细胞的作用,使破骨细胞内部结构发生改变,促进破骨细胞的凋亡,同时具有抑制骨吸收的作用,还可以通过抑制破骨细胞的活动而降低血钙和血磷。长期应用 GC 会导致人体 CT 水平下降^[10],因此,GC 可能通过降低 CT 水平而间接促进骨吸收,引起骨量的丢失。

4 GC 对骨代谢的影响

许多细胞因子参与骨代谢,如胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子 β (Transforming Growth Factor β , TGF- β)等,这些生长因子通过自分泌或旁分泌的形式作用于骨细胞和骨基质,调节骨形成和骨吸收。IGF 是骨组织细胞极其重要的局部调节因子之一,可以通过刺激成骨细胞的分化而促进骨生长,而 GC 可以在转录水平抑制人成骨样细胞表达 IGF-1,导致 IGF-1 水平下降^[11],从而削弱 IGF 的骨形成作用,目前尚未发现 GC 对 IGF-2 的影响。TGF- β 是骨基质合成的有效刺激因子,TGF 转录表达因子-核心结合因子 $\alpha 1$ (Core Binding Factor alpha 1, CBF- $\alpha 1$)能够促进成骨细胞的分化,而 GC 能抑制 CBF-1 的合成,从而拮抗 TGF- β 的骨基质合成活性。骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)属于 TGF- β 超家族成员,由成骨细胞产生,是成骨细胞分化和功能的局部调节因子,研究发现 GC 可显著下调 BMP 的表达^[12],从而影响成骨细胞的增殖和分化,间接引起骨丢失。

5 中药治疗糖皮质激素性骨质疏松症的研究概况

糖皮质激素性骨质疏松症为药源性骨病,其病位在骨,中医主要病理机制为“药邪”伤肾,造成肾中精气亏虚,骨失所养而导致骨质疏松症的发病,故目前中药治疗多以补肾壮骨益髓之法为主。补肾中药治疗骨质疏松症可通过对机体骨细胞、钙磷代谢、内分泌系统、细胞因子等功能的调节,恢复骨吸收和骨形成之间的动态平衡,提高骨中有机基质的含量而达到治疗作用。

刘雁飞^[13]等研究表明由熟地黄、山茱萸、山药等中药组成的方剂对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠的骨的骨密度值及血清骨钙素都有明显的改善,证实了该中药方剂能减轻激素所致的骨质疏松;吴剑静^[14]等研究表明在应用糖皮质激素治疗的同时治疗组分别给予仙灵骨葆胶囊口服与骨化三醇与钙尔奇口服,2组药物在防治糖皮质激素所致骨质疏松症方面均有很好的临床效果,但仙灵骨葆胶囊疗效更为显著且不良反应小;赵旭等^[15]已经证实经方左归丸对糖皮质激素性大鼠骨质疏松生物力学有改善作用,能使实验大鼠骨矿含量、骨密度增加,其疗效可能与方中药物具有调整骨代谢,增强骨细胞活性,减少骨吸收,增加骨形成作用有关,表明中药左归丸对骨质疏松有治疗作用;另外补肾中药密骨片^[16]、强骨宝^[17]、纳米钙补肾中药^[18]等对糖皮质激素诱发的骨质疏松症有良好的治疗效果。

综上所述,中医学认为肾虚和脾虚是导致骨质疏松发生的根本原因。而激素是外源性“纯阳”之品,作用于人体后导致肾之阴阳失衡,肾精亏虚,骨失濡养而骨质疏松形成。我们认为,中医药治疗骨质疏松症有其独特优势,上述对本病机制的分析,有助于指导临床中西医结合防治骨质疏松症,以及在现代医学理论的支持下,开发出更多有效的中药制剂。

参考文献

- [1] Kim C H, Cheng SL, Kim GS, et al. Effect of dexamethasone on proliferation, activity, and cytokine secretion of normal human bone marrow stromal cells: possible mechanisms of glucocorticoids-induced bone loss. *J Endocrinol*, 1999, 162: 371-379.
- [2] Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocyte glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 85: 2907-2912.
- [3] Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli FR, et al. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rat after high dose treatment with corticosterone. *Bone*, 2000, 26: 33-42.
- [4] Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004, 292: 490-495.
- [5] 肖建德. 实用骨质疏松学[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 468.
- [6] Brixen KT, Christensen B, Ejersted C, et al. Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1-34): a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 94: 260-270.
- [7] 沈培芝, 陈东煜, 张戈, 等. 补肾方防治地塞米松致雄性大鼠骨质疏松及其机制探讨. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(5): 290-292.
- [8] Nordin BE, Need AG, Morris HA, et al. New approaches to the problems of osteoporosis. *Clin Orthop*, 1985, 200: 181.
- [9] Giustina A, Bussi AR, Jacobello C, et al. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(1): 122-129.
- [10] 李世军, 过国英, 张中书, 等. 糖皮质激素对肾病患者骨代谢的影响. *江苏医药*, 1998, 241: 27-28.

- [11] Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of insulin-like growth factor I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*, 2001, 15: 1781-1789.
- [12] 周乐, 崔燎, 吴铁. 淫羊藿对肾虚雄性大鼠肾脏和股骨 BMP-7 表达的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(2): 90-94.
- [13] 刘雁飞, 胡林春, 初秋, 等. 中药对糖皮质激素所致大鼠骨质疏松的影响. *中国地方病防治杂志*, 2009, 24(2): 11-12.
- [14] 吴剑静, 温利平, 吴云刚, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床疗效观察. *中国骨伤*, 2009, 22(3): 193-195.
- [15] 赵旭, 代平, 金钊, 等. 经方左归丸抗糖皮质激素性骨质疏松症的效应及机制研究. *时珍国医国药*, 2009, 20(9): 2243-2244.
- [16] 费震宇, 张新民, 王文健, 等. 补肾中药密骨片防治继发性骨质疏松症实验研究. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(3): 26-28.
- [17] 苏友新, 乔永平, 刘献祥, 等. 强骨宝 2 号对激素性大鼠骨质疏松症的影响. *福建中医学院学报*, 2001, 11(2): 91-93.
- [18] 杨茂伟, 郭宝磊, 郑洪新, 等. 纳米钙补肾中药对激素诱导骨质疏松大鼠骨代谢及骨量变化的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(10): 694-696.

(2011-03-03 收稿)◎

《辽宁中医药大学学报》中华中医药学刊》

2011 年征订启事

《辽宁中医药大学学报》, 月刊, 入选 2008 年中国科技论文统计源期刊 CSTPCD(中国科技核心期刊), 为辽宁省一级期刊。坚持以中医中药为主体, 以教学科研为先导, 以基层实用为根本, 及时报道新理论、新技术、新思路、新成果。重点为中医药高等院校教师、学生及医药人员服务。主要栏目: 论著、聚焦、基础医学研究、临床医学研究、博士风采、硕士论坛、名医经验、临床报道、医药社区、中西医结合、推拿按摩、护理面对面、医案医话、方药纵横、实验研究、高校网页、教改在线、历代医家、中医保健、专家随访、全国名医等。本刊为 A4 开本, 224 页, 每册定价 8.00 元, 全年 96.00 元。国际标准刊号: ISSN 1673-842X, 国内统一刊号: CN 21-1543/R, 国内邮发代号: 8-179, 国外代号: M4817。电话 024-31207232。E-mail: zyxh@vip.163.com。

《中华中医药学刊》是国家中医药管理局主管、中华中医药学会主办的全国几种大型中医药学术月刊之一, 为中国科技论文统计源期刊 CSTPCD(中国科技核心期刊), 国家中医药管理局优秀期刊。与中医药学术发展同步。重点报道专家、学者及各级立项课题的最新发展动态。辟有博士导师新论、中华名医经典、专家论坛、国家项目点击、省级项目平台、地方项目宽带、博士后课题主页、博士课题网络、硕士课题网站、双语在线、探索与发现、药效学研究盘点、经典时空、未病新悟、高等教育、经方发挥、中药研究扫描等 30 余个栏目。国际标准刊号: ISSN 1673-7717, 国内统一刊号: CN 21-1546/R, 国内邮发代号: 8-182, 国外代号: M1163。A4 开本, 224 页, 每册定价 10.00 元, 全年 120 元。电话 024-31207045。E-mail: zhzyyxxk@vip.163.com。

全国各地邮局(所)均可办理订阅, 如有漏订者, 可直接汇款到编辑部邮购。地址: 沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 邮编: 110032, 电话: 024-31207231。