

内分泌疾病与继发性 OP 症相关性的研究进展

张 宁

昌市中心医院 737100

【摘要】骨质疏松为目前中老年人常见疾病，且为老年群体骨折高发的重要诱发因素，同时其也是老年群体死亡的危险因素之一。鉴于骨质疏松的危害，临床上认为对于骨质疏松的防治具有价值，而基于此就需要明确骨质疏松的发生机制与进展过程。在继发性骨质疏松的研究中，内分泌疾病具有重要的影响，近些年临床上对此进行了深入研究，期望基于该途径制定有效措施与治疗方式，抑制骨质疏松发生与发展。本文基于此，整理近期文献对内分泌疾病与继发性骨质疏松的关系进行综述，以为其的诊疗、后续研究提供参考。

【关键词】继发性骨质疏松；内分泌疾病；2型糖尿病；甲状腺疾病；脂代谢异常

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种较为特殊的疾病，目前认为该病是因为各种因素造成的骨骼骨量减少，骨骼微观组织结构受到破坏，稳定性降低，导致患者的骨骼相对脆弱，显著增加患者出现骨折的风险，如果持续进展，可出现压缩性骨折，其是目前老年群体致残、致死的主要原因之一^[1]。现代医学临床上将 OP 分为继发性与原发 OP，大多数患者的 OP 为继发性发病，目前认为其发病与缺乏光照、长期制动、激素药物长期应用、免疫抑制药物长期应用、疾病等存在关联，但是依据临床观察，及相关统计数据显示，多数继发性 OP 患者诱发原因为内分泌疾病或其合并有内分泌疾病。目前认为内分泌疾病对于 OP 有着紧密联系，基于内分泌角度分析 OP 发生与治疗，可为患者的诊疗提供新的途径，因此认识 OP 与内分泌疾病之间的相关性具有重要价值。

1.2 型糖尿病与 OP

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是目前发病率与罹患人数最高的疾病之一，据 WHO 的报告显示，全世界的 T2DM 罹患人数超过 5 亿，而我国的 T2DM 患者数据超过 1 亿人^[2]。现代医学对于 T2DM 发生机制解释为，受各类因素影响，患者胰岛功能降低，胰岛素分泌将减少，血糖对胰岛素耐受度增加，导致循环血糖持续增加。据临床统计数据示，在 T2DM 群体中，约有 50%~60% 的患者存在 OP，而有超过 60% 的群体出现 OP 征兆、症状。相关研究认为，T2DM 的主要罹患群体为中老年群体，其与 OP 高发群体相近，而且 T2DM 的发生会造成患者长期的循环微炎症，导致患者的免疫与循环受损，该情况在一定程度上可影响骨骼细胞的重建^[3]。此外胰岛素本身也会参与骨合成，其的减少也会形成一定的 OP 风险。

较早的研究显示，循环血糖的持续增加，会造成成骨细胞分化、骨增殖过程受到糖浸润，而这可诱发轻微炎症 (糖基化终末产物 AGEs 的持续增加会刺激循环，产生炎性因子)，并导致骨细胞损伤，增殖量降低，造成骨增殖、分化过程失衡，导致骨组织量不足。而循环高糖可直接诱发持续肾损伤，肾损伤可造成代谢紊乱，形成钙、磷等多种物质在人体中表达失衡，而钙是骨合成的重要物质，代谢失衡，会导致骨合成的原料不足。更进一步的研究发现，高糖与代谢紊乱会形成显著的甲状腺压力，而多数糖尿病肾病患者均存在甲状旁腺、甲状腺功能异常，而甲状腺的多种激素表达可影响人体代谢，而这进一步的损伤了骨合成的平衡^[4]。另外 T2DM 形成的肾损伤，还对维生素 D 羟化可产生抑制，而这也导致骨合成抑制。而在近期的研究中，研究者发现 T2DM 患者普遍存在胰岛素生长因子 (IGF-1) 水平降低，而基于 IGF-1 的研究显示，在成骨细胞的增殖、分化、作用中，IGF-1 具有直接作用，其可促进成骨细胞分化，并诱导其增殖，促进胶原蛋白合成，IGF-1 的减少，可造成形成量减少。此外还有基于血管损伤的研究认为，高糖会造成微血管损伤，而骨

细胞合成与骨滋养在很大程度上依赖微血管，微血管损伤会导致骨营养物供应量减少，这也会加速骨密度降低^[5]。除去相关性分析外，在治疗性的研究中，临床上也发现了部分 T2DM 治疗药物对于骨密度会产生影响，如噻唑烷二酮类药物会抑制骨细胞分化、合成，新药二肽基酶 4 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂可促进骨合成，但是大多数药物研究，主要针对 T2DM，对于骨密度的关注度不足，此类分析仍需进一步展开。

2. 库欣综合征 (Cushings syndrome, Cushing) 与 OP

Cushing 综合征是一种特殊疾病，其的发生机制为肾上腺皮质产生的糖皮质激素过量。因此 Cushing 综合征形成的 OP 风险与糖皮质激素过量机制抑制存在相似性。过量的糖皮质激素会间接影响人体的激素水平，其影响钙磷等微量元素在消化系统与代谢系统的吸收与代谢，可使其的水平降低，其可造成与肾病肾损伤相似的表现，人体的钙磷代谢紊乱，导致甲状旁腺承压，以造成甲状旁腺各类激素水平异常，进一步影响钙磷等物质的代谢，导致骨细胞分化、合成受到抑制^[6]。另外皮质醇会参与成骨细胞的发育与成熟，缩短该过程，并促进胶原细胞的分解，其的高水平表达，会加速骨细胞的凋亡，胶原细胞是骨基质主要成分，其不足会导致骨基质合成不足，导致矿物质囤积量减少，形成 OP。

3. 甲状腺疾病与 OP

现代医学认为与 OP 相关的代谢疾病，甲状腺疾病是主要类型之一，无论是甲状腺功能亢进，还是减弱，抑或者甲状旁腺亢进等均可增加患者 OP 发生率。

首先是甲亢，国内关于 OP 与甲状腺疾病的分析研究较早，对于甲亢已经较为明确，甲亢会导致甲状腺激素水平显著增加，激素可刺激成骨细胞与破骨细胞的表达，增大其的活性，该状态下，破骨细胞会逐渐占据主导地位，导致骨形成量小于骨吸收量，在高骨转换下，骨量会快速丢失^[7]。另外甲状腺激素的高表达会增加骨皮质空隙，导致骨小梁间距增加，诱发 OP。此外甲亢带来的高代谢速度，会增大骨矿、骨合成物质、钙、镁等物质丢失，失衡，影响骨合成^[8]。在最新的研究中，研究人员还发现甲亢高代谢会引发脂肪、肌肉组织变化，而这也诱发骨密度的表达，但是对此的研究尚处于初期，需要进一步分析。

甲减，甲减患者的甲状腺各激素表达会降低，而成骨细胞与破骨细胞的活动均受甲状腺激素刺激影响，刺激量的减少会导致骨合成与骨吸收速度降低，形成骨转化速度大幅度降低，造成骨矿化时间增加，诱发 OP^[9]。另外甲减下，患者的生长激素 (GH) 受其影响，为低表达状态，同时可造成 IGF-1 水平减少，GH 与 IGF-1 的不足，会进一步减少成骨细胞的合成、分化，导致在速度较低的骨转化下，骨破坏占据主导地位，以至于出现 OP。在近些年的研究中，研究者还发现，甲减患者的甲状腺激素低表达下，患者多伴有降钙素 (calcitonin, CT) 水平降低，而 CT 具

有增强成骨、抑制溶骨、增加骨组织中钙磷沉积, CT 的不足会增加骨量流失, 减缓骨合成^[10]。

甲状旁腺亢进, 甲状旁腺亢进下甲状旁腺激素 (PTH) 会显著表达, 其可造成与甲亢相似的表达, 而甲状旁腺亢进多发于肾病患者群体中, 尤其是糖尿病肾病, 此类患者本身就存在钙磷代谢紊乱, 因此甲状旁腺亢进群体的骨密度丢失情况一般较为严重^[11]。

4. 性激素疾病与 OP

首先是雌激素不足 (包含围绝经期综合征), 女性的骨骼结构强度与男性存在差异, 女性是在青春期阶段形成, 骨骼皮质层厚度低于男性, 为保证骨皮质吸收与重建的平衡, 其非常依赖雌激素, 而在围绝经期卵巢组织衰退后, 雌激素表达迅速降低, 骨皮质厚度快速降低, 以造成其在未见钙物质吸收障碍下出现 OP^[12]。进一步的研究显示, 绝经/围绝经期女性的雌激素水平降低会形成甲状旁腺激素表达异常, 同时影响免疫循环表达, 可造成白介素、降钙素原等因子的释放加剧^[13]。高代谢速度与炎症可造成骨代谢转化率升高, 成骨与破骨细胞的运转效能均增进, 而破骨细胞的合成天然受限, 其依赖钙的吸收, 同时破骨细胞的功能与合成也更强, 以至于成骨速度无法与破骨速度平衡, 造成患者的骨密度丢失。另外破骨细胞的凋亡调控有雌激素的参与, 其通过 NF-KB 受体影响骨保护素, 通过 RANK 影响抑制破骨细胞的功能分泌糖蛋白^[14]。

雄激素缺乏, 最新研究显示雄激素不足会造成 1, 25 (OH) 2D3 水平减少, 该物质的表达与活性不足会造成骨形成表达减弱, 且该物质参与骨细胞分化过程, 其水平减少, 可造成骨合成不足, 造成骨量减少, 可能诱发 OP。

高泌乳素血症, 该病为垂体疾病, 但是也可认为属于性激素范畴, 该病会导致泌乳素 (prolactin, PRL) 高表达, 可诱发溢乳、闭经、性功能低下等, 在近些年研究中, 有大量学者发现, 此类群体较一般女性的骨密度表达存在降低, 降低幅度多为 10%~20%, 虽然该数值不符合 OP, 但是仍然会加大患者的 OP 风险。关于此的研究, 目前认为, PRL 高表达下, 会影响 GH 的分泌, 而 GH 对于骨合成具有促进效果, GH 的水平不足, 可造成骨丢失速度加快^[15]。

孕激素不足, 近期研究显示, 骨细胞的体外分化过程中, 孕激素具有促进效果, 因此理论上, 孕激素不足可能会诱发 OP。另外 PRL 的高表达, 典型表达即孕激素表达不足, 因此 PRL 群体的骨量丢失也可能与此相关。

5. 脂代谢与 OP

在近期多项调查中显示, 骨质疏松群体中有超过 50% 的患者合并有高脂血症, 脂代谢异常与 OP 本身存在一定的关联, 关于此的研究也较多。目前的研究主要观点集中于脂代谢异常形成的缺氧反应、骨营养降低、炎症与氧化反应。首先是脂代谢异常形成的高脂肪物质表达会造成骨物质沉积脂肪量较大, 而这会导致骨细胞的氧被脂肪组织侵占, 形成缺氧, 诱发炎症与骨细胞组织血管钙化, 诱发 OP。脂肪沉积于骨组织上本身就可诱发炎症因子高表达, 而高脂肪表达还可直接上调多种白细胞介素, 促进骨组织的炎症表达, 增加成骨细胞损伤, 促进破骨细胞, 加速 OP 形成与发展^[16]。高血脂患者多存在高氧化反应情况, 而且脂质物质的氧化产物可抑制成骨细胞的转化, 并且加大氧化应激反应, 增加炎症表达, 促进破骨细胞分化, 造成骨代谢失衡。另外在近期的研究中, 研究者还发现, 脂代谢异常表达下, 患者的 PPAR γ 、Wnt/ β -catenin 等多种信号通路受到影响, 此类通路可介导成骨细胞的分化, 影响古河城的表达, 减少骨合成量, 增大 OP 风险^[17]。

6. 小结

目前关于内分泌疾病与 OP 的研究目前较多, 相应的研究发现, 可影

响代谢速度、造成甲状腺功能表达异常、骨代谢平衡异常的内分泌疾病均可增加 OP 的发生率。而大量的研究证实, 人体的骨代谢稳定来源于体内各类激素表达基于多种信号通路对于成骨与破骨细胞的刺激, 内分泌疾病多可造成激素表达异常, 因此其造成继发性 OP 的风险较大, 在针对此类疾病的治疗中, 需要加大对于患者 OP 的预防与治疗。

参考文献:

- [1]左宪宏, 殷晓宁, 李月琴, 等. 三七皂苷通过抑制 RAGE/MAPK 信号通路减轻糖尿病性骨质疏松大鼠的炎症损伤[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (3): 343-348.
- [2]涂来勇, 夏力, 田峰, 等. Ferrostatin-1 抑制高糖诱导的小鼠 BMSC 铁死亡并防治糖尿病骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (10): 1425-1430.
- [3]饶艳玲, 黄威. 青娥丸调控 Wnt1/ β -catenin 信号通路治疗糖尿病性骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (8): 1167-1171, 1181.
- [4]谭文彬, 李佳, 朱凯旋. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对糖尿病患者骨质疏松的影响及机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16 (4): 367-373.
- [5]马欢欢, 王晓晖, 王晶, 等. miRNA 介导 p38MAPK 信号通路调控成骨细胞在糖尿病性骨质疏松症中的作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16 (1): 80-87.
- [6]樊丽娅, 雷雨阳, 李奇, 等. 医源性 Cushing 综合征合并无功能垂体微腺瘤 1 例诊疗反思[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45 (4): 376-379.
- [7]王冠华, 吴林峰, 张益明, 等. 血清 t-PINP/ β -CTX 比值、25 (OH)D 水平在老年女性分化型甲状腺癌术后防治骨质疏松中的监测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2023, 17 (2): 204-208.
- [8]刘冲, 商中华, 原晋阳, 等. 血清 SOST、DKK-1 水平与分化型甲状腺癌术后骨质疏松患者骨代谢指标的相关性研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2023, 17 (2): 194-197.
- [9]刘冲, 商中华, 原晋阳, 等. 脂联素基因多态性与分化型甲状腺癌术后 TSH 抑制治疗患者发生骨质疏松的相关性研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2023, 17 (5): 568-572.
- [10]陈丽莎, 晏茂兵. 杜仲饮子联合碳酸钙对甲状腺功能亢进性骨质疏松患者甲状腺功能和骨密度的影响[J]. 现代医学与健康研究 (电子版), 2021, 5 (9): 20-22.
- [11]董坤伦. 维生素 K2 结合钙剂在甲状腺功能亢进症继发骨质疏松症中的临床应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24 (2): 218-221.
- [12]龙雨. 依降钙素注射液对老年骨质疏松患者血清中 IL-6、性激素水平的影响及其临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (8): 1912-1914.
- [13]申钰, 郑春伟, 薛鸾. 唑来膦酸联合补肾壮骨汤对骨质疏松症患者甲状旁腺素、抗酒石酸酸性磷酸酶及性激素的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50 (7): 816-819.
- [14]张文焕. 性激素水平与围绝经期综合征患者骨密度的关系及对骨质疏松症的预测价值研究[J]. 中国处方药, 2022, 20 (7): 137-139.
- [15]帕力达·阿不力孜, 艾克拜·艾合麦提, 周晓辉, 等. 新疆老年男性骨转化生化标志物及性激素与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016 (10): 1241-1245.
- [16]王礼宁, 朱奕桦, 马勇, 等. 骨质疏松视野下骨脂代谢相关调控网络的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (3): 437-443.
- [17]王卢凤, 张凯迪, 郭艳英. 抗骨质疏松药物对骨质疏松症患者糖代谢、脂代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (6): 886-889, 896.