

## 雌激素缺乏性骨质疏松症的骨代谢研究进展

王迎彬<sup>1</sup>, 黄秀峰<sup>1</sup>①, 王金花<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院 2014 级硕士研究生, 广西 百色 533000 E-mail: 1125166378@qq.com;  
2. 右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 目前我国已经进入老龄化社会, 老年人口迅速增加, 其中患有骨质疏松症面临骨折风险的人群也相应迅速地扩大, 这意味着我国的老年人骨质疏松防治将面临着十分严峻的挑战。以绝经后的女性骨质疏松尤为突出, 雌激素缺乏导致的骨质疏松病理过程复杂, 其发生机制尚未十分清楚。本文就雌激素在骨质疏松症发生发展过程中的作用研究进行综述。

**关键词:** 雌激素缺乏; 骨质疏松; 骨代谢紊乱

**中图分类号:** R681 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)01-0106-03  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.038

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种与遗传、环境、种族、性别和年龄等多种因素相关的退行性疾病, 以骨量减少、骨组织显微结构破坏为特征, 导致骨的脆性增加而易于发生骨折, 对人类健康危害大, 据相关统计资料<sup>[1]</sup>显示, 全世界共有 7.4 亿绝经期妇女, 骨质疏松症和心血管疾病成为其常见病和主要死亡原因, 尤其对于女性绝经后引发的骨质疏松尤为突出。自 19 世纪 40 年代 Albright<sup>[2]</sup>首次提出骨质疏松与雌激素之间有密切的联系, 此后吸引了国内外众多学者进行研究, 并且证实了雌激素缺乏是骨质疏松发生的重要原因。Eriksen 等<sup>[3]</sup>发现女性雌激素缺乏性骨质疏松患者的骨小梁以每年 5.8% 的速度下降, 并且绝经后骨丢失加速, 易导致骨质疏松、骨折等骨代谢性疾病, 严重影响患者健康。据文献报道<sup>[4]</sup>, 绝经后女性进行雌激素补充治疗, 可使骨质疏松引起的骨折发生率减少 50%。说明雌激素缺乏与骨质疏松症存在确定关系。

研究表明<sup>[5-8]</sup>, 雌激素缺乏可导致患者的骨代谢紊乱、破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor, ODF)和细胞因子的增加、未成熟的肿瘤坏死因子 $\alpha$ 增多及骨髓间充质干细胞(MSCs)减少, 这些变化最终导致骨吸收增加、骨的微结构破坏、骨量减少、骨强度下降、脆性增加等, 从而导致骨质疏松。

### 1 雌激素缺乏致骨代谢紊乱与骨质疏松症

雌激素是人生长发育不可缺少的成分, 当它缺乏时可广泛的影响代谢过程, 主要在蛋白质、脂肪、骨和钙代谢中影响最大, 雌激素在骨代谢方面起着非常重要的作用<sup>[9-10]</sup>, 当雌激素缺乏时, 会引起骨中钙的结合

能力降低, 破骨细胞的骨吸收作用增强, 骨质丢失速度加快, 引起骨量减少; 再者, 雌激素缺乏可导致成骨细胞和破骨细胞的比例失衡<sup>[11]</sup>, 骨吸收的作用增强, 骨代谢出现负平衡, 两者共同作用导致骨量丢失。此外雌激素缺乏可导致骨髓间充质干细胞(MSCs)的减少和细胞因子增加<sup>[6,8]</sup>, 同样可导致成骨细胞大量地减少, 破骨细胞增加, 骨密度大大的降低, 导致起骨量丢失, 骨吸收增加, 骨脆性增加, 最终导致骨质疏松。

1.1 雌激素减少与血清碱性磷酸酶/钙离子的升高有关 血清碱性磷酸酶(ALP)是一种细胞内酶, 参与骨代谢促进基质矿化, 是骨形成的重要指标之一, 也是反映骨形成的生化指标。那晓琳等<sup>[12]</sup>认为雌激素减少后血清碱性磷酸酶升高, 是由于骨吸收的增强而导致的代偿性骨形成增加所致, 这与周沁等<sup>[13]</sup>研究发现一致。近年来一些学者对骨形成和骨吸收指标与骨质疏松之间的关系进行了研究, 发现绝经后骨形成指标 ALP 急剧上升, 骨吸收指标尿钙升高。蒋凤艳等<sup>[14]</sup>也发现血清钙与绝经年限呈正相关, 绝经年限越长, 血清中钙离子浓度越高。刘德宝等<sup>[15]</sup>也发现, 雌激素水平下降, 引起骨骼中钙结合能力下降, 破骨细胞的骨吸收作用增强, 骨质丢失速度加快, 说明雌激素的缺乏与骨代谢紊乱的程度呈正相关。

1.2 雌激素缺乏导致骨吸收的增加 NF- $\kappa$ B 受体活化剂 $\kappa$ B 配体(RANKL), 也被称为骨保护素配体、破骨细胞分化因子, RANKL 是一种跨膜糖蛋白, 在破骨细胞发育中起着重要作用。当雌激素减少时, 破骨细胞数量减少, 分泌的骨保护素降低, 从而增加了 RANKL 激活破骨细胞的活性, 并抑制破骨细胞的凋

① 通讯作者, E-mail: 839014383@qq.com

亡,导致骨稳态失衡和骨量丢失<sup>[15]</sup>。吴彬等<sup>[16]</sup>通过实验证实了雌激素缺乏可以导致 RANKL 的增加和成骨细胞护骨素的减少,从而导致骨形成与骨吸收之间失衡。Hikita 等<sup>[5]</sup>也证实了成骨细胞跨膜 RANKL 与前体破骨细胞表达的 RANKL 结合,使成熟破骨细胞的生成增多,从而增加了骨的吸收。另一方面,有一些学者认为骨吸收的增加与一些细胞因子有密切的联系,Pacifici 等<sup>[17-18]</sup>发现雌激素缺乏可以导致一些细胞因子水平增加,从而影响骨代谢。戴晨琳等<sup>[6]</sup>也认为雌激素可以抑制白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)的表达,从而抑制了破骨细胞的活性降低了骨吸收的能力,但对经 PTH 途径产生 IL-6 无作用。Falahati-Nini 等<sup>[19]</sup>的研究也发现雌激素能抑制 IL-1、IL-6 等骨吸收相关细胞因子的分泌,从而促进成骨、抑制破骨,并且雌激素不足时,也可导致肿瘤坏死因子  $\alpha$  增加,从而导致破骨细胞增多,骨吸收增加。因此从这两方面可以说明雌激素缺乏,会导致成骨细胞数量增加,骨吸收增强,骨量丢失,引起骨密度的大大降低。

1.3 雌激素缺乏与骨钙素的减少有关 骨钙素主要是由成骨细胞分泌而来,当成骨细胞数量减少时,骨钙素将减少,由于 MSCs 是成骨细胞的前体,其在骨骼发育与重建的过程中起重要作用。Mukherjee 等<sup>[20]</sup>认为, MSCs 成骨分化的失调会导致骨质疏松,刘德宝等<sup>[15]</sup>研究发现雌激素可以增加 MSCs 体外的成骨诱导分化,从而增加成骨细胞的数量,使骨钙素的含量升高。因此,当雌激素缺乏时,成骨细胞数量减少,骨钙素降低,骨量的丢失,骨的脆性增加,最终导致骨质疏松。

## 2 雌激素缺乏性骨质疏松症骨代谢的机制研究

目前关于雌激素缺乏骨质疏松的研究很多,雌激素缺乏导致的骨质疏松的一个重要的原因就是骨代谢异常。有学者认为由于骨代谢紊乱使成骨细胞数量、合成和矿化的活性降低,发生骨的生长缺陷,伴有更高的转换率和骨形成与骨量的下降<sup>[21]</sup>。雌激素缺乏性骨质疏松骨代谢异常导致骨密度降低的机制复杂,现简要概述如下:

2.1 雌激素缺乏导致内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)的活性降低 eNOS 是成骨细胞、破骨细胞和骨细胞中表达的主要的氮氧化物合酶,对成骨细胞和破骨细胞的调节起着一定的作用<sup>[22-23]</sup>。对 eNOS 敲除小鼠的体外实验研究发现成骨细胞增殖与分化变得迟缓,表现出胫骨和股骨的生长缺陷,伴有更高的转换率和骨形成与骨量的下降。赵帅等<sup>[23]</sup>的实验发现骨保护素和一氧化氮及 eNOS 在抑制破骨细胞增殖分化以及

诱导其凋亡方面具有协同作用,从而使骨钙素、骨密度增加,相反会导致骨密度减小,引起骨质疏松。

## 2.2 雌激素缺乏抑制 MSCs 成骨分化而致骨量减少

邓伟强等<sup>[24]</sup>通过实验发现 MSCs 在成骨的方向分化和成脂方向分化存在着竞争的关系。李真等<sup>[25]</sup>通过对去卵巢大鼠研究发现在骨质疏松中都存在骨量减少和骨髓脂肪组织增多的现象,当 MSCs 大量分化为脂肪细胞,抑制其成骨分化。

2.3 雌激素受体  $\alpha$  与骨质降解增多 一些研究发现雌激素通过抑制破骨细胞中雌激素受体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ),使破骨细胞数量减少,来保护骨小梁区的骨密度。另外,高雌激素水平妇女体内骨细胞和成骨细胞中 ER $\alpha$  蛋白表达相对较高,而低雌激素水平妇女的 ER $\alpha$  mRNA 表达相对较高,骨质降解增多,从而影响骨重建。

上述各种机制共同导致雌激素缺乏性骨质疏松患者成骨细胞和破骨细胞比例失衡,血钙增加;可以导致骨髓间充质干细胞的脂化增加,骨细胞减少,骨钙素降低;同时可以使破骨细胞数量增加,骨吸收能力增强,骨量丢失;再者细胞因子的增加,也使骨吸收增强,导致骨的脆性增加,骨密度下降,持续的雌激素缺乏,最终导致骨质疏松。

## 3 小结

雌激素缺乏性骨质疏松的发生是一个复杂的病理过程,学术界对雌激素缺乏性骨质疏松机制的研究侧重点各不相同,但其间却有许多相关的联系。骨代谢异常在雌激素缺乏性骨质疏松发生机制的研究中被许多学者所接受,对其研究也比较多。国外研究已报道了<sup>[26]</sup>雌激素能抑制破骨细胞的形成,调节细胞分化,细胞凋亡、黏附和其它途径。目前对于雌激素缺乏引起的骨质疏松,相当一部分学者使用雌激素替代治疗,然而长时间的使用雌激素可以诱发子宫内膜癌、宫颈癌、乳腺癌、代谢紊乱等风险。现在随着科技和医疗水平的不断发展,对与骨质疏松的治疗也是多方面的,如中医针灸、物理疗法等,但这些只能减轻临床症状<sup>[1]</sup>。目前已经证实机体骨代谢与内分泌系统、免疫系统之间存在着一定的关系,三者形成内分泌-免疫-骨代谢调节网络,在骨代谢过程发挥着复杂而精细的调控作用<sup>[1]</sup>。未来在雌激素缺乏性骨质疏松的防治方面,运用内分泌-免疫-骨代谢调节网络对雌激素缺乏性骨质疏松的预后将产生积极的影响。

## 参考文献:

- [1] 林芸,陈丽娜,王华,等. 绝经后骨质疏松症的治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2276-2277.
- [2] Albright F, Reifenstein EC Jr, Forbes AP. Effect of stil-

- bestrol in post-menopausal osteoporosis[J]. *Trans Conf Metab Asp Conval*, 1946(14):99-101.
- [3] Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation resorption, and bone loss at tissue and cellular levels[J]. *J Bone Miner Res*, 1990, 5(4):311-319.
- [4] Gallagher JC. Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27(1):143-162.
- [5] Hikita A, Yana I, Wakeyama H, et al. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(48):36846-36855.
- [6] 戴晨琳, 邱明才. 雌激素调节骨代谢作用机理的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34(2):124-125.
- [7] Feng X. Regulatory roles and molecular signaling of TNF family members in osteoclasts[J]. *Gene*, 2005, 350(1):1-13.
- [8] 王洁, 张鹏, 代庆刚, 等. 雌激素对大鼠骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化的影响[J]. *上海口腔医学*, 2014; 23(6):654-660.
- [9] Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women[J]. *Pharmacol Res*, 2006, 54(4):296-302.
- [10] Uemura H, Kamada M, Maegawa M, et al. Effect of hormone replacement therapy on the production of bone-resorbing cytokines by peripheral blood cells in postmenopausal women[J]. *Horm Metab Res*, 2005, 37(4):226-230.
- [11] 蔡玉霞, 张剑宇. 补骨脂水煎剂对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(2):268-271.
- [12] 那晓琳, 刘晓华, 崔洪斌, 等. 大豆异黄酮对去卵巢大鼠骨力学性能的影响[J]. *中国公共卫生*, 2004, 20(3):264-265.
- [13] 周沁, 潘晓梅, 万里洋, 等. 大豆异黄酮对雄性大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(9):1352-1355.
- [14] 蒋凤艳, 劳山, 龙凤宜, 等. 年龄、绝经年限与骨代谢指标相关性研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2003, 19(2):91-92.
- [15] 刘德宝, 张复文, 任振华. 雌激素受体  $\alpha$  介导小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(3):228-233.
- [16] 吴彬, 张勇, 陈明亮, 等. 雌马酚对去卵巢后大鼠骨质疏松症的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(3):256-260.
- [17] Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis the second decade[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(6):2659-2661.
- [18] 关秀娟, 林丽香, 庄维特. 雌激素及白介素 6 与绝经后骨质疏松的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 1998, 33(5):300-301.
- [19] Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men[J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(12):1552-1560.
- [20] Mukherjee A, Rotwein P. Selective signaling by Akt1 controls osteoblast differentiation and osteoblast-mediated osteoclast development[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(2):490-500.
- [21] Armour KE, Armour KJ, Gallagher ME, et al. Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(2):760-766.
- [22] Wimalawansa SJ, De Marco G, Gangela P, et al. Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss[J]. *Bone*, 1996, 18(4):301-304.
- [23] 赵帅, 何爱咏, 陶澄. 不同剂量骨保护素对破骨细胞内一氧化氮生成及内皮型一氧化氮合酶的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(42):6725-6731.
- [24] 邓伟强, 郭淑芬. 脾肾气虚型骨质疏松症的中西医结合临床研究[J]. *中国保健营养: 下半月*, 2012, 22(6):1636-1637.
- [25] 李真. 中西医结合治疗绝经后骨质疏松症 66 例疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2012, 8(4):88-89.
- [26] Qi Xiong, Peifu Tang, Yanpan Gao, et al. Proteomic Analysis of Estrogen-Mediated Signal Transduction in Osteoclasts Formation[J]. *Biomed Res Int*, 2015:596789.

收稿日期: 2015-08-31