

综述

青少年特发性脊柱侧凸患者低骨量原因的研究进展

Advancement of pathogenesis of low bone mass in adolescent idiopathic scoliosis

程云忠, 海 涌

(首都医科大学骨外科学系 北京朝阳医院骨科 100020 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.02.16

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-02-0174-04

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 多发生于青春前期, 女性多见, 在青春期迅速发展, 形成明显的躯体畸形, 随着年龄增加畸形加剧, 不仅会造成身体外观异常、运动功能障碍, 还可因胸廓畸形而造成心、肺功能障碍, 降低生活质量、影响青少年健康发育^[1]。近年来, 大量研究发现 AIS 患者存在全身性骨密度降低, 且这种状况一直从青春期持续到成年期^[2], 但其原因尚不完全清楚。现就 AIS 患者低骨量原因综述如下。

1 骨吸收增强机制

骨吸收增强是导致骨量降低的因素之一, AIS 患者中一些相关因子如血清破骨细胞分化因子 (RANKL)、RANK、骨保护素 (OPG)、白细胞介素 6 (IL-6)、巨噬细胞集落因子 (M-CSF) 的异常表达, 可能促进了破骨细胞 (OC) 的分化和激活, 使骨吸收增强, 从而导致骨量降低。

1.1 RANKL/RANK/OPG

Suh 等^[3]对 72 例 AIS 患者和 64 例同龄对照者的腰椎和股骨颈骨密度与 RANKL、OPG 浓度关系进行了研究, 结果表明, AIS 患者血清中 RANKL 的浓度、RANKL/OPG 比值与正常对照组相比明显升高, 且 AIS 患者腰椎和股骨颈骨密度变化与血清 RANKL 浓度、RANKL/OPG 比值呈明显负相关, 与血清 OPG 浓度呈明显正相关。Eun 等^[4]分析了 198 例女性 AIS 患者 RANKL、RANK、OPG 的基因多态性与低骨量之间的关系, RANKL rs12721445、rs2277438 基因多态性以及 RANK 421C→T、575C→T 基因多态性与患者腰椎、股骨颈的骨密度无关; OPG 1181G→C 基因多态性与女性患者腰椎的骨密度明显相关, 并且 CC 基因型患者腰椎骨密度明显低于 GC 基因型和 GG 基因型患者。刘臻等^[5]从骨髓间质干细胞 (MSCs) 水平探讨了 RANKL 及 OPG 与 AIS 患者骨量降低的关系, AIS 组

RANKL 的 mRNA 表达显著高于对照组, 而 OPG 的 mRNA 表达显著低于对照组, 他们推测 AIS 患儿骨骼生长发育时, MSCs 聚集区相对高表达的 RANKL 可优势启动破骨前体细胞的信号转导过程, 最终导致 OC 分化的增强, 骨量降低。Park 等^[6]也从骨髓间质干细胞水平得出了相同的结果。Zhou 等^[7]对 20 例 AIS 患者和 8 例同年龄非脊柱畸形患者, 运用植块法培养髂前上棘松质骨成骨细胞 (OB), RT-PCR 和 Western blotting 技术检测 RANKL 和 OPG 的 mRNA 及蛋白表达情况, 结果表明, AIS 组 RANKL 的核酸及蛋白水平的表达量均较对照组高; OPG 的核酸及蛋白水平的表达量与对照组比较无统计学差异; RANKL/OPG 比值显著高于对照组。他们认为 AIS 患者 OB 中表达的 OPG 与对照组相似, 而表达的 RANKL 较多, 使得骨髓微环境中 RANKL/OPG 比率增加, 从而促进 OC 的分化和激活, 并抑制 OC 的凋亡, 最终导致 AIS 患者骨量减低。

1.2 IL-6

IL-6 是由单核细胞产生的一种多功能细胞因子, OB 和 OC 细胞膜上均存在 IL-6 受体, IL-6 可刺激 OC 生成促使骨吸收增强, IL-6 水平越高, 骨吸收活性也越高^[8]。吴洁等^[9]研究了 AIS 患者和同龄健康青少年的骨密度变化及其与血清 IL-6 浓度的关系, 结果表明血清 IL-6 水平与正常对照组相比明显升高, 且 AIS 患者腰椎和股骨近端的骨密度变化与血清 IL-6 浓度呈明显负相关, AIS 患者 IL-6 活性增高可能是通过促进骨吸收引起其骨量减少。Lee 等^[10]研究了 198 例韩国女性 AIS 患者 IL-6 基因多态性与低骨量的关系, 结果提示 IL-6 572G→C 基因多态性与 AIS 患者低骨量密切相关, 并且 CC 基因型患者腰椎骨密度明显低于 GC 基因型和 GG 基因型。

1.3 M-CSF

M-CSF 主要来源于 OB 和间质细胞, 它对 OC 分化成熟有着十分重要的作用。Sun 等^[11]从 OB 水平探讨 M-CSF 与 AIS 患者骨量降低的关系, AIS 患者 27 例, 正常对照组 8 例, 运用植块法培养 OB, 培养至 P3 代后行表型鉴定, 用 RT-PCR 检测 AIS 组和正常对照组中 M-CSF mRNA 的表达水平, 结果表明, AIS 骨量降低组较骨量正常组和正常

第一作者简介: 男(1984-), 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)85231229 E-mail: chengyunzhong@163.com

通讯作者: 海涌 E-mail: spinesurgeon@163.com

对照组 OB 中表达较高水平的 M-CSF, 推测 M-CSF 可能是通过与 OC 前体细胞或 OC 表面上的受体 c-Fms 结合后, 促进 OC 的分化和激活, 并抑制 OC 的凋亡, 最终引起骨量降低。

2 骨形成减少机制

骨形成减少是骨量减低的另一原因, 相关因子包括转录因子(Runx2)、瘦素、I 型胶原等, 若其表达异常, 可导致骨形成不足, 形成 AIS 的低骨量。

2.1 Runx2

Runx2 是骨形成和成骨分化的关键因子^[12], 是 OB 分化和骨形成过程中的控制基因, 也是调节已分化 OB 的功能和骨细胞外基质的表达^[13]。孙超等^[14]从 OB 水平研究 Runx2 与 AIS 患者骨量降低的关系, 取适量髂前上嵴的松质骨, 运用植块法培养 OB, 培养至 P2 代后行表型鉴定, 用 RT-PCR 和 Western blot 法检测各组 Runx2 mRNA 及蛋白的表达水平, 结果显示, AIS 患者 Runx2 的 mRNA 及蛋白水平的表达明显低于对照组。推测 AIS 患者 Runx2 的核酸及蛋白水平表达低, 导致 AIS 组 OB 的分化和骨样结构的形成不足, 最终引起骨量减低。

2.2 瘦素

瘦素对骨骼系统的作用主要有两大方面: 一方面它可以刺激骨的形成; 另一方面还可以通过对中枢的作用抑制骨的形成。Qiu 等^[15]检测 120 例 AIS 女性患者和 80 例健康女孩的外周血中瘦素浓度, 分析瘦素浓度与其躯体生长发育特征和骨密度(BMD)的关系, 以 14 岁为界将 AIS 组分为高龄和低龄两个亚组, 高龄组与正常组年龄匹配, 结果显示低龄 AIS 组血清瘦素浓度为 62g/L, 高龄 AIS 组为 86g/L, 而正常青少年组为 149g/L; AIS 组的血清瘦素浓度显著低于对照组, 血清瘦素浓度与腰椎和股骨 BMD 成正相关, 提示血清瘦素降低引起了 AIS 患者的骨量降低, 推测 AIS 患者血清瘦素降低, 其刺激骨形成的能力不足, 骨形成不足导致骨量降低。

2.3 I 型胶原、骨钙素

松质骨组织中的有机成分主要包括胶原成分和非胶原成分。I 型胶原单独构成了骨基质中的蛋白框架, 它的合成与分泌是骨组织形成的前提条件; 而且 I 型胶原的有序排列是形成骨组织机械力量的主要因素。研究发现, I 型胶原与骨量减低和骨质疏松症关系密切^[16]。骨钙素是骨组织中含量最丰富的非胶原骨结合蛋白, 由分化晚期的成骨细胞合成和分泌, 故松质骨中骨钙素含量可反映成骨细胞的数量和活性, 骨钙素的主要生物学作用是促进类骨质的矿化^[17]。孙旭等^[18]运用 RT-PCR 方法对术中所取髂骨松质骨块中 I 型胶原、骨钙素 mRNA 的表达情况进行了研究, 结果提示骨量正常组和骨量减低组间骨钙素的 mRNA 的相对含量无显著性差异, 骨量正常组 I 型胶原 mRNA 的相对含量高于骨量减低组, 相关分析显示全部患者的 I 型胶原相对含量与 BMD 值之间呈较弱的正相关性, 作者

推测骨量减低组 I 型胶原 mRNA 的相对含量减少, 导致骨形成不足而引起 AIS 患者的骨量降低。但是局部的骨组织是否能真正反映 AIS 患者的全身低骨量状况, 值得进一步研究。

2.4 雌激素受体(ER)基因

ER 是一类由配体激活的核转录因子, 介导大部分的雌激素反应, 广泛存在于两性生殖器官、心、脑、骨、肾等组织中。雌激素是女性青春期生长发育关系最为密切的激素, 同时与青春发育期骨量也密切相关^[19]。吴洁等^[20, 21]抽取 202 例 AIS 患者和 174 例正常青少年的静脉血标本, 对 ER α 的 Pvu II 酶切位点和 Xba I 酶切位点基因型在两者之间的分布进行了比较, 结果表明, AIS 组 XX 基因型的频率明显高于对照组, X 等位基因的表达也显著高于对照组; 同时应用双能 X 线 BMD 吸收仪对其中 92 例 AIS 患者的腰椎和股骨近端进行了测量, XX 型的腰椎、股骨大转子 Wards 三角的 BMD 明显低于 xx 型, 而 Pvu II 基因的各基因型与 BMD 无关; 联合分析 Pvu II 和 Xba I 位点, PPXX 基因型的腰椎、股骨大转子和 Wards 三角的 BMD 明显低于 Ppxx 和 ppxx 型, 她认为 ER Xba 基因多态性与 AIS 患者的骨密度有关, PPXX 基因型的骨密度降低, 推测 XX 基因型可能产生了内含子调节或外含子突变, 从而影响到正常雌激素 α 受体蛋白的功能, 雌激素与此基因型受体结合不能发挥正常的成骨作用。陈海鸥等^[22]对 288 例 AIS 患者和 232 例正常青少年雌激素 β 受体(estrogen β receptor, ER β)基因型分布情况进行了研究, 同时探讨了 ER β 基因多态性与 AIS 患者易感性、异常生长模式及低骨量之间的关系, 结果显示 ER β 基因多态性与 AIS 患者易感性无关联, Rr 基因型患者存在初潮延迟现象, 可能在 AIS 的进展中起一定作用。ER β 基因多态性与骨量无相关, 可能在 AIS 的低骨量中不起作用。

2.5 软骨内成骨相对增快

Guo 等^[23]通过 MRI 检查测量 AIS 患者的椎体前缘、后缘均较正常对照组高, 并且椎弓根间隙均明显增大, 椎弓根高度明显偏低, 而且 AIS 患者椎体前缘高度与椎弓根高度的比值明显高于正常对照组。他们提出 AIS 患者可能存在全身性的软骨内成骨相对增快, 而膜内成骨则较缓慢, 骨质的沉积速度小于软骨内成骨的速度, 从而导致 AIS 患者出现全身性的骨量减低。

3 遗传因素

孙超等^[24]研究了 OB 中骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic proteins, BMP-2)与 AIS 患者骨量降低的关系, 结果表明 AIS 患者 OB 中 BMP-2 mRNA 及蛋白表达强度无明显改变, 推测 AIS 骨量降低可能不是由 OB 中 BMP-2 所致; 邱旭升等^[25]对褪黑素受体 1B(MTNR1B)基因多态性与 AIS 患者骨密度之间的相关性进行了研究, MTNR1B 基因 2 个多态性位点各基因型所对应的骨密度差异无显著性 ($P>0.05$), 他认为 MTNR1B 基因多态性与

AIS 患者的骨密度之间没有相关性,在 AIS 患者的低骨量中可能不发挥作用。陈文俊等^[26]研究了 146 例女性 AIS 患者和 146 例女性同龄健康对照组维生素 D 受体 (VDR) 基因多态性与骨密度之间的相关性,结果显示 AIS 组 Bb 基因型频率显著高于对照组,但 AIS 组内的各基因型骨密度之间并无差异,认为 VDR 基因多态性并不影响 VDR 介导的骨量吸收与积累。但是,夏才伟等^[27]研究了 164 例女性 AIS 患者和 122 例女性同龄健康对照组维生素 D 受体 (VDR) 基因多态性与体重指数、上肢长度之间的相关性,结果显示基因型为 Bb 的 AIS 患者存在明显的低体重指数 ($BMI < 18 \text{ kg/m}^2$) 和上肢长度减少 ($\text{arm span} < 160 \text{ cm}$),而基因型为 Aa 的 AIS 患者 $BMI > 18 \text{ kg/m}^2$ 。Suh 等^[28]也做了类似的研究,结果显示只有 VDR BsmI(rs1544410)与 AIS 患者腰椎的骨密度降低相关,并且基因型为 AA 的 AIS 患者腰椎骨密度明显低于基因型为 GG 和 GA 者。

4 其他

Lee 等^[29]对香港地区 582 例 AIS 患者和 206 例健康对照者钙摄入量与骨密度之间的关系进行了研究,结果显示:AIS 患者钙摄入量明显低于健康对照组,并且钙摄入量与骨密度呈显著相关性。Lee 等^[30]还通过大样本(596 例女性 AIS 患者和 302 例同龄健康女性对照者)研究了钙摄入量、负重运动量与骨密度的关系,AIS 患者的体重和 BMI 显著低于健康对照组 ($P < 0.05$);而身高的校正和手臂的长度显著大于健康对照组 ($P < 0.02$);AIS 患者钙摄入量和负重运动量明显低于健康对照组,钙摄入量和负重运动量与 AIS 患者的骨密度存在显著相关性,而且还可作为 AIS 患者的骨密度降低的独立预测因素。

Cheung 等^[31]对香港地区 621 例女性 AIS 患者和 300 例同龄健康女性对照者的人体形态测量学、骨代谢生化指标、钙摄入量与骨密度的关系进行了研究,在青春期前后,AIS 患者不仅校正身高高于同龄青少年,上臂长度也长于同龄青少年,表明 AIS 患者的肢体骨骼生长发育特征可能异于正常青少年;骨形成标志物骨特异性碱性磷酸酶 (BALP) 在 AIS 患者中的表达明显高于对照组,而且 BALP 与 AIS 患者的骨密度呈正相关;骨吸收标志物尿脱氧吡啶啉的含量在两组间无明显差异;AIS 患者平均钙摄入量为 361 mg/d ,明显低于健康对照组。作者推测,生长发育快、高骨转换率、钙摄入量不足共同导致了 AIS 患者的低骨量现象。孙旭等^[32]分析了 218 例 Cobb 角 $15^\circ \sim 40^\circ$ 的女性 AIS 患者的 BMD 和骨矿含量 (BMC),探讨其与年龄、生长发育、人体测量学和侧凸角度等的相关性,结果显示,低角度女性 AIS 患者存在全身性的骨量减低,且与 Cobb 角无显著相关性,而与体重、身高、Risser 征、月经状况、BMI 和年龄显著相关性;逐步回归分析显示,体重和年龄是影响患者 BMD 的主要因素。作者推测 AIS 患者的骨量减低与生长发育和低体重有关。

5 展望

AIS 患者存在全身性骨密度降低,而非局部性的骨密度降低,并且这种状况一直从青春期持续到成年期。但是目前 AIS 患者骨量减低的原因仍不清楚,大多数学者认为 AIS 患者的骨量减低可能是原发性改变^[33]。AIS 患者骨量减低可能是因为:(1)RANKL/OPG、IL-6、M-CSF 等的异常表达,促进了 OC 的分化和激活,骨吸收增强;(2)Runx2、瘦素、I 型胶原的表达异常,导致骨形成不足;(3)钙摄入不足、负重运动量减少、生长发育以及低体重。由于 AIS 患者存在全身性的骨密度降低,且这种状况一直从青春期持续到成年期,因此在诊治脊柱侧凸的同时,应当关注 AIS 患者的低骨量现象,必要时采取一定的干预措施,例如加强营养、增进含钙饮食、增加负重活动量等等。

6 参考文献

1. Hong JY, Suh SW, Park HJ, et al. Correlations of adolescent idiopathic scoliosis and pectus excavatum[J]. J Pediatr Orthop, 2011, 31(8): 870-874.
2. Cheng JC, Hung VW, Lee WT, et al. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: longitudinal monitoring of bone mineral density until skeletal maturity[J]. Stud Health Technol Inform, 2006, 12(3): 47-51.
3. Suh KT, Lee SS, Hwang SH, et al. Elevated soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. Eur Spine, 2007, 16(10): 1563-1569.
4. Eun IS, Park WW, Suh KT, et al. Association between osteoprotegerin in gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Eur Spine, 2009, 18(12): 1936-1940.
5. 刘臻,邱勇,孙强,等. RANKL/OPG 在青少年特发性脊柱侧凸患者低骨量发生机制中的作用[J]. 中国骨质疏松志, 2007, 13(7): 474-485.
6. Park WW, Suh KT, Kim JI, et al. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. Eur Spine, 2009, 18(12): 1920-1926.
7. Zhou S, Wang W, Zhu Z, et al. Increased expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in osteoblasts from adolescent idiopathic scoliosis patients with low bone mineral density[J]. Huazhong Univ Sci Technol, 2012, 32(5): 686-690.
8. Nave CS, Bismar H, Bruckner GL, et al. Serum interleukin 6 is major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2001, 86(5): 2032-2042.
9. 吴洁,邱勇,张乐,等. 青少年特发性脊柱侧凸的骨密度变化及与血清 IL-6 浓度关系的研究[J]. 南京大学学报(自然科学), 2004, 40(5): 607-612.
10. Lee JS, Suh KT, Eun IS. Polymorphism in interleukin-6

- gene is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92(8): 1118-1122.
11. Sun C, Qiu Y, Yin G, et al. Abnormal expression and significance of M-CSF in osteoblasts of adolescent idiopathic scoliosis patients[J]. Chin J Bone Joint Surg, 2009, 2(6): 481-487.
 12. Saito T, Ogawa M, Ham Y, et al. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp cells into odontoblasts [J]. J Endod, 2004, 30(4): 205-208.
 13. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance[J]. Science, 2000, 289(5484): 1501-1504.
 14. 孙超, 邱勇, 殷刚, 等. 转录因子 Runx2 在青少年特发性脊柱侧凸患者成骨细胞中的表达及其意义[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(19): 1495-1498.
 15. Qiu Y, Sun X, Qiu X, et al. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2007, 32 (24): 2703-2710.
 16. Wang Y, Azais T, Robin M, et al. The predominant role of collagen in the nucleation, growth, structure and orientation of bone apatite[J]. Nat Mater, 2012, 11(8): 724-733.
 17. Bunyaratavej N. Osteoblastic functions: a lesson from biochemical bone markers[J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94 (5): 84-86.
 18. 孙旭, 邱勇, 李卫国, 等. 特发性脊柱侧凸患者髂骨松质骨中 I 型胶原、骨钙素和骨保护素等 mRNA 的表达[J]. 中国骨质疏松骨病, 2008, 7(2): 79-83.
 19. Albhagha OM, McGuigan FE, Reid DM, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(1): 128-134.
 20. Wu J, Qiu Y, Zhang L, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2006, 31(10): 1131-1136.
 21. 吴洁, 邱勇, 张乐, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者雌激素受体基因多态性与 BMD 的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(3): 246-249.
 22. 陈海鸥, 邱勇, 邱旭升, 等. 雌激素 β 受体基因多态性与青少年特发性脊柱侧凸关系的研究[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(1): 54-60.
 23. Guo X, Chau WW, Chan YL, et al. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis: results of disproportionate endochondral membranous bone growth [J]. J Bone Joint Surg Br, 2003, 85(7): 1026-1031.
 24. 孙超, 邱勇, 束昊, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者低骨量与成骨细胞中 BMP-2 的关系[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2009, 19(9): 699-703.
 25. 邱旭升, 邓亮生, 杨晓恩, 等. 褪黑素受体 1B 基因与青少年特发性脊柱侧凸患者骨密度的相关性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(1): 23-26.
 26. 陈文俊, 邱勇, 朱峰, 等. 女性青少年特发性脊柱侧凸患者维生素 D 受体基因多态性与低骨量的相关性研究[J]. 中华外科杂志, 2008, 46(15): 1183-1186.
 27. 夏才伟, 邱勇, 孙旭, 等. 青少年特发性脊柱侧凸女性患者维生素 D 受体基因多态性研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87 (21): 1465-1469.
 28. Suh KT, Eun IS, Lee JS. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Eur Spine, 2010, 19 (9): 1545-1550.
 29. 李德强, 郑振耀, 张笑, 等. 膳食钙不足对香港青少年先天性脊柱侧凸全身骨密度偏低的影响[J]. 卫生研究, 2003, 32(6): 568-572.
 30. Lee WT, Cheung CS, Tse YK, et al. Generalized low bone mass of girls with adolescent idiopathic scoliosis is related to inadequate calcium intake and weight bearing physical activity in peripubertal period[J]. Osteopoms Int, 2005, 16(9): 1024-1035.
 31. Cheung CS, Lee WT, Tse YK, et al. Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake[J]. Spine, 2006, 31(3): 330-338.
 32. 孙旭, 邱勇, 朱锋, 等. 低角度青少年特发性脊柱侧凸女性患者的骨密度分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(9): 613-617.
 33. 吴洁, 邱勇, 孙燕芳, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者骨密度变化的分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(10): 598-600.

(收稿日期: 2012-10-29 修回日期: 2012-12-21)

(本文编辑 卢庆霞)