

高脂血症与骨质疏松

杨五洲¹ 综述, 曹 奇¹, 唐朝克² 审校

(1. 南华大学附属第二医院脊柱外科, 2. 南华大学心血管疾病研究所
动脉硬化化学湖南省重点实验室 南华大学医学研究中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 高脂血症; 骨质疏松; 骨密度

[摘要] 高脂血症与骨质疏松均是代谢性疾病, 临床上高脂血症患者常合并骨质疏松。近年研究显示高脂血症能导致骨代谢紊乱, 加剧骨质疏松的疾病进程, 提示高脂血症与骨质疏松的发生、发展密切相关。目前研究主要集中于高脂血症导致的炎症反应、氧化应激、脂质异常聚集及氧化脂质等对骨代谢的影响, 相关病理生理学机制逐渐阐明。本文将对高脂血症在骨质疏松发生、发展中的作用作一综述, 旨在为两者的临床诊疗及防治提供新的理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Hyperlipidemia and Osteoporosis

YANG Wu-Zhou¹, CAO Qi¹, and TANG Chao-Ke²

(1. Department of Spine Surgery, The Second Affiliated Hospital, University of South China; 2. Research Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province & Medical Research Center, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Hyperlipidemia; Osteoporosis; Bone Mineral Density

[ABSTRACT] Hyperlipidemia and osteoporosis are metabolic diseases. In clinic, patients with hyperlipidemia are often diagnosed with osteoporosis. Recent studies have shown that hyperlipidemia could induce bone metabolic disorders to exacerbate the progression of osteoporosis, suggesting that hyperlipidemia is strongly linked to the occurrence and development of osteoporosis. To date, the potential pathophysiological mechanisms of hyperlipidemia induce inflammation, oxidative stress, abnormal accumulation of lipid and lipid oxidation on bone metabolism are gradually clarified. This article reviews the mechanisms of how hyperlipidemia initiates and promotes osteoporosis. With it, we desire to provide new approaches for the treatment of hyperlipidemia and osteoporosis.

随着人口老龄化加剧及生活水平的提高, 老年人群中高脂血症及骨质疏松的发病率呈现逐年上升的趋势, 并严重影响人类健康及生活质量。高脂血症是血浆中甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平降低, 并能引起一系列并发症的疾病。骨质疏松是以骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加、骨强度降低及骨折高发率为特征的一种全身性

骨代谢性疾病。近年来多项研究发现高脂血症是骨质疏松与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的共同病因^[1-2]。本文主要对高脂血症与骨质疏松的关系及其病理生理机制进行归纳总结, 为高脂血症及骨质疏松的早期预防、诊断及共同防治提供依据。

1 高脂血症与骨质疏松的临床研究

临床上高脂血症患者合并骨质疏松的情况并不少见, 而血浆 TG、TC 及 LDLC 则被认为是骨质疏

[收稿日期] 2015-11-20

[修回日期] 2016-01-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81570408)

[作者简介] 杨五洲, 硕士研究生, 医师, 研究方向为脊柱相关疾病的发病及治疗学, E-mail 为 galans520wt@163.com。通讯作者曹奇, 硕士, 主任医师, 副教授, 研究方向为脊柱相关疾病的发病及治疗学, E-mail 为 caoqi69@163.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化的病因及发病学, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

松发生、发展的危险因素。Park 等^[3]通过对 1327 名青少年血浆 TG 及股骨颈、脊柱中骨矿物质含量检测后发现,血浆 TG 与骨骼中骨矿物质含量呈负相关,其能减少骨矿物质积聚而降低骨密度(bone mineral density, BMD)。中老年男性随着年龄增加, BMD 逐渐下降并与 LDLC、脂蛋白呈负相关,调脂治疗可预防中老年男性骨质疏松症^[4]。Kuipers 等^[5]研究发现血浆 TC 异常升高能降低股骨颈、胫骨等 BMD,是骨质疏松发生、发展的潜在独立危险因素。Kim 等^[6]发现腰椎、骨盆及股骨颈 BMD 与高脂血症患者 TG、TG/HDL 与 TC/HDL 比值及非 HDL 水平呈负相关。王自力等^[7]对肥胖合并骨质疏松椎体压缩骨折的患者研究发现,脂代谢紊乱可影响术后骨质疏松恢复,而左卡尼汀可降低血浆 TG、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平及上调高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平,升高骨质疏松性椎体骨折患者 BMD,发挥抗骨质疏松功能。Li 等^[8]研究发现血浆 HDL 水平与绝经后骨质疏松发生密切相关,绝经后期由于血浆 HDL 水平低下,骨质疏松与心血管疾病患病率增加。Jeong 等^[9]研究发现绝经后妇女中 HDL 水平与脊柱 BMD 呈正相关,而 TC 与髌部、股骨颈 BMD 呈负相关。这些研究表明以 TG、TC 及 LDL 升高为特征的高脂血症与骨质疏松密切相关,能影响 BMD 而加剧骨质疏松病程。

2 高脂血症致骨质疏松机制

2.1 脂质异常聚集

研究发现骨组织脂质聚集促使氧化作用发生,可能抑制成骨细胞活性而阻碍正常骨生成^[10]。骨组织间隙中持续聚集的脂质会发生氧化及糖基化修饰,诱发炎症反应、氧化应激的发生,导致骨质疏松形成^[11]。脂质异常聚集生成的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)能与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(low density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP5/6)结合,从而激活 Msx2/Wnt 信号、Wnt/ β -catenin 信号途径、Wnt/JNK 途径或 Wnt/ Ca^{2+} 途径,促进钙化因子和血管平滑肌细胞成骨性转化,启动和促进骨组织血管钙化进程,加速骨质疏松病程^[12]。研究证实他汀类降脂药物除了通过抑制 HMG-CoA 降低血浆胆固醇对 BMD 的影响,也能通过抑制成骨细胞凋亡、促进骨生成而调节骨代

谢,发挥抗骨质疏松作用^[13]。因此,脂质聚集诱发骨组织生成氧化脂质,其在胞外长期聚集促进炎症微环境中炎症反应的发生,与骨营养血管钙化共同促进骨质疏松的发生、发展。以上研究表明骨组织中脂质聚集加剧骨质疏松病程进展。

2.2 炎症反应

炎症反应是诸多疾病发生、发展的病理生理学基础。胆固醇、TG、ox-LDL 及 LDL 能上调多种炎症因子诱发机体或局部慢性炎症反应,加速疾病进程。高脂及高胆固醇饮食喂养 C57BL6 小鼠诱发的高脂血症能抑制骨骼生长及降低 BMD;抗 As 的 C3H/HeJ 小鼠能减少血管内皮下 TG、LDL 聚集及内皮细胞中 ox-LDL 导致的炎症反应,在高脂饮食喂养 7 个月后才出现骨流失,而伴有高脂血症的转基因小鼠高脂及高胆固醇饮食喂养 3 个月后骨流失明显加剧^[14-15]。Hu 等^[16]证实胆固醇通过激活核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)信号通路,促进 ARPE-19 细胞中白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、IL-8 等炎症因子的表达。而 NF- κB 、IL-1 能上调 NF- κB 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κB ligand, RANKL)的表达,并增加其对 RANKL 浓度敏感性,促进破骨细胞生成及增强骨吸收^[17]。另一方面,持续的慢性炎症能增加体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)、IL-6 水平,并促进成骨细胞和脂肪细胞的前体细胞向脂肪细胞生成、抑制成骨细胞骨形成,而脂肪细胞生成增多导致的肥胖进一步促使炎症因子合成^[18]。以上研究显示,高脂血症能上调多种炎症因子的表达,促进骨组织中炎症反应而增强破骨细胞分化及骨吸收能力,导致骨质疏松的发生、发展。

2.3 氧化应激

氧化应激是心脑血管疾病、退行性疾病、机体衰老等疾病的病理生理基础。代谢组学分析研究发现脂肪酸、磷脂及 TG 代谢紊乱能诱发体内氧化应激^[19]。而氧化应激中的超氧阴离子、氧自由基、巯基及一氧化氮(nitric oxide, NO)等又能促进脂质氧化产物生成^[20]。Tepner 等^[21]研究发现脂质氧化产物水平与氧化应激中的 ROS 生成呈正相关,且能作为体内氧化应激损伤的生物化学指标。随着年龄增长,ROS 聚集加速细胞损伤及脂质过氧化作用导致骨质疏松症、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)等慢性疾病病程^[22]。NADPH 氧化酶是体内 ROS 的主要来源,脂质通过上调 NADPH 氧化酶活性增强胞内 ROS 生成^[23]。ROS 诱发的氧化应激阻碍骨祖细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem

cell, MSC) 向成骨细胞转化^[24]。另一方面, ROS 能激活 NF- κ B 炎症通路上调 TNF- α 、IL-6、IL-8 及单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等炎症因子的表达, 进一步加剧局部的炎症反应^[25]。以上研究结果显示, 高脂血症时脂质氧化产物能促进 ROS 诱发的氧化应激, 同时上调炎症因子表达加剧炎症反应, 从而抑制成骨细胞生成、促进破骨细胞分化及骨吸收, 最终导致骨质疏松形成。

2.4 氧化脂质

诱发 As 的血脂或淋巴回流的减少使 LDL 微粒在血管内皮下及其它组织聚集, 使细胞中含花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的磷脂遭受不同程度的氧化修饰, 导致轻度修饰的 LDL (minimally modified LDL, MM-LDL) 和 ox-LDL 生成并诱导剧烈炎症反应^[20]。ox-LDL 是体内最常见的脂质氧化产物, 在调控破骨细胞骨吸收、成骨细胞骨形成中发挥重要作用。研究证实 ox-LDL 能促进 MSC 分化成脂肪细胞并抑制其向成骨细胞分化加剧骨质疏松症, 而 HDL 与亲脂性抗氧化剂偶联阻断 LDL 的氧化级联反应而减少 ox-LDL 生成^[26-27]。ox-LDL 还能通过独立的氧化应激机制, 拮抗骨生长与重建最重要的辅助因子骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 的成骨作用, 抑制骨生成与成骨细胞分化^[26, 28]。氧化脂质通过促进骨吸收过程中破骨细胞多核化、骨基质吸收及增强抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 活性而促进破骨细胞分化^[29]。以上研究结果表明, 氧化脂质既能促进破骨细胞生成、骨吸收及诱发炎症反应, 同时也能促进 MSC 向脂肪细胞分化、抑制成骨细胞生成, 共同加剧骨质疏松。

2.5 对氧磷酶

对氧磷酶 (paraoxonase, PON) 家族由 PON1、PON2、PON3 三大成员组成, 其基因位于第 7 号染色体上; 血清中能检测到与 HDL 结合且表达于肝脏的 PON1、PON3^[30]。Eren 等^[31]认为 PON1 具有过氧化物酶生物活性, 通过生成自由基或铜离子使 LDL 及 HDL 免受氧化, 进而降低绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 及 CVD 的发病率。研究表明绝经后妇女 PON1 和 PON2 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与股骨颈及腰椎 BMD 密切相关, 且 584GG、172TT 和 959CC 基因型是骨量减少的危险因素^[32]。研究发现骨质疏松症患者血浆 PON1 活性低于正常人, 而其活性降低的机制一直不明确^[33]。Aharoni 等^[34]研究发现 PON1 能抑制巨噬细胞中由于干扰素 γ (in-

terferon- γ , IFN- γ) 及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的生成及分泌, 且能增强 HDL 的抗炎功能。研究发现, 绝经后期雌激素 (estrogen, ER) 减少, 血清中 IL-17A 水平上升诱发慢性炎症反应并降低 PON1 活性, 导致 CVD 及骨质疏松发生^[35]。以上研究表明, PON 通过减少脂质氧化产物诱导的促炎因子生成, 增强 HDL 的抗炎功能, 最终降低骨质疏松的发病率。

3 展望

综上所述, 高脂血症导致心脑血管疾病发生的同时, 也能导致骨代谢紊乱并加剧骨质疏松症的病程。高脂血症导致的脂质异常聚集、炎症反应、氧化应激等与骨质疏松的发病密切相关, 可共同加速骨质疏松病程的发生、发展, 对骨质疏松病理生理过程进展至关重要。尽管目前已取得一些进展, 但仍存在诸多问题。高脂血症影响骨代谢的胞内分子信号机制仍不明确。研究已证实高脂血症能影响成骨细胞、破骨细胞及骨母细胞生成及活性, 但其调节 RANKL、前列腺素及骨硬化蛋白的生成而影响骨细胞功能的作用机制尚不明确。目前研究面临的主要问题是: 骨合成代谢治疗并不能完全治疗合并高脂血症的骨质疏松症。明确高脂血症中脂质作用的分子机制可能为骨质疏松的治疗、预防提供新思路。新型药物的研究致力于治疗骨质疏松症的同时, 也能抑制高脂血症对骨代谢的影响, 最终可将其用于 CVD 与骨质疏松症的共同治疗。总之, 高脂血症与骨质疏松间的相关研究已取得一定的进展, 但仍需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Hmamouchi I, Allali F, Khazzani H, et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women[J]. BMC Public Health, 2009, 9: 388.
- [2] 黄新云, 曹奇, 唐朝克. 骨质疏松与动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23 (2): 207-212.
- [3] Park SW, Nam GE, Jung DW, et al. Association of lipid parameters and insulin resistance with bone health in South Korean adolescents[J]. Osteoporos Int, 2016, 27 (2): 635-642.
- [4] 陈劲松, 栾晓军, 许雪娟, 等. 中老年男性骨密度与脂代谢关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22 (23): 95-98.
- [5] Kuipers AL, Miljkovic I, Evans R, et al. Optimal serum cholesterol concentrations are associated with accelerated bone loss in African ancestry men[J]. Osteoporos Int, 2015, Epub ahead of print.
- [6] Kim YH, Nam GE, Cho KH, et al. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010

- Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Endocr J*, 2013, 60 (10): 1 179-189.
- [7] 王自力. 左卡尼汀对肥胖骨质疏松椎体压缩骨折患者术后恢复及脂代谢影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20 (5): 542-546.
- [8] Li S, Guo H, Liu Y, et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82 (1): 53-58.
- [9] Jeong IK, Cho SW, Kim SW, et al. Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87 (6): 507-512.
- [10] Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 85.
- [11] Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (1): 89-93.
- [12] 刘越, 尹新华. Wnt 信号通路在血管钙化中作用的研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2014, 34 (1): 56-59.
- [13] Kaji H, Naito J, Inoue Y, et al. Statin suppresses apoptosis in osteoblastic cells: role of transforming growth factor-beta-Smad3 pathway[J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40 (11): 746-751.
- [14] Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16 (1): 182-188.
- [15] Pirih F, Lu J, Ye F, et al. Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 (2): 309-318.
- [16] Hu Y, Lin H, Dib B, et al. Cholesterol crystals induce inflammatory cytokines expression in a human retinal pigment epithelium cell line by activating the NF-kappaB pathway[J]. *Discov Med*, 2014, 18 (97): 7-14.
- [17] Choi HK, Kang HR, Jung E, et al. Early estrogen-induced gene 1, a novel RANK signaling component, is essential for osteoclastogenesis[J]. *Cell Res*, 2013, 23 (4): 524-536.
- [18] Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, et al. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis[J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2014, 65 (2): 139-148.
- [19] Zhao YY, Wang HL, Cheng XL, et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and Nrf2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12936.
- [20] Smith WL, Murphy RC. Oxidized lipids formed non-enzymatically by reactive oxygen species[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (23): 15 513-514.
- [21] Teppner M, Boss F, Ernst B, et al. Application of lipid peroxidation products as biomarkers for flutamide-induced oxidative stress in vitro[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 238 (3): 53-59.
- [22] Lobo V, Patil A, Phatak A, et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health[J]. *Pharmacogn Rev*, 2010, 4 (8): 118-126.
- [23] 蒋萍, 顾彬. NAD(P)H 氧化酶基因多态性与血脂代谢及心脑血管疾病关系的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41 (6): 547-551.
- [24] Kajarabille N, Diaz-Castro J, Hijano S, et al. A new insight to bone turnover: role of ω -3 polyunsaturated fatty acids[J]. *ScientificWorldJournal*, 2013, 2013: 589641.
- [25] Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, et al. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14 (2): 72-81.
- [26] Maziere C, Salle V, Gomila C, et al. Oxidized low density lipoprotein enhanced RANKL expression in human osteoblast-like cells. Involvement of ERK, NFkappaB and NFAT[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (10): 1 756-764.
- [27] Eren E, Yilmaz N, Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. *Cholesterol*, 2013, 2013: 792090.
- [28] Hamel P, Abed E, Brissette L, et al. Characterization of oxidized low-density lipoprotein-induced hormesis-like effects in osteoblastic cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294 (4): C1 021-033.
- [29] Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, et al. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NF-kappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (16): 14 221-226.
- [30] Yilmaz N, Simsek N, Aydin O, et al. Decreased paraoxonase 1, arylesterase enzyme activity, and enhanced oxidative stress in patients with mitral and aortic valve insufficiency[J]. *Clin Lab*, 2013, 59 (5-6): 597-604.
- [31] Eren E, Ellidag HY, Aydin O, et al. HDL-associated paraoxonase 1 as a bridge between postmenopausal osteoporosis and cardiovascular disease[J]. *Chonnam Med J*, 2014, 50 (3): 75-81.
- [32] Yamada Y, Ando F, Niino N, et al. Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese [J]. *J Hum Genet*, 2003, 48 (9): 469-475.
- [33] Toptas B, Kurt O, Aydogan HY, et al. Investigation of the common paraoxonase 1 variants with paraoxonase activity on bone fragility in Turkish patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40 (11): 6 519-524.
- [34] Aharoni S, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) reduces macrophage inflammatory responses[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228 (2): 353-361.
- [35] Zhang H, Tao X, and Wu J. Association of homocysteine, vitamin B12, and folate with bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289 (5): 1 003-009.