

高脂血症与骨质疏松的相关性研究进展

魏 博 蒋宜伟 李 娟 俞中超 罗春晖 秦太平 周玉英

摘 要 随着我国经济不断发展及老龄化社会逐步到来,高脂血症与骨质疏松症作为两种常见的代谢性相关疾病,已经对公众健康和生活质量造成威胁,且两者之间密切相关。已有研究显示,高脂血症会造成骨代谢失衡,诱发骨质疏松症。本文就高脂血症与骨质疏松症之间相关性进行综述,以期临床相关诊治提供依据,并为代谢性疾病预防和治疗提供新思路。

关键词 骨质疏松症 高脂血症 相关性

中图分类号 R589

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.003

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加、骨强度降低和骨折高发为特征的全身代谢性疾病^[1]。随着我国人口老龄化加剧,骨质疏松症的发生率也在增加。高脂血症作为脂代谢紊乱的一种疾病,其病因复杂,以血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低为特征,能导致多种疾病的发生,严重影响患者的生活质量,多发于中老年人^[2]。临床上,高脂血症患者常伴有骨质疏松症,而高脂血症患者也可出现骨质疏松。本文对近年来高脂血症与骨质疏松症的相关研究进行总结和分析,以期拓展临床防治思路。

一、高血脂与骨质疏松的流行病学关系

随着人们生活水平的不断提高,高脂血症的发生率不断上升。有研究显示,超过45%的20岁及以上人群的TC水平超过200mg/ml^[3]。流行病学调查显示,我国骨质疏松症的发生率约为6.6%,患病总数达6000万~8000万,居世界首位,且骨质疏松性骨折是骨质疏松症常见且严重的并发症^[4]。美国国民健康与营养调查数据显示,63%的骨质疏松症患者同时患有高脂血症^[5]。而高脂血症患者可同时出现骨

丢失和骨质疏松性骨折,这也预示着骨质疏松症与高脂血症密切相关。国内外研究均表明,骨质疏松老年患者的高脂血症发生率明显高于正常人,严重影响了人们的健康和生活质量。

二、高脂血症-骨质疏松症关联

1. 氧化应激:氧化应激是指机体和细胞产生过多活性氧(reactive oxygen species, ROS),超过自身抗氧化功能,从而导致氧化损伤的状态。高脂饮食引起的高脂血症与氧化应激密切相关。研究表明,过高的血脂水平会导致体内ROS大量生成,从而降低各种抗氧化酶的活性,使机体无法有效清除氧自由基,而当氧化应激时氧自由基又会促使脂质氧化产物的产生,但过多的脂质氧化产物会导致抗氧化酶的表达进一步下降,氧化应激反应亦增加^[6~8]。随着年龄的增长,ROS的过度生成和抗氧化防御系统受损加速了细胞损伤及脂质过氧化作用,使骨质疏松症、心血管疾病等慢性病病程加快。研究认为,在骨质疏松病原体的分泌中氧化应激可能发挥作用,并对成骨细胞中的细胞成分产生损害,因而氧化损伤是骨质疏松中导致成骨细胞形成受损的重要原因^[9, 10]。上述结果提示,高血脂时脂质氧化产物可促进ROS诱导的氧化应激,从而抑制成骨细胞的生成,促进骨吸收,进而引起骨质疏松。

2. 炎症细胞因子:在许多疾病的形成与发展中炎症反应起着关键作用。TC、TG、LDL-C可上调多种炎症细胞因子,诱导炎症反应,加速疾病进程。目前研究认为,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)以及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)与高脂血症关系密

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82160916, 81760873);甘肃省兰州市科技计划项目(2021-1-95);甘肃中医药大学"课程思政"项目(2020年);5+3医学人才培养模式研究(YBXM-29)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学(魏博、蒋宜伟、俞中超、罗春晖、秦太平);730000 兰州,甘肃中医药大学附属医院(李娟、周玉英)

通信作者:蒋宜伟,主任医师,硕士生导师,电子信箱:634559498@qq.com

切^[11]。白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、TNF- α 则与骨质疏松密切相关,其通过激活或抑制 RANK/RANKL/OPG、Wnt 等信号通路,促进破骨细胞(osteoclast, OC)分化或抑制骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)成骨分化等效应,使骨吸收加强和骨生成减少,导致骨质丢失^[12]。Hu 等^[13]研究证实,胆固醇通过激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,促进 IL-6、IL-1 β 、IL-8 等炎性细胞因子在 ARPE-19 细胞中的表达。总之,高脂血症可上调多种炎性细胞因子的表达,促使炎性反应的发生,增强破骨细胞分化和骨吸收能力,导致骨质疏松。

3. 基因多态性:有研究表明,载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)是一种多态性蛋白,既参与脂蛋白的转化与代谢,也通过影响维生素 K 的代谢速率影响骨代谢。载脂蛋白 E(apolipoprotein-E, ApoE)的基因位于第 19 号染色体,有 6 种基因型,分别是 E2/E2、E3/E3、E4/E4、E2/E3、E2/E4、E3/E4,编码为 ApoE2、ApoE3、ApoE4^[14]。Papachristou 等^[15]研究表明, ApoE 能够预测 OP 患者的骨密度,也是骨折风险的标志物。有研究认为,脂代谢紊乱后, Wnt 信号通路发挥作用,影响骨代谢^[16, 17]。已有研究证明,骨量生成的调节与 ApoE 在 Wnt/ β -catennin 信号通路两者之间存在很大的关系,并且 ApoE 参与的脂代谢与过氧化物酶体增殖物受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR γ)有着紧密的联系,当 Wnt 信号减少, PPAR γ 会相对抑制 β -catennin,降低目的基因向骨细胞分化的诱导转录,偏向对脂肪细胞的分化^[18, 19]。与之相反,当 Wnt 信号高时也会阻碍脂肪细胞的分化,抑制 PPAR γ 的兴奋性,则偏向骨细胞分化。综上所述, ApoE 参与脂质与骨代谢的调节,通过干预 Wnt/ β -catennin 信号通路与 PPAR γ ,引导调节 MSCs 的双向分化,诱导骨质疏松症的发生。

4. 肠道菌群:肠道菌群(gut microbiome)是人体肠道的正常微生物,也是人体内最大的生态系统,它的基因组中的基因数约为人类的 150 倍^[20, 21]。大多数临床疾病的发生都与肠道菌群失调及代谢物失衡有很大的相关性,如肥胖症、骨质疏松症、心血管疾病、溃疡性结肠炎、免疫系统疾病等。肠道菌群是导致高脂血症发病的一大重要机制,此机制是复杂的、多因素的,主要是通过调节肠道炎症状态这一途径实现。研究者在实验过程中,给予大鼠喂食高脂饲料,研究发现,不仅大鼠体质量明显增加,而且血浆中

TC、LDL-C 水平也明显增高,随之出现肠道菌群紊乱^[22]。肠道菌群一旦失调,就会导致细菌溶解,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)被释放出来,细菌结构的完整性遭到破坏,使肠道菌群改变及肠黏膜屏障受损, LPS 被吸收进入血液循环并与 Toll 样受体 4 结合,引发并加重肠道炎症反应。有研究表明,肠道微生态失衡会导致炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[23]。研究进一步发现, IBD 和 UC 患者炎症反应被激活后,骨质疏松和脆性骨折的发生风险大大增加^[24]。因此,高脂血症会使肠道菌群发生紊乱,并加重肠道炎症,而炎症的发生、发展进而会增加骨质疏松的患病风险,但具体发生机制尚有待于进一步研究。

三、高脂对骨密度的影响

骨密度能反映单位骨体积内骨矿磷含量的多少,对于骨质疏松症的早期诊断和防治具有重要意义。高脂和骨密度的关系存在一定的争议,一般认为血脂和骨密度有相关性,高脂可导致骨基质被破坏,增加骨脆性,降低骨强度,是骨质疏松症的危险因素。Park 等^[25]检测了青少年股骨颈、脊柱中骨矿物质含量和血浆 TG,发现血浆 TG 能减少骨矿物质积聚而降低骨密度,二者呈负相关。高脂饮食引起的小鼠高胆固醇血症会增加破骨细胞的生成,使得骨密度、骨体积分数和骨小梁数目下降,并增宽骨小梁间距^[26]。王硕等^[27]研究发现,男性 HDL 与骨密度呈负相关。多元回归分析显示, HDL 仍然与骨密度存在相关性,其机制可能是当血清 HDL 浓度较高时,可用氧甾醇的相对缺乏使间充质干细胞的成骨分化降低^[28]。张玲等^[29]将原发性骨质疏松患者与健康人进行比较,发现 TC、TG 和 LDL-C 是骨质疏松症诱发或加重的危险因素。谢雪等^[30]通过多元线性回归模型分析血脂指标对骨密度的影响,结果表明骨密度与 TC、TG、LDL-C 水平呈负相关,且与 HDL-C 呈正相关。对于高脂血症并发骨质疏松患者应当重视血脂水平的监测,适时考虑适当治疗。

四、高脂血症对骨代谢的影响

1. 高脂血症与成骨细胞:成骨细胞是单核骨形成细胞,起源于 MSCs,是维持骨代谢和骨强度最重要的细胞^[31]。高脂血症时,过多的脂质沉积在骨间质空间内,容易引起炎症反应,引起骨滋养血管钙化,加重细胞损伤,抑制成骨细胞活性,抑制骨形成^[32-34]。同时血脂代谢异常造成脂质过量沉积,骨髓呈现不同程

度脂肪化,腔内骨髓成分被脂肪细胞取代后刺激造血干细胞向破骨细胞分化,成骨细胞的转化受到抑制,导致骨丢失和骨质疏松^[35]。因此,高脂血症导致的骨代谢紊乱,易引起骨质疏松。研究发现,高脂血症是通过血脂和氧化脂质中的成分对血管内皮细胞造成改变,氧化应激反应使得粥样硬化斑块稳定性下降,并会对成骨细胞分化起到刺激作用,从而引发骨质疏松。高脂血症患者血管中有许多氧化的脂蛋白,有研究者通过体外实验发现,氧化的 LDL 在体外能抑制成骨细胞前体细胞向成骨细胞分化,减少骨钙素和骨形成的表达,即高脂血症动物的骨髓细胞不能分化形成成骨细胞,表明氧化的脂蛋白显著影响成骨细胞的分化与功能。另有研究发现,高胆固醇饮食显著降低了成骨细胞标志物(即碱性磷酸酶和骨钙素)的血清浓度。此外,外源性胆固醇抑制成骨细胞分化,生理的内源性胆固醇是 Hedgehog (Hh) 信号介导骨髓基质细胞成骨反应所必需的,这表明胆固醇在调节成骨细胞分化和激活 Hh 通路方面具有双重作用。

2. 高脂血症与破骨细胞:破骨细胞是源自单核干细胞系的大型多核细胞,负责骨吸收,其分化需要巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和核因子 κ B 受体活化因子配体(nuclear factor κ B receptor activator ligand, RANKL)。有研究表明,高脂血症会过度促进破骨细胞和成骨细胞活性,从而增加骨转换率,加速骨质疏松的发展。有研究发现,高脂肪条件下会明显抑制骨再生,脂质过氧化物相关产物存在于骨髓中,而从中提取的破骨细胞前体拥有更大的潜能,这进一步表明高脂血症使破骨细胞的骨吸收增强、骨骼强度降低,增加骨质疏松症风险。遗传学研究显示,破骨细胞相关基因 c-fos 和 TRAP 在高脂血症小鼠中高表达。小鼠的高脂肪饮食也增加了它们的血清胆固醇水平,导致破骨细胞数量增加并最终降低小鼠的骨矿物质密度,这表明破骨细胞在胆固醇诱导的骨质流失中起重要作用。以上均提示高脂血症可刺激机体产生破骨细胞因子,激活 RANKL 通路,调节破骨细胞基因的表达,促进破骨细胞的分化和成熟。

五、他汀类降脂药物与骨质疏松症

他汀类药物是临床常用的降脂用药,可以通过竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶活性,减少肝脏中胆固醇的合成。同时,他汀类药物还可以激活成骨细胞,刺激骨形成、增加骨密度,显著

降低骨质疏松骨折的发生率。有研究者通过动物实验观察到辛伐他汀可改善 OP 大鼠相关炎性细胞因子及血清生化指标,证实辛伐他汀可通过 BMP-2/Smads 信号通路促进 OP 大鼠模型 MSCs 向成骨细胞分化。也有研究者通过离体实验也已证实辛伐他汀可促进 MSCs 的成骨分化,辛伐他汀可通过促进成骨关键基质蛋白骨钙素和 I 型胶原蛋白的表达来影响骨代谢。有研究者对 6660 例髋部骨折病例和 33274 例对照病例进行回顾性临床研究,发现服用他汀类药物可以降低髋部骨折发生率,两者之间存在量效关系。

有研究显示,辛伐他汀通过调节自噬通量改善大鼠高胆固醇饮食引起的颌骨微观结构缺陷,说明他汀类药物可修复高脂血症引起的骨缺损。除了常用的他汀类降脂药物对骨代谢的有益作用外,研究发现, DPP-4 抑制剂西格列汀可以通过抑制 RANKL 诱导的破骨分化,从而缓解卵巢切除小鼠骨量的丢失。Dai 等研究发现,他汀类药物与镁离子组合阻止破骨细胞形成和骨吸收,显著减轻了高脂肪饮食喂养小鼠的骨小梁丢失。此外,这种组合还降低了胆固醇的肝细胞合成,并抑制了前破骨细胞中基质金属蛋白酶 13(Mmp13)mRNA 的表达。有研究将 20(S)-羟基胆固醇和辛伐他汀联合应用协同增强 BMSC 的成骨分化。以上两者都是利用他汀类药物促进了骨再生。上述研究表明,他汀类药物通过促进骨形成或减少骨吸收,从而延缓骨质流失,降低骨质疏松相关骨折风险,对骨代谢有正向作用。

六、展 望

高脂血症通过一系列分子作用机制,使骨代谢紊乱,加速骨质疏松症的发生、发展,对骨质疏松病理生理过程进展至关重要。已有研究证实,高脂血症可使成骨细胞与破骨细胞的生成和活性受到影响,但其影响骨代谢相关细胞内分子信号转导机制尚不完全清楚,需进一步研究。此外,许多研究发现他汀类药物的抗骨质疏松作用,并得到了大多数动物和细胞实验的支持。然而,在人体研究中,他汀类药物与骨代谢之间的关联尚不明确,可能需要在更大人群中进行流行病学研究和药物研究,以期临床提供更坚实的理论基础。综上所述,高脂血症对骨代谢影响的研究已经取得一些进展,进一步了解它们之间的相关性和分子机制,将有助于加深对高脂血症与骨质疏松临床关系的认识,从而为骨代谢疾病患者提供多种防治措施。

参考文献

- 1 Ukon Y, Makino T, Kodama J, *et al.* Molecular – based treatment strategies for osteoporosis: a literature review[J]. *Int J Molecul Sci*, 2019, 20(10): 2557 – 2580
- 2 Li PC, Tsai IJ, Hsu CY, *et al.* Risk of hyperlipidemia in women with hysterectomy – a retrospective cohort study in Taiwan [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12956
- 3 Chung SD, Wang KH, Tsai MC, *et al.* Hyperlipidemia associated with chronic urticaria: a population – based study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150304
- 4 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南 (骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2015, 8(5): 371 – 374
- 5 Murch O, Collin M, Hinds CJ, *et al.* Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1): 13 – 24
- 6 Ma H, Zhang B, Hu Y, *et al.* Correlation analysis of intestinal redox state with the gut microbiota reveals the positive intervention of tea polyphenols on hyperlipidemia in high fat diet fed mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(26): 7325 – 7335
- 7 Smith WL, Murphy RC. Oxidized lipids formed non – enzymatically by reactive oxygen species[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 513 – 514
- 8 Medina – Luna D, Santamaría – Olmedo MG, Zamudio – Cuevas Y, *et al.* Hyperlipidemic microenvironment conditionates damage mechanisms in human chondrocytes by oxidative stress[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 114
- 9 Liu Z, Ren Z, Zhang J, *et al.* Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 477
- 10 Rohowetz LJ, Kraus JG, Koulen P. Reactive oxygen species – mediated damage of retinal neurons: drug development targets for therapies of chronic neurodegeneration of the Retina[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3362
- 11 李艳, 孙珂焕, 白芳, 等. 高脂血症相关疾病发病机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(4): 84 – 87
- 12 冯红红, 高飞. 新型炎症因子与原发性骨质疏松症的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1): 152 – 156
- 13 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 – kappa B pathway[J]. *Discov Med*, 2014, 18(97): 7 – 14
- 14 孟强, 张雪海, 张新卫. 中国人群载脂蛋白 E 基因多态性与高脂血症关系的 Meta 分析[J]. *中国预防医学杂志*, 2015, 16(4): 304 – 307
- 15 Papachristou NI, Blair HC, Kypreos KE, *et al.* High – density lipoprotein (HDL) metabolism and bone mass [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(2): R95 – R107
- 16 AB Blom, SM Brockbank, PL van Lent, *et al.* Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis prominent role of Wnt – induced signaling protein 1[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 501 – 512
- 17 Sharma AR, Choi BS, Park JM, *et al.* Rspo 1 promotes osteoblast differentiation via Wnt signaling pathway[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2013, 50(1): 19 – 25
- 18 Clevers H. Wnt/ β – catenin signaling in development and disease [J]. *Cell*, 2006, 127: 469 – 480
- 19 Colaizzi G, Brunetti G, Faienza MF, *et al.* Osteoporosis and obesity: role of Wnt pathway in human and murine models[J]. *World Journal of Orthopedics*, 2014, 5(3): 242 – 246
- 20 Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research[J]. *Nature*, 2012, 486: 215 – 221
- 21 Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464: 59 – 65
- 22 孙兆男, 张卫东, 杨云竣, 等. 益生菌干预对高脂高糖饮食诱导肥胖小鼠肠道菌群及脂代谢影响的研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(2): 142 – 145
- 23 Jo YJ, Täge SB, Pham HQ, *et al.* In situ profiling of the three dominant phyla within the human gut using TaqMan PCR for pre – hospital diagnosis of gut dysbiosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1916
- 24 Ali T, Lam D, Bronze MS, *et al.* Osteoporosis in inflammatory bowel disease[J]. *Am J Med*, 2009, 122(7): 599 – 604
- 25 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
- 26 Pelton K, Krieder J, Joiner D, *et al.* Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype[J]. *The American Journal of Pathology*, 2012, 181: 928 – 936
- 27 王硕, 尤凤, 查晓娟, 等. 不同性别健康体检者血生化指标、腹部脂肪分布与骨密度的关系[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(3): 210 – 215
- 28 Kha HT, Basseri Bn, Shouhed D, *et al.* Oxysterols regulate differentiation of mesenchymal stem cells: pro – bone and anti – fat [J]. *Bone Miner Res*, 2004, 19: 830 – 840
- 29 张玲, 曹良元. 骨代谢标志物、血脂水平与原发性骨质疏松症的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(19): 2510 – 2512
- 30 谢雪, 刘玉萍, 张婷. 体检人群血脂水平及血脂异常分型与骨密度的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(7): 976 – 979
- 31 Cho E, Chen Z, Lee J, *et al.* PSTP – 3, 5 – Me inhibits osteoclast differentiation and bone resorption [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3346
- 32 Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 89 – 93
- 33 Lobo V, Patil A, Phatak A, *et al.* Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health [J]. *Pharmacogn Rev*, 2010, 4(8): 18 – 26
- 34 Mazière C, Salle V, Gomila C, *et al.* Oxidized low density lipoprotein enhanced RANKL expression in human osteoblast – like cells. Involvement of ERK, NF κ B and NFAT[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013 Oct, 1832(10): 1756 – 1764
- 35 孙珂焕, 朱晓峰, 杨丽, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体在骨质疏松中的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 393 – 398, 415

(收稿日期: 2022 – 03 – 22)

(修回日期: 2022 – 04 – 05)