

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.001
文章编号: 1005-8982 (2021) 20-0001-05

专家述评

骨质疏松症与痴呆关系的研究进展*

范东伟, 陈仲强

(北京大学第三医院 骨科, 北京 100191)

摘要: 近年来研究显示骨质疏松症与痴呆密切相关。骨质疏松症人群痴呆发病风险高、发病率高; 另一方面, 痴呆人群骨质疏松症发病率高, 发生骨质疏松性骨折风险大, 致残、致死率高。骨质疏松症和痴呆在危害患者健康的同时, 也给照护家庭及社会带来很大负担, 成为世界范围内的慢性病研究热点问题。该文对骨质疏松症与痴呆关系的研究进展进行综述, 重点讨论痴呆对骨质疏松症及骨质疏松性骨折的影响, 也对相关骨-脑轴的病理生理机制进行综述, 希望能为骨质疏松症伴痴呆的研究提供新思路。

关键词: 骨质疏松症; 痴呆; 骨质疏松性骨折; 骨-脑轴

中图分类号: R580; R749.16

文献标识码: A

Research progress in the relationship between osteoporosis and dementia*

Dong-wei Fan, Zhong-qiang Chen

(Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China)

Abstract: Recent studies have shown that osteoporosis is closely related to dementia. On the one hand, individuals with osteoporosis exhibit a high risk of dementia and the incidence of dementia is especially high among them. On the other hand, a high frequency of osteoporosis is observed in dementia and therefore high disability and fatality rates are present due to an increased risk of osteoporotic fracture. While endangering the health of patients, osteoporosis and dementia also bring a great burden to families and the society, and have become a hot issue in the field of chronic disease research worldwide. This article reviews the progress in the relationship between osteoporosis and dementia by focusing on the impact of dementia on osteoporosis and osteoporotic fracture and the pathophysiology of related bone-brain axis, aiming to provide novel ideas for the future research of osteoporosis with dementia.

Keywords: osteoporosis; dementia; osteoporotic fracture; bone-brain axis

骨质疏松症和痴呆是老年人群的常见病。在美国, 每年新增约210万骨质疏松性骨折患者, 导致的医疗费用每年高达203亿美元。与此同时, 骨折后1年内, 老年人的死亡风险增加了10%~20%, 欧洲的骨质疏松性骨折数据与美国接近^[1]。在中国, 老年人口不断增多, 骨质疏松症及其骨折的发病率逐年上升, 中国65岁以上人群骨质疏松症

患病率达32%; 至2050年, 中国骨质疏松性骨折将达590万例次, 相应的医疗支出将高达200亿美元以上^[2-3]。随着老龄人口逐渐增多, 世界范围内痴呆的诊断率逐年上升。全球范围内被诊断为痴呆的人数预计将从2018年的5000万增加到2050年的1.52亿, 增幅超过300%。中国是目前世界上人口最多的国家(14亿), 老年人口占17.9%, 痴呆人群

收稿日期: 2021-09-18

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 30801156, 41931291)

[通信作者] 陈仲强, E-mail: chenzzq@bjmu.edu.cn

绝对数量大。有数据统计我国痴呆患者超过1 000万,轻度认知障碍患者3 100万,卒中后痴呆患者950万,合计有5 000多万认知障碍者^[4]。

老年人群中,骨质疏松症伴痴呆很常见,表现为跌倒风险高,骨折风险高,死亡率高^[5]。上世纪90年代美国明尼苏达州的梅奥诊所就报道了痴呆人群骨折风险高,其中骨质疏松症伴痴呆患者跌倒风险增加2~3倍;即便是在医院里,骨质疏松症伴痴呆患者跌倒的风险也明显升高,发生不良临床结局的风险也高^[6]。后来人们逐渐认识到,骨质疏松症伴痴呆患者应注意发生脆性骨折的风险,因为与认知功能正常的骨质疏松症患者相比,骨质疏松症伴痴呆患者更易发生包括髌部在内的人体其他骨骼部位的脆性骨折^[7],因为发生髌部骨折的患者预后更为凶险^[8]。一项痴呆患者的队列研究数据显示,每10个髌部骨折患者大概率就有1个会在1个月内死亡^[9];另外,每3个髌部骨折患者大概率就有1个会在12个月内死亡^[10]。因死亡率较高,有医生认为骨质疏松症应被列为痴呆的早期危险因素^[11]。此外,骨质疏松症伴痴呆患者一旦发生了1个骨骼部位的骨折,就很容易发生其他骨骼部位的二次骨折,该类患者的骨质疏松性骨折风险随年龄增长呈指数级增加,导致骨质疏松症伴痴呆患者的死亡率大幅度提高^[12]。同时,骨质疏松症伴痴呆患者的不良预后和经济损失不但影响本人的生活质量,也影响护理人群的生活质量^[13]。

通过有效防控,一些西方发达国家的骨质疏松症伴痴呆发病率呈逐年下降的趋势。而我国骨质疏松症及其骨质疏松性骨折和痴呆的发病率及发病绝对数量随着人口寿命的延长而增加,成为危害国民健康的重要疾病,并引起广泛关注。本文将介绍骨-脑轴正常生理机制基础研究的最新进展,以及骨质疏松症与痴呆的临床及病因机制研究最新进展。

1 骨-脑轴

2000年美国休斯顿贝勒医学院分子与人类遗传系的DUCY研究团队率先在《Cell》杂志上报道了中枢神经调控骨量的神经环路及其分子机制^[14]。在该神经调节骨重塑和稳态的环路中,起关键作用的是一种参与能量调节和代谢的脂肪衍生激素——瘦

素。采用基因敲除的方法,敲除小鼠表达瘦素的基因,导致该小鼠不表达瘦素。与普通没有敲除瘦素基因的小鼠相比,瘦素缺乏小鼠的骨骼系统骨密度升高,骨量增加;更令人惊讶的是,在下丘脑第三脑室中注入少量瘦素可以有效降低骨密度,减少骨量,挽救了由瘦素缺乏导致的高骨密度、高骨量的表型。这一现象表明瘦素可以通过中枢神经系统影响骨骼系统,调节骨代谢。瘦素主要介导大脑对能量的调节,但DUCY等^[14]的研究发现,瘦素在连接大脑与骨骼的通路中发挥关键作用,调节骨代谢。那么瘦素是通过何种通路来调节骨量呢?是中枢神经系统的厌食网络、外周神经系统、神经递质、体液因子或者其他通路?2002年美国休斯顿贝勒医学院分子与人类遗传系的研究人员在《Cell》杂志上明确提出,下丘脑瘦素依赖的骨量减少与神经性厌食网络调控能量代谢不同,瘦素依赖的骨量减少是通过交感神经兴奋实现的,介导瘦素厌食功能的神经肽不影响骨形成;瘦素缺乏会导致交感神经张力降低,阻断 β 肾上腺素能信号可以有效地削弱瘦素缺乏导致的高骨量,该研究初步探索出瘦素依赖的神经调节骨代谢机制,对中枢神经系统调节骨质疏松症具有潜在的治疗意义^[15]。自这2篇经典文章发表以来,各国科学家都加入到探索骨-脑轴的机制研究中,发现交感神经和副交感神经系统可通过各种途径调节骨代谢,包括瘦素、血清素、脂联素、昼夜节律基因、神经肽Y、毒蕈碱受体、烟碱受体、 β -肾上腺素能受体;神经可以通过神经递质-受体调节骨量,心理压力或应激也可部分通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴来调节骨量^[16]。

与神经调控骨骼相反,骨骼也可以调节大脑,骨钙素(Osteocalcin, OCN)是一种促成骨蛋白,可以通过抑制副交感神经系统来调节大脑对急性应激的反应^[17]。因此,深入探索生理状态下的骨-脑轴对骨骼代谢、神经支配及这些器官之间的交互机制将为防治骨质疏松症伴痴呆提供非常重要的线索和靶点。

2 骨质疏松症与痴呆

痴呆在临床上以缓慢出现认知功能减退为主要特征,伴有不同程度的人格改变。它是一组临床综合征,而非一种独立的疾病,根据病因及发病机制

不同可分为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆等类型。骨质疏松症是由多种原因导致的骨密度和骨质量下降,骨微结构破坏,骨脆性增加,从而容易发生骨折的全身性骨病。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症(I型)、老年性骨质疏松症(II型)。本文主要讨论AD导致的痴呆和卒中后痴呆与原发性骨质疏松症的联系。

2.1 骨质疏松症与AD

AD是以进行性认知功能障碍及行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,多发生于老年及老年前期,是老年期痴呆最常见的一种类型。AD通常起病隐匿,持续进行性发展,主要表现为认知功能减退及精神症状,其病程包括痴呆前与痴呆2个阶段。痴呆前阶段通常没有明显症状或症状较轻,主要表现为记忆力轻度减退,学习能力、注意力、语言能力、执行能力等轻度受损,一般不会影响日常生活。痴呆阶段的患者出现日常生活能力下降,并分为轻、中、重期。AD的特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白沉积形成的细胞外老年斑和Tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结,以及神经元丢失伴胶质细胞增生等。

近30年来,大宗队列临床研究数据显示,骨质疏松症常伴AD^[6, 18]。AD患者的骨质疏松症发生率是正常成年人的2倍以上,即便校正年龄、性别、体重指数、体力活动和疾病分期等因素,AD患者的骨质疏松症发生率仍然高于普通人群^[19-20]。临床上,骨质疏松症早期就与AD密切相关。骨质疏松症早期的低骨量阶段与AD前期的认知功能下降阶段往往发生在同一时期。一个社区队列研究,年龄>50岁且无脑卒中或AD病史居民的低骨密度与轻度认知障碍相关,即使在校正混杂因素后仍是如此^[21]。进一步探索认知功能不同维度后发现,执行功能与骨质疏松症及骨质疏松性骨折密切相关。意大利墨西拿大学医院临床老年医学科和临床实验医学科的研究团队进一步对老年绝经后女性认知功能7个领域中的执行功能与骨折风险之间的关联进行了研究,包括解释执行功能的认知测试(用于确定个体的任务转换和视觉注意能力的追踪测试-B、数字广度正序、数字广度倒序)和评估心理困扰的问卷(贝克抑郁量表和汉密尔顿焦虑量表),通过简易体

能状况测试和握力来评估体能状态;通过骨折风险评估工具评估主要骨折和髌部骨折10年风险概率;通过双能X射线吸收测定法评估骨密度。数字广度测试评估的言语工作记忆及心理特征与骨密度相关,有助于预测绝经后女性的骨折风险^[22]。骨-脑轴的基础研究显示,神经生理学的改变导致骨代谢变化,引起骨密度和骨矿物质含量下降,骨微结构改变,致使骨强度下降,最终导致骨质疏松症,并增加骨质疏松性骨折风险^[14]。AD患者往往在诊断前就已经发生骨丢失,因此在评估AD前期患者进展为AD的风险中,有研究团队认为骨丢失具有预测价值^[23-24]。进一步的临床证据显示,AD患者通常以胆碱能神经支配减少为特征。此外,使用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗的AD患者,其髌关节骨折风险降低,骨愈合得到改善,这表明胆碱能神经信号影响AD患者的骨稳态,可能是改善骨健康的靶标^[25]。

另一方面,骨质疏松症反过来也影响AD的病情进展。KOSTEV研究团队^[26]在德国对约6万例骨质疏松症患者进行了长达20年的随访,结果发现,20.5%骨质疏松症女性和16.4%的对照组被诊断为痴呆,22.0%先前诊断为骨质疏松症的男性和14.9%无此慢性疾病的男性诊断为痴呆。骨质疏松症女性被诊断为痴呆的风险增加1.2倍与男性被诊断为痴呆的风险增加1.3倍有关。骨质疏松症与痴呆密切相关,可促进痴呆病情进展。芬兰有研究团队对28万多例社区老人进行了随访,19年后共有3416例参与者患有痴呆。研究者对22种常见痴呆风险因素进行分析,意外发现骨质疏松症竟然排在脑卒中后,是第2位导致痴呆的风险因素^[27]。国内ZHOU等^[28]的队列研究显示,低骨密度往往预示着更快、更严重的认知衰退。矿物质浓度可能促进AD患者的老年斑和神经纤维缠结形成^[29]。股骨颈骨折是老年人和骨质疏松症人群普遍存在的骨折类型,通常需要行全髌关节置换手术。骨折风险增加也与老年人AD有关。有研究团队对股骨颈骨折行全髌关节置换手术患者进行研究后发现,股骨颈骨APP、APLP2、BACE1与NGF水平呈正相关;APP、APLP2、BACE1 mRNA表达与骨重建基因TRAP、RANKL及RANKL:OPG mRNA比率有相关性。进一步对整个队列,以及非痴呆和痴呆亚组进行分析,揭示APP和APLP2 mRNA表达与股骨外侧皮质

厚度关系密切。这些发现表明,骨质疏松症可能促进AD病情进展,可能具有共同风险因素。

以上临床研究显示,骨质疏松症与AD关系密切,且危害更大,其背后病理机制是什么?共同的发病风险因素是什么?目前研究结果显示,AD主要遗传风险因素是载脂蛋白E(ApoE)4等位基因。ApoE在促进成骨和抑制破骨,维持骨量方面发挥关键作用。AD的转基因小鼠模型,包括Htau、APP/早老素1突变体均表现出低骨量,在广泛的Tau形成和记忆缺陷发作之前存在低骨量^[31]。在过表达A β 的AD小鼠模型(如APP^{swe}和APP/PS1 Δ E9)出现了低骨量;APP及其裂解片段A β 不但可以在神经组织中表达,而且可以在成骨细胞和破骨细胞中表达,并且A β 可直接损害成骨细胞增殖,促进破骨细胞活性。另一方面,一些骨质疏松症代谢标志物,如OCN和骨桥素等在AD患者中表达增加。OCN是可以调节大脑发育和功能的骨源性激素。循环OCN与年龄呈负相关,提高血液中OCN可改善老年小鼠的认知功能。最近,KARSENTY的研究团队^[32]确定G蛋白偶联受体158是大脑中OCN的受体。

2.2 骨质疏松症与卒中后痴呆

骨质疏松症与卒中后痴呆关系密切。卒中会导致偏瘫,患者自主运动丧失、感觉障碍、痴呆,从而影响骨骼健康。在年龄和性别匹配的对照人群中,卒中住院后骨质疏松性骨折的相对风险是对照人群骨折发生率的数倍^[33]。YANG等^[34]研究发现脑卒中患者瘫痪肢的骨骼部位和非瘫痪肢相比,骨质疏松症发生率更高。但在临床上卒中患者并未常规进行骨质疏松症的筛查^[35]。脑卒中后导致骨质疏松症,而骨质疏松症可能通过改变雌激素/OPG信号导致脑出血风险增加而增加脑卒中风险,增加卒中后痴呆的患病率。

3 结论

综上所述,骨质疏松症伴痴呆是跌倒和骨折的重要危险因素,除饮食、运动等预防措施外,还应尽可能找到共同风险因素及靶标,积极进行综合治疗,提高临床疗效,减少医疗成本和社会经济负担。此外,生活方式的改变,例如预防跌倒,以及合理应用治疗骨质疏松症和认知障碍药物可有效降低骨折风险。此外,早期临床诊断骨质疏松症伴痴

呆对老年人群仍至关重要,针对该共病的全科医疗管理将会带来良好的治疗效果。

参考文献:

- [1] TURNER D A, KHIOE R F S, SHEPSTONE L, et al. The cost-effectiveness of screening in the community to reduce osteoporotic fractures in older women in the UK: economic evaluation of the SCOOP study[J]. J. Bone Miner. Res, 2018, 33: 1-7.
- [2] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [3] ZHANG C G, FENG J N, WANG S F, et al. Incidence of and trends in hip fracture among adults in urban China: a nationwide retrospective cohort study[J]. PLoS Med, 2020, 17(8): e1003180.
- [4] JIA L F, QUAN M N, FU Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(1): 81-92.
- [5] SINGH I, HOOTON K, EDWARDS C, et al. Inpatient hip fractures: understanding and addressing the risk of this common injury[J]. Age Ageing, 2020, 49(3): 481-486.
- [6] MELTON, L J, BEARD C M, KOKMEN E, et al. Fracture risk in patients with Alzheimer's disease[J]. J Am Geriatr Soc, 1994, 42(6): 614-619.
- [7] WANG, H K, HUNG C M, LIN S H, et al. Increased risk of hip fractures in patients with dementia: a nationwide population-based study[J]. BMC Neurol, 2014, 14: 175.
- [8] BARCELO M, TORRES O H, MASCARÓ J, et al. Hip fracture and mortality: study of specific causes of death and risk factors[J]. Arch Osteoporos, 2021, 16(1): 15.
- [9] SINGH I, DURIC D, MOTOCET A, al. Relationship of prevalent fragility fracture in dementia patients: three years follow up study[J]. Geriatrics (Basel), 2020, 5(4): 99.
- [10] RASU R S, ZALMAI R, KARPES MATUSEVICHET A R, et al. Shorter length of hospital stay for hip fracture in those with dementia and without a known diagnosis of osteoporosis in the USA[J]. BMC Geriatr, 2020, 20(1): 523.
- [11] CHANG K H, CHUNG C J, LIN C L, et al. Increased risk of dementia in patients with osteoporosis: a population-based retrospective cohort analysis[J]. Age (Dordr), 2014, 36(2): 967-975.
- [12] LAVIKAINEN P, KOPONEN M, TAIPALE H, et al. Length of hospital stay for hip fracture and 30-day mortality in people with Alzheimer's disease: a cohort study in Finland[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(11): 2184-2192.
- [13] BERRY S D, KOPONEN M, TAIPALE H, et al. Association of clinical outcomes with surgical repair of hip fracture vs nonsurgical management in nursing home residents with advanced dementia[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(6): 774-780.

- [14] DUCY P, AMLING M, SHU T, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass[J]. *Cell*, 2000, 100(2): 197-207.
- [15] TAKEDA S, AMLING M, TAKEDA S, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system[J]. *Cell*, 2002, 111(3): 305-317.
- [16] ELEFTERIOU F. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1083-1112.
- [17] BERGER J M, SINGH P, KHRIMIAN L, et al. Mediation of the acute stress response by the skeleton[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 890-902.
- [18] JOHANSSON C, SKOOG I. A population-based study on the association between dementia and hip fractures in 85-year olds[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1996, 8(3): 189-196.
- [19] LOSKUTOVA N, HONEA R A, VIDONI E D, et al. Bone density and brain atrophy in early Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2009, 18(4): 777-785.
- [20] ZHAO Y, SHEN L, JI H F. Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-analysis study[J]. *Scientific World Journal*, 2012, DOI: org/10.1100/2012/872173.
- [21] KANG H G, PARK H Y, RYU H U, et al. Bone mineral loss and cognitive impairment: the PRESENT project[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41): e12755.
- [22] CATALANO A, SARDELLA A, BELLONE F, et al. Executive functions predict fracture risk in postmenopausal women assessed for osteoporosis[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2020, 32(11): 2251-2257.
- [23] TAN Z S, SESHADRI S, BEISER A, et al. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease[J]. *Archives of Neurology*, 2005, 62(1): 107-111.
- [24] SOHRABI H R, BATES K A, MICHAEL W, et al. Bone mineral density, adiposity, and cognitive functions[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015, DOI: 10.3389/fnagi.2015.00016.
- [25] TARRANT S M, BALOGH Z J. The global burden of surgical management of osteoporotic fractures[J]. *World J Surg*, 2020, 44(4): 1009-1019.
- [26] KOSTEV K, HADJI P, JACOB L. Impact of osteoporosis on the risk of dementia in almost 60, 000 patients followed in general practices in Germany[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2): 401-407.
- [27] SIPILA P N, LINDBOHRM J V, SINGH-MANOUX A, et al. Long-term risk of dementia following hospitalization due to physical diseases: a multicohort study[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(12): 1686-1695.
- [28] ZHOU R, ZHOU H D, RUI L, et al. Bone loss and osteoporosis are associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Current Alzheimer Research*, 2014, 11(7): 706-713.
- [29] ZHOU R, DENG J, ZHANG M, et al. Association between bone mineral density and the risk of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2011, 24(1): 101-108.
- [30] STAPLEDON C J M, STAMENKOV R, CAPPAL R, et al. Relationships between the bone expression of Alzheimer's disease-related genes, bone remodelling genes and cortical bone structure in neck of femur fracture[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(5): 610-621.
- [31] DENGLER-CRISH C M, SMITH M A, WILSONAND G N. Early evidence of low bone density and decreased serotonergic synthesis in the dorsal raphe of a tauopathy model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2017, 55(4): 1605-1619.
- [32] OBRI A, KHRIMIAN L, KARSENTY G, et al. Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(3): 174-182.
- [33] BASGOZ B, NCE S, SAFE U, et al. Low bone density and osteoporosis among older adults with Alzheimer's disease, vascular dementia, and mixed dementia: a cross-sectional study with prospective enrollment[J]. *Turk J Phys Med Rehabil*, 2020, 66(2): 193-200.
- [34] YANG F Z, JEHU D A M, OUYANG H, et al. The impact of stroke on bone properties and muscle-bone relationship: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporosis International*, 2020, 31(2): 211-224.
- [35] KAPOOR E, AUSTIN P C, ALIBHAI S M H, et al. Screening and Treatment for osteoporosis after stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1564-1566.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 范东伟, 陈仲强. 骨质疏松症与痴呆关系的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(20): 1-5.

Cite this article as: FAN D W, CHEN Z Q. Research progress in the relationship between osteoporosis and dementia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(20): 1-5.