

the interdependence of cell activation, shear stress and endothelial injury[J]. *Critical Care*, 2010, 14(2): 201-205.

[7] Rios-Santos F, Alves-Filho JC, Cunha FQ, et al. Down-regulation of CXCR2 on neutrophils in severe sepsis is mediated by inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(3): 490-497.

[8] Lefer DJ, Scalia R, Lefer AM, et al. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(4): 684-691.

[9] Clements MK, Siemsen DW, Quinn MT, et al. Inhibition of actin polymerization by peroxynitrite modulates neutrophil functional responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(3): 344-355.

[10] Ialenti A, Iannaro A, Di Rosa M, et al. Nitric oxide inhibits leucocyte migration in carrageenin-induced rat pleurisy [J]. *Inflamm Res*, 2000, 49(3): 411-417.

[11] Choi AM, Morse D. Heme oxygenase-1: from bench to bedside[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(5): 660-670.

[12] Freitas A, Alves-Filho JC, Cunha FQ, et al. Heme oxygenase/carbon monoxide-biliverdin pathway down regulates neutrophil rolling, adhesion and migration in acute inflammation[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149(3): 345-354.

[13] Lin YT, Chen YH, Hsu C, et al. Heme oxygenase-1 suppresses the infiltration of neutrophils in rat liver during sepsis through inactivation of p38 MAPK [J]. *Shock*, 2010, 34(6): 615-621.

[14] Narala VR, Keshamouni VG, Reddy RC, et al. Sepsis-induced inhibition of neutrophil chemotaxis is mediated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor [J]. *Blood*, 2008, 112(28): 4250-4258.

[15] Lewis SM, Hill TA, Brown KA, et al. Leucodepletion and the interaction of polymorphonuclear cells with endothelium in the systemic inflammatory response syndrome[J]. *Perfusion*, 2001, 16(1): 75-83.

• 综 述 •

[16] McDonald B, McAvoy EF, Kubes P, et al. Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids[J]. *JEM*, 2008, 205(4): 915-927.

[17] Alves-Filho JC, Freitas A, Cunha FQ, et al. Regulation of chemokine receptor by Toll-like receptor 2 is critical to neutrophil migration and resistance to polymicrobial sepsis[J]. *PNAS*, 2009, 106(10): 4018-4023.

[18] Arraes SM, Freitas MS, Cunha FQ, et al. Impaired neutrophil chemotaxis in sepsis associates with GRK expression and inhibition of actin assembly and tyrosine phosphorylation[J]. *Blood*, 2006, 108(27): 2906-2913.

[19] Alves-Filho JC, Sonogo F, Liew FY, et al. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection[J]. *Nat Med*, 2010, 16(6): 708-712.

[20] Spiller F, Costa C, Cunha FQ, et al. Inhibition of neutrophil migration by hemopexin leads to increased mortality due to sepsis in mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7): 922-931.

[21] Spiller F, Carlos D, Cunha FQ, et al. α 1-acid glycoprotein decreases neutrophil migration and increases susceptibility to sepsis in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1584-1591.

[22] Skoutelis AT, Kaleridis V, Athanassiou GM, et al. Neutrophil deformability in patients with sepsis, septic shock, and adult respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(7): 2355-2359.

[23] Saito H, Lai J, Doerschuk CM, et al. Mechanical properties of rat bone marrow and circulating neutrophils and their responses to inflammatory mediators [J]. *Blood*, 2002, 99(18): 2207-2213.

[24] Yoshida K, Kondo R, Doerschuk CM, et al. Neutrophil cytoskeletal rearrangements during capillary sequestration in bacterial pneumonia in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(5): 689-698.

(收稿日期: 2012-11-08 修回日期: 2013-01-26)

骨质疏松与慢性多发性疼痛

吴 艳 综述, 石 英, 张 铭[△] 审校

(第三军医大学西南医院手术麻醉科, 重庆 400038)

关键词: 骨质疏松; 生物力学; 慢性疼痛

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1892-03

严重骨质疏松必然伴随全身多发性、反复性疼痛。但是, 骨质疏松发展过程中, 是否与慢性疼痛之间的必然相关性, 以及是否加重或诱发其他慢性疼痛, 目前, 临床资料尚不够充分。本文综合相关文献及有关临床资料, 综述如下。

1 概 述

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结

构损坏, 导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。2001 年美国国立卫生研究院(NIH)提出骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病^[1]; 其发病原因中激素缺乏和钙摄入不足是 2 个最主要原因, 所以, 中老年人成为原发性骨质疏松的最主要人群, 尤其是对于绝经后雌激素显著减少的女性。据美国骨质疏松基金会统计资料: 经济与

医疗保障均远优于中国的美国骨质疏松患者早已超过 1 000 万人,而潜在人群达 1 800 万人之多。在中国,随着社会进步与医疗条件逐步改善,并快步进入老龄化社会。有数据显示^[2]中国已成为世界上拥有骨质疏松症患者最多的国家(大约 9 000 多万,占总人口的 7%),并且呈快速上升趋势;OP 已被政府列为老年性疾病 3 大重点攻关项目之一。但 OP 或 OP 性骨折所造成的高额医疗费用支出、以及健康问题、生活质量问题,正成为政府、医院和中老年人及其家属共同的沉重负担。

2 骨质疏松发生的危险因素与临床诊断

2.1 分类与病因 骨质疏松症分为原发性和继发性 2 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)和特发性骨质疏松(包括青少年型)3 类。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后 5~10 年内;老年性骨质疏松症一般指老人 70 岁后发生的骨质疏松;而特发性骨质疏松主要发生在青少年,且病因不明确。相关危险因素包括:(1)不可控制因素:①人种(白种人和黄种人患骨质疏松症的危险高于黑人);②年龄;③性别(女性绝经);④母系家族史。(2)相对可控制因素:①低体质量;②性激素低下;③吸烟;④过度饮酒、咖啡及碳酸饮料等;⑤体力活动缺乏;⑥饮食中钙和(或)维生素 D 缺乏(光照少或摄入少);⑦患有影响骨代谢的疾病和应用影响骨代谢药物等^[3]。

2.2 临床诊断 早期的骨质疏松是一种“安静的”疾病。

2.2.1 病史 以原发性骨质疏松症最常见(90%),多发生于绝经后妇女和老年人。

2.2.2 疼痛 常见,约占 58%;其中腰背痛约占 70%~80%,多为钝痛,并向脊柱两侧扩散;年纪越大越危险,女性重于男性,女性停经后重于停经前,久坐、久站疼痛加重;颈椎病患者可时常出现眩晕;腰背痛中有 67%疼痛局限,有束带感者 10%,伴四肢放射痛者 9%,伴麻木感者 4%。若胸腰椎发生骨质疏松性骨折时,则剧痛;部分陈旧性骨质疏松性椎体压缩性骨折无明显症状,仅在 X 线摄片时发现。

2.2.3 身长缩短(驼背) 是继腰背痛后又一重要临床体征;椎体内部完全由松质骨构成,易发生骨质疏松改变,导致疏松而脆弱的椎体受压,数年后,椎体压缩总和可达 10%~15%,并出现脊柱前屈,致身长缩短、椎体楔状变形和(或)压缩骨折均可形成驼背;驼背程度越重,腰背痛越明显,部分患者出现脊柱侧凸或鸡胸等。

2.2.4 骨折 是严重并发症,约占 20%;脆而弱的骨骼受轻微外力如打喷嚏即可发生骨折。

2.2.5 功能障碍 骨质疏松可引起脊柱后凸、侧凸、胸廓畸形,易产生多个脏器功能障碍,其中以呼吸系统最为突出,肺部疾病发生率增加,久之,致肺功能下降,严重者发生呼吸障碍,甚至肺动脉高压和右心室肥大等。

2.2.6 确诊早期骨质疏松(在骨折发生前)的最好方法是检测骨密度 骨密度检查技术包括:(1)双能量 X 线吸收比色计:测量椎体、髌部或全身的骨密度;(2)单能量 X 线吸收比色计:测量手臂或足跟的骨密度;(3)超声波骨密度测量仪:测量手指、足跟和腿部骨骼的骨密度;血液和尿液的检验来检测其中钙或其他骨破坏产物的水平。

3 骨质疏松性多发性疼痛的产生机制

3.1 疼痛 疼痛是与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情绪体验,或用组织损伤这类词汇来描述的主诉症状^[4]。2004 年 WHO 宣布疼痛是继体温、脉搏、呼吸和血压之后第 5 大生命征,2009 年是“全球征服肌肉、骨骼痛年”的主题抗痛年^[5]。

3.2 骨质疏松之病理生理变化 疼痛、脊柱变形和发生脆性骨折是骨质疏松症最典型的临床表现。患者时常腰背酸痛或周身酸痛,负荷增加时疼痛加重或活动受限,严重时翻身、起坐及行走困难。站立时腰部负重达人体的 80%,而骨质疏松患者中腰背痛也占疼痛患者的 70%~80%^[6]。骨质疏松疼痛的特点是沿脊柱向两侧扩散,直立时后伸或久立、久坐时疼痛加剧;平卧或坐位时疼痛有所缓解,深夜及清晨醒来时身体肌肉僵硬,感觉疼痛明显,而白天疼痛常常较轻;此外,用力时(如咳嗽、大便)加重。调查表明,当人体骨量丢失超过 12%时即可出现骨痛;老年人特别是高龄人群因脊柱椎体骨小梁萎缩减少、椎体压缩变形、脊柱前屈,腰背部肌肉为了维持人体平衡、纠正脊柱前屈,肌肉加倍收缩,导致肌肉疲劳甚至痉挛,长此以往造成乳酸堆积而出现持续的慢性疼痛^[7]。发生胸腰椎压缩性骨折,则出现急性疼痛,体位改变时尤为明显;该部位相应的棘突压痛和叩痛经过 2~3 周后逐渐减轻,但部分患者会转化成慢性疼痛^[8]。较为严重的椎体压缩性骨折致使椎间孔变窄等压迫相应的脊神经可出现相应脊神经根痛、四肢放射痛、肋间神经痛、下肢感觉运动障碍等。少数胸背部疼痛则类似心绞痛、上腹类似急腹症,对于合并冠心病的个别患者甚至造成误诊漏诊。若直接压迫脊髓、马尾神经影响膀胱、直肠功能,则容易误诊为腰椎间盘突出,却忽视了骨质疏松这一真正因素,单纯按照椎间盘突出治疗,疼痛难以控制理想甚至再次导致脆性骨折。

3.3 骨质疏松导致慢性疼痛的机制 从流行病学看颈椎病与骨质疏松症的存在高相关性。中国人骨量最大的生长期,男性在 30 岁左右、女性在 28 岁左右^[9]。随着年龄的增长,国人从 30 岁骨量开始下降、50 岁左右是骨量加速丢失的关键时期。继往调查表明^[10]。女性从 49 岁绝经到 59 岁 10 年骨量累积丢失达 20%以上。一项颈椎病和骨质疏松在流行病学分部调查中,亦发现两者发病中老年人多,始发于 30 岁左右,随年龄增长而增加,发病率女性高于男性,且在性别上的分布以惊人的相似^[11]。

3.3.1 细胞因子在颈椎病和骨质疏松症相关性中的作用 细胞因子在骨质疏松过程中起着重要的调节作用已被公认。骨质稳态是由成骨细胞和破骨细胞分泌生长因子导致成骨和破骨动态平衡的过程,TNF- α 和 IL-1 是目前为止发现的刺激骨吸收作用最强的细胞因子^[12-13],通过促进始祖细胞增生而增加破骨细胞的形成、激活破骨细胞;诱导成骨细胞产生 IL-6,IL-6 则增加破骨细胞生成、诱发骨吸收^[14]。雌激素等生长因子能够抑制该过程,维持人体骨量稳定。然而,女性绝经后雌激素分泌迅速减少,失去了对这些细胞因子的平衡抑制作用,导致单核细胞产生的 IL-6 及 TNF- α 等细胞因子过量,导致破骨细胞活动加强、骨骼钙质大量流失、骨质疏松、慢性骨痛^[15]。

3.3.2 椎间盘营养障碍与骨质疏松 椎间盘的营养主要依靠渗透作用获得。其途径包括:(1)通过软骨终板;(2)通过纤维环。软骨终板途径是椎间盘获得营养的主要途径^[16];而软骨终板的营养主要由椎体骨髓腔的血窦发生血管芽进入,严重骨质疏松患者椎体内骨小梁严重减少稀疏、而逐渐钙化的软骨更转化变成了基质营养转运的问题屏障^[17]。丛锐等^[18],李鉴铁等等^[19]也发现,老年骨质疏松患者的椎体柱状骨小梁相继发生显著的骨吸收。Pope 等尸检时发现部分老年人腰椎软骨下骨板的微小骨折和骨痂形成引起骨板增厚证据。另有研究者则认为反复动力负荷造成终板微小骨折和髓核营养障碍是导致椎间盘退变的主要原因。骨质疏松引起的上述骨小梁稀疏与软骨钙化改变,势必影响椎间盘营养的通路,进而引起加速

椎间盘的退变。

3.3.3 颈椎椎体形态学变化与骨质疏松 诸多公开的成果表明,脊髓型颈椎病患者椎体矢状径大于健康人,且差异具有统计学意义。调查发现,与正常组相比,骨质疏松组颈椎广泛椎管狭窄、椎体变形、骨密度改变,三者之间具有明显相关性,进而推断认为颈椎骨质疏松可能是颈椎开始退变,发展为颈椎病的始动因素之一。

3.3.4 颈椎骨密度 目前为止,有关颈椎骨密度测定的研究甚少。李鉴轶等^[20]用 MRI、CT、X 线评价方法发现人体骨质疏松程度与椎间盘退变的程度呈正相关。该结论与 Karis-son 测量腰椎获得的结果类似。但该问题的研究结论并非一致,有专家认为绝经后妇女的骨密度与椎间盘退变间存在负相关关系,即全身骨密度低的患者椎间盘退变轻,骨密度较高的患者椎间盘退变反而重;徐如彬等^[21]研究也进一步证实了这一观点。

3.3.5 骨质疏松合并颈椎病临床治疗的启示 近年来,关于骨质疏松合并颈椎病的治疗中针对骨质疏松的研究日益增多,丛锐等^[18]对 43 例颈椎病患者作了回顾性研究,结果抗骨质疏松治疗能缓解相当部分骨质疏松合并颈椎病患者的症状。李金花等学者对 86 例腰椎间盘突出症合并骨量减少患者经过抗骨质疏松治疗后,患者疼痛的症状明显缓解。

4 骨质疏松对人体骨骼生物力学的影响

4.1 骨质疏松疼痛的原因 (1)痛觉神经受压:骨的痛觉神经广泛位于骨小梁、皮质骨、骨小管内表面的骨内膜上,若椎体发生细微骨折、椎体严重楔状变形,呈双凹征或胸廓、盆骨变形,以及小梁骨的骨板和(或)皮质骨骨小管被吸收等原因,致支持力不能保护痛觉神经时,即出现卡压后疼痛;(2)驼背造成腰背肌群张力增加,肌肉血液循环不良,新陈代谢降低,出现肌痉挛性疼痛。如腰背痛是胸腰椎骨折后最突出的临床症状,椎体骨折可使脊神经根产生物理及化学刺激,导致剧烈腹痛;疼痛部位与后根刺激的皮肤感觉区相当,呈持续性或发作性;常伴有相应皮肤区感觉异常,如麻木或痛觉过敏,临床上甚至会误诊为急腹症^[22-23]。若骨折伴发腹膜后血肿则可引起腹壁肌肉紧张,压迫刺激腹腔交感神经则引起腹胀、肠麻痹。因此,若患者以腹部剧痛为主症,临床医生更多的关注包括夹层动脉瘤、腹部脏器功能疾病问题,而常常忽视了腰椎同样存在隐患问题,甚至严重影响患者的治疗。

4.2 骨质疏松对脊柱生物力学影响 负重时胸 6~7 是肩背应力集中点,胸腰段(T₁₁、T₁₂和 L₁)构成另外 3 个负重支点:(1)其上方有相对固定的笼状结构胸廓,是活动的腰椎与固定的胸廓之间的结构力学衔接转换点,躯体活动的应力集中于此;(2)椎体的自然生理弯曲胸椎段向后突,腰椎段趋向前突,胸腰段成为两段椎体曲度改变的衔接点,是肩背部的重负应力较易集中在这些部位重要结构性因素;(3)椎体关节突的关节面的朝向自此段移行变向,成为力学上切变力集中点;(4)颈 1-颈 2、胸 6-7、胸 11-12-腰 1、腰 3-4-骶 1 等部位既是脊柱承重点,又是生理功能应力点,上述特点构成了骨质疏松后疼痛或椎体骨质疏松性骨折发生的内在力学因素。

参考文献:

[1] 李险峰. 骨质疏松症的临床类型及其特点[J]. 新医学, 2007,38(5):344-347.
[2] 惠芳. 美国疼痛治疗现状[J]. 云南医药, 1995,8(1):23-24.
[3] 彭勇. 骨质疏松的病因与治疗理论探讨[J]. 贵阳中医学

院学报,2004,26(1):10-11.
[4] Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain[J]. Science, 2000, 288 (15): 1769-1772.
[5] Van Cleve L, Bossert EA, Savedra MC. Cancer pain in children; the selection of a model to guide research[J]. J Spec Pediatr Nurs, 2002,7(4):163-165.
[6] Hayashi Y. Bone diseases with pain[J]. Osteoporosis Clin Calcium, 2007,17(4):606-612.
[7] Uebelhart B, Rizzoli R. Osteoporosis and pain or is osteoporosis painful? [J]. Rev Med Suisse, 2005,25(15):1662-1665.
[8] Malmros B, Jensen MB, Charles P, et al. Effect of specific physiotherapy on chronic pain, functional level and quality of life in osteoporosis. a prospective randomized single-blind placebo-controlled study[J]. Ugeskr Laeger, 1999, 16(33):4636-4641.
[9] 王立童, 周琳. 关于骨质疏松与颈椎病的关联性探讨[J]. 上海中医药杂志, 2008,11(1):46-48.
[10] 张智海, 沈建雄, 刘忠厚. 中国人骨质疏松症诊断标准回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004,10(3):255-287.
[11] 王拥军, 施祀. 颈椎病发病因素的流行病学研究概况[J]. 中医正骨, 1999,11(1):41-43.
[12] 彭宝淦, 侯树勋, 吴仕良. 颈椎病突出椎间盘组织炎性反应特性的研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2002,12(1):38-40.
[13] Feng X. Regulalury roles and molecular signaling of TNF family members in osteoclasts[J]. Gene, 2005,350(1):1-13.
[14] 孙铁铮, 吴荣富, 陶天遵. 雌激素、细胞因子与绝经后骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 1998,4(1):87-90.
[15] Luoma K, Riihimäki H, Luukkonen R, et al. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration[J]. Spine, 2000,25(4):487-492.
[16] 钟世镇. 临床应用解剖学[M]. 11 版. 北京:人民军医出版社, 1998:274-280.
[17] 任先军, 彭城. 椎体终板形态与椎间盘营养的关系[J]. 中国矫形外科杂志, 2002,6(7):705-706.
[18] 丛锐, 罗卓荆, 李明伞, 等. 不同时期颈椎病患者颈椎骨密度变化与椎体变形关系[J]. 中国临床康复, 2003,15(5):744-745.
[19] 李鉴轶, 赵卫东, 朱青安, 等. 骨密度与颈椎终板结构生物力学性质的关系[J]. 中国临床解剖学杂志, 2003,21(3):269-271.
[20] 李鉴轶, 朱青安, 原林, 等. 颈椎终板结构的生物力学研究[J]. 中华骨科杂志, 2004,24(2):108-112.
[21] 徐如彬, 陈惠德, 汤健. 颈椎病与骨质疏松症相关性研究进展[J]. 颈腰痛杂志, 2003,24(6):373-375.
[22] 龙厚清, 陈应东, 李广盛, 等. 骨质疏松性椎体骨折部位与疼痛部位关系的研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2011, 21(7):583-585.
[23] 孙莉, 刘更, 彭雄奇. C4-C6 颈椎节段受压生物力学特性分析[J]. 西北工业大学学报, 2009,27(1):18-22.