

· 综述 ·

皮肤与骨质疏松症

杨泓娟 龚恬 项守奎

苏州大学附属第三医院内分泌代谢科,常州 213003

通信作者:项守奎,Email:xsk8012@163.com

【摘要】 骨质疏松症是一种以骨量低下,骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。皮肤作为人体最大的器官,皮肤结构的相关参数可作为预测骨质疏松症的标志物,例如皮肤厚度、皮肤弹性、体表面积等。研究证明,与皮肤疾病相关的一些炎症因子以及治疗药物影响着骨重塑的平衡;皮肤老化与骨量流失存在一定的相关性,雌激素、晚期糖基化终产物和胱抑素 A 可能在两者之间发挥着重要作用。本文旨在对皮肤与骨质疏松症的相关性进行综述,进而为骨质疏松症的诊治提供新思路。

【关键词】 骨质疏松症;皮肤结构;皮肤疾病;炎症因子;老化

基金项目:常州市医学拔尖人才项目(2022260)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230830-08074

Skin and Osteoporosis Yang Hongjuan, Gong Tian, Xiang Shoukui. Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Xiang Shoukui, Email:xsk8012@163.com

【Abstract】 Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by low bone mass and deterioration of bone microstructure, leading to increased bone fragility and susceptibility to fracture. As the largest organ of the body, structurally relevant parameters of the skin can be used as markers to predict osteoporosis, such as skin thickness, skin elasticity, body surface area, etc. It has been demonstrated that some inflammatory factors and therapeutic drugs associated with skin diseases affect the balance of bone remodeling. There is a certain correlation between skin aging and bone mass loss, and estrogen, advanced glycosylation end products and cystatin A may play an important role in them. The aim of this paper is to review the correlation between skin and osteoporosis, and thus provide new ideas for the diagnosis and treatment of osteoporosis.

【Keywords】 Osteoporosis; Skin Structure; Skin Disease; Inflammatory Factor; Aging

Fund program: Changzhou Medical Top Talent Project(2022260)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230830-08074

骨质疏松症是一种由多种原因引起的全身性骨病,主要以骨量低下,骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征。随着经济的快速发展,人们的平均寿命逐渐延长,骨质疏松症正成为世界上最常见的疾病之一。中国骨质疏松症患病率研究指出,全国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率为 19.2%,预计到 2050 年中国骨质疏松症患者将达到 1.2 亿^[1]。骨质疏松性骨折危害巨大,预计到 2035 年,中国骨质疏松症相关骨折的人数将达到 483 万,每年将花费约 199.2 亿美元^[2]。可见,骨质疏松症给患者和社会构成了巨大的医疗和经济挑战。

作为一种复杂疾病,骨质疏松症是遗传和环境因素交互作用的结果,其发病机制仍在不断探索中。自 20 世纪 60 年代起就陆续有研究报道年龄相关的骨量流失与皮肤老化存在一定的相关性,皮肤衰老会导致骨质疏松症等,但相关机制尚不明确。本文旨在对皮肤结构、相关疾病及老化与骨质疏松症的关系进行综述,进而为骨质疏松症的诊治提供新思路。

1 皮肤结构与骨质疏松症

皮肤是人体中最大的器官,是人体的第一道屏障,具有体温调节、物质代谢、感觉、分泌和排泄等多种功能,对抵御外界的伤害以及维持人体内环境

的稳态有着至关重要的作用。皮肤被覆于身体表面,由表皮、真皮和皮下组织构成。胶原蛋白是皮肤、肌腱、骨骼等结缔组织的主要结构蛋白。胶原蛋白构成了皮肤的主要结构体,又以 I 型胶原蛋白为主^[3]。骨骼由有机物质和无机矿物质组成,有机物质中近 90% 为胶原蛋白,主要为 I 型胶原蛋白^[4]。研究表明,骨胶原流失是导致骨质疏松症发生的原因之一,并且通过检测皮肤胶原蛋白的含量可以衡量这种损失^[5]。因此,皮肤结构的相关参数或可作为预测骨质疏松症的标志物。

1.1 皮肤厚度 自从 1963 年 Mcconkey 等^[6]报道了老年女性骨质疏松性骨折患者中皮肤变薄机率更高之后,越来越多的研究表明年龄相关的骨密度下降和皮肤厚度之间存在相关性。Chappard 等^[7]通过研究 133 例女性衰老过程中骨骼与皮肤萎缩的关系,发现皮褶厚度与椎体和股骨颈骨密度显著正相关,表明测量皮褶厚度可能有助于确定有骨质疏松性骨折风险的女性。Yoneda Pde 等^[8]通过横断面研究分析了成年女性骨密度与手背皮肤厚度的关系,结果表明腰椎和股骨颈骨密度与手背皮肤厚度正相关,骨质疏松症与手背皮肤厚度负相关,皮肤厚度的检测或可作为骨质疏松症风险分层的一种非侵入性方法。

1.2 皮肤弹性 研究表明皮肤弹性与骨密度存在正相关。Sumino 等^[9]对 38 名健康的日本绝经后妇女进行了研究,使用抽吸装置测量右前臂背侧的皮肤弹性,发现前臂皮肤弹性和腰椎骨密度正相关,认为皮肤弹性下降可能是绝经后妇女骨量流失的一个预测指标。Piérard 等^[10]探究了 100 名年龄在 19~88 岁的女性骨密度与皮肤拉伸强度之间的关系,结果表明皮肤的生物弹性与髌部和股骨颈的骨密度之间存在正相关。

1.3 体表面积 体表皮肤的面积大小也与骨密度存在相关性。2004 年吴先平等为了探讨中国大陆女性体表面积与骨密度之间的关系以及不同骨骼区域的骨质疏松症风险,对 3 418 名年龄在 18~75 岁的中国大陆女性进行了研究,结果表明体表面积较大者具有较高的骨密度和较低的骨质疏松症风险^[11]。2022 年吴希宇等^[12]研究也表明体表面积与骨密度、骨质疏松症患病率和骨折风险密切相关,

体表面积下降可能是中国男性骨质疏松性骨折的一个新的潜在危险因素。

1.4 皮肤色素 越来越多的证据表明,不同人种之间的骨密度存在着差异。Noel 等^[13]对美国主要种族和族裔人群的骨骼健康差异做了相关研究,结果发现,与非西班牙裔白人相比,非西班牙裔黑人的骨密度更高,骨质疏松症患病率更低;而亚洲人群的骨密度更低,骨质疏松症患病率更高。此外,同种族肤色深的人群是维生素 D 缺乏的高风险人群,导致该人群患骨质疏松症的风险也随之提高^[14]。

2 皮肤疾病与骨质疏松症

皮肤疾病是造成人类疾病的第四大原因,也是继发性骨质疏松症中易被忽视的因素。皮肤疾病与骨质疏松症相关的可能机制如下:

2.1 免疫与炎症 皮肤的许多炎症性疾病会释放一些炎症因子和促炎分子,例如白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-11、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等。IL-1、IL-6、IL-11 能使关节中核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)的表达增加,而骨保护素(OPG)无明显变化,增加 RANKL/OPG 比值,促进破骨细胞的成熟分化^[15]。IL-17A 不仅能促进骨破坏,尤其是在自身免疫性疾病的情况下,此外还能影响间充质干细胞向成骨细胞分化以及成熟的成骨细胞功能^[16]。TNF- α 经证实可直接作用于破骨细胞及其前体,并与 RANKL 协同作用,促进破骨细胞生成。体外研究还证明 TNF- α 可以通过调节 Runt-相关转录因子-2(RUNX2)表达来抑制间充质干细胞向成骨细胞的转变,RUNX2 是促使间充质干细胞进入成骨途径的主要转录因子^[17]。此外,TNF- α 还可通过成骨细胞中的 NF- κ B 信号转导调节自噬和凋亡以改变细胞代谢^[18]。有研究就表明银屑病患者发生病理性骨折的风险增加,其释放的炎症因子加速了骨量流失,特别是 IL-1、IL-6、IL-11、TNF- α 等;慢性荨麻疹与较高的骨质疏松症发生率有关,研究认为肥大细胞产生的介质(IL-6、D-二聚体,脱颗粒产物)的增加导致 RANKL 的激活,活化破骨细胞,增加骨吸收。

2.2 糖皮质激素 皮肤炎症性疾病治疗过程中时常会局部或者全身使用激素,长期治疗的情况下可能会增加患骨质疏松症的风险。糖皮质激素对骨

骨骼中所有骨细胞系都会产生不利影响,主要作用于成骨细胞,抑制其增殖和分化,促进其凋亡,从而导致骨形成减少。糖皮质激素也可损害肌肉力量以及引起类固醇肌病,导致跌倒风险增加,进而增加骨折风险。此外还可影响钙稳态,抑制小肠对钙、磷的吸收,增加肾脏尿钙的排泄,引起继发性甲状旁腺功能亢进症,促使破骨细胞活化。也有研究表明糖皮质激素可减少雌激素及睾酮的合成,影响性腺激素水平,进而引起骨质疏松症。

2.3 维生素 D 人体中的维生素 D 主要在皮肤表皮生成。经过阳光照射,表皮角质形成细胞内储存的 7-脱氢胆固醇会逐步转化为维生素 D₃,通过血液循环首先在肝脏的 25-羟化酶催化下形成 25 羟维生素 D,之后主要到达肾脏合成 1,25 双羟维生素 D,参与调节钙磷代谢。一些皮肤疾病例如鱼鳞病,存在严重脱屑、过度角化、炎症、光照减少等情况,导致维生素 D 合成减少,影响钙磷代谢,加快骨转换,从而引起骨量丢失。

3 皮肤老化与骨质疏松症

人的一生普遍都要经历生长期、成熟期、衰老期三个阶段,皮肤和骨骼也不例外,且两者在时间上几乎同步。皮肤变薄松弛、皱纹增加等外在的老化表现最早在 30 岁左右出现,皮肤胶原蛋白含量也在 30 岁之后以每年约 1% 的速度逐渐下降^[19]。骨密度在儿童期和青春期迅速上升后逐渐达到骨量峰值,并一直延续到 30 岁左右,无论男女,骨质流失都会在达到最大骨量后立即发生,之后骨量便以不同的速度开始流失,而骨胶原蛋白含量也随着年龄的增长逐渐下降^[5]。

一些基于女性的研究发现,皮肤胶原蛋白含量与血清雌激素水平正相关,与年龄和绝经后的年数负相关,而雌激素缺乏又是导致绝经后妇女骨质疏松症发生的主要原因。研究表明体内雌激素的缺失会导致记忆 T 细胞转化为效应 T 细胞,从而持续低水平地产生促炎细胞因子,长期的慢性炎症会加速皮肤老化^[20]。此外,皮肤老化还会影响维生素 D 的合成,维生素 D 缺乏会抑制身体吸收钙和维持最佳骨骼健康的能力,进而导致骨质疏松症的发生。

晚期糖基化终末产物(AGEs)是葡萄糖或其他还原糖的醛基与蛋白质、核酸或脂质中的游离氨基

经过一系列复杂反应后产生的一组稳定的终末产物^[21]。由于非酶交联的不可逆性和胶原蛋白的长半衰期,随着时间的推移 AGEs 会在胶原蛋白上逐渐累积。AGEs 与皮肤的胶原蛋白交联后,皮肤纤维变形达到所有组织变形的 80% 以上,进而失去明显的应力松弛特性,导致皮肤皱纹增多、暗沉发黄等^[22];当 AGEs 与骨骼中的 I 型胶原蛋白结合后会促使骨基质变脆以及皮质骨的韧性降低^[23]。Waqas 等^[24]研究还发现皮肤 AGEs 水平与骨质疏松性骨折的患病率正相关,认为皮肤 AGEs 水平可以作为预测骨密度变化和骨质疏松性骨折风险的潜在生物标志物。

胱抑素 A 是一种角质形成细胞的分泌因子,介导了皮肤对骨骼的影响^[19,25-26]。Liang 等^[19]研究表明老鼠过早的皮肤老化会加速骨量流失,其原因可能与老化皮肤中胱抑素 A 合成减少有关,局部外用胱抑素 A 可减轻骨量流失。进一步探讨机制发现胱抑素 A 能与成骨细胞和破骨细胞前体中的活化蛋白激酶 C 受体 1(RACK1)结合,促进成骨细胞和破骨细胞的增殖,但抑制破骨细胞分化。本研究通过胱抑素 A 将皮肤衰老与年龄相关的骨丢失联系起来,表明皮肤老化可能是骨质疏松症的又一发病机制。

4 总结与展望

综上,皮肤厚度、皮肤弹性、体表面积、皮肤色素与骨质疏松症存在一定相关性,以上皮肤结构的相关参数或可作为预测骨质疏松症的标志物;免疫与炎症、糖皮质激素、维生素 D 可能是皮肤疾病与骨质疏松症相关的机制;此外,皮肤与骨骼在老化过程中具有相似性,雌激素、AGEs 和胱抑素 A 可能介导了两者之间的关联。

鉴于皮肤与骨质疏松症之间的种种联系,皮肤或可作为骨质疏松症的“观察窗口”。可以通过超声等测量皮肤真皮层厚度,使用抽吸装置检测皮肤弹性,亦可通过皮肤自体荧光检测 AGEs 来早期筛查骨质疏松症。此外,皮肤具有屏障和吸收功能,经皮吸收是皮肤外用药物治疗的理论基础,进一步研究确定皮肤与骨质疏松症的关系,将有望使皮肤成为治疗骨质疏松症的新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang L, Yu W, Yin X, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China; the China osteoporosis prevalence study [J]. JAMA network open, 2021, 4 (8) : e2121106. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2021. 21106.
- [2] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China; 2010-2050 [J]. Osteoporos Int, 2015, 26 (7) : 1929-37. DOI: 10. 1007/s00198-015-3093-2.
- [3] Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, et al. The collagen suprafamily; from biosynthesis to advanced biomaterial development [J]. Adv Mater, 2019, 31 (1) : e1801651. DOI: 10. 1002/adma. 201801651.
- [4] Lehmann TP, Guderska U, Kalek K, et al. The regulation of collagen processing by miRNAs in disease and possible implications for bone turnover [J]. Int J Mol Sci, 2021, 23 (1) 91. DOI: 10. 3390/ijms23010091.
- [5] Shuster S. Osteoporosis, like skin ageing, is caused by collagen loss which is reversible [J]. J R Soc Med, 2020, 113 (4) : 158-160. DOI: 10. 1177/0141076820910315.
- [6] Mcconkey B, Fraser GM, Bligh AS. Transparent skin and osteoporosis; a study in patients with rheumatoid disease [J]. Ann Rheum Dis, 1965, 24 (3) : 219-223. DOI: 10. 1136/ard. 24. 3. 219.
- [7] Chappard D, Alexandre C, Robert JM, et al. Relationships between bone and skin atrophies during aging [J]. Acta Anat (Basel), 1991, 141 (3) : 239-244. DOI: 10. 1159/000147128.
- [8] Yoneda Pde P, Biancolin SE, Gomes MS, et al. Association between skin thickness and bone density in adult women [J]. An Bras Dermatol, 2011, 86 (5) : 878-884. DOI: 10. 1590/s0365-05962011000500003.
- [9] Sumino H, Ichikawa S, Abe M, et al. Effects of aging and postmenopausal hypoestrogenism on skin elasticity and bone mineral density in Japanese women [J]. Endocr J, 2004, 51 (2) : 159-164. DOI: 10. 1507/endocrj. 51. 159.
- [10] Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Vanderplaetsen S, et al. Relationship between bone mass density and tensile strength of the skin in women [J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31 (8) : 731-735. DOI: 10. 1046/j. 1365-2362. 2001. 00841. x.
- [11] Wu XP, Liao EY, Liu SP, et al. Relationship of body surface area with bone density and its risk of osteoporosis at various skeletal regions in women of mainland China [J]. Osteoporos Int, 2004, 15 (9) : 751-759. DOI: 10. 1007/s00198-004-1608-3.
- [12] Wu XY, Li HL, Shen Y, et al. Effect of body surface area on severe osteoporotic fractures; a study of osteoporosis in Changsha China [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 927344. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 927344.
- [13] Noel SE, Santos MP, Wright NC. Racial and ethnic disparities in bone health and outcomes in the United States [J]. J Bone Miner Res, 2021, 36 (10) : 1881-1905. DOI: 10. 1002/jbmr. 4417.
- [14] 中国营养学会健康管理分会. 维生素 D 营养状况评价及改善专家共识 [J]. 2023, 17 (4) : 245-252. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115624-20230105-00009.
- [15] Sirufo MM, De Pietro F, Bassino EM, et al. Osteoporosis in skin diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (13) : 4749. DOI: 10. 3390/ijms21134749.
- [16] Tang M, Lu L, Yu X. Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems [J]. Front Immunol, 2021, 11: 625034. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 625034.
- [17] Amarasekara DS, Kim S, Rho J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (6) : 2851. DOI: 10. 3390/ijms22062851.
- [18] Zheng LW, Wang WC, Mao XZ, et al. TNF- α regulates the early development of avascular necrosis of the femoral head by mediating osteoblast autophagy and apoptosis via the p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. Cell Biol Int, 2020, 44 (9) : 1881-1889. DOI: 10. 1002/cbin. 11394.
- [19] Liang W, Chen Q, Cheng S, et al. Skin chronological aging drives age-related bone loss via secretion of cystatin-A [J]. Nature aging, 2022, 2 (10) : 906-922. DOI: 10. 1038/s43587-022-00285-x.
- [20] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, et al. T-Cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 687551. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 687551.
- [21] Chen CY, Zhang JQ, Li L, et al. Advanced glycation end products in the skin; molecular mechanisms, methods of measurement, and inhibitory pathways [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 837222. DOI: 10. 3389/fmed. 2022. 837222.
- [22] Gautieri A, Passini FS, Silván U, et al. Advanced glycation end-products; mechanics of aged collagen from molecule to tissue [J]. Matrix Biol, 2017, 59: 95-108. DOI: 10. 1016/j. matbio. 2016. 09. 001.
- [23] Poundarik AA, Wu PC, Evis Z, et al. A direct role of collagen glycation in bone fracture [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2015, 52: 120-130. DOI: 10. 1016/j. jmbbm. 2015. 08. 012.
- [24] Waqas K, Chen J, Koromani F, et al. Skin autofluorescence, a noninvasive biomarker for advanced glycation end-products, is associated with prevalent vertebral and major osteoporotic fractures; the rotterdam study [J]. J Bone Miner Res, 2020, 35 (10) : 1904-1913. DOI: 10. 1002/jbmr. 4096.
- [25] Wei R, Zhang L, Hu W, et al. CSTA plays a role in osteoclast formation and bone resorption by mediating the DAP12/TREM2 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 627: 12-20. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2022. 08. 033.
- [26] Ma M, Chen X, Lu L, et al. Identification of crucial genes related to postmenopausal osteoporosis using gene expression profiling [J]. Aging Clin Exp Res, 2016, 28 (6) : 1067-1074. DOI: 10. 1007/s40520-015-0509-y.

(收稿日期: 2023-08-30)