

Current status of the correlation between osteoporosis and lumbar disc degeneration

Haoxiang Yan¹ Zhe Li^{2*}

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Department of Spinal Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Osteoporosis and lumbar disc degeneration are more common degenerative diseases in the elderly, both of which will cause the decline in their quality of life, and may require surgical treatment in severe cases. With the deepening of research by domestic and foreign scholars on lumbar disc degeneration and osteoporosis, the correlation between the two has attracted wide attention. According to the relevant reports of domestic and foreign scholars in recent years, the relationship between the two is still controversial. This paper will provide a recent review of osteoporosis and lumbar disc degeneration.

Keywords

osteoporosis; lumbar disc degeneration; vertebral bone mineral density; correlation

骨质疏松与腰椎间盘突出相关性的研究现状

闫皓翔¹ 李哲^{2*}

1. 承德医学院, 中国·河北承德 067000

2. 承德医学院附属医院脊柱外科, 中国·河北承德 067000

摘要

骨质疏松与腰椎间盘突出是老年人中较为常见的退行性疾病, 两者均会造成其生活质量下降, 严重者可能需进行手术治疗。随着国内外学者们对腰椎间盘突出和骨质疏松各自领域研究的不断加深, 两者之间的相关性受到广泛关注, 根据近年来国内外学者们的相关报道, 两者之间的关系仍然存在较大的争议。本文将从多方面对骨质疏松与腰椎间盘突出进行最新的综述。

关键词

骨质疏松; 腰椎间盘突出; 椎体骨密度; 相关性

1 引言

骨质疏松症是一种以骨密度 (bone mineral density, BMD) 和微结构完整性的丧失为特征的全身性骨骼疾病, 可导致脆性骨折。近年来, 骨质疏松的发病率在中国有所上升^[1]。腰椎间盘突出 (lumbar disc degeneration, LDD) 可以进一步恶化为相关疾病如腰椎间盘突出、椎管狭窄和腰椎滑脱等, 被认为是引起腰背痛的主要原因^[2]。随着人口老龄化的加剧, 骨质疏松与 LDD 已成为备受关注的全球性健康问题。目前关于两者相关性的讨论存在较大争议, 一些研究认为 BMD 降低导致椎体高度和脊柱不稳, 从而导致 LDD

加重^[3]; 有些研究认为, BMD 增加导致终板钙化, 而终板钙化使无血管的椎间盘无法得到足够营养物质, 从而造成 LDD^[4]; 但也有一些研究认为, 两者之间无相关性。目前对这两种疾病暂无统一观点, 本文通过对 BMD 的测量方法、LDD 的测量方法以及两者相关性等方面进行系统综述, 进一步明确现阶段两者之间的关系。

2 骨密度的测量方法和获取

骨质疏松作为一种可以预防并能干预的疾病, 在早期诊断是进行预防的必要措施。目前有多种 BMD 测量方法, 其中包括双能 X 线吸收仪 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)、定量 CT (quantitative computed tomography, QCT) 以及椎体 CT 值 (Hounsfield units, HU) 等。本文将对上述测量技术在 BMD 检测中的应用及优劣势的相关研究进展进行综述。

2.1 DXA 在骨密度检测中的应用及优劣势

DXA 测量骨密度是目前骨密度测定的常用方法之一,

【作者简介】闫皓翔 (1999-), 男, 中国河北衡水人, 在读硕士, 从事骨科学脊柱外科研究。

【通讯作者】李哲 (1981-), 男, 满族, 中国河北承德人, 博士, 副主任医师, 从事骨科学脊柱外科研究。

是世界卫生组织诊断骨质疏松的金标准, T 值 ≥ -1 , 为骨量正常; $-1 < T$ 值 < -2.5 , 为骨量减少; T 值 ≤ -2.5 , 为骨质疏松^[5]。进行 BMD 检查时, 所需时间很短并且仪器抗干扰能力强, 稳定性好, 所得到的数据及分辨率高, 推荐所有 65 岁以上女性和所有 70 岁以上男性进行 DXA 检查, 但目前只有不到 33% 的女性和 5% 的男性脆性骨折接受 DXA 评估。然而 DXA 不适合作为诊断骨质疏松的唯一检测方法, 因为 DXA 是通过测量面积 BMD 的平面投影技术, 包含皮质骨、棘突和松质骨, 被检测部位骨质增生、骨外组织钙化、骨折等都会对测量结果产生影响, 这在老年人群中表现更加明显。Yeh^[6] 等通过研究表明, 在男性骨质疏松症的早期阶段, 骨小梁的微结构和强度受到损害而非皮质骨缺失, DXA 不能把皮质骨和松质骨区别开, 造成 BMD 假性升高结果从而得到假阴性结果, 这降低了 DXA 的敏感性。但是目前 DXA 仍为国内医院进行 BMD 测定的首选检查。

2.2 QCT 在骨密度检测中的应用及优劣势

随着 CT 技术广泛应用于临床, QCT 作为一种新兴的 BMD 测量工具, 需要应用专业软件并通过体模校正来获取不同感兴趣区的真实 BMD 含量。目前根据美国放射学会关于 QCT 使用指南中推荐 BMD 值 $< 80 \text{mg/cm}^3$ 可诊断为骨质疏松; $80-120 \text{mg/cm}^3$ 可诊断为骨量减少;

$\text{BMD} > 120 \text{mg/cm}^3$ 可诊断为骨量正常^[7]。因在骨质疏松早期松质骨更容易出现骨量丢失, QCT 能准确地测定皮质骨和松质骨的密度, 根据密度来判断是否出现骨量缺失, 所以 QCT 在评估骨质疏松方面比 DXA 更有优势。因 QCT 检查费用过高, 辐射剂量较大, 并且需要专业技术人员进行操作, 所以应用推广难度较大, 目前 QCT 主要应用于科研活动中^[8]。

2.3 椎体松质骨 CT 值在骨密度检测中的应用及优劣势

近年来, 随着医疗质量水平的提升, CT 成为患者进行疾病诊断评估的基本检查之一。CT 值代表人体某一部位组织密度值, 单位为亨氏单位 (Hounsfield units, HU)。椎体内组织以松质骨为主, 椎体 CT 值可反映椎体骨量真实状况, 测量一般需要在三维重建 CT 图像中, 在椎体松质骨区域避开皮质骨、局部骨质增生区、退变结构等部位, 描记感兴趣区域 (ROI), 即可自动读取 ROI 区域内平均 CT 值。Pickhardt^[9] 等率先报道通过读取椎体的 CT 值可以快速鉴别骨质疏松或正常 BMD 患者, 可以避免皮质骨和异常区域的影响。虽然通过椎体 CT 值检测 BMD 可以减少检查花销及造成额外辐射剂量, 但目前仍无统一的诊断标准区间。

3 腰椎间盘突出退变的测量方法

临床上核磁共振平扫 (MRI) 是评估患者腰椎间盘突出退变的常用方法。Pfirrmann 半定量分级系统是目前公认的一种诊断 LDD 最广泛的方式。目前根据磁共振 T2 加权 (T2WI)

序列对腰椎间盘突出进行 Pfirrmann 分级的主观评价一致性较好。通过 T2WI 矢状位成像观察椎间盘的高度、髓核和纤维环分界、髓核结构及髓核信号强度将椎间盘退变由轻到重分为 I ~ V 级 (表 1)。虽然 Pfirrmann 分级在临床实践中被医生广泛使用, 但有研究表明, 在对老年人椎间盘退变进行评估时, 容易受到 MRI 成像参数和环境的影响, 有 87% 退变椎间盘很难区分 III 级和 IV 级^[10]。

表 1 腰椎间盘突出退变 Pfirrmann 分级

等级	髓核结构	髓核信号	髓核与纤维环的边界	椎间盘高度
I	亮白、匀一	高	明显	正常
II	有灰色水平带、不均	高	明显	正常
III	灰、不均	中	模糊	正常 - 轻度减低
IV	灰到黑、不均	中低	消失	正常 - 中度减低
V	不均、黑	低	消失	重度减低

4 骨密度与腰椎间盘突出退变的关系

近年来, 关于椎体 BMD 与 LDD 关系的研究备受关注, 通过对椎体松质骨 BMD 进行精准测量能够进一步探究椎体 BMD 与 LDD 的相关性。目前对于两者相关性的研究结果存在较大争议, 主要分为以下三方面: (1) BMD 与 LDD 呈正相关; (2) BMD 与 LDD 呈负相关; (3) BMD 与 LDD 无相关性。

4.1 骨密度与腰椎间盘突出退变呈正相关

以往的一些研究表明, 骨质疏松患者椎间隙较正常人增大, 而且 LDD 的程度降低。在这些研究结果基础上, 一些研究指出腰椎 BMD 与 LDD 呈正相关, 即椎体 BMD 越高, LDD 的程度越严重^[11-12]。病理生理机制一般认为是由于腰椎间盘退行性改变, 髓核含水量减少, 这导致了髓核纤维化、终板钙化和周围骨赘的形成, 这可能增加了椎体外周壁的 BMD, 从而影响了中央松质骨的 BMD, 这使得椎体 BMD 升高。BMD 较高的椎体具有更为致密的骨性微观结构, 这使得滋养软骨终板的血管芽难以生长, 随着血管芽数量和体积的减少会阻碍椎间盘的血液供应, 促进 LDD 的发生^[13]。

因腰椎增生性退变导致椎体 BMD 假性升高的可能, Wang 等^[11] 通过对加拿大 48 具尸体进行尸检, 首次发现椎体 BMD 与相邻 LDD 之间无相关性, 但在切除棘突并去除椎体骨赘及软骨终板干扰后, 发现较高的椎体 BMD 与 LDD 的严重程度呈现显著正相关, 这充分证明了椎体 BMD 增加导致较严重的 LDD 不仅是因骨赘的发生及终板钙化所致。Zhou 等^[14] 通过应用 DXA 检测 195 例绝经后女性患者 L1-L4 椎体平均 BMD, 并评估 L1/2-L5/S1 椎间盘的健康情况, 发现腰椎 BMD 与 LDD 的正相关性在上腰椎节段 (L1、L2) 比下腰椎节段更明显, 这可能与下腰椎节段承受的体力负荷更多而导致其更易发生终板钙化和骨赘形成, 而造成下腰椎 BMD 增加影响椎体 BMD 与 LDD 的相关性。因此

上腰椎节段 BMD 更能准确反应与腰椎退行性变的相关性。石明亮等^[15]通过采用双向和多变量孟德尔随机化方法探究不同部位 BMD 与 LDD 的关联,研究发现腰椎 BMD 与 LDD 具有正向因果效应,反向分析结果显示,LDD 影响腰椎 BMD,而在其他部位 BMD 未发现类似影响,这更加印证了 BMD 与 LDD 的正相关性推断。

椎间盘作为人体内最大的无血管组织,主要通过软骨终板和纤维环的弥散作用来获得营养,当椎体 BMD 较大时,因身体重力负荷导致终板静态压缩力较前增加,终板静态压缩力增加会直接导致椎间盘压内压力增加,这降低了营养物质弥散进入椎间盘,从而导致相邻椎间盘的退行性变。也可以说,当椎体 BMD 减少时,椎体内营养血管增多,且终板的通透性会增加,椎间盘内的营养供应增多,并且由于椎骨硬度的下降使椎间盘的受力减小,减缓了椎间盘的退变^[16]。这充分解释了 BMD 的改变对腰椎间盘退变的影响机制,进一步说明骨质变化可以通过终板及局部应力的改变间接对椎间盘产生一系列效应。

4.2 骨密度与腰椎间盘退变呈负相关

当椎体 BMD 减低时,腰椎间盘的退变程度越严重。一些研究发现这可能与微环境变化即细胞外基质丧失以及骨重建相关。骨质疏松使腰椎间盘出现退变的特征为细胞外基质的丢失,最主要的表现为骨质疏松组较对照组相比,髓核中 II 型胶原及聚集蛋白聚糖的含量降低^[17-18]。导致细胞外基质丢失的主要原因为金属蛋白酶 MMP 和 ADAMTS,而在骨质疏松组别中 MMP 和 ADAMTS 较对照组明显增高。在椎间盘退变过程中,由于髓核供氧减少,酸性代谢产物堆积,这为 MMP 分解代谢底物提供了适宜的环境,在低氧环境下,髓核中的主要成分 II 型胶原纤维被 MMP 直接分解,并逐渐被 I 型胶原纤维及 III 型胶原纤维所取代,这导致胶原纤维结构被破坏使椎间盘退变加重^[19]。这表明骨质疏松加重椎间盘退变的机制与 MMP 和 ADAMTS 升高导致细胞外基质降解增加有关。

骨重建是骨组织的生理性更新过程。破骨细胞所主导的骨吸收和成骨细胞主导的骨形成之间形成动态平衡。在骨质疏松状态下,这种平衡被打破,破骨细胞的骨吸收大于成骨细胞的骨形成,这导致了异常骨重建^[20]。一方面,异常的骨重建导致终板钙化,阻碍营养物质扩散至椎间盘;另一方面,异常的骨重建导致骨微观结构改变,矿化不足的新骨比例高于正常,因此对应力的抵抗较低,血管容易因受压而出现扭曲中断,从而破坏原有血液供应,使 LDD 加剧。孙俊辉等^[21]通过采用 L1 椎体 CT 值来检查分析 258 例患者椎体 BMD,并评估其与腰椎间盘退变的相关性,研究表明腰椎椎体 CT 值与腰椎间盘退变呈负相关,而这与上述机制相符。

通过将正常大鼠的卵巢切除手术作为骨质疏松的常见造模方法,也有一小部分研究通过特定基因敲除来模拟骨质

疏松模型,由于雌激素对椎间盘有保护作用,且可能通过相关激素间接影响 BMD,因此通过卵巢切除手术用于骨质疏松建模的方法可能会干扰实验结果,但 Xu 等^[22]的研究使用基因敲除型骨质疏松动物模型同样得出椎体骨质疏松会加速椎间盘退变。这说明雌激素的缺乏可能不是骨质疏松与椎间盘退变相关性机制的主要因素。

4.3 骨密度与腰椎间盘退变无相关性

少部分研究认为二者无相关性。Pan 等^[23]通过采用 DXA 检测 512 名患者椎体 BMD,并通过腰椎 MRI 获得腰椎间盘退变程度及小关节骨性关节炎的严重程度,研究结果显示在不考虑小关节骨性关节炎时,椎体 BMD 与 LDD 之间存在微弱的相关性,如果将小关节骨性关节炎纳入数据进行分析时,结果表明椎体 BMD 与 LDD 之间无相关性。产生微弱相关性的原因可能是由于通过 DXA 检测椎体 BMD 时,由于椎体肥厚性改变而产生人为影响。

在动物实验方面,Luo 等^[24]通过对 3 月龄的大鼠行卵巢切除术来构造骨质疏松模型,并应用人甲状旁腺激素 1-34[hTPH(1-34)]进行治疗,取腰椎进行 BMD 检测,通过免疫组化分析腰椎间盘形态特征。实验结果表明 hTPH(1-34)治疗可促进去卵巢大鼠的 BMD 有显著的合成作用,而 BMD 与去卵巢大鼠的椎间盘退变无明显相关性。因为 hPTH(1-34)本身对 BMD 的影响,可能间接掩盖了其对于腰椎间盘的影响,所以仍需大量实验来验证两者的相关性。

5 小结与展望

本文从 BMD 及 LDD 程度的检测方法及优劣势开始,阐述了每种检查方式在当今医疗形式下的现状,为今后关于两者相关性的研究分析提供了参考价值。同时因为每种检测方法均存在生理或人为因素干扰,所以需要研究者在尽量规避影响因素的前提下扩大样本量来确保实验结果的准确性。截至目前,骨质疏松与 LDD 相关性仍未明确,且存在较大分歧,一方面原因是不同研究纳入病例数量及检查方法不同,可能存在人为因素误差导致相关性不同;另一方面原因是对于实验数据变量的把控不同,如年龄、体重指数、遗传等方面,造成相关性差异。笔者认为,骨质疏松与 LDD 的关系不仅仅是由单一病理生理机制所决定的,需要更加详细系统的实验来证实两者相关性的猜想。在临床工作中,若能明确两者相关性,可为腰椎退行性疾患病人尽早制定诊疗方案,避免患者承担更多经济损失。

参考文献

- [1] Zeng Q, Li N, Wang Q, et al. The Prevalence of Osteoporosis in China, a Nationwide, Multicenter DXA Survey. *J Bone Miner Res.* 2019. 34(10): 1789-1797.
- [2] Kasamkattil J, Gryadunova A, Martin I, et al. Spheroid-Based Tissue Engineering Strategies for Regeneration of the Intervertebral Disc. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(5): 2530.
- [3] Inoue N, Orias A, Segami K. Biomechanics of the Lumbar Facet

- Joint. Spine Surg Relat Res, 2020,4(1):1-7.
- [4] Li H, Tang Y, Liu Z, et al. Lumbar instability remodels cartilage endplate to induce intervertebral disc degeneration by recruiting osteoclasts via Hippo-CCL3 signaling. *Bone Res*, 2024,12(1):34.
- [5] Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, et al. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*, 2021,22(4):2105.
- [6] Yeh PS, Lee YW, Chang WH, et al. Biomechanical and tomographic differences in the microarchitecture and strength of trabecular and cortical bone in the early stage of male osteoporosis. *PLoS One*, 2019,14(8):e0219718.
- [7] Link TM, Lang TF. Axial QCT: clinical applications and new developments. *J Clin Densitom*, 2014,17(4):438-48.
- [8] 欧宇轩, 李根, 朱立新, 等. 骨质疏松症评估方法的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2024,32(05):417-421.
- [9] Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, et al. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med*, 2013,158(8):588-95.
- [10] Bouhsina N, Decante C, Hardel JB, et al. Comparison of MRI T1, T2, and T2* mapping with histology for assessment of intervertebral disc degeneration in an ovine model. *Sci Rep*, 2022,12(1):5398.
- [11] Wang Y, Boyd SK, Battié MC, et al. Is greater lumbar vertebral BMD associated with more disk degeneration? A study using μ CT and discography. *J Bone Miner Res*, 2011,26(11):2785-91.
- [12] Salo S, Leinonen V, Rikkonen T, et al. Association between bone mineral density and lumbar disc degeneration. *Maturitas*, 2014,79(4):449-55.
- [13] Mattei TA. Osteoporosis delays intervertebral disc degeneration by increasing intradiscal diffusive transport of nutrients through both mechanical and vascular pathophysiological pathways. *Med Hypotheses*, 2013,80(5):582-6.
- [14] Zhou L, Li C, Zhang H. Correlation between bone mineral density of different sites and lumbar disc degeneration in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore)*, 2022,101(13):e28947.
- [15] 石明亮, 谢栋, 杨立利. 不同部位骨密度与椎间盘退变的因果关联. *中国骨质疏松杂志*, 2024,30(05):673-678.
- [16] Armbrrecht G, Felsenberg D, Ganswindt M, et al. Degenerative inter-vertebral disc disease osteochondrosis intervertebralis in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over. *Rheumatology (Oxford)*, 2017,56(7):1189-1199.
- [17] Xiao ZF, Su GY, Hou Y, et al. Mechanics and Biology Interact in Intervertebral Disc Degeneration: A Novel Composite Mouse Model. *Calcif Tissue Int*, 2020,106(4):401-414.
- [18] Sun Q, Tian FM, Liu F, et al. Denosumab alleviates intervertebral disc degeneration adjacent to lumbar fusion by inhibiting endplate osteochondral remodeling and vertebral osteoporosis in ovariectomized rats. *Arthritis Res Ther*, 2021,23(1):152.
- [19] Kwon WK, Moon HJ, Kwon TH, et al. The Role of Hypoxia in Angiogenesis and Extracellular Matrix Regulation of Intervertebral Disc Cells During Inflammatory Reactions. *Neurosurgery*, 2017,81(5):867-875.
- [20] Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science*, 2000,289(5484):1508-14.
- [21] 孙俊辉, 范道洋, 肖阳, 等. 骨质疏松与腰椎间盘突出变的相关性. *河南医学研究*, 2022,31(07):1215-1218.
- [22] Xu H, Dong R, Zeng Q, et al. Col9a2 gene deletion accelerates the degeneration of intervertebral discs. *Exp Ther Med*, 2022,23(3):207.
- [23] Pan J, Lu X, Yang G, et al. Lumbar disc degeneration was not related to spine and hip bone mineral densities in Chinese: facet joint osteoarthritis may confound the association. *Arch Osteoporos*, 2017,12(1):20.
- [24] Luo Y, Li SY, Tian FM, et al. Effects of human parathyroid hormone 1-34 on bone loss and lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats. *Int Orthop*, 2018,42(5):1183-1190.