



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.003>

· 综述与讲座 ·

糖皮质激素性骨质疏松症诊治进展

高颖 赵东宝

[关键词] 糖皮质激素性骨质疏松症; 评估方法; 干预措施

糖皮质激素(GCs)是一种临床广泛应用的抗炎药物,据估计全世界有1%~2%的人口正长期接受GCs治疗^[1],然而其对骨骼的不利影响也逐渐被认识。过量的GCs直接或间接作用于多种骨细胞,导致患者的骨质迅速流失、骨折风险增加,称为糖皮质激素性骨质疏松症(GIOP),是继发性骨质疏松症最常见的病因。近年来,GIOP的基础和临床研究均取得了实质性进展,但其临床防治仍未得到充分重视。现对近年来GIOP领域的最新进展及其对临床诊治实践的影响作一综述。

一、流行病学

GCs对骨骼影响的研究多聚焦于骨密度(BMD),认为BMD的下降在GCs使用初期最为迅速。Amiche等^[2]利用临床试验对照组数据对口服GCs相关的骨折风险进行了贝叶斯荟萃分析,发现GCs治疗6个月内的患者椎骨骨折年发生率为5.1%,而GCs治疗≥6个月的患者椎骨骨折年发生率仅为3.2%。该研究证实了既往发现的GIOP特征,并进一步对其作出了补充,即骨折风险在GCs使用初期更高。

同样,既往研究发现,BMD与GCs使用剂量密切相关,GCs剂量越大,骨量丢失越多,而停用GCs后骨量可部分恢复。Balasubramanian等^[3]的研究补充了骨折风险与GCs使用剂量之间的关系,其利用大型行政数据库研究了新发类风湿关节炎患者全身使用GCs后的骨折风险,发现剂量<15 mg/d的患者骨折发生率为5.0~9.0/1 000人年,而剂量≥15 mg/d的患者为11.0~22.6/1 000人年,当累积剂量≥5 400 mg时为10.7~16.7/1 000人年,证实无论每日大剂量还是累积大剂量均可增加骨折风险。该研究还发现在GCs治疗终止后的60~182天,骨折风险比持续使用GCs

的患者低29%,到12个月时与未使用GCs者相似,提示停用GCs后骨折风险可在1年后下降至正常水平^[3]。GCs局部用药的剂量与口服用药之间难以换算,但很早就有研究指出吸入高剂量GCs可增加骨折风险^[4],提示局部使用GCs所引起的GIOP也值得关注。然而丹麦一项大型病例对照研究发现,除吸入形式外,其他形式的GCs局部用药导致的骨折风险未见明显增加^[5]。

二、评估方法

1. 骨密度和骨质量

GIOP的BMD变化可采用双能X线吸收检测法(DXA)和定量CT(QCT)进行检测。二者均能为评估骨折风险提供客观的测量依据,区别在于QCT主要用于骨小梁密度的测定,而DXA测量的BMD包含骨皮质和骨小梁。因GIOP骨折的发生常早于BMD的下降,通常欧洲将T-值为-1.5作为诊断GIOP的临界值,而美国倾向于采用-1.0区分骨量正常与否。GIOP对骨松质影响更大,因此有学者提出通过侧位DXA只检测椎体而排除脊柱后突的皮质骨,可能对GIOP的评估更加准确和敏感^[6]。但是无论前后位DXA还是侧位DXA,均易受椎体压缩性骨折、骨赘形成、侧弯和主动脉钙化等因素的干扰,此时应考虑以全髋BMD作为参考。

然而,BMD只能反映60%~80%的骨强度,骨几何学、矿化、微损伤和微结构对骨强度和骨折风险也有巨大影响,因此瑞士学者研发了基于DXA的骨小梁评分(TBS),以间接评估骨松质的微结构。2019年国际临床密度学学会发表官方共识,认可了TBS与原发骨质疏松骨折风险之间的相关性,并指出TBS可能在促骨形成药物而非抗骨吸收药物的疗效监测中具有一定作用^[7]。同年Helena等^[8]进行了一项横断面调查研究,在GIOP患者中比较BMD和TBS诊断脆性骨折的能力,结果发现TBS诊断椎体骨折的敏感性明显高

于 BMD(76% 比 38%);虽然 TBS 特异性较弱,但 BMD 与 TBS 的联合应用可使其诊断椎体骨折的特异性升高至 89%。该研究显示 TBS 联合 BMD 在 GIOP 中也有较好的应用前景。

2. 骨折风险评估工具

尽管骨密度和骨强度的下降是骨质疏松的本质,但其临床意义远没有骨折风险重要。尤其在 GIOP 中,骨折的发生率与 BMD 的下降程度并不平行。近 10 年来,骨折风险评估工具如 FRAX、QFracture、Garvan 等均主要针对原发性骨质疏松症,在 GIOP 中的应用还有很多缺点:FRAX 缺少对跌倒风险的评估;Qfracture 虽然纳入包括跌倒史在内的更多临床风险因素,但未参考 BMD 水平;Garvan 的参考变量中未包含 GCs 的使用^[9]。但考虑到 FRAX 可适用于 66 个国家,覆盖全球 80% 的人口^[10],因此,多数学术团体的 GIOP 指南仍采用 FRAX 对骨折风险进行评估,其中包括国家骨质疏松症指南小组(NOGG)、美国风湿病学会(ACR)及国际骨质疏松基金会和欧洲钙化组织协会(IOF-ECTS)。

但值得注意的是,FRAX 也有一定局限性:未考虑 GCs 的使用剂量和时长,容易低估 GIOP 潜在骨折风险;采用全髋 BMD 进行计算,可能会低估脊柱骨折风险;不适用于 40 岁以下的患者,还需要参考 BMD、脊柱正侧位 X 线片和脆性骨折病史等。因此,很多学者致力于开发和探索基于 FRAX 的校正工具,以正确评估 GIOP 患者的骨折风险。2004 年 Kanis 等^[11]利用来自英国通用研究实践数据库的数据,根据 GCs 剂量对 FRAX 工具作出调整,即口服 GCs > 7.5 mg/d,常见骨质疏松症(OP)骨折风险增加 15%,髋骨骨折风险增加 20%;口服 GCs < 2.5 mg/d,常见 OP 骨折风险减少 20%,髋骨骨折风险减少 30%。近年来该调整方案获得了 NOGG、IOF-ECTS 和 ACR 的认可,并写入了 GIOP 防治指南,是其骨折风险评估的一个重要进展。还有一些研究尝试利用基因谱分析、TBS 和骨转换标志物等对 FRAX 进行修正,以提高其预测的准确性^[12]。

三、干预措施

所有预计需 ≥ 3 个月任何剂量 GCs 治疗的患者都应进行 GIOP 的预防和治疗,但目前临床医生对此重视不足。国外研究显示,在接受长期 GCs 治疗的患者中,只有 6% ~ 8% 接受了 BMD 检测,12% ~ 22% 接受了抗骨质疏松治疗^[13]。而国内大型流行病学调查研究结果显示,服用 GCs 的风湿病患者骨量减少和骨质疏松的发生率超过 80%,而约有 1/3 的患者从未接受过任何规范的防治措施^[14-15]。

1. 一般措施

尽管证据等级较低,但良好的生活方式可以减轻 GCs 对骨骼的不利作用。应提倡患者进行适量的负重运动,以增加骨膜下骨沉积,提高皮质骨面积和强度,同时适量的户外运动还可以接受阳光照射;建议通过均衡饮食,摄入足够的钙、适量的蛋白质以提供良好的营养,并将 BMI 维持在 20.0 ~ 24.9 kg/m²;避免吸烟和酗酒,二者均是骨质疏松的重要危险因素;长期服用 GCs 可能导致患者肌肉萎缩、平衡能力下降,进而使其跌倒风险增加,而反复跌倒是骨折的独立危险因素,因此从环境因素和自身因素方面防止跌倒非常重要^[16]。

临床医生应尽量将 GCs 的剂量控制在最低水平,但治疗原发疾病也很重要,疾病活动所带来的高水平炎症反应也对骨骼有严重的不利影响^[6]。因此要求临床医生对减撤 GCs 的时机、方式作出选择和权衡,如及时加用一些促 GCs 减量的药物,如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等;或改为其他给药途径(如局部给药);获得缓解后尽可能使用非甾体抗炎药进行维持。

对于补充钙剂和维生素 D 对 GIOP 的影响,目前的临床试验表现出矛盾的结果。但考虑到大多数抗骨质疏松药物的临床试验中都包含了钙剂和维生素 D 补充剂,因此多数指南将其作为治疗的重要辅助手段予以推荐。考虑到 GIOP 患者尿钙水平较高,2017 年 ACR 推荐每日摄入钙元素 1 000 ~ 1 200 mg 和维生素 D 600 ~ 800 IU(包括食物来源)^[16],较前有所减少。与普通维生素 D 比较,活性维生素 D 更适用于代谢功能不全者,且具有免疫调节和抗跌倒作用。多项研究表明,活性维生素 D 对于使用中高剂量 GCs 的患者在维持骨量方面明显优于普通维生素 D^[17-18]。

2. 药物干预

(1) 抗骨吸收药物:①双膦酸盐:双膦酸盐通过与骨骼中羟磷灰石结晶结合,抑制结晶吸收、聚集和骨形成,同时促进破骨细胞凋亡,从而治疗骨质疏松,是治疗 GIOP 最常用的药物。20 余年前 Saag 等进行了阿仑膦酸与安慰剂对照的随机对照试验(RCT),Cohen 等和 Reid 等进行了利塞膦酸与安慰剂的 RCT,10 余年前 Reid 等又进行了唑来膦酸与利塞膦酸的头对头研究,证实了经双膦酸盐类药物治疗后 GIOP 患者的 BMD(主要研究终点)均有明显提高,但其对骨折风险(次要研究终点)的降低并无显著统计学差异^[19]。近年来的系统研究证实,双膦酸盐可明显提高 GIOP 患者腰椎及股骨近端 BMD,24 个月后椎体骨折发生率下降 6.1%(RR = 0.1)^[20]。阿仑膦酸(70 mg 每周 1 次口服)、利塞膦酸钠(35 mg 每周 1 次口服)和唑来膦酸(5 mg 每年 1 次静脉滴注)均被批准用于 GIOP。

②狄诺塞麦:狄诺塞麦是特异性核因子-κB 受体

活化体配体(RANKL)完全人源化单克隆抗体,能够抑制 RANKL 与其受体 RANK 的结合,影响破骨细胞的形成、功能和存活,从而降低骨吸收、增加骨量、改善皮质骨或松质骨的强度。2018 年 Saag 等^[21]进行了一项比较狄诺塞麦和利塞膦酸在 GIOP 中疗效的 RCT,结果显示,24 个月后狄诺塞麦组腰椎、全髋、股骨颈 BMD 较利塞膦酸组分别增加 3.0%、1.5%、1.1%,明显优于利塞膦酸,而在骨折发生率上也不劣于利塞膦酸。2018 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准狄诺塞麦(120 mg 每 4 周 1 次皮下注射)用于 GIOP。考虑到 RANKL 在免疫系统中也发挥一定的作用,而目前尚无免疫抑制患者使用的安全性数据,因此在这类患者中需谨慎使用。

(2)促骨形成药物:特立帕肽属于甲状旁腺素类似物(PTHa),是当前促骨形成的代表性药物。间断使用小剂量 PTHa 能刺激成骨细胞活性,促进骨形成,增加 BMD,改善骨质量,降低椎体和非椎体骨折的发生风险。2007 年 Saag 等^[22]比较特立帕肽和阿仑膦酸的 RCT 结果显示,经过 18、24、36 个月的治疗后,特立帕肽组患者脊柱和全髋 BMD 明显增加。令人惊喜的是,尽管骨折不是主要终点,但 18 个月后特立帕肽组患者新发椎体骨折的发生率明显降低(0.6% 比 6.1%, $P=0.004$),36 个月后特立帕肽组患者新发椎体骨折的发生率也明显降低(1.7% 比 7.7%, $P=0.007$),两组非椎体骨折的发生率相似^[22]。此项研究是目前唯一一个在骨折发生率上具有统计学意义的 RCT。该研究的亚组分析结果显示,36 个月后特立帕肽组患者 TBS 明显增加,而阿仑膦酸组则无明显变化,这可能与 GIOP 的发病机制以骨形成缺陷为主相关^[22]。一般认为可使用特立帕肽(20 mg 每天 1 次皮下注射)治疗 1.5~2.0 年,停药后应序贯使用抗骨吸收药物以维持或增加 BMD。

(3)激素调节药物:雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,在子宫和乳腺组织发挥拮抗雌激素的作用,而在骨质代谢方面则具有拟雌激素作用,因此,雷洛昔芬与钙制剂合用能预防骨丢失,保持 BMD,主要用于绝经后女性骨质疏松的防治。一项 RCT 结果显示,与对照组比较,使用雷洛昔芬的 GIOP 患者椎体骨折发生率下降 4.5%^[23],虽然差异无统计学意义,但在其他抗骨质疏松药物存在禁忌证时,也可以考虑使用雷洛昔芬防治 GIOP。

(4)降钙素:鲑降钙素是一种钙调节激素,能明显缓解骨痛,对 OP 及其骨折引起的骨痛有效。系统回顾研究结果提示,与单纯补钙和维生素 D 比较,加用降钙素可使腰椎 BMD 提高 2.8%^[24],但在降低骨折风

险上无明显差异。鉴于鼻喷剂型鲑降钙素具有潜在增加肿瘤风险的可能,鲑降钙素连续使用时间一般不超过 3 个月。

四、总结

综上所述,GIOP 是一个严重被低估的公共卫生问题,其评估方法和干预措施亟需深入探讨。在评估方法上,现有的 BMD、FRAX 等还存在很大缺陷,如何结合 TBS、基因组分析等新的评估方法进行修正以及如何开发适合我国人群的骨折风险评估工具是重要的研究课题。近年来 GIOP 的干预措施获得了丰富的成果,然而需注意的是,多数临床试验尚不能将骨折发生率的降低作为主要研究终点,这对将来 GIOP 临床试验的设计提出了更高的要求。

参 考 文 献

- [1] Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update [J]. *Endocrine*, 2018, 61(1): 7-16.
- [2] Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(5): 1709-1718.
- [3] Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in Patients With New-Onset Rheumatoid Arthritis [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(11): 3239-3249.
- [4] Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al. Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma [J]. *Lancet*, 2000, 355(9213): 1399-1403.
- [5] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids [J]. *J Intern Med*, 2005, 257(4): 374-384.
- [6] Kuchuk NO, Hoes JN, Bijlsma JWJ, et al. Glucocorticoid Induced Osteoporosis: An Overview [J]. *Int J Clin Rheumatol*, 2014, 9(3): 311-326.
- [7] Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, et al. Dual-energy X-ray Absorptiometry Monitoring with Trabecular Bone Score; 2019 ISCD Official Position [J]. *J Clin Densitom*, 2019, 22(4): 501-505.
- [8] Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, kez464.
- [9] Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. Overview of Fracture Prediction Tools [J]. *J Clin Densitom*, 2017, 20(3): 444-450.
- [10] Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(2): 187-196.
- [11] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(6): 893-899.
- [12] Nguyen TV. Individualized fracture risk assessment: State-of-the-art and room for improvement [J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2018, 4(1): 2-10.
- [13] Trijau S, de Lamotte G, Pradel V, et al. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: results from a public health insurance database [J]. *RMD Open*, 2016, 2(2): e000249.
- [14] 张学武, 姚海红, 梅铁芳, 等. 全国多中心使用糖皮质激素风湿病患者骨质疏松调查 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(3): 277-284.
- [15] 纪宗斐, 张卓君, 鲍春德, 等. 糖皮质激素相关骨质疏松的流行病学调查 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(8): 520-524.
- [16] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid Induced Osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res*, 2018, 69(8): 949-950.
- [17] O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls [J]. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26(6): 531-542.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.004

• 综述与讲座 •

骨质疏松性骨折的诊疗与防治

周剑 华兴一 汤健

[关键词] 骨质疏松; 骨质疏松性骨折; 摔倒; 围手术期管理

目前我国 60 岁以上人口数量已超过 2.1 亿,骨质疏松症(OP)已成为我国重要的公共健康问题。OP 是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加而易于骨折的全身性骨骼系统疾病。OP 患者的最严重并发症为骨质疏松性骨折(OPF)。研究显示,2015 年我国 OPF(腕关节、椎体和髌部)的年发病次数约为 269 万次^[2],同时由于骨质疏松导致骨折固定失效的发生率达 10%~25%^[3]。因此,预防和治疗 OPF 是一个巨大的挑战。

一、OPF 的鉴别诊断

OPF 临床干预的前提是对 OP 进行准确评估,区分原发性 OP 和继发性 OP,以及 OP 与代谢相关的骨骼疾病,这对骨折干预方法的选择和治疗效果的保障至关重要;其次,通过骨密度(BMD)和骨代谢标志物及相关血液指标等的检测,可有效鉴别如代谢性骨病、肿瘤等影响骨代谢的其他疾病,准确判断 OP 病情的进展。因此,OP 病情评估对 OPF 后期愈合的判断、植入物的选择及植入物松动的预防均有重要价值。

二、OPF 的预防

1. 双能 X 线吸收测定(DXA)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院骨科

通讯作者:汤健,E-mail:T13955163266@163.com

BMD 和骨质量是评估骨强度的重要指标。目前,通过双能 X 线骨密度仪检测的 BMD 值是预测骨折风险的重要指标,也被作为诊断骨质疏松和确认 OPF 风险的金标准。值得注意的是,单独运用 BMD 值并不能全面评估 OPF 的发生风险。

2. 定量超声(QUS)

QUS 的工作原理为:当声波穿过测量部位时会被相应部位软组织及骨组织进行反射和吸收,从而导致超声信号衰减。QUS 常用于测量外周骨 BMD,跟骨为主要测量部位。QUS 测量的骨质指数(BQI)可反映骨的密度和硬度。Floter 等^[4]的研究结果显示,虽然 QUS 诊断 OP 的特异度不高,但其敏感度较高,因此在 OP 诊断和防治中起重要作用^[5]。

3. 定量 CT(QCT)

QCT 测量的是真正的体积骨密度(vBMD)。在椎体骨中,骨松质的代谢转化率较骨密质高 8 倍,故 QCT 常用于椎体骨松质的测量^[6]。腰椎 QCT 诊断 OP 的标准:取 2 个腰椎松质骨 BMD 平均值(常用第 1、2 腰椎),BMD 绝对值 > 120 mg/cm³ 为正常,80~120 mg/cm³ 为低骨量,< 80 mg/cm³ 为骨质疏松^[7]。该诊断标准适用于绝经后女性和老年男性。

4. 短回波时间磁共振成像(UET-MRI)

有研究表明,65 岁以上的老年人四肢骨量下降以骨皮质骨量下降为主^[8],UET-MRI 使用 UTE 序列结合组织抑制技术可将骨皮质显示为高信号,因此可以对

[18] Chen Y, Wan JX, Jiang DW, et al. Efficacy of calcitriol in treating glucocorticoid induced osteoporosis in patients with nephrotic syndrome: an open-label, randomized controlled study [J]. Clin Nephrol, 2015, 84 (5): 262-269.

[19] Adami G, Rahn EJ, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: from clinical trials to clinical practice [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2019, 11: 1759720X19876468.

[20] Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 10 (10): CD001347.

[21] Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study

[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6 (6): 445-454.

[22] Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2007, 357 (20): 2028-2039.

[23] Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70 (5): 778-784.

[24] Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (2): CD001983.

(收稿日期:2020-03-31)

(本文编辑:周三凤)