

糖皮质激素引起骨质疏松的发病机制及其防治措施

孔德诚 王莉 综述 白人骁 徐澄审核

由于糖皮质激素具有抗炎、抗毒及抑制免疫等作用,而被广泛应用于临床各科。医生对其诸多不良反应早已熟知,然而对于其诱发骨质疏松的问题却常常忽略。本文就糖皮质激素引起骨质疏松的发病机制及其防治措施做一综述,旨在提高医生对本病的警惕,及早进行有效的防治,避免出现骨质疏松甚至引起骨折等严重后果。

1 发病机制

服用糖皮质激素6个月以上的病人,几乎50%都发生骨质疏松^[1],而高剂量糖皮质激素(>10 mg/日强的松)则所有病人都丢失相当大的骨量^[2]。糖皮质激素引起的骨量丢失是对钙动态平衡不利影响的多种因素作用的结果。

1.1 糖皮质激素对全身的影响

1.1.1 性腺激素分泌减少

糖皮质激素减弱垂体促性腺激素的分泌(黄体生成素和卵泡刺激素),引起血中雌二醇、雌酮、脱氢雄甾酮和黄体酮的浓度降低^[3]。肾上腺所分泌的脱氢雄甾酮、雄烷二酮和雌激素由于促肾上腺皮质激素和肾上腺萎缩而被抑制。雄烷二酮分泌减少引起雌酮水平的降低(在正常情况下,雌酮在周围脂肪组织中从雄烷二酮芳构化而来)。这些同化激素在糖皮质激素引起骨质疏松的发病学中可能起重要作用。有人观察到用强的松治疗的类风湿性关节炎妇女其骨密度与血雌二醇水平之间似乎有直接的关

系^[3]。用雌激素替代疗法减低了服用强的松1年以上的妇女的骨丢失^[4]。

1.1.2 继发性甲旁亢

有些研究已证明在长期服用糖皮质激素的病人有轻度甲旁亢^[5]。给正常志愿者短期摄入糖皮质激素引起PTH和 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 增加^[6]。长期摄入糖皮质激素引起甲旁亢归因于肠道钙吸收的抑制和高尿钙引起的负钙平衡。在长期使用皮质激素的病人中,血PTH的浓度在有高水平钙和 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 存在的情况下持续升高,提示PTH的分泌可能不被这些物质所抑制^[5]。这些发现与早期动物实验一致,而且与钙抵抗状态一致,提示了糖皮质激素改变细胞感受器的表达的可能性。

1.1.3 肠钙吸收的抑制

药理学剂量的糖皮质激素抑制钙的肠道吸收^[5]。这种作用与维生素D的关系不大,有研究证明只有25%受损的钙吸收可能由轻度血 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少所致。摄入 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可改善钙的运输,但不能使其吸收回复至正常^[7]。糖皮质激素与维生素D相互作用在糖皮质激素引起的钙吸收方面的变化中所起的作用尚不清楚。

1.1.4 肾小管对钙重吸收减少

摄入糖皮质激素后出现空腹高钙尿及血PTH升高。高钙尿是由于骨吸收增加和肾小管钙重吸收减少所致。肾钙的丢失可通过高钠饮食而增加;通过限制钠和使用噻嗪类利尿剂而减少^[8]。

1.2 糖皮质激素对骨的直接影响

1.2.1 抑制骨形成

在器官培养中糖皮质激素对骨具有双向作用^[4],生理浓度并且短暂暴露能增强已分化的成骨细胞的功能;而长时间超生理剂量则抑制其合成过程。在超生理浓度糖皮质激素存在的情况下,胶原合成在头24小时期间是增加的,但在48小时后则明为抑制。暴露48小时时,DNA合成减少,而且组织切片证实有丝分裂减少。糖皮质激素还影响许多非胶原成分的合成。骨钙素的合成就被糖皮质激素所抑制。接受糖皮质激素治疗的病人,血清骨钙素水平是低的^[5]。在小鼠颅盖骨组织培养中糖皮质激素使胶原酶产量增加,胶原酶能进一步减少骨的胶原含量。其他基质成分(如粘多糖、硫酸氨基葡聚糖等)的合成也减少。

1.2.2 增强骨吸收

糖皮质激素对破骨细胞可能也有双向作用^[4]。对破骨细胞分化及功能的晚期阶段,生理浓度是需要的;而涉及细胞复制的新的破骨细胞的产生,则被高剂量和长时间暴露所抑制。在大鼠骨组织培养中看到糖皮质激素似乎抑制骨吸收细胞的补充和/或分化,但是刺激存在的破骨细胞的活性^[6]。在小鼠骨髓培养系统中,地塞米松增强 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 诱导的破骨细胞样细胞的生长。在人体骨组织计量学和钙动力学研究也显示骨吸收被糖皮质激素所增强。利用胎鼠颅盖骨的研究提示,糖皮质激素引起溶酶体b葡萄糖醛酸酶的释放(系一骨吸收指标)以及事先结合的 ^{45}Ca 的释放^[4]。

总之,糖皮质激素引起骨丢失是全身和直接的对骨影响的共同作用所造成的结果。这种丢失似乎在糖皮质激素治疗的头6~12个月最明显。

2 预防和治疗

糖皮质激素引起的骨丢失部分是可逆的^[11],所以对需要长期使用糖皮质激素治疗的病人要有正确的评估,采取积极的措施来预防及治疗糖皮质激素所造成的骨质疏松这种具有破坏性的合并症。

2.1 一般措施

因为骨量丢失的大小与糖皮质激素的剂量有关,所以应尽可能用最低的有效剂量和使用局部制剂^[12]。使用局部制剂也应注意,因为已有报告吸入糖皮质激素也可有骨量的丢失^[13]。关节内注射也可致邻近骨的无菌性坏死^[14]。

维持良好的营养状态具有明显的重要性。饮食不应只提供足够的钙和维生素D,也应该有足够的热量以达到理想的体重。应限制钠的摄入(2~3 g/d),因为高剂量糖皮质激素可引起水、钠潴留、减少钙吸收和增加尿钙的排泄。如果单独限制钠不能控制高尿钙的话,应加上噻嗪类利尿剂(与保钾利尿剂联合)。

负重锻炼对骨量和维持肌肉力量有正性影响,另外肌肉有力量又可减少跌跤及骨折。

2.2 钙和维生素D

通过改善钙的吸收和降低钙的肾脏丢失来预防和恢复继发性甲旁亢是处理长期服用类固醇病人的主要措施。建议用维生素D来改善钙的吸收;限制钠盐和用噻嗪类利尿剂以减少肾脏的排泄;补充钙剂以改善钙的摄取。当尿钙控制在正常时,钙的摄入应达1 500 mg/d。血清 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平应维持接近正常的上限。一般每日给维生素D 400 IU即可。使用大剂量维生素D来预防和治疗糖皮质激素引起的骨质疏松是危险的而且益处可疑^[15]。至于使用 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Calcitriol)则尚有争论。最近的一项研究指出^[16],病人用Calcitriol 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{d}$,同时补钙。在糖皮质激素治疗的头一年内腰椎骨丢失比单独补钙的病人减少 $[(-1.3 \pm 5.6)\% \text{ vs } (-4.3 \pm 5.5)\%]$ 。但是用Calcitriol的病人高钙血症的发生率为25%,而且大多数病人都显示高钙尿加重。所以这种维生素D的强有力的代谢物不应该作为常规使用。

2.3 性激素

糖皮质激素引起的性腺功能低下应该纠正。长期使用糖皮质激素治疗雌激素缺乏的妇女,通过雌激素/孕激素替代治疗,使骨丢失减慢^[4]。绝经后妇女和低雌激素水平的绝经前妇

女二者用雌激素治疗均有益处。低睾酮水平的男人可以从睾丸酮替代治疗中获益,因为睾丸酮缺乏可引起明显的骨丢失。

2.4 抗骨吸收的药物

除雌激素外,降钙素和二磷酸盐类是最常用的抗骨吸收药。

在一组服用强的松(平均剂量10.9 mg/d)的成年哮喘病人一年的研究中显示,降钙素改善了椎骨的骨量^[17]。在一组用糖皮质激素治疗的肾病儿童中,用降钙素喷鼻联合 $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$,防止了骨丢失^[16]。

最近一为期12个月、随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究指出,用第一代二磷酸盐 Etidronate 间歇周期疗法可预防糖皮质激素治疗患者脊椎的骨丢失。(Etidronate 400 mg/日,连用14日,随后补钙500 mg/d,持续76日,共进行4个周期)。结果用药组腰椎骨矿密度提高 $(0.61 \pm 0.54)\%$,而安慰剂组降低 $(3.23 \pm 0.60)\%$,而且用药组脊椎骨折数也有明显减少^[18]。第二代二磷酸盐 Pamidronate 连续口服,在用强的松平均剂量12.6 mg/日的病人中引起椎骨骨量明显增加,其中5例病人随访2年显示稳定的骨密度^[20]。另一研究在用强的松平均剂量14 mg/日的病人中,用 Pamidronate 每3个月静脉注射一次,一年引起骨量增加^[21]。

2.5 刺激骨形成的药物

氟化物能刺激用糖皮质激素的病人成骨细胞的复制、分化和功能,并且恢复糖皮质激素引起的血清骨钙素水平的降低。这提示氟化物可增加骨的形成。很多研究都已证实氟化物可使骨量明显增加^[22]。

为了更好地对糖皮质激素引起的骨质疏松进行有效的预防和治疗,还有很多工作有待去做。应继续深入研究其发病机制,尤其是控制骨代谢的因子在细胞水平上的相互作用。开发研究新的治疗骨质疏松的药物。此外,寻求新的、既具有糖皮质激素的抗炎等作用又没有诱发骨质疏松危险的类固醇制剂,也是必要的。

参 考 文 献

- 1 Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl Med*, 1983, 309:265.
- 2 Garton MJ, Rein DM. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimension of the spine in men with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1993, 36(2):202.
- 3 Montecucco C, Caporali R, Caprotti P, et al. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. *J Rheumatol*, 1992, 19(12):1895.
- 4 Leukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, eds. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 1996. 801-820.
- 5 Bikle DD, Halloran B, Fong L, et al. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(2):456.
- 6 Slovik DM, Neer RM, Ohman JL, et al. Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients. *Clin Endocrinol*, 1980, 12:243.
- 7 Morris HA, Need AG, O' Loughlin PD, et al. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1990, 46:305.
- 8 Adams JS, Wahl TO, Lukert BP. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid-treated patients. *Metabolism*, 1981, 30:217.
- 9 Ekenstam E, Stalenheim G, Hallgren R. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. *Metabolism*, 1988, 37:141.
- 10 Defranco DJ, Lian JB, Glowacki J. Differential effects of glucocorticoid on recruitment and activity of osteoclasts induced by normal and osteocalcin deficient bone implanted in rats. *Endocrinology*, 1992, 131(1):114.
- 11 Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*, 1992, 36:229.
- 12 Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med*, 1990, 150(12):2545.
- 13 Lamk IPM, Yam L, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients on long-term inhaled

参 考 文 献

动态地检测骨钙素在骨质疏松不同阶段的变化以阐明其变化规律。近年来,有研究依据骨钙素与羟磷灰石亲和力的不同将其分为结合型和游离型骨钙素,结合型似乎与骨转换率和骨丢失速率相关;游离型是一种与结合型不同,髌部骨折病人中显著增加,与骨量负相关的骨钙素,但其结构和来源仍不清楚^[6,7]。故随着对骨钙素的认识深化和检测方法的改进,其意义将得到进一步阐明。

碱性磷酸酶也常用做成骨细胞功能评价的指标。本研究中,骨钙素水平显著减少,而碱性磷酸酶显著增加。类似的研究结果亦有报导。Fiore 认为此非一致的机制可能与骨转换速率不同,与不同部位骨丢失程度不同有关^[3]。此外,骨钙素和碱性磷酸酶可能反映成骨细胞活性的不同位点和时相,且碱性磷酸酶活性也常受到多种非骨因素的影响。

本研究中血清钙、磷浓度的显著降低和尿钙、磷排泄的显著增加仍表明负钙平衡的存在及以骨吸收占优势的骨矿物含量的丢失。

- 1 杨梅芳,李振甲,朱守荣,等. 骨钙素 RIA 试剂盒研制及其临床应用. 中华核医学杂志, 1994, 4: 167-169.
- 2 Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*, 1986, 314: 1676-1685.
- 3 Ismail F, Epstein S, Michael DF, et al. Serum bone gla protein and the vitamin D endocrine system in the oophorectomized rat. *Endocrinology*, 1988, 122: 624-630.
- 4 Wronski TJ, Cintron M, Damm LM. Temporal relationship between bone loss and increased bone turnover in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int*, 1988, 43: 179-183.
- 5 Fiore CE. Postophorectomy bone loss is associated with reduced BGP serum level, a possible effect of osteoblastic insufficiency. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41: 303-306.
- 6 Szulz P, Chapuy M-C, Meunier PJ, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three-year follow-up study. *Bone*, 1996, 18: 487-488.
- 7 Knapen MHJ, Kruseman ACN, Wouters RSM, et al. Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. *Calcif Tissue Int*, 1998, 63: 375-379.

(上接第72页)

- steroids. *Chest*, 1994, 105: 1722.
- 14 Laroche H, Arlet J, Mzaieres B. Osteonecrosis of the femoral and humeral heads after intraarticular corticosteroid injections. *J Rheumatol*, 1990, 17: 549.
- 15 Schwartzman MS, Franck WA. Vitamin D toxicity complicating the treatment of senile, postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Am J Med*, 1987, 82: 224.
- 16 Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med*, 1993, 328(24): 1747.
- 17 Lueng M, Picado C, Del Rio L, et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma, a one-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142: 104.
- 18 Nishioka T, Kurayama H, Yasuda T, et al. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis. *J Pediatr*, 1991, 118(5): 703.
- 19 Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*, 1997, 337: 382-387.
- 20 Reid IR, King AR, Alexander CJ, et al. Prevention of steroid-induced osteoporosis with 3-amino-1-hydroxypropylidene-1, 1-bisphosphonate (APD). *Lancet*, 1988, 1: 143.
- 21 Gallacher SJ, Ferner AK, Anderson K, et al. Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study. *Thorax*, 1992, 47: 932.
- 22 Rico H, Cabranes HA, Hernandez ER, et al. Reversion of the steroid-induced disease of serum osteocalcin with sodium fluoride. *Clin Rheumatol*, 1991, 10(1): 10.