

美国国家卫生院有关骨质疏松症的预防、诊断和治疗的共识文件

秦岭 张戈(译) 梁秉中 石印玉 赵以彪(校)

4. 生长激素与体成分

生长激素和类胰岛素生长因子在青春期分泌量最多。他们一直在进入成长期的过程中起着形成和维持骨量的重要作用。生长激素的缺乏与骨矿密度的下降密切相关。低体成分指数的儿童与青少年的骨质可能低于平均峰值。尽管在整个成年期体成分指数与骨质之间存在着直接关联,但机体体成分与骨质之间的关联是否归因于激素水平、营养因素或是负重活动产生的较高冲击负荷,或是其他因素尚不清楚。有几例关于老年人骨折的观察研究显示,骨折率与体成分指数成反比。

四、什么是骨质疏松症和骨折的最佳评估及治疗方法

对病人进行骨质疏松症风险评估的目的是在对骨量测量的基础上对骨质疏松症进行诊断,确定骨折的风险因素,以及决定是否应该接受治疗。在对骨折风险因素的评估中,病史及体检是最基本的方法,同时还应包括对身高及体态改变的评估。在进行骨质疏松症诊断时,应考虑对继发性骨质疏松症患者进行实验室相关指标的检测。诊断骨质疏松症及预测骨折风险因素的常用方法是对骨矿密度进行测量。而这种方法主要是测定骨矿含量。骨矿密度测量值被证实与股骨和脊柱的负重能力和骨折风险因素之间有密切的相关性。目前所研制的几种骨密度仪可对多部位骨骼进行骨矿密度的测量,其中包括四肢骨、股骨和脊柱。世界卫生组织(WHO)已将骨矿密度的测量方法作为诊断骨质疏松的标准。以年轻和健康的白人妇女的骨矿密度值为基础,高于或低于基准峰值的标准差(sd)定义为T分数级。而Z分数级是以年龄和性别相匹配所得出的骨矿密度值为基准,高于或低于基准值的标准差便被定义为Z分数。根据WHO的定义,当T分数少于 $-2.5sd$ 时,就出现骨质疏松症。虽然T分数级最初是基于对股部的双能量X线骨密度测量仪(DXA)所得到的骨矿密度值,但是它已被用于作为其他骨骼位置的诊断阈值。由于测量的部位和使用的骨密度仪不同,使所测量骨密度值的可比性受到质疑。在各种测试位置当中,以股骨所得的骨矿密度值对股骨骨折进行预测,要好于用其他位置所得的骨矿密度值;同时以脊柱所得的骨矿密度值对脊柱

骨折进行预测,也要好于用其他位置所得的骨矿密度值。

超声波方法可提供骨强度测量参数。目前所报道的研究结果显示,跟骨定量超声波(QUS)同样可预测股骨及所有非脊柱骨折,其性能同股骨DXA的方法相类似。在股骨颈位置上QUS和DXA能够提供独立的骨折风险因素信息,这两种测试在预测股骨骨折风险因素上要优于DXA在腰椎上所进行的测试。临床药理治疗实验通常使用DXA,并以其作为研究结果的参照标准,而不是QUS。但这不能确定是否可将上述实验所得结果普及到由QUS诊断出的具有较高骨折风险的病人身上。

过去几年中,几个专业机构一直致力于建立不同设备和不同肢体部的可比标准以用于骨折风险因素的评估,并在此基础上,将从不同设备和不同肢体部所得出的测量值标准化,对股骨骨折风险因素进行预测。然而不同仪器所测得的数值却并不可能测出可比的骨量水平。由于不同技术之间存在精确度差异及测量值相关性低的局限,所以需要得到充分的证实后才可用这些方法应用于不同骨骼位置和不同年龄组的骨量测量。

骨质疏松症的诊断和治疗不仅仅依靠对T分数的评估,同时也应依靠对于风险因素的评估。将风险因素与骨矿密度值结合起来评估,会有助于提高预测骨折风险因素的能力。但这仍需要进一步通过前瞻性的研究以及适当的临床随机试验加以证实。

除骨量外,骨的超微结构、骨的宏观几何形态和骨强度也受骨重建率的影响。通过测量血液和尿液中骨改建时所释放的标记物可对骨重建进行评估。这些标记物包括骨形成的骨特异性碱性磷酸酶和骨钙素;骨吸收的尿中比啉酚和脱氧比啉酚、血清及尿中的I型胶原纤维N末端肽(CTX和NTX)水平。在未能检测到骨矿密度值发生改变之前,可借助于这些标记物在短期内(几天至几个月)反映骨重建的变化。然而,根据所获得的资料,标记物的水平并不能预测骨量或者骨折风险因素,它仅和骨量改变有着微弱的相关。因此,它们在临床个案的评估中的应用有局限性。尽管有这些局限,标记物已被使用在作为骨重建指标改变的有关实验研究中,有助于对骨量丢失机制的了解。

五、谁需测定骨密度以诊断骨质疏松

骨矿密度测量的价值已在骨折风险因素预测中被确立。普遍认为,对于那些接受两个月或更长时间糖皮质激素治疗

作者单位:香港中文大学医学院矫形外科及创伤学系;香港中文大学赛马会骨质疏松预防及治疗中心(秦岭、梁秉中);香港中文大学医学院矫形外科及创伤学系;上海中医药大学曙光医院骨科(张戈);上海中医药大学曙光医院骨科(石印玉);美国马理兰州 Johns Hopkins 大学矫形外科学系(赵以彪)

的病人以及一些由于其他因素导致骨质疏松并引起骨折的病人,应该接受骨矿密度的测量。然而,特别是对绝经妇女进行大规模的骨矿密度普查的价值还未确立,这方面存在着下述几种未知的因素。

首先,为了只预防1例骨折的发生,需要对大量妇女进行评估和治疗。例如,在5年的治疗期间,为了预防1次股骨或脊柱骨折的发生,就需要对750位50~59岁的白人妇女进行骨矿密度测试。直到有足够的证据表明常规检查和早期预防性用药有效时,才应进行个案的研究。当决定病人是否要进行预防性治疗时,应考虑所测量的骨矿密度值。其次,目前还没有建立骨密度的参考值,用来指导在绝经期前后的什么时期开始和可以通过给药来预防骨质疏松性骨折。

等到能够支持骨密度普查具有良好的经济实效性以及确已早期预防给药的有效性后可建立个体化方案。那么骨矿密度测量可以被认为能够帮助患者决定是否需要进行骨折预防。把对风险因素评估和骨矿密度测量值结合起来,可提高预测骨折风险因素及决定是否应进行治疗。在获得临床随机实验的评估结果之前,个体检查的价值仍基于这样的基础事实,即年龄和其他风险因素的增加会伴随着骨折风险因素的增加。

六、什么是有效的治疗

骨质疏松症的治疗在过去的30年中取得了迅速进展。有关实验研究报道系统回顾了随机临床试验所获得的资料,其中包括对于每种主要治疗方式的综合分析。这些研究对每种骨质疏松治疗模式的作用做出了相应的结论。

钙和维生素D的摄入的调节会因年龄增长而引起的甲状旁腺激素(PTH)和骨吸收的增加而加强。随机临床研究证明,从饮食等中摄入足够的钙将可以提高脊柱的骨矿密度,减少脊柱及非脊柱骨折的风险。高龄人群中,25-OH维生素D普遍呈低水平。实验中亦观察到,摄入钙和维生素D₃的病人其股骨和非脊柱骨折的发生率均显著降低。但是补充维生素D的最大有效剂量尚不能确定,目前确定为400~1000 IU/d之间。足够的钙和维生素D的摄入有利于骨骼健康。在对对照组和实验组添加钙和维生素D的同时使用药物对骨质疏松的病人进行临床实验,均取得了一定的疗效。在任何针对骨质疏松症的药物治疗法中要取得最佳疗效必须摄入一定量的钙和维生素D。钙的最佳来源是饮食,补充的钙应该是易吸收并且得到USP的认可。

成年人的体力活动对其骨骼生长和健康的保持是必不可缺少的。完全卧床休息和失重状态会损坏骨骼。体育锻炼对于骨骼生长和对以前不爱运动的成年人的骨的健康来说是非常有益的。此外,提高肌肉的强度和人体平衡能力,也会减少骨折发生的风险。多种锻炼形式被证实有效避免老年跌倒。高强度的训练(负重训练)可以促进骨骼中骨矿物质含量的增加。尽管像走路这样低强度的运动对于骨矿密度的影响不大,但它对于人体的健康和其他功能仍然有益。

本次共识大会系统回顾和综合分析了二磷酸盐类药物(etidronate, alendronate 和 risedronate)等的随机安慰对照试验

研究结果,表明上述二磷酸盐化合物在增加脊柱及股骨的骨矿密度值方面与所使用的相关药物的剂量有关。它们通常都可降低30%~50%脊柱骨折风险。对于患有骨质疏松症的妇女及糖皮质激素诱导性骨质疏松症的成年人而言,Alendronate 和 risedronate 可以降低非脊柱骨折风险的发生。就没有骨质疏松症的妇女而言,抗吸收药物治疗对降低非脊柱骨折风险的效果尚不明确。在随机安慰对照实验中,就停止使用上述二磷酸盐化合物所伴随的不利因素之间,并没有显示统计学差异。这种疗法的安全性和有效性在儿童和青年人中还没有得到评估。由于参加临床实验课题受试者并不总是具有社会代表性,所以针对个案的治疗应持谨慎的态度。

治疗和预防骨质疏松症可以采用激素替代疗法(HRT)。以骨矿密度值作为主要结果的短期或长期研究均有显著的疗效。在使用激素替代疗法的妇女中,发生股骨骨折的风险性有显著的降低。但有少量研究是以出现骨折为最终评定指标。HRT可降低脊柱骨折发生的风险,但目前没有以雌激素治疗股骨骨折为最终疗效的临床研究。

选择性雌激素受体调节剂(SERM)的发展,已成为骨质疏松研究领域中一个新的进步。使用该类药物可充分利用雌激素对骨骼的有利作用,以减少或拮抗对乳房及子宫内膜的副作用。Raloxifene 是 SERM 的一种药物已被 FDA 批准用来治疗和预防骨质疏松症。多项大规模临床实验显示 Raloxifene 可降低36%的脊柱骨折风险率。Tamoxifen 可用于治疗和预防乳腺癌,并可维持绝经妇女的骨量,但对于骨折的影响仍不明确。

公众对于天然雌激素怀有极大的兴趣,特别是植物性雌激素(类激素)。虽然在动物研究中获得了令人鼓舞的成果,但植物雌激素的雌激素效果低,目前并无有关降低人类骨折方面的报道。合成降钙素对腰椎的骨矿密度值有促进的作用,对股骨的作用却不太明显。除了最近一已完成的滴鼻型降钙素的随机对照的临床研究外,还没有其他骨折风险的分析资料。

一简称为 PROOF 研究表明降低骨折风险的有效剂量是200 IU,而不是100或400 IU。但由于缺乏剂量效应,中断治疗率高达60%;同时由于缺乏骨矿密度和标记物的强有力的支持,使得该研究在降低骨折风险方面的实验资料缺乏可信度。非药物疗法在防止跌倒及减少骨折发生方面有着广阔的前景。其中包括提高老年人的肌肉强度和平衡性的锻炼和使用髋部的保护装置用来吸收或削弱跌倒时的冲击力。采用多种介入的组合方法是有效预防跌倒以及提高骨量以外的新方向。

七、是否要跟踪疗效

目前已有多种方法用于监测接受治疗的骨质疏松症病人的疗效。监测的目的是为了提高治疗的长期性及确定对治疗的反应。即使许多病人参加临床研究,但他(她)们并不能遵循持续用药或者是用药的规定。病人的配合并不会因为采用骨矿密度测量或骨标记物测量而得到改善。如何提

高病人遵守治疗规定尚需要更多的研究。

对于监测治疗反应性的最好实验方法的要求是能够反应出明显的治疗效果而误差控制在最小范围,但这类评定方法并不易建立。在监测过程中,一项骨折实验(Fracture Intervention Trial-FTT)揭示了另一个问题,即回归平均数的统计现象。在这个研究中,对于安慰组和实验组而言,第1年骨量丢失的多,第2年获得却多。因此,医生不能仅因为骨矿密度的少许降低或骨代谢标记物不利的变化趋势,而终止或改变已被验证的有效治疗方案。

八、骨质疏松骨折的骨外科处理

虽然股骨颈近端骨折只占全部骨质疏松性骨折的20%,但却是骨质疏松性骨折中是最为严重的并占处理这类骨折中医疗开支比例最大的骨折类型。股骨骨折后1年内的死亡率大约为1/5。股骨骨折病人中有2/3无法恢复到手术前的功能状态。股骨骨折如进行早期手术处理疗效好,并且能够减少手术引起的并发症。

人们通常低估了脊柱骨折对于生活功能质量的影响,其实这种骨折却也常伴随着较高的死亡率。单一椎体的骨折将提高继发性骨折的可能性,并逐渐导致脊柱弯曲变形。由于骨质疏松骨折增加了手术和术后的困难,除出现神经症状和脊柱不稳这类少见情况外,应避免采取开放性手术治疗。近来,人们的兴趣主要集中于两种新的“最低限度侵入性”或“微创性”处理急性脊柱骨折、椎体成形和脊柱后突型弯曲病例,即将聚甲基丙烯酸树脂骨水泥注入到发生骨折的脊椎骨中。有研究表明,这两种技术能够缓解急性期的疼痛。但目前仍没有临床研究证实这两种技术优于传统的治疗方法。此外,就这两种方法而言,对一个或多个椎体手术加固后,邻近脊椎可能发生骨折的长期风险性尚不明确。

在处理急性骨质疏松性骨折在矫形外科手术中存在着几个关键性的问题,最重要的是应该避免一种错误的观念,即骨质疏松性骨折所采取的手术是处理骨质疏松骨折的唯一所需要的医疗程序。骨折期间的处理还必须考虑到对延误及时处理骨折病人的血液凝固的预防(包括机械的或药物的)、避免摄入抑制骨折修复的物质(如尼古丁或皮质类固醇等),并且需要经常补充足够的热量。最后,实际上由于目前只有对不到5%的骨质疏松性骨折病人进行专门医疗评估和治疗,有必要对这部分病人进行进一步的诊断和治疗,以预防继发性骨折的发生。对骨折急性期进行治疗的医生,应该对骨质疏松性骨折的门诊病人进行评估,并制定治疗计划。如果需要的话,要转送病人到专业部门进行有关骨质疏松症的评估。

九、什么是将来的研究方向

我们需要提出以下的问题、事项或担忧。

峰值骨量在确定长期的骨折风险中的重要性。男女儿童怎样获得最高的峰值骨量的策略极其重要,其中包括如何识别和预防不同种族人群中有碍获得峰值骨量的疾病以及它们影响的持续时间。影响儿童的慢性疾病与骨折风险关系的研究需引起重视。儿童中钙剂和维生素D的缺乏会造

成怎样的影响并且是否可以逆转?性激素的缺乏、青春发育的迟缓和营养缺乏如何影响骨质?二磷酸盐和其他药物对儿童骨质疏松症的疗效怎样?

研究导致骨质疏松的遗传因素。这些遗传因素有可能与骨量增加、骨重建或骨结构有关。需进一步发展基因药物,以针对与骨质疏松相关的特异性遗传因子。

糖皮质激素的使用是导致继发性骨质疏松和相关骨折的一个常见因素。糖皮质激素性骨质疏松对儿童和成人的影响如何?其发病机制怎样?是否有新特异性的促进骨形成的方法治疗这一疾病?有必要开发不影响骨骼系统的糖皮质激素的药物。

骨质疏松的继发性因素非常多。已经发现许多风险因素,包括特殊的疾病状态和使用药物因素等。怎样诊断和治疗骨质疏松症病人?二磷酸盐和其他的药物对于成年人的继发性骨质疏松症患者治疗的效果怎样?绝经期前后阶段妇女的骨质疏松的原因是什么?应该怎样监测她们的治疗效果?改善绝经后妇女的骨质的疗法是否对继发性骨质疏松有效?

有必要开展性别、年龄、种族多样性个体的前瞻性研究,由此可获得更加准确预测这些人群的骨折风险。骨折风险包括与骨质本身及其相关因素。与骨相关的因素包括肌肉的功能及本体感觉两者与由摔倒而导致的骨折。因此,1个综合的评价方法必须包括骨骼自身和相关因素。有必要建立全面评价骨折风险的方案。识别需要接受骨质疏松治疗的患者的最佳方法是什么?除了骨矿密度评价以外,必须建立一种新的模式将骨折风险因素进行综合考虑。怎样充分使用骨代谢的生化标志物评定骨质疏松?它在骨折风险评估中的作用是什么?

骨质疏松症严重危害着患者的生活质量。将来的研究应该通过年龄、性别和种族来体现和确认患者生活质量。这对于识别骨折风险及其干预措施对于生活质量的影响非常重要。生活质量应该被考虑作为在临床试验中评价骨折风险和疗法有效性的1个指标。除此之外,必须考虑骨质疏松症的社会心理因素和家庭开支对保健体系和家庭经济状况所产生的影响。

目前尚无研究资料建议哪类无症状的患者需要进行骨矿密度检查或者什么是恰当的时候进行检查。有关骨矿密度筛选检查的指南的建立非常重要。

神经精神病学类的疾病可能导致骨质疏松或者也可能是骨质疏松的结果。特异性神经性疾病,包括抑郁性和神经性厌食可能与骨质疏松或者临床性骨折相关。被用于治疗精神和神经性疾病的药物可能导致骨质疏松,或者骨质疏松的诊断也需考虑精神因素的影响。因此,神经精神性疾病与骨质疏松性骨折风险的关系值得深入研究。

综合疗法的随机临床试验需尽快进行。综合疗法包括药物和饮食的补充,以及生活方式的干预(包括肌肉功能和身体平衡能力的增强、多种药物的合理使用、戒烟、心理咨询和饮食干预等)。主要的评估结果将是骨折,其次是生活质

量和身体功能。费用与疗效的评估应也是临床试验考虑的因素。

什么是最佳的骨折评估和处理方法?应该采用怎样的处理规范?骨质疏松症以及临床骨折对于非骨骼系统的长期后果是什么?应采取怎样的措施来预防新的骨折发生?

对刺激骨形成的合成代谢类药物,如甲状旁腺激素和氟化物,已有充分评估。氟化物疗法的临床研究分析揭示该药物并没有降低骨折风险的作用。甲状旁腺激素具有显著的促进骨形成的作用,但是目前仍然在临床试验中。对其他的药物,如对生长激素的研究仍在进行中。非常有必要开发和评估新的刺激骨形成的合成代谢类药物。

无论患者家庭经济收入状况如何或地域差别怎样都应确保他们能够获得治疗。

有必要制定教育公共保健和职业保健人员有关骨质疏松症的预防、诊断和治疗的最有效的方法;有必要改进骨矿密度的报道和骨折风险的报道,以便使医学人员能够理解、同时也可以向患者解释;有必要确定各种维持骨矿密度和预防骨折的药物干预的长期有效性和安全性;有必要开展饮食补充疗法的临床研究;有必要认识饮食对于营养物质成分以及非专利性药物干预的影响;有必要认识促进骨健康的方案的有效性以及费用与疗效比;有必要开展骨折对于健康、身体机能和生活质量的长期影响的研究。

十、结论

骨质疏松症可发生在任何人群和任何年龄。尽管它在绝经后白人女性中更普遍,但它在其他人群中的具体情况还

没有被充分研究和认识。骨质疏松症是一种具有显著的生理、社会心理和经济后果的严重健康问题。以低骨量为特征的骨质疏松症和骨折风险之间有吻合,但并不等同。必须重视受继发性骨质疏松症患者的骨健康。临床风险因素评估在决定谁需要进行骨矿密度测量、进行治疗以及评价骨折风险的过程中起着重要的作用,但仍需进一步确认。足够的钙和维生素D的摄取对于达到理想的峰值骨量和在一生中保持其骨量非常重要。对于那些从食物中不能获得所推荐的钙和维生素D吸收量的人而言,应有必要补充这两种生物活性成分。性激素是男性、女性和儿童的峰值骨量和一生骨量的重要决定因素。经常进行体育锻炼,特别是抗阻力运动和高冲击性运动有助于达到峰值骨量和可能减少老年人摔倒的风险。诊断是否患有骨质疏松症的理想的目标是骨密度的测量、骨折风险的鉴别和确定是否需要治疗。骨折预防是骨质疏松症患者治疗的基本目标。一些有关治疗疗效的研究显示可以减少骨质疏松症性骨折风险。这些疗法包括能够增加骨量的疗法和减少摔倒结果或者风险的疗法。必须给予曾患椎骨、肋骨、股骨近端和桡骨远端骨折的成年人有关骨质疏松症状况的评估和适当的治疗。

主要参考文献约有150篇,由于篇幅受限,参考文献在此省略。读者可浏览NIH有关网页查寻。网址是 <http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/osteoporosis.html>