

糖皮质激素与骨质疏松

邹丽宜 吴铁

糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带合成和分泌的,其基本结构为甾核,糖皮质激素的药理作用广泛而复杂,在生理剂量下所分泌的糖皮质激素主要影响基本生命物质的代谢过程,超生理剂量的糖皮质激素则还有抗炎、抗免疫、抗休克等作用^[1]。因此,糖皮质激素在临床上应用极为广泛,如用作内分泌不足的长期替代疗法,治疗严重感染或炎症,治疗自身免疫性或过敏性疾病以及血液病等,疗效显著,但长期大剂量使用可造成一系列严重的不良反应,而骨质疏松症更是糖皮质激素长期应用的严重不良反应。骨质疏松症患者常常有全身骨痛,身高变矮,驼背等临床症状,由于患者体内的骨量明显减少,故骨骼脆性增加,很容易造成骨折,尤以腰椎、股骨等负重骨骨折最为常见^[2,3],严重者致残,给患者家庭和社会带来极大的负担。糖皮质激素长期大量应用所造成的骨质疏松症的发病率仅次于绝经后妇女骨质疏松及老年性骨质疏松症,而居第3位,因此,其继发的骨质疏松是现代医学急待解决的重要问题,其发病机制及预防也越来越受到重视^[4]。笔者就糖皮质激素所造成的骨质疏松及其防治的研究现状作一综述。

一、糖皮质激素性骨质疏松的特点

1. 骨质疏松症的定义和分类

骨质疏松症(osteoporosis)在1885年由Pommer首先提出,而在1990年和1993年分别在丹麦和香港举行的第三届和第四届国际骨质疏松会议上被明确阐明:原发性骨质疏松症是一种以骨量减少、骨的微细结构退化为特征的,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的全身性的骨骼疾病^[5-7],骨质疏松一般都是同时伴有密质骨(皮质骨)和松质骨(小梁骨)的骨量减少。引起骨量丢失的原因有单方面的原因,但更多的是多因素综合作用所致,如内分泌失调、营养异常、长期卧床、遗传因素以及某些药物的长期应用等,因此根据引起骨质疏松的主要原因不同,可将

骨质疏松分成3类:①原发性骨质疏松症,是一种随年龄的增长必然发生的生理退行性病变;②继发性骨质疏松症,是由其他疾病或药物等一系列因素所诱发的骨质疏松症;③特发性骨质疏松症,常见于8~14岁的青少年和成人,多有家族遗传史,另外,妇女妊娠及哺乳期所发生的骨质疏松也属特发性骨质疏松^[8]。在继发性骨质疏松症中,随着糖皮质激素在临床上越来越广泛的应用,其所造成的骨质疏松病例也越来越多,已引起了临床的重视^[9-12]。

2. 糖皮质激素性骨质疏松的生物学特点

骨质疏松症的共同病理特征是全身骨量减少,即骨基质和骨矿物质同时减少,而糖皮质激素性骨质疏松由于其发病原因的特点,与原发性骨质疏松有着不完全一致的生物学特征。原发性骨质疏松主要是通过内膜表面骨的吸收而导致皮质骨变薄,在骨重建的过程中又造成骨吸收大于骨形成的失衡状态,因而导致骨量丢失,它的特征是骨吸收不变或增加,而骨形成则随年龄的增加而减少;而糖皮质激素所造成的骨量丢失主要表现为显著抑制松质骨的骨形成、增加骨吸收。可在大鼠模型上发现骨小梁的面积百分数减少,小梁厚度变薄,数目减少,分离度增大,另一方面糖皮质激素也抑制骨外膜面的骨形成,促进骨内膜面的骨吸收,使得骨皮质变薄,骨髓腔变大^[13,14]。如Munck等^[15]在多年的临床观察发现对长期接受超生理剂量的糖皮质激素的患者进行骨活检。可见骨形成减少,骨吸收增多。我们课题组^[16-20]通过用糖皮质激素建立大鼠骨质疏松动物模型研究观察到予3月龄的雄性SD大鼠醋酸泼尼松4.5 mg/kg, q3d或氢化可的松3.6 mg/kg, 6次qw, 1个月后改为q3d,灌胃12周后发现多种负重骨的骨质都有明显的丢失,如胫骨上端骨吸收增加261%,骨形成减少63%,骨小梁面积减少23%,胫骨上段荧光周长、矿化沉积率和骨形成率分别减少了49%、28%和63%。骨吸收周长则增加了261%,骨小梁面积减少了23%;在对股骨研究中也发现近、中和远段股骨的骨密度分别减少了12%、14%

和12%,其扭转强度和能量亦明显下降,其中股骨干在三点弯曲试验时所承受的载荷减少了17.1%;同样地,实验中也观察大鼠的椎骨(第4或第5腰椎)骨小梁变少,表面可见骨陷窝的形成,小梁变细、断裂、连接不紧密,类骨质面积减少53%、骨吸收周长增加207%,骨小梁面积减少29%、骨小梁分离度增加56%、骨小梁面积减少28%,在椎体压缩试验中,激素组的无椎弓的椎体所承受的载荷减少了29.9%。以上的实验结果均提示长期大剂量使用糖皮质激素会使大鼠皮质骨和松质骨量的骨量都丢失,令全身负荷骨的力学性能下降、松质骨三维结构受破坏,从而极易导致骨折发生。在成骨细胞体外培养的研究中^[21]观察到糖皮质激素能抑制成骨细胞的产生、促使成骨细胞及骨细胞的调亡,从而导致骨质形成障碍,引起骨质疏松。但也有人^[22-24]在体外实验中发现糖皮质激素能诱导成骨细胞分化而表现出成骨细胞的特征,如碱性磷酸酶的分泌、矿化骨结节的形成等。导致这一矛盾结果的原因是在于实验中所用的糖皮质激素的剂量不同,抑制骨细胞分化的剂量是超生理剂量,而促进骨细胞分化的是剂量仅为 10^{-8} M的地塞米松,此剂量对大鼠而言是生理剂量,因此,能导致骨质疏松的是糖皮质激素的长期超生理剂量应用的结果,它可使成骨细胞的分化受到明显的抑制,使骨细胞的数目显著减少,严重影响骨细胞的正常功能,使骨形成作用延迟,从而造成骨量丢失,但对破骨细胞的活性是否有抑制作用尚未定论。

二、糖皮质激素性骨质疏松的生化变化

糖皮质激素性骨质疏松的患者体内的生化指标可能发生一些变化,这些变化与其病理的发生发展过程有着密切的联系。常见的可能与骨质疏松有关的生化指标有:血清指标有性激素(包括睾酮、雌激素、性激素结合球蛋白),胰岛素生长因子I(IGF-I),甲状旁腺素(PTH),活性VitD,碱性磷酸酶(AKP),此外还常有血清磷(Pi)和降钙素以及血 Ca^{2+} 含量的检测;其他生化指标有尿钙含量和浓度的测定。其中睾酮和PTH的研究较多,有研究认为雄性激素抑制骨吸收是通过提高血清 $1,25(OH)_2D_3$ 的水平,促进肠钙吸收而减少血中的甲状旁腺素的分泌^[25],而糖皮质激素的长期应用可使睾酮水平下降,其水平下降可抑制十二指肠跨膜 Ca^{2+} 转运载体的活性,减少 Ca^{2+} 结合蛋白的合成,这一作用又可刺激PTH的分泌,使与粘膜结合部位的 $1,25(OH)_2D_3$ 降解加速,导致了骨合成减少,骨量丢失增

加。因此,在糖皮质激素所致的骨量丢失中,睾酮和甲状旁腺素两者之间有着紧密的联系。另外糖皮质激素可使大鼠血清的AKP活性增高,24h尿钙排泄量也显著增加。血清AKP是促进成骨细胞活动的重要标志^[26],糖皮质激素大鼠血清AKP上升表明糖皮质激素严重抑制了成骨细胞的活性,导致骨质的形成缓慢;而尿钙的排泻增多表明糖皮质激素可能抑制肾小管上皮细胞对 Ca^{2+} 的重吸收,有实验^[12]发现糖皮质激素能通过肾小管多个位点阻碍 Ca^{2+} 重吸收从而使到尿钙浓度增加,间接引起继发性甲状旁腺功能亢进和低磷血症,进一步影响了骨形成。

三、糖皮质激素性骨质疏松的诊断

糖皮质激素对骨代谢的影响受到多个因素的调节,也会因个体的差异不同而异,一般地,糖皮质激素性骨质疏松的发生首先是有长期超生理量的糖皮质激素的使用史和骨病的临床症状,再参考辅助检查如X线光检查法、放射性元素吸收法、超声诊断法以及骨生化指标和骨形态计量学等检查便可确诊。

常见的X线光检查法有X线照相法和X线吸收法,前者是直接照相而用肉眼判断,敏感性和重复性都较差,后者是运用单能骨密度仪(SXA)或双能骨密度仪(DEXA)等仪器发射出的X线穿透骨组织时会因骨矿质的不同而被吸收的程度不同而判断骨质的含量,检测结果较准确,可用于判断腰椎骨或股骨颈的早期改变。放射性元素吸收法有单光子吸收法和双光子吸收法诊断法,单光子吸收法是以²⁴¹Am(²⁴¹Am)作发射源经探测器测量射线穿透骨骼前后的变化而定量得到骨矿物含量的大小,此法快捷价廉,但测量误差较大,难以区别小梁骨和皮质骨,只能用于周围骨的测量。双光子吸收法是利用高能和低能两种 γ 射线穿过骨质的不同吸收由计算机分析而得到较精确的骨密度值,此法能灵敏反映小梁骨矿的变化,测量的精度、速度和稳定度被大大提高。超声骨密度检测是一种新型无创的骨质疏松诊断技术,能测定骨骼的密度和强度,在早期就能显示骨量的变化,在临床上较易推广。

骨的新陈代谢由成骨细胞和破骨细胞共同协调完成,成骨细胞在其分化过程中合成新骨质所必需的物质如胶原蛋白、骨钙素等,而破骨细胞则释放降解骨质所需要的酶和酸性产物,这些成骨细胞合成的产物和破骨细胞分泌的酶以及骨降解产物等可进入血循环,因此在临床上从血或尿中检测这些物质的水平对骨质疏松的诊断具有很大的意义。目前认

为,骨钙素是评估糖皮质激素对骨代谢影响的重要指标^[27],糖皮质激素能使血清骨钙素水平明显降低,导致椎骨骨密度显著下降。

骨活检在探讨糖皮质激素性骨质疏松的病理机制中有一定的价值,骨形态计量学是对骨样本组织切片中的骨小梁和皮质骨的骨参数指标进行计算、分析从而对骨质疏松作出正确判断的一门科学,但由于该方法属创伤性检测,难于在患者中进行,故常用于动物实验中的药物疗效观察。

四、糖皮质激素性骨质疏松的作用机制

从总体上看,糖皮质激素性骨质疏松的作用机制可能与以下几种因素有关:(1)内分泌功能的失调:长期超生理剂量使用糖皮质激素可影响机体食欲,破坏消化和吸收功能,从而体重下降,甚至性腺萎缩,导致内分泌功能的失调,从多方面使机体发生骨量丢失。(2)依赖性周期蛋白激酶和周期蛋白 D₃ 的表达降低:近年来,人们逐渐将糖皮质激素导致骨量丢失的研究提高到分子水平,如 Weinstein 等^[21]认为成骨细胞增殖数目的减少与依赖性周期蛋白激酶(CDK₄, CDK₅)及周期蛋白 D₃ 的表达降低有关。(3)降低 I 型胶原蛋白的表达及其稳定性,促进 I 型胶原蛋白的分解^[28]:有研究认为,糖皮质激素一方面可降低 I 型胶原蛋白的表达及其稳定性而抑制胶原纤维合成,另一方面又以组织特异性的方式提高了大鼠成骨细胞间质胶原酶 mRNA 的表达和蛋白酶的水平,促进了 I 型胶原蛋白的分解,使骨量丢失增加。(4)抑制成骨细胞的胰岛素样生长因子(IGF)-I mRNA 及(IGF)-II 受体 mRNA 的表达^[29],有研究发现糖皮质激素可抑制胎鼠颅骨成骨细胞的胰岛素样生长因子(IGF)-I mRNA 及(IGF)-II 受体 mRNA 的表达,因此一般认为,糖皮质激素通过削弱 IGFs 的骨形成作用而影响骨重建。(5)抑制成骨细胞的产生,促进其凋亡,使骨转换降低:一般认为,糖皮质激素对成骨细胞的作用较肯定,既抑制成骨细胞的产生和功能,促进其凋亡,使骨转换降低,又可使成骨细胞不能正常募集到骨侵蚀表面,使得被破骨细胞吸收的骨面未能及时被修复而造成骨质的丢失。(6)降低骨保护蛋白的糖蛋白在人成骨细胞的表达,增强 PTH 诱导的人破骨细胞的形成:糖皮质激素对破骨细胞的影响尚未有明确的定论,有研究认为^[30]人类成骨细胞表达的一种称骨保护蛋白的糖蛋白(OPG),它可对破骨细胞的分化起抑制作用,而糖皮质激素可以降低 OPG 在人成骨细胞的表达,说明糖皮质激素可解除对破骨细胞分化的抑制。另外,糖

皮质激素可增强 PTH 诱导的人破骨细胞的形成^[31],这些均说明了糖皮质激素可以促进人破骨细胞的分化和产生,但由于人与动物实验研究不完全一致,而人的用药情况、用药方式和患者的具体情况非常复杂,因此在学术界对此尚未有统一的结论,故糖皮质激素对人破骨细胞及骨吸收的影响有待进一步深入研究。

五、糖皮质激素性骨质疏松的防治

糖皮质激素诱发的骨量丢失与糖皮质激素药物的剂量、疗程长短、给药方式和途径甚至给药时间都有密切的关系,因此,要防治糖皮质激素诱发的骨量丢失,首先要选择合理的糖皮质激素治疗的方案,用药者要杜绝吸烟、酗酒等不良生活习惯,加强营养和体育锻炼,必要时可选用药物作为预防治疗,常见的抗骨质疏松的药物有促进骨形成药及骨矿化药和抑制骨吸收药,具体如下:

1. 促进骨形成药和矿化药:糖皮质激素所致的骨量丢失主要是抑制骨的形成为主,因此,在对抗其造成的骨量丢失应以促进骨合成为首选。目前,对较严重的糖皮质激素性骨质疏松多主张联合运用 Ca²⁺、VitD₃ 和同化类激素进行治疗,使 1, 25(OH)₂D₃ 的浓度维持在正常水平^[32]。糖皮质激素导致骨量丢失的主要原因是由于糖皮质激素引起机体内钙的吸收和排泄障碍,从而引起继发性的甲状旁腺功能和磷代谢障碍, VitD 可增加肠道的钙磷吸收,提高血钙水平,促进骨转化和骨形成,目前为减少高血钙和高尿钙等不良反应的发生,主张使用 Vit D 的代谢产物如 1, 25 二羟基胆钙代醇[1, 25(OH)₂D₃, Rocaltro, 罗钙全]和 1 α -(OH)-D₃(阿法 D₃),另一种剂型是用钙剂和 VitD₃ 合并制成(凯恩立 D₃ 和钙尔奇 D),该剂型可起到相辅相成的效果,既增加钙吸收又反馈性降低 PTH 的释放,可显著降低骨折率。糖皮质激素的长期应用会明显抑制性腺,使体内的睾酮水平下降,同化激素可通过影响胰岛素样生长因子 II 来调节骨细胞的生长,从而使骨量增加。近年来,生长激素 IGF-I 和 GH 也受到关注,其可使蛋白合成增加,成骨细胞活性增强,但现有数据无法肯定生长激素的疗效,因此,采用生长激素治疗骨质疏松一直有争议,除非患者本身有生长激素缺乏症^[33, 34]。其他常见的促进骨形成药有氟化物和依普拉芬(Ipriflavone, IP),氟化物虽然是目前临床应用药物中作用最强的同化药物,但人们也在临床上观察到长期应用氟化物可引起骨矿化异常,类似骨质软化症,并增加骨的脆性,故临床使用受到限制,而

IP一方面可以增加成骨细胞的数量,另一方面又可通过降低成骨细胞对PTH的反应性来抑制破骨细胞的聚集和分化,副作用较少,可适用于各型骨质疏松,被认为是一种有前途的抗骨质疏松药物。

2. 抑制骨吸收药:糖皮质激素对破骨细胞的作用尚未定论,抑制骨吸收药对其所引起的骨量丢失的预防作用也在研究中,一般认为,雌激素的替代方法(hormone replacement therapy, HRT)是绝经后骨质疏松的首选药,但并不适用于所有用糖皮质激素治疗长期疾病的患者,例如SLE的病人则禁用雌激素,这就使得雌激素的应用受到限制。在寻求更好的抗骨质疏松药的过程中,人们发现选择性雌激素受体调节剂(SERMs)如三苯氧胺、雷洛昔芬等既保留了雌激素的作用又明显减轻了其副作用,Fritz等^[35]也发现了三苯氧胺可显著拮抗糖皮质激素对成骨细胞的抑制作用;降钙素是一种多肽类激素,它可直接抑制破骨细胞的运动性和主动收缩,另外还有中枢镇痛作用,其双重作用使其可作为第一线药物在临床上用于治疗骨质疏松,尤其使用于高转换骨质疏松患者和忌用雌激素患者,但因其价格昂贵而使用受到限制。目前推崇使用的抗糖皮质激素性骨质疏松的抑制骨吸收的药物是二膦酸盐。因其能纠正糖皮质激素所致的骨吸收与骨形成的不平衡,特别是新一代的氨基二膦酸盐——阿仑磷酸钠更适合于各型糖皮质激素所致的骨质疏松,是近期最经济有效的糖皮质激素性骨病的干预药物^[36]。

3. 中医中药治疗 根据临床表现,骨质疏松在祖国医学上属“骨痹”范畴,中医认为“肾主骨藏精、精生髓营骨”,当肾虚时,气血津液生成不足,骨和骨髓的营养不足,骨质疏松即可发生,因此,骨其本在“肾”。在中医的理论里。肾亏脾虚是骨质疏松症的基本病理因素,其中糖皮质激素则属“纯阳”之药。易“阳盛耗阴”、“阳强而不能密”,其导致的骨量丢失治疗应在肾阴阳平上调整,以达到“阴平阳秘,精神乃治”。因此,从中药中选择类似雌、雄激素,富含钙、磷和维生素能调节破骨细胞和成骨细胞活性的药物对治疗糖皮质激素性骨质疏松非常重要。吴铁等^[37-40]经过多年的用中药复方制剂来防治骨质疏松的研究,发现蛇床子总香豆素、淫羊藿、黄芪多糖、白术等对糖皮质激素所致的大鼠骨质疏松有显著疗效,且可以减少糖皮质激素所致的其他常见不良反应。

六、糖皮质激素性骨质疏松尚待解决的问题
糖皮质激素的长期应用导致骨质疏松的机制研

究尚在资料积累阶段,许多问题仍待探讨。比如,糖皮质激素对骨的作用是否有很明显的剂量依从性?生理剂量和超生理剂量是否有严格的区别,是否存在个体的差异性?极大剂量(如临床上大剂量冲击疗法)短期用药对骨的影响又如何?对这些问题的深入研究和探讨,将有利于我们对糖皮质激素的了解和认识,指导临床的合理用药,避免激素的滥用;其次,长期使用糖皮质激素的患者的尿钙丢失与骨量丢失是否有直接的关联?骨细胞的分化是否由与钙有关的蛋白因子直接或间接调控?骨钙和肌浆网里的钙库的关系等,这都要求我们继续探讨。此外,在抗骨质疏松的治疗中我们一直强调促进钙的吸收利用和促进成骨细胞的活性,抑制破骨细胞的功能,故能否从显著增加成骨细胞的数量而适当增加破骨细胞的数目入手,这些增加的细胞能否从体内某些细胞(如脂肪细胞,因成年后骨髓主要由脂肪组织填充)直接转化而得到,这都有待深入研究。糖皮质激素因其复杂多样的药理作用决定了其应用的广泛性及不良反应的多样性和严重性,能寻求出对抗其不良反应的药物将会造福大众,我们的传统医学博大精深,一定可从其中寻找到相应的药物,从而更有效地治疗骨质疏松。

参 考 文 献

- 1 金有豫,主编.药理学.人民卫生出版社,2001.285-292.
- 2 Hedland R, Lindgren U, Ablborn A. Age and sex - specific incidence of femoral neck and trochanteric fractures. *Acta Orthop Scand*, 1985, 56:31.
- 3 Martin AD, Silverthorn KG, Houseton CS. The incidence of fracture of the proximal femur in two million Canadians from 1972 to 1984. *Clin orthop*, 1991, 266:111.
- 4 Ukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid - induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med*, 1990, 115:354.
- 5 Seeman E, 段文波. 骨质疏松——一种起源于人生最初 20 年的疾病. *中国骨质疏松杂志*, 1995, 1(2):128 - 132.
- 6 潘子昂,王石麟,刘忠厚. 我国骨质疏松研究现状和展望. *中国骨质疏松杂志*, 1995, 1:67 - 69.
- 7 Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone histomorphometry: an official publication of the American Society for Bone and Mineral Research New York: Raven Press.
- 8 刘忠厚,主编. 骨质疏松症. 北京:化工出版社,1998.
- 9 Imura H. Adrenocorticotrophic hormone. in *Endocrinology Degroot*. Philadelphia: Saunders, 1994, 355 - 367.
- 10 Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid - induced osteoporosis. *TME*, 2000, 1:79-85.
- 11 Kim CH, Cheng SL, Kim GS, et al. Effect of dexamethasone on proliferation, activity, and cytokine secretion of normal human bone marrow stromal cells: possible mechanisms of glucocorticoids - induced bone loss. *J Endocrinol*, 1999, 162:371-379.

- 12 Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 2000, 7:320-324.
- 13 Thompson DD, Simmons HA, et al. FDA guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone*, 1995, 17:125-133.
- 14 Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, et al. Age-related changes in cortical bone in men: metacarpal bone mass measurement study. *J Orthop sci*, 2000, 5:4-9.
- 15 Munck A, Guyre PM, Holbrook NK. Physiological function of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, 1984, 25-44.
- 16 李青南. 糖皮质激素所致大鼠骨质疏松症的定量研究. *中国药理学通报*, 1993, (6):475-477.
- 17 廖进民, 李青南, 黄连芳, 等. 泼尼松对大鼠骨骼影响的实验研究解剖学杂志, 1994, 17:358-360.
- 18 谢华, 吴铁, 黄连芳, 等. 骨宝对氢化可的松致大鼠骨质疏松的防治作用. *中国中药杂志*, 1997, 22(4):238-240.
- 19 谢华, 吴铁, 黄连芳, 等. 黄芪水提液对大鼠的类固醇性骨质疏松的防治作用. *中草药*, 1997, 28:25-27.
- 20 廖进民, 李青南, 胡彬, 等. 糖皮质激素对大鼠股骨及腰椎的生物力学影响. *医用生物力学*, 1999, 14:222-225.
- 21 Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest*, 1998, 102:274-282.
- 22 Rickard DJ, Sullivan TA, Shenker BJ, et al. Induction of rapid osteoblast differentiation in rat bone marrow stromal cell cultures by dexamethasone and BMP-2. *Dev Biol*, 1994, 161:218-228.
- 23 Ihida Y, Tertineggi I, Heershe JNM. Progesterone and dexamethasone stimulate proliferation and differentiation of osteoprogenitors and progenitors for adipocytes and macrophages in cell populations derived from adult rat vertebrae. *J Bone Miner Res*, 1996, 11:921-930.
- 24 Malaval L, Modrowski D, Gupta A, et al. Cellular expression of bone-related proteins during *in vitro* osteogenesis in rat bone marrow stromal cell cultures. *J Cell Physiol*, 1994, 158:555-572.
- 25 Nordin BE, Need AG, Morris HA, et al. New approaches to the problems of osteoporosis. *Clin Orthop*, 1985, 181:200.
- 26 Young M, Fullerton M, Dilley R, et al. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest*, 1994, 93:2579-2583.
- 27 Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12:171-177.
- 28 Diany AM, Gabbitas BY, Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha I(I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem*, 1995, 57:488-494.
- 29 Pydzien S, Canalis E. Cortisol repression of insulin-like growth factor II receptor transcription in skeletal cell cultures. *Endocrinology*, 1995, 136:4254-4660.
- 30 Vidal NO, Brandstrom H, Jonsson KB, et al. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cell: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol*, 1998, 159:191-195.
- 31 Matsuzaki K, Katayama K, Takahashi Y, et al. Human osteoclast-like cells are formed from peripheral blood mononuclear cells in a coculture with Sa OS-2 cells transfected with the parathyroid hormone (PTH) / PTH-related protein receptor gene. *Endocrinology*, 1999, 140:925-932.
- 32 Ringe JD, Coster A, Meng T, et al. Therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium and vitamin D calcium. *Rheumatol*, 2000, 59:176-182.
- 33 Bateman TA, Zimmerman RJ, Ayers RA, et al. Histomorphometric, physical and mechanical effects of spaceflight and insulin-like growth factor-I on rat long bone. *Bone*, 1998, 23:527-535.
- 34 Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol*, 1998, 28:122-131.
- 35 Fritz PC, Ward WE, Atkinson SA, et al. Tamoxifen attenuates the effects of exogenous glucocorticoids on bone formation and growth in piglets. *Endocrinology*, 1998, 139:3399-3403.
- 36 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med*, 1998, 339:292-299.
- 37 吴铁, 廖进民, 李青南, 等. 壮骨肾宝防治肾上腺皮质激素所致大鼠骨质疏松的实验研究. *中西医结合杂志*, 1996, 16:102-104.
- 38 吴铁, 崔燎, 陈志东, 等. 壮骨肾宝对抗泼尼松不良反应的实验研究. *中国中医药科技*, 1996, 3(4):16-19.
- 39 吴铁, 崔燎, 张志平, 等. 淫羊藿对抗肾上腺皮质激素不良反应的实验研究. *中国中药杂志*, 1996, 21(12):16-19.
- 40 李青南, 廖进民, 吴铁, 等. 淫羊藿提取液防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究. *中国药理学杂志*, 1996, 31(8):469-470.

(收稿日期:2002-09-10)

2003年第四届国际骨质疏松研讨会

暨第二届国际骨矿研究会议(桂林国际会议)征文通知

桂林国际会议征文内容:①基础研究②诊断研究③治疗、预防、教育和经济④中医药及中西医结合。

会议设“中青年优秀论文奖”(年龄45岁以下),一等奖4名,奖金2500元/名(分配比例:基础1名,诊断1名,临床1名,药物与治疗1名);二等奖10名;奖金1000元/名(分配比例:基础2名,诊断2名,药物与治疗2名,机动2名)。

截稿日期:2003年8月25日,联系电话:010-64985881。