

# 糖皮质激素对肾小球疾病患者骨代谢影响因素的研究

傅淑霞 李绍梅 杨林 张丽萍 裴华颖 谭会斌

**【摘要】** 目的 探讨长期应用糖皮质激素(GC)治疗对肾小球疾病患者骨代谢影响因素。方法 207例肾小球疾病患者,应用常规剂量GC治疗,于治疗前及治疗后每隔3~6个月,进行了357例次腰椎和股骨近端骨密度(BMD)、血钙、血磷和骨钙素浓度测定。结果 ①用GC后骨钙素浓度明显降低( $P$ 均 $<0.005$ ),但其不能预测BMD下降。②用药15个月后男性各部位BMD均减少( $32.2 \sim 111.5$ ) $\text{mg}/\text{cm}^2$ ,以 $L_{1-4}$ 和股骨粗隆更明显( $P$ 均 $<0.05$ ),骨丢失率3.3%~10.3%;女性 $L_{1-4}$ BMD均减少( $43.8 \sim 76.0$ ) $\text{mg}/\text{cm}^2$ ,以 $L_1$ 更明显( $P < 0.05$ ),骨丢失率3.9%~7.9%。③年龄与各部位BMD变化呈负相关,但不影响GC造成的骨丢失。男性各部位、女性 $L_{1-4}$ BMD减少与GC累计剂量和GC用药时间负相关。④用GC15个月(GC累计剂量10g以上),男性 $L_{1-4}$ BMD正常的比例从3/4至3/5;女性 $L_1$ 和 $L_2$ BMD正常者从3/4减少到1/2。结论 长期口服糖皮质激素导致与剂量和用药时间相关的腰椎和男性股骨粗隆骨丢失,年龄偏大和男性患者骨丢失更明显。

**【关键词】** 肾小球疾病;糖皮质激素治疗;骨质疏松;骨钙素;骨密度

**Effects of glucocorticoid on bone metabolism in patients with glomerular disease** FU Shuxia, LI Shaomei, YANG Lin, et al. Department of Nephrology, Hebei, Medical University, Second Hospital, Shijiazhuang 050000, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of glucocorticoid on bone metabolism in patients with glomerular disease. **Methods** We studied 207 patients with glomerular disease after long-term glucocorticoid therapy and measured bone mineral density (BMD) in their lumbar spines ( $L_{1-4}$ ) and proximal femora by dual-energy X-ray absorptiometry and determined the serum calcium, phosphate and osteocalcin before and after receiving glucocorticoids every 3 to 6-months. **Results** ①The concentration of osteocalcin significantly declined ( $P < 0.005$ ) but could not predict the degree of bone loss. ② After 15-month administration of glucocorticoid, in male patients, the BMD in all measured sites decreased 32.3-111.5  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , being significantly lower in  $L_{1-4}$  and trochanter ( $P < 0.05$ ), and the rate of bone loss was 3.3-10.3%; in female patients, BMD declined (43.8-76.0)  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , being significantly lower in  $L_{1-4}$ , In  $L_1$  ( $P < 0.05$ ), and the rate of bone loss was 3.9-7.4%. ③ There was negative correlation between the age and the BMD in all measured sites, but no effect on the glucocorticoid-induced bone loss. There was negative correlation between the reduction in BMD of all measured sites in the men ( $L_{1-4}$  in the women) and cumulative glucocorticoid dose and therapy duration. ④The rate of normal BMD in  $L_{1-4}$  decreased from 3/4 to 3/5 in the men,  $L_1$  and  $L_2$  from 3/4 to 1/2 in the women after 15 months glucocorticoid therapy (cumulative glucocorticoid dose over 10 gram). **Conclusions** Administration of glucocorticoid leads to dose- and therapy duration-related bone loss in the lumbar spines and trochanter in the men and the bone loss is greater in the older and male patients.

**【Key words】** Glomerular disease; Glucocorticoid treatment; Osteoporosis; Osteocalcin; Bone mineral density

糖皮质激素(GC)是治疗肾小球疾病的主要药

物之一,用药剂量较大(强的松初始剂量为每天0.8~1 mg/kg),用药时间长(尤其是反复发作或经济条件较差的患者),因此不可避免地引起各种副作用。

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院肾内科

骨质疏松是长期应用 GC 的主要副作用之一, GC 所致的骨质疏松与绝经后骨质疏松相比其骨低形成而高吸收<sup>[1]</sup>。骨密度(BMD)是 GC 引起骨质疏松患者骨折危险的一个主要决定因素<sup>[2]</sup>。我们既往研究示肾小球疾病患者在应用 GC 前各部位 BMD 与肾小球病理类型无关, 与体重和体质量指数呈显著正相关关系。男性 30 岁以后各部位 BMD 随年龄增加而逐渐下降, 女性则于 50 岁以后快速下降, 以股骨三角区最明显<sup>[3]</sup>。那么 GC 治疗期间 BMD 改变的影响因素是什么? 治疗期间骨折发生率是多少? 为此, 我们回顾性队列研究了 207 例肾功能正常、用强的松治疗的肾小球疾病患者, 用药前、后骨钙素和 BMD 改变、骨丢失率及治疗期间骨折发生率, 并探讨影响这种改变的因素。

## 材料和方法

### 1. 研究对象

2000 年 3 月至 2003 年 2 月间, 在我科住院并能在我科门诊随访的河北地区汉族成年患者 207 例。其中男性 116 例, 女性 91 例, 年龄(36 ± 13)岁(20 ~ 72)岁。这些患者均经肾活检病理和临床确诊为肾小球疾病、需要或已经应用强的松治疗而且肾功能正常, 部分低血钙的患者同时应用维生素 D 和(或)钙剂以维持血钙浓度在正常范围。强的松用法: 初始剂量每 kg 体重 0.8 ~ 1.0 mg/d, 8 ~ 16 周后逐渐减量维持, 随访结束时强的松用量 5 mg/d 或 5 mg/d 以上。专人详实记录患者身高、体重并计算体质量指数[体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)], 吸烟、饮酒和喝茶。甲状旁腺功能亢进、糖尿病、制动、特殊职业(运动员、地铁工人)、长期择食、绝经后女性、长期应用他汀类药物、环孢素、二磷酸盐药物和(或)既往用 GC 超过 3 个月者除外。分别按患者性别和骨密度测定在用 GC 前、后的不同时间段分为 4 组, 即: 用 GC 前为 A

组, 用 GC 后 3 ~ 6 个月为 B 组, 7 ~ 12 个月为 C 组, 13 ~ 24 个月为 D 组。鼓励患者喝牛奶、晒太阳(狼疮肾炎患者除外)、适当运动, 提醒患者日常生活中防止跌倒, 以免发生骨折。

### 2. 实验方法

患者出院后规律门诊随访, 每 1 ~ 2 个月测定血钙、血磷浓度, 调整钙剂和(或)维生素 D 的用量; 每 3 ~ 6 个月测定骨钙素含量(化学发光法, IMMULIE, 仪器和试剂均由美国 DBPC 公司提供)。BMD 测定: 分别同时测定第 1 至第 4 腰椎(L<sub>1-4</sub>)前后位和左侧股骨近端 BMD(双能 X 线骨密度仪, DPX6843)。按照 WHO 标准: 骨密度低于 1 ~ 2.49 个标准差(T = -1 ~ -2.49)为骨密度减低, 低于 2.5 个标准差以上(T < -2.5)为骨质疏松。

### 3. 统计学处理

数据用均值 ± 标准差表示。采用 SPSS 10.0 软件对数据进行统计学分析, 计算骨密度的均值和标准差; Spearman 相关分析; ANOVA 方差分析, LSD 进行组间均值比较, P < 0.05 为差异有显著性。

## 结 果

### 一、男、女患者临床和实验室检查的情况

男性患者中 48 例应用钙剂其中 20 例间断应用(6 例肌肉注射、14 例口服)维生素 D 制剂; 女性患者中 41 例应用钙剂其中 15 例间断应用(4 例肌肉注射、11 例口服)维生素 D 制剂。吸烟者 36 例, 饮酒和喝茶者各 23 例。207 例患者进行了 357 例次 BMD 测定。男、女患者各相应组间年龄、病程、GC 累计量、GC 用药时间、血钙、血磷浓度之间及用 GC 前后血钙、血磷浓度的差异无统计学意义, P 均 > 0.05; 应用 GC 后血骨钙素浓度较用药前明显降低, 男性从平均 7.46 ng/ml 降至 2.89 ng/ml, 女性 6.56 ng/ml 降低到 2.69 ng/ml, P 均 < 0.005, 见表 1, 2。

表 1 男性各组患者病程、GC 累计量、用药时间和体质量指数

组别	患者数(例)	年龄(岁)	病程(月)	GC 累计量(g)	GC 用药时间	体质量指数	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	骨钙素(ng/ml)
A	80	37 ± 14	7.8 ± 24.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	25.3 ± 3.6	2.02 ± 0.13	1.12 ± 0.31	7.46 ± 5.49
B	59	34 ± 12	13.3 ± 28.0	5.2 ± 1.8	3.8 ± 1.3	25.2 ± 2.6	2.21 ± 0.09	1.20 ± 0.29	4.46 ± 4.26**
C	35	34 ± 14	19.1 ± 34.3	9.1 ± 2.9	8.8 ± 1.7	24.4 ± 3.3	2.19 ± 0.10	1.18 ± 0.25	4.21 ± 4.12
D	32	32 ± 12	17.2 ± 3.2*	13.0 ± 2.8	15.2 ± 2.9	25.0 ± 2.4	2.15 ± 0.08	1.21 ± 0.34	2.89 ± 5.21**

注: 与 A 组比较 \* P < 0.005, \*\* P < 0.001

表2 女性各组患者病程、GC累计量、用药时间和体质量指数

组别	患者数(例)	年龄(岁)	病程(月)	GC累计量(g)	GC用药时间	体质量指数	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	骨钙素(ng/ml)
A	65	38±12	14.9±35.4	0.0±0.0	0.0±0.0	24.0±3.7	2.03±0.15	1.15±0.29	6.56±6.26
B	37	35±12	17.7±41.9	4.8±1.7	4.0±1.1	25.4±4.5	2.19±0.08	1.19±0.23	3.36±1.82**
C	23	37±11	25.7±42.9	9.0±1.9	9.1±1.8	26.6±4.1	2.20±0.14	1.20±0.25	3.68±1.59
D	25	36±10	24.9±25.9	12.6±1.9	15.4±2.3	25.8±3.7	2.17±0.07	1.22±0.29	2.69±2.13**

注:与A组比较\* $P < 0.001$ , \*\* $P < 0.05$

## 二、成年男、女性患者各组腰椎和股骨近端BMD值及骨丢失率

成年男性患者腰椎和股骨近端骨密度峰值见于用药前,平均用药15个月时骨密度减少(32.2~111.5) mg/cm<sup>2</sup>,骨累计丢失率3.3%~10.3%,骨丢失

速率 $L_1 > 股骨粗隆 > L_4 > L_2 > L_3 > 股骨三角区 > 股骨颈部$ 。见表3。女性患者BMD峰值见于用药前,用药15个月时腰椎BMD减少(43.8~76.0) mg/cm<sup>2</sup>,骨累计丢失率3.9%~7.4%,骨密度丢失速率 $L_1 > L_2 > L_3 > L_4$ 。股骨近端骨丢失不明显,见表4。

表3 男性各观察对象的骨密度值(mg/cm<sup>2</sup>)及骨丢失率(%)比较

组别	L <sub>1</sub>		L <sub>2</sub>		L <sub>3</sub>		L <sub>4</sub>		股骨颈		三角区		粗隆	
	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率
A	1077.7±131.1	0.0	1151.0±139.8	0.0	1169.1±146.3	0.0	1161.0±152.6	0.0	971.8±137.3	0.0	905.1±180.0	0.0	884.6±147.5	0.0
B	1051.8±133.5	2.4	1122.8±138.5	2.5	1151.3±137.1	1.5	1144.9±142.2	1.4	984.3±122.2	-1.7	930.4±168.1	-2.8	873.5±91.8	1.3
C	1000.9±172.6	7.1	1073.8±176.5	6.7	1084.5±182.2	7.2	1072.7±182.0	7.6	946.3±131.8	2.6	881.7±165.1	2.6	817.9±111.1	7.5
D	966.2±178.1	10.3	1065.9±195.5	7.4	1087.5±206.8	7.0	1064.6±212.2	8.3	939.6±117.1	3.3	860.7±157.0	4.9	806.8±123.1	8.8

注:方差分析 $L_{1-4}$ : $F = 3.344 \sim 5.371$ ;  $P = 0.017 \sim 0.001$ ; 股骨粗隆 $F = 4.583$ ,  $P = 0.004$ 。均值多重比较, $L_1$ :A组与C组 $P = 0.011$ 、与D组 $P = 0.000$ ,B组与D组 $P = 0.009$ ;  $L_2$ :A组C组 $P = 0.015$ 、与D组 $P = 0.01$ ;  $L_3$ :A组与C组 $P = 0.01$ 、与D组 $P = 0.016$ ;  $L_4$ :A组与C、D组 $P = 0.009$ 和 $0.006$ ,B组与D组 $P = 0.028$ ; 股骨粗隆:A组与C、D组 $P = 0.008$ 和 $P = 0.003$ ,B组与C和D组 $P = 0.036$ 和 $P = 0.015$ 。

表4 女性各观察对象的骨密度值(mg/cm<sup>2</sup>)及骨丢失率(%)比较

组别	L <sub>1</sub>		L <sub>2</sub>		L <sub>3</sub>		L <sub>4</sub>		股骨颈		三角区		粗隆	
	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率	BMD	丢失率
A	1028.8±156.4	0.0	1096.3±160.5	0.0	1148.7±161.0	0.0	1139.0±177.2	0.0	866.1±144.8	0.0	801.2±179.3	0.0	748.2±137.1	0.0
B	1001.1±171.5	2.7	1099.3±170.4	-0.3	1149.2±172.2	0.0	1151.0±201.6	-1.1	901.2±135.8	-4.1	828.5±164.4	-3.4	800.5±114.7	-7.0
C	946.8±152.5	7.9	1039.3±162.6	5.2	1080.8±170.6	5.9	1068.9±183.8	6.2	889.9±119.1	-2.7	817.9±171.6	-2.1	779.8±115.7	3.7
D	952.8±122.0	7.3	1045.6±144.4	4.6	1102.3±145.1	4.0	1095.2±138.0	3.9	879.8±104.2	-1.6	822.0±141.7	-2.6	751.8±137.1	-0.5

注:方差分析 $L_1$ : $F = 3.025$ ,  $P = 0.031$ ; 其余各组 $F = 0.240 \sim 1.867$ ,  $P = 0.138 \sim 0.869$ 。均值多重比较, $L_1$ :A组与C组 $P = 0.008$ 、与D组 $P = 0.040$ ;  $L_4$ :A组与C组 $P = 0.049$ ,B组与C组 $P = 0.042$ ; 股骨粗隆:A组与B组 $P = 0.042$ 。其余各组 $P$ 均 $> 0.05$

## 三、按年龄组分层研究

在GC用量和疗程基本相似的情况下各时间段(A~D组)大于50岁组患者腰椎、股骨颈和三角区BMD明显低于30岁组 $P < 0.05$ ;用GC前大于50岁组的患者腰椎、股骨颈和三角区BMD明显低于其它3组 $P < 0.05$ ;用药4个月和9个月时股骨颈和三角区BMD明显低于20岁组 $P = 0.000$ 和 $< 0.05$ ,腰椎则低于40岁组 $P < 0.05$ ,见表5。大于50岁的患者在GC用量和疗程基本相似于20~49岁组患者的情况下,GC造成的骨丢失并不比年轻人突出,说明年龄不是类固醇性骨质疏松的主要影响因素。

## 四、年龄、GC累计量、GC用药时间、体质量指数和骨钙素与骨密度的相关关系

患者年龄与各部位骨丢失呈负相关关系(股骨颈和三角区骨密度变化明显 $P$ 均 $< 0.01$ )。男性患

者各组之间体质量指数的差异无统计学意义,体质量指数与 $L_{1-4}$ 骨密度变化呈正相关关系 $P < 0.05$ ;GC累计剂量及用GC时间与 $L_{1-4}$ 和股骨粗隆骨密度变化呈显著的负相关关系, $P$ 均 $< 0.01$ 。女性患者体质量指数A组低于C组, $P < 0.05$ ,体质量指数与 $L_4$ 、股骨颈和股骨粗隆骨密度改变呈明显的正相关关系 $P$ 均 $< 0.05$ ;GC累计剂量与 $L_{1-4}$ 骨密度变化呈负相关关系, $P$ 均 $< 0.05$ ;用GC时间与 $L_1$ 和 $L_2$ 骨密度变化呈负相关关系, $P$ 均 $< 0.05$ ,见表6、7。男、女性患者各部位骨密度与骨钙素浓度、吸烟、饮酒和喝茶无相关关系。

## 五、各组患者骨密度正常、减低和骨质疏松的比例

男性用药前75%左右的患者腰椎骨密度正常,随用药时间延长骨密度正常的比例逐渐降至60%

以下(第一腰椎最为突出,降至 37.5%),股骨近端(颈部和三角区)骨密度用药前约 15%患者减低或(和)骨质疏松,用药后减低或(和)骨质疏松的比例增至 25%,见表 7。女性第 1 和第 2 腰椎骨密度减少或(和)骨质疏松从用药前 23%增至(用药 15 个月时)近 1/2,第 3、4 腰椎和股骨近端骨密度变化不明显,见表 9。

六、随访期间骨折发生率

57 例平均随访 15 个月期间,3 例(5.3%)男性骨折。例 1: 68 岁,INS(MCD 并急性肾衰竭),用药前 L<sub>2</sub> 骨质疏松、其余为骨密度减低,用强的松口服 7 个月(同时应用维生素 D 和钙制剂),累计剂量 7.6 g, L<sub>1,3,4</sub> 和股骨粗隆骨密度减少 43~130 mg/cm<sup>2</sup>。之后半个月因跌倒发生 L<sub>3,4</sub> 压缩性骨折。例 2 和例 3 用 GC 后(4 和 8)个月时,因跌倒发生 Coll's 骨折。

表 5 不同年龄段各组骨密度值(mg/cm<sup>2</sup>)的比较

年 龄	A 组				B 组					
	例数	L <sub>2,4</sub>	股骨颈	三角区	粗隆	例数	L <sub>2,4</sub>	股骨颈	三角区	粗隆
20~	42	1161.1±126.0*	986.9±134.2**	947.3±161.1**	849.6±147.4	38	1136.3±125.1	1000.7±130.1**	975.9±161.5**	853.6±123.5
30~	40	1172.2±136.3*	956.2±138.5**	910.8±163.6**	862.0±161.3	23	1192.0±180.1*	995.1±119.4**	947.1±138.0**	875.7±87.3*
40~	38	1160.0±164.3△	903.6±138.1△	813.1±161.8△	809.6±133.3	21	1165.8±138.8△	916.5±98.5	824.5±133.1	847.4±93.5
>50	25	1077.1±125.2*	833.3±108.6*	725.3±136.9*	786.0±132.6	14	1058.5±88.5	843.7±75.2	732.0±86.0	801.6±53.1

  

年 龄	C 组				D 组					
	例数	L <sub>2,4</sub>	股骨颈	三角区	粗隆	例数	L <sub>2,4</sub>	股骨颈	三角区	粗隆
20~	23	1020.3±142.8	894.0±129.6*	899.8±169.2*	780.7±109.0	23	1000.7±140.2	899.5±106.5	834.6±147.5	744.4±112.2
30~	14	1226.8±132.3**	993.9±136.2*	940.5±161.2*	849.9±137.9	19	1199.9±134.4	962.5±136.5	906.8±157.3	832.2±135.4
40~	9	1046.4±225.3	876.3±76.2	794.3±127.9	794.2±118.3	9	1050.2±211.1	885.2±68.8	823.0±131.0	803.3±117.2
>50	12	1017.2±86.2	859.5±66.4	760.3±89.4	792.1±64.6	6	1008.3±168.5	853.3±82.5	710.2±59.7	741.8±20.9

注:A 组间比较 L<sub>2,4</sub>: F = 2.890, P = 0.038; 股骨颈: F = 8.062, P = 0.000; 三角: F = 12.845, P = 0.000。B 组间比较 L<sub>2,4</sub>: F = 2.900, P = 0.039; 股骨颈: F = 8.218, P = 0.000; 三角: F = 13.411, P = 0.000。C 组间比较 L<sub>2,4</sub>: F = 7.625, P = 0.000; 股骨颈: F = 4.234, P = 0.009; 三角: F = 5.022, P = 0.040。D 组间比较 L<sub>2,4</sub>: F = 6.437, P = 0.001; 三角: F = 3.085, P = 0.035。与 50 岁组比较 \* P < 0.05, \*\* P < 0.01; 与 50 岁组比较 # P < 0.05, ## P < 0.01; 与 50 岁组, ^ P < 0.05

表 6 男性 GC 用量、时间、体质量指数和年龄与各部位骨密度的相关关系

项目	L <sub>1</sub>		L <sub>2</sub>		L <sub>3</sub>		L <sub>4</sub>		股骨颈		三角区		粗隆	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值	相关系数	P 值	相关系数	P 值						
年龄	-0.06	0.395	-0.124	0.076	-0.105	0.132	-0.074	0.290	-0.443	0.000	-0.490	0.000	-0.128	0.067
体质量指数	0.196	0.005	0.170	0.015	0.201	0.004	0.168	0.016	0.107	0.127	0.079	0.259	0.120	0.086
用 GC 时间	-0.258	0.000	-0.214	0.002	-0.213	0.002	-0.194	0.005	-0.084	0.229	-0.081	0.244	-0.249	0.000
GC 累计量	-0.262	0.000	-0.198	0.004	-0.194	0.005	-0.182	0.009	-0.091	0.191	-0.079	0.258	-0.250	0.000

表 7 女性 GC 用量、时间、体质量指数和年龄与各部位骨密度的相关关系

项目	L <sub>1</sub>		L <sub>2</sub>		L <sub>3</sub>		L <sub>4</sub>		股骨颈		三角区		粗隆	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值	相关系数	P 值	相关系数	P 值						
年龄	-0.096	0.231	-0.056	0.482	-0.062	0.439	-0.059	0.460	-0.218	0.006	-0.340	0.000	0.041	0.612
体质量指数	0.066	0.410	0.101	0.204	0.095	0.235	0.165	0.039	0.282	0.000	0.136	0.087	0.213	0.007
用 GC 时间	-0.247	0.002	-0.174	0.029	-0.152	0.057	-0.137	0.085	0.101	0.206	0.073	0.359	0.062	0.439
GC 累计量	-0.271	0.001	-0.194	0.014	-0.171	0.032	-0.161	0.043	0.091	0.257	0.045	0.575	0.047	0.554

表 8 男性各组骨密度正常、骨密度减少及骨质疏松的比例(%)

组别	L <sub>1</sub>			L <sub>2</sub>			L <sub>3</sub>			L <sub>4</sub>			股骨颈			三角区			粗隆		
	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松
A	76.2	21.3	2.5	75.0	22.5	2.5	73.7	25	1.3	77.5	20.0	2.5	86.5	12.5	1.3	83.7	15.0	1.3	95.0	5.0	0.0
B	67.8	28.8	3.4	62.7	35.6	1.7	69.5	28.8	1.7	76.3	22.0	1.7	93.2	6.8	0.0	86.4	13.6	0.0	100.0	0.0	0.0
C	40.0	51.4	8.6	48.5	42.9	8.6	45.7	42.9	11.4	51.5	3.71	11.4	77.1	22.9	0.0	74.3	25.7	0.0	91.4	8.6	0.0
D	37.5	53.1	9.4	46.8	34.4	18.8	56.2	25.0	18.8	59.4	25.0	15.6	78.1	21.9	0.0	71.9	28.1	0.0	87.5	12.5	0.0

表9 女性各组骨密度正常、骨密度减少及骨质疏松的比例(%)

组别	L <sub>1</sub>			L <sub>2</sub>			L <sub>3</sub>			L <sub>4</sub>			股骨颈			三角区			粗隆		
	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松	正常	减少	疏松									
A	77.2	18.2	4.6	77.2	16.7	6.1	81.8	15.2	3.0	78.7	16.7	4.6	81.8	15.2	3.0	74.2	18.2	7.6	84.8	10.6	4.6
B	64.9	27.0	8.1	67.6	29.7	2.7	78.4	18.9	2.7	75.7	21.6	2.7	86.5	10.8	2.7	75.7	21.6	2.7	91.9	8.1	0.0
C	52.2	39.1	8.7	56.6	39.1	4.3	73.9	21.8	4.3	64.3	27.0	8.7	78.2	17.5	4.3	82.5	13.4	4.3	86.9	13.1	0.0
D	52.0	40.0	8.0	56.0	44.0	0.0	76.0	20.0	4.0	76.0	24.0	0.0	88.0	8.0	4.0	72.0	24.0	4.0	84.0	16.0	0.0

## 讨 论

GC抑制原始骨细胞增生和成骨细胞活性,抑制胶原生成<sup>[4]</sup>和骨钙素的合成<sup>[5]</sup>促进成骨细胞的凋亡,增加破骨细胞的生成,促进破骨细胞的活性,减少骨形成、增加骨吸收<sup>[6]</sup>使骨的强度和硬度下降。应用糖皮质激素使骨质疏松的发生率和骨折的危险性增加,老年伴骨密度减低者接受糖皮质激素治疗进一步增加了骨折发生的危险性。但长久以来糖皮质激素性骨质疏松并未得到应有的重视和治疗。英国的一项调查表明:在25万例持续应用GC的患者中,应用预防GC所致骨丢失的任何药物治疗者不足14%<sup>[7]</sup>。本组43.4%的患者用糖皮质激素的同时接受钙剂和(或)维生素D制剂治疗与文献报道基本一致<sup>[8]</sup>。男、女患者各相应组间年龄、病程、GC累计量、GC用药时间和应用钙剂、维生素D制剂之间的差异无统计学意义,两组间有可比性。骨钙素在血中的浓度可以反映成骨细胞的活性和骨形成率。用GC治疗后伴随骨密度减低血骨钙素浓度明显减低,但其不能预测骨丢失量的多少。男性各组腰椎和股骨近端骨密度值减少和骨丢失速率均高于女性,无论男、女性别骨密度丢失速率均以腰椎尤其是第一腰椎更突出10.3%~7.3%。用药平均15个月,GC用量13g左右时男性L<sub>1-4</sub>平均累计骨丢失率为8.3%、股骨粗隆累计骨丢失率与腰椎相似8.8%;女性L<sub>1-4</sub>平均累计骨丢失率为5.0%;股骨近端骨丢失不明显。各时间段男、女患者年龄越大各部位骨密度含量越低<sup>[9]</sup>以股骨颈和三角区更明显,但在GC用量和疗程基本相似的情况下,大于50岁组患者GC造成的骨丢失并不比年轻人突出,该组患者骨密度降低主要因其用药前骨密度值偏低,说明年龄大于50岁骨密度值低,但年龄并不影响糖皮质激素所致的骨质疏松。体质量指数越高各部位骨密度越大(以腰椎骨密度改变更明显)。用GC后骨密度减低与GC累计量<sup>[10]</sup>、用药时间成正比,肾小球疾病的病理类型不影响各部位骨密度值<sup>[3]</sup>。男、女

患者用药前骨密度正常、减低和(或)骨质疏松的比例基本相当,用药15个月后男性骨密度减低和(或)骨质疏松的比例高于女性。可能与本组女性患者年龄相对较轻且尚未绝经有关(女性月经期前各部位骨丢失率明显低于同年龄的男性患者,50岁以后出现年龄因素和月经因素有关的骨量丢失<sup>[3,11]</sup>)。

虽然股骨颈和(或)腰椎骨密度对腰椎骨折和(或)四肢骨折诊断的敏感性和特异性分别为73%和51%<sup>[2]</sup>。骨密度对髌骨骨折的预测价值最高<sup>[12]</sup>骨密度每下降一个标准差其骨折的危险将近升高两倍,其可以反映骨折的危险性,但这种测量方法并无阈值,即没有一个具体的T值能说明在此值以下将会发生骨折,以上将不会发生骨折。本组患者随访15个月时虽有半数患者腰椎骨密度降低或骨质疏松,但随访中3例发生症状性骨折,发生率低的原因与患者年龄相对较轻及随访过程中未常规拍腰椎X光片有关,因大多数椎体骨折并不引起患者的注意,仅1/3椎体骨折引起临床重视<sup>[13]</sup>。

应该按照美国风湿病协会2001年推荐意见<sup>[14]</sup>糖皮质激素治疗者每日用800mg钙和维生素D制剂,以恢复钙代谢的平衡,维持性激素在正常水平。全部男性和绝经后妇女每日强的松量大于、等于5mg长期治疗者、以及腰椎和(或)髌骨T值低于正常者应该于皮质激素等长时间应用二磷酸盐类药物。二磷酸盐类药物抑制骨吸收预防和恢复GC引起的骨丢失,降低骨转运率,但不能完全抑制骨重建,不影响已经降低的成骨细胞活性<sup>[15]</sup>。鼓励患者高钙饮食、喝牛奶、晒太阳及运动,适度的运动不仅可以预防骨丢失,还可以改善肌力平衡、协调反射能力、防止跌倒、减少骨折的发生率。

## 参 考 文 献

- 1 Carbonare LD, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2001, 16:97-103.
- 2 Lespessailles E, Pouoon S, Adriambelosa N, et al. Glucocorticoid-in-

(下转第332页)

对照组 BMD 无明显改变。用药 6 个月后治疗组 BMD 较对照组高 ( $P < 0.05$ ), 从骨密度判断壮骨胶囊对绝经后骨质疏松症是有效的。

BGP 为非增殖期成骨细胞合成与分泌, 是骨形成的特异性标志, 根据其血浓度水平可了解骨转换是否活跃<sup>[5]</sup>, PYD 主要存在于骨和软骨中, DPD 主要存在于骨和牙中, 两者在尿中的浓度不受饮食与运动的影响, 均为骨吸收的特异性标志<sup>[1]</sup>。本研究在治疗前后骨代谢生化指标的改变显示, 治疗组治疗 6 个月后, 骨形成指标血 BGP 水平和骨吸收指标尿 PYD 和尿 DPD 在治疗后均有明显下降, 说明本法可抑制骨吸收和降低骨转换率, 从而减少了骨量的丢失。而单纯钙剂治疗前后 BGP、U-PYD/Cr、U-DPD/C 等均无明显改变 ( $P > 0.05$ )。

此外, 治疗组  $E_2$  明显增高, 说明该药通过增加性激素起防治作用, 对照(单钙)组无此作用。此点与雌激素替代疗法作用相同, 而雌激素的防治效果国内外均已肯定。雌激素抑制骨吸收, 刺激骨形成, 从病因上达到防治作用。补钙及维生素 D 在一定程度上能延缓骨量的丢失, 因此, 在骨质疏松症治疗中合并应用钙剂利于增加疗效。

目前人们认识到中药防治骨质疏松症的机制可能是通过对机体的全身性、多环节调节作用来实现

的。以补肾为主, 配合健脾、活血的药物, 对治疗骨质疏松症是有一定理论根据和临床意义的。怎样发挥中医药“上工治未病”的优势, 结合其他措施对中年妇女开展骨质疏松症的预防, 是一项非常值得探讨的工作。

本法治疗绝经后骨质疏松症例数尚少, 观察时间尚短, 有待临床进一步观察。此外, 主要发挥作用的中药成分尚不十分清楚, 还有待进一步研究, 探讨研制出更佳的复方制剂, 以达到更好的治疗效果。

### 参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 219, 529.
- 2 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6:1-3.
- 3 Colla borative group on hormonal factor in breast cancer. Breast cancer and HRT: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet, 1997, 350:1047-1059.
- 4 Cooper C, Wickham C, Walsh K. Appendicular skeletal status and hipfracture in the elderly: 14-year prospective data. Bone, 1991, 12:161-364.
- 5 De Leo V, Ditto A, la Marca A, et al. Bone mineral density and biomarker of bone turnover in peri- and postmenopausal women. Calcif Tissue Int, 2000, 66(4):263-267.

(收稿日期: 2003-12-23)

### (上接第 326 页)

- duced osteoporosis: is the bone density decrease the only explanation? Joint Bone Spine, 2000, 67:119-126.
- 3 傅淑霞, 李绍梅, 张丽萍, 等. 肾小球疾病与骨密度相关性研究. 河北医科大学学报, 2003, 24:341-344.
  - 4 Kim CH, Cheng SL, Kim GS. Effects of dexamethasone on proliferation, activity, and cytokine secretion of normal human bone marrow stromal cells; possible mechanisms of glucocorticoid-induced bone loss. J Endocrinol, 1999, 162:371-379.
  - 5 Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid-induced osteoporosis. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16:479-482.
  - 6 Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone, 2001, 29:498-505.
  - 7 Hosking DJ, Purdie DM, Compston J, et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. J Intern Med, 1998, 244:271-292.
  - 8 Aagaar EM, Lin P, Modin GW, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: provider practice at an urban country hospital. Am J Med, 1999, 107:456-460.

- 9 李宁华, 区品中, 杨定焯, 等. 中国部分地区一般人群标准化骨密度正常参考值研究. 中华骨科杂志, 2001, 21:272-274.
- 10 Israel E, Banjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med, 2001, 345:941-947.
- 11 Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. N Engl J Med, 1986, 314:1676-1686.
- 12 Lips P. Epidemiology and predutions of fracturasa associated with osteoporosis. Am J Med, 1997, 103:3s-11s.
- 13 Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractues. Am J Med, 1997, 103:30s-43s.
- 14 Anonymous. Recommendatons for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis-Rheum, 2001, 44:1496-1503.
- 15 Charvassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. J Bone Miner Res, 2000, 15:754-762.

(收稿日期: 2004-02-03)