

原发性骨质疏松应采用联合用药和综合治疗

孙云先 龙艳华

原发性骨质疏松是由于绝经和增龄而引起的全身性骨量减少,单位体积内量降低,骨微结构被破坏,骨脆性增加,易发性骨折的全身性生理性代谢性骨病。它是一种发病率高,严重危害中老年人健康的全球性疾病。

一、原发性骨质疏松的主要发病原因

1. 由体内性激素水平下降和缺乏所引起

由于增龄和绝经,卵巢和睾丸功能逐渐衰退,雌激素的产生急剧下降直至停止,孕激素和雄激素也相应不足。而这些性激素均能促进钙磷的吸收,促进骨基质中蛋白质的合成,增加骨量。无论是雌、孕激素还是雄激素的缺乏均是导致骨质疏松的重要原因^[1],尤其是雌激素在骨代谢中更是起着无与伦比的作用:

(1)雌激素能刺激成骨细胞,制造骨基质;若不足,则成骨细胞活性降低、骨形成减少。

(2)雌激素能抑制甲状旁腺素(PTH)对骨的吸收,若不足则骨对 PTH 的敏感性增加,促进了骨吸收。

(3)雌激素(还有孕激素、雄激素)能促进 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,作用于小肠,增加钙结合蛋白,有利于钙的摄取;若不足则 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少,抑制了肠钙吸收,导致骨质疏松。

(4)雌激素(还有雄激素)为糖皮质激素的抗诱导剂,雌、雄激素的减少使内源性糖皮质激素失去了拮抗物,糖皮质激素作用增强。糖皮质激素本身能促进骨蛋白基质异化,而且也能提高血清 PTH 的浓度,促使骨钙动员,造成骨质疏松。

(5)雌激素能促进降钙素(CT)的分泌,而 CT 能抑制破骨细胞的功能抑制钙离子从骨骼向血液中转换,使血钙沉积于骨,若雌激素不足则 CT 分泌减少,破骨细胞过于活跃,使骨骼脱钙而形成骨质疏松。

2. 由钙的缺乏而引起

钙在肠道中吸收,在骨骼中沉积,向血液中转换,从尿中排出。若在钙的摄取、吸收、排泄过程中任何一环出现障碍,即可导致缺钙。钙的缺乏是导致骨质疏松的重要原因^[2]。

老年人由于饮食结构、环境习惯的改变和肠胃功能的下降,使进入体内的钙相应减少,而且,由于肝肾功能的减退,使 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成下降,减少了肠钙的吸收,但尿粪排出维持不变或略有增加,从而造成体内钙的缺乏,引起骨质疏松。

3. 由活性维生素 D 的不足而引起

人体 VitD 有内源性(来自食物)和外源性(来自光照)两个方面的来源,而且这种维生素 D 还要通过肝、肾的活化变化 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 才能产生生理作用^[3]。老年人由于饮食减少,户外活动少,接受光照少,使维生素 D 的内外两方面来源均减少,而且老人肝肾功能减弱,使具生理活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少,使钙的吸收发生了阻碍,从而促使了骨质疏松的发生。

4. 由身体运动量的减少而引起

运动时所产生的刺激力可使成骨细胞活性增强,增加骨形成和骨密度。美国专家 Frost 教授提出:“在神经系统调控下的肌肉质量(包括肌块和肌力)是决定骨强度的重要因素。”老年人由于身体机能低下,活动少,因而缺乏应激力刺激,骨形成越来越少,所以易导致骨质疏松。

二、联合用药治疗原发性骨质疏松

1. 联合用药才能提高钙的吸收率和利用率、有效补充钙的不足

钙是骨骼的重要成份,骨钙约占人体总钙的 99%。且钙不能自身合成,需要从外界摄取,所以,补充钙剂也就必不可少。而且,活性维生素 D 的不足又是老人钙剂吸收不良的又一重大障碍。于是,补钙的同时联合补充活性维生素 D 是治疗原发性骨质疏松的最重要而又是最基础的治疗^[4]。一般绝经后妇女每日补充元素钙 1200 ~ 1500 mg,活性维生素 D 每日 0.5 μg (分 2 次)可以使钙得到高剂量吸

收,而且不会引起高血钙危险^[5]。

2. 联合用药能更有效地增加血钙、守护骨钙

钙的代谢受钙调节激素如 VitD, CT, PTH 的影响最大,维生素 D 促进小肠和肾小管对钙的吸收,增加血钙。CT 能抑制破骨细胞的功能,使骨钙不能被释放出来^[6]。老年人 CT 分泌减少,补充外源性降钙素在发达国家早就用来作为治疗骨质疏松的首选方法。一般主张使用降钙素的同时,联合补充维生素 D 和钙剂,能增加血钙、守护骨钙,显著提高骨密度。而且 CT 能增加垂体-β-内啡肽的产生,具中枢性止痛作用;调节前列腺素的代谢,具外周性止痛作用。

研究证明,CT 治疗老年性骨质疏松,可增加骨密度 1.5%~13%,镇痛有效率为 95%,应用降钙素 1~3 个月,骨痛可缓解数月^[7],因此降钙素是骨质疏松患者伴发骨痛变形性关节炎及高血钙患者的首选药。它的快速镇痛作用可迅速解除患者心理上的恐惧,增强治疗信心。现在进口的密钙息和国产的金尔力喷剂是非常适合老年人应用的剂型,使用方便,副作用小。

3. 联合用药能减少和拮抗雌激素的副作用,有效阻止骨量的快速丢失

补充雌激素是已被世界所公认的防治绝经后骨质疏松的病因性疗法和首选疗法,但长期大量使用会使子宫内膜增生,发生子宫内膜癌,而孕激素能使子宫内膜退变萎缩,所以联合应用孕激素可拮抗雌激素的不良反应,预防子宫内膜癌的发生,而且孕激素本身对骨质疏松也有一定的治疗作用。孕激素能诱导成骨细胞, TGF-β₁ 和 TGF-β₂ 表达,促进成骨细胞增殖与分化,促进骨形成^[8]。

而且,由于雌激素能促进 CT 的分泌提高 1,25(OH)₂D₃ 的水平,抑制 PTH 的分泌;若雌孕激素与降钙素、钙剂、活性维生素 D 联合应用则可减少雌激素的用量,相对又减少了雌激素的副作用。例如:国内外的医学专家经过多年的努力和探索,提出以最小有效剂量的雌激素加孕激素或雄激素联合用药的方案(如:荷兰的利维爱、山东的盖福润、协和的妇复春),摒弃了单用雌激素致癌和雌孕激素交替使用引起撤退性出血的弊端,产生了很好的治疗效果。尤其在围绝经和绝经早期雌激素水平迅速下降,骨量快速丢失(此时骨量丢失很可能占绝经后 15~20 年内骨丢失的大部分)时联合应用上述雌孕激素的复方制剂辅以元素钙、活性维生素 D、CT 等往往可恢复早期(3 年内)丢失的骨量,有效防止骨量的快速

丢失。

当然,结合大量流行病学调查说明和最新美国权威的 WHI 研究结果,使用 HRT 虽可减少骨量的丢失,5 年内不增加乳腺癌的危险,但 5 年以后同时会增加乳腺癌的风险^[9]。所以,“HRT”应在绝经早期、短期(3~5 年内)应用,且应在医生指导下定期检测体内性激素水平,采用个体化剂量方案(性激素也最好使用天然的、因合成的副作用大)。

4. 中西药联合能产生协同和相加作用,增强疗效提高骨质疏松患者的生活质量

中医素有肾“主骨”“藏精”、“生髓”、“通于脑”的学说,它与当今骨质疏松的理论密切相关,肾精是生长骨髓的物质基础,髓藏于骨腔之中,可营养骨质。髓通于脑,故有“肾生骨髓”“诸髓者皆属于脑”之说。肾精充足,骨、髓、脑三者充实健壮,四肢轻劲有力,行动灵敏、精力充沛,耳目聪明;肾精不足,则动作迟缓、骨弱无力,眩晕健忘^[10]。

日本西沢良记教授对骨质疏松诊断和治疗的调查中,对 6350 位临床医生询问,主要是 3 大疗法:运动疗法、食物疗法、药物疗法,见图 1。日本药物选择出现频率所占的比例:活性 D 86.5;钙 47.8;降钙素 31.3;维生素 K₂ 30.5;双膦酸盐 19.7;雌激素 14.7。

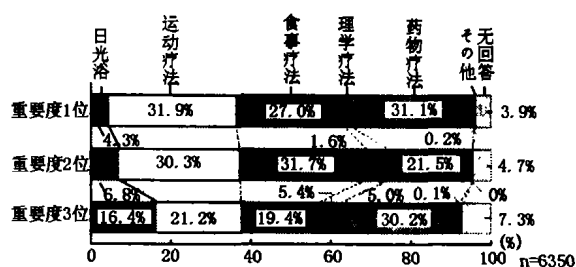


图1 日本骨质疏松患者各种维持疗法所占的比例

总之,治疗原发性骨质疏松的药物和方法还有很多,但任一药物和方法的单一使用都会不尽人意,只有联合用药和综合治疗,才能集众所长,相得益彰,提高治疗效果,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- 郭世级. 原发性骨质疏松的发病机理. 见:郭世级,罗先平,主编. 骨质疏松基础与临床. 天津科技出版社,2001.
- 张光武. 钙在骨质疏松过程中起什么作用. 见:张光武,主编. 骨质疏松与骨质增生防治. 北京:金盾出版社,2002.19-20.
- 黄公怡. 活性维生素 D 与骨质疏松. 见:郭世级,主编. 骨质疏松基础与临床. 天津科技出版社,2001.
- 芮耀诚,胡晋红,姜远英,主编. 临床药物治疗学. 北京:人民军

(下转第 313 页)

表 1 dRTA 治疗前、后生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	血 (mmol/L)						尿 (mmol/L)	
	K	Na	Cl	Ca	P	ALP	K	Ca
治疗前	2.7 ± 0.11	138.54 ± 12.76	110.52 ± 12.61	2.05 ± 0.03	1.2 ± 0.02	118.53 ± 13.10	56.50 ± 7.34	8.54 ± 1.49
治疗后	3.81 ± 0.06*	139.60 ± 21.03	112.7 ± 10.32	2.2 ± 0.01*	1.23 ± 0.04	82.36 ± 10.54**	37.46 ± 6.93	6.71 ± 0.941

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 dRTA 治疗前、后血气分析的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	Gb	PCO ₂	PO ₂	HCO ₃	TCO ₂	BE	SB	SaO ₂	pH
	(g/L)	(KPa)	(KPa)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(%)	
治疗前	126.31 ± 41.73	4.24 ± 0.06	13.05 ± 0.12	15.9 ± 0.24	13.7 ± 0.16	-7.8 ± 0.11	6.4 ± 1.13	96.85 ± 7.26	7.26 ± 0.03
治疗后	127.40 ± 38.46	4.31 ± 0.04	13.21 ± 0.09	22.7 ± 0.13**	19.6 ± 1.10**	-2.1 ± 0.06**	21.6 ± 2.43*	97.12 ± 3.49	7.35 ± 0.05*

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 dRTA 治疗前、后 BMD 测定结果($\bar{x} \pm s$)

项目	BMD (mg/cm ²)	T-score (≥ -1 ~ -2.5)	T-score (≥ -2.5)
治疗前	254.37 ± 25.64	1	8
治疗后	288.74 ± 38.73**	2	7

注:与治疗前比较 ** $P < 0.014$

讨 论

肾小管酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)是一种多种发病机制所致氢离子转运异常,临床上表现为代谢性酸中毒^[1]。本文 9 例均为 I 型肾小管性酸中毒(dRTA),dRTA 为远曲肾小管泌 H⁺ 障碍,尿 pH > 6.5 呈碱性,由于酸中毒,继发甲旁亢,肾脏或肾小管功能失调,1-α 羟化障碍^[2],维生素 D 作用失常,为骨损害的原因。钙磷代谢紊乱,使血 Ca、P 降低,尿 Ca、P 增多,ALP、PTH 升高,血钾下降,出现骨软化症。临床表现为恶心、纳差、乏力、烦渴、多尿和骨痛等。RTA 是慢性代谢疾病,临床症状先、后出现和不典型,在临床上易误诊,来我科前,有 5 例误诊为强直性脊柱炎、类风湿性关节炎和原发性骨质疏松症等,最长误诊时间达 6 年。RTA 又是可治的疾病,经正规治疗 6 个月后,临床症状 1 ~ 2 个月明显缓解,血 Ca、P、ALP 达到正常,尿 Ca、P 下降,血钾接近正常,血气分析基本正常,BMD 明显增加。

肾小管酸中毒性骨质疏松症,伴有骨损害和慢性钙、磷代谢紊乱,骨损害的特点是酸中毒所致骨溶解过程增高,伴有程度不同的继发性甲旁亢和维生素 D 作用障碍,RTA 性骨病主要为骨软化,骨质变软,矿物质缺乏,骨变形与骨折,本资料 9 例 RTA 有 3 例发生病理性骨折,占 33.3%。骨软化的骨损害有腰痛,下肢乏力,骨痛,严重者四肢活动、行走困难,发生脊柱、肋骨部位病理性骨折^[3]。出现上述症状,要与其它代谢性骨病相鉴别。

治疗上补碱纠正代谢性酸中毒,防止 RTA 性骨病,补钾,防止尿钾丢失和钙、磷代谢紊乱,给予枸橼酸钠或钾,用适量钙与 VitD, VitD 与活性代谢物 1, 25(OH)₂D₃,可增加近曲小管对钙、磷和钠的重吸收^[4]。骨痛明显者用降钙素、氨基二磷酸盐可对抗骨吸收。要重视对 RTA 的早期诊断,减少误诊,及时纠正代谢紊乱,达到临床治愈。

参 考 文 献

1 金世鑫,主编. 内分泌代谢和诊治精要. 郑州:郑州大学出版社, 2001. 295-302.

2 威廉姆斯. 内分泌学. 黄文影印/(美国)威尔逊(Wilson J. D)主编. 第 9 版,北京:科学出版社,2001. 1288.

3 刘新民,主编. 实用内分泌学. 北京:人民军医出版社,1997. 122-123.

4 刘忠厚,主编. 骨质疏松学. 北京:科学出版社,1998. 65-66.

(收稿日期:2004-02-22)

(上接第 394 页)

医出版社,2001. 478-479.

5 赵伟业,董必蓉. 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据. 中国骨质疏松杂志,2003,9:80-82.

6 李晓林,罗新乐. 降钙素对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响. 中国骨质疏松杂志,2003,9:111-113.

7 孟迅晋,李梅. 降钙素防治骨质疏松症. 见:郭世绛,主编. 骨质

疏松基础与临床. 天津:天津科技出版社,2001. 496-497.

8 罗湘杭,廖二元. 孕激素调节人体成骨细胞转化因子-β₁-β₂ 的表达. 中国骨质疏松杂志,2003,9:14-15.

9 肖景丹. 骨质疏松防治误区不可少. 健康报,2004.

10 常树德,主编. 中药大全. 哈尔滨:黑龙江科技出版社,1989. 24-25.

(收稿日期:2004-04-27)