

老年骨质疏松症的治疗

赖滨

一、概论

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性骨代谢性疾病,以骨量减少、骨显微结构退化为特征,骨皮质和骨小梁变薄变小,骨脆性增加,易于发生骨折。骨质疏松症是老年人致残和致死的常见疾病,其并发症包括骨折(常见的有椎体骨折、髌骨骨折和前臂骨折)、骨畸形和慢性疼痛。骨质疏松症可分为三类:原发性、继发性、特发性骨质疏松。90%以上为原发性骨质疏松症,它在临床上又分为 2 型:绝经后骨质疏松(I 型)和老年性骨质疏松(II 型)^[1]。

老年骨质疏松症是机体自然衰退、老化过程的组成部分,是一种与年龄相关的疾病,随着人类寿命的延长,骨质疏松的发生率在各国均有增高的趋势。我国 60 岁以上骨质疏松的患病率女性为 50%,男性为 20%,全国大约有 6000~8000 万名患者。老龄、有骨折既往史或家族史、吸烟和应用糖皮质激素是发生骨质疏松的主要危险因素。骨质疏松症最严重的后果是骨折,尤其髌部骨折,死亡率、致残率高,给社会、家庭带来沉重的负担。全世界每年骨质疏松症骨折约 150 万例,在英国,骨质疏松症所致髌部骨折占骨科病人的 20%,其中 80%是 > 65 岁的妇女,约 20%髌部骨折患者在 6 个月内死亡。由于老龄人口的增长,髌部骨折的问题将与日俱增,50 年后全球的骨质疏松性骨折的患病人数平均增加 3~4 倍,最高的美洲可能超过 12 倍,亚洲也至少增加 5 倍以上。女性椎体压缩性骨折约为男性 2 倍,农村高于城市,高发部位为胸腰段和中胸段,最常累及第 8、12 胸椎和第 1 腰椎,且年龄越大病变程度越重。骨质疏松症患者应避免负重,并保持良好的姿势,以预防椎体压缩性骨折的发生。前臂远端骨折的最主要诱因是摔倒。骨质疏松症还可导致肱骨近端、骨盆、尺骨近端等部位的骨折,这些部位的骨折亦随年龄增加而升高,女性约占 3/4。骨折的四个危险因素分别是吸烟、服用致骨质疏松药物、骨折既往史(或家族史)和肥胖。由于男性的体力活动量和强度高于女性,椎体压缩性骨折和四肢骨骨折的发生率

高于女生,多数资料显示男性骨质疏松性骨折发生率、致残率和致死率均高于女性^[1,2]。

目前骨质疏松的防治,已成为社会公共卫生问题,引起世界各国政府的重视,我国也将此症列为国家“九五”攻关重点项目,“十五”将继续深入研究。

二、病因

(一)内分泌因素

1. 性激素水平低下:是导致老年骨质疏松症的主要原因。

雌激素有抑制破骨细胞活性和减少骨吸收作用,同时有促进骨细胞活性和增加骨质形成作用。雌激素尚能拮抗皮质醇和甲状旁腺激素对骨骼的作用。糖皮质激素能抑制成骨细胞活性,影响骨基质形成,还抑制肠道对钙的吸收,造成负氮或负钙平衡,既影响骨质形成,又增强骨的吸收,甲状旁腺激素则增加骨皮质吸收。因此,妇女进入绝经期后,由于雌激素的急剧减少,可导致骨基质形成减少,而骨吸收增多,很容易引起骨质疏松^[3]。

体内、外研究都证实雄激素可通过雄激素受体直接作用于骨,近来已发现许多依赖于雄激素自分泌或旁分泌的细胞因子,这些细胞因子介导了雄激素对骨的合成作用和抗吸收作用。体外研究还证实雄激素具有刺激成骨细胞增生和分化作用,雄激素可通过刺激成骨细胞分泌 IGF-1 促进骨基质的生成及矿化,雄激素对男性骨骼尤为重要,雄性小鼠切除睾丸后,长骨生长减慢、皮质骨和髓质骨的骨密度都降低,但给予睾酮替代治疗后可防止骨量丢失。不但老年男性体内雄激素水平明显降低,而且绝经后女性的血睾酮及其类似物均明显下降,女性血清中的去氢异雄酮与腰椎、股骨颈和桡骨的骨密度呈正相关,长达 16 年的随访观察发现绝经后妇女身高变矮与血清雄激素相关,而与雌激素不相关。女性的雄激素来源于卵巢、肾上腺和脂肪组织。卵巢合成睾酮和二氢睾酮,肾上腺分泌去氢异雄酮和雄烯二酮^[4]。

2. 甲状旁腺(PTH)和降钙素(CT)失衡 前者对破骨细胞有促进作用,而后者则作用相反。老年人多种因素造成 PTH 增高及 CT 减低,使骨吸收加

剧。

3. 1 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不足使肠钙吸收减少,肾小管对钙磷的重吸收下降。老年人不但户外活动减少使日照不足,致维生素 D 合成不足,而且肾 1 α 羟化酶活性下降,使活性 1, $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不足^[5]。老年人在接受光照后维生素 D 的合成能力只有年轻人的 25%,如图 1。

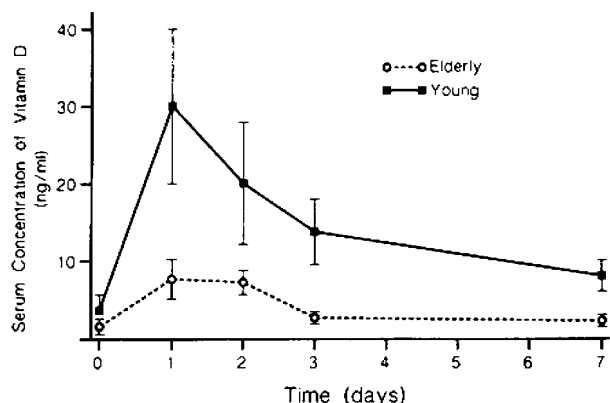


图 1 6 例年轻白人(年龄 20~30 岁)和 6 例老年白人(年龄 62~80 岁)在接受人工阳光(UV 260~360nm)后血清维生素 D 水平^[6]

(二) 营养、生活因素

老年人吸收功能下降、营养不良,因慢性病或脑血管意外致瘫痪,长期卧床;接触日光的户外活动少,或患严重骨关节炎,长期活动受限,不负重,对骨骼的机械刺激减弱,造成肌肉萎缩,骨形成减少,骨吸收增加,最终导致骨质疏松。老年人过量饮酒可致骨质疏松^[7]。

(三) 药物因素

长期服用糖皮质激素、肝素等,可造成骨质疏松。即使服用强的松剂量稍高于 2.5mg/d,超过 3 个月,骨质疏松和骨折的风险也增加,因而强的松 $\geq 7.5\text{mg/day}$ 是临床预防和治疗的干预界限。准备服用强的松 $\geq 7.5\text{mg/day}$ > 3 个月者,必须服用抗骨质疏松药物,已服用强的松 < 7.5mg/d > 3 个月者,须进行骨密度检测^[8,9]。

(四) 遗传因素

骨质疏松症的发病机制极其复杂,目前认为是多基因遗传性疾病,是环境因素和遗传因素共同作用结果^[10]。近代研究显示骨密度与骨代谢的调节明显受遗传因素的影响,骨量很可能受到大量基因的控制,

有可能相同的骨质疏松症表现型是不同的遗传和/或环境间相互作用的结果^[11]。流行病学和临床研究者们强调遗传在骨质疏松症的发病机制中的重

要性,在骨密度和骨转换上均存在人种的差异,白人的骨质疏松症发生率最高,亚洲人次之,而黑人很少发生,不同人种之间发生骨质疏松症的差异除了与环境因素不同(饮食、地理环境等)有关外,还与遗传易感性不同有关^[12]。家系研究进一步证实遗传因素在骨质疏松症发生中的重要性,母亲和女儿之间的骨密度值相互关联,尤其是腰椎,患骨质疏松症的妇女,她们的女儿发生骨折的危险性也明显增高^[13]。另外一些孪生子的研究表明,有些骨参数如:骨量、骨的几何形状等具有较高的遗传能力,其 60~85% 的骨量、70~85% 的髌部形态、50~75% 的骨代谢和 25~35% 的骨折取决于遗传因素^[14]。在早绝经的妇女中,有髌部骨折家族史者,发生骨折的危险性增加了 3.7 倍^[15]。

人们对雌激素受体、维生素 D 受体等基因多态性与骨质疏松症的关系已进行了长期、大量的研究,迄今已发现人体有至少 67 个基因与骨质疏松有关。

三、发病机制

在人的一生中骨骼不断地进行吸收与重建,旧骨在破骨细胞作用下不断被吸收,新骨在成骨细胞作用下不断形成。如果骨吸收过程不能为骨形成过程所弥补,总骨量便减少。男、女的骨密度峰值年龄分别为 33~35 岁和 32~33 岁,过了峰值以后,随年龄增加骨吸收逐渐占优势,骨量逐渐减少,至 50~65 岁骨量减少加速,如老年人缺少活动锻炼、吸烟过多、饮酒过量、躯体消瘦无力,将更促进骨量丧失,此时骨皮质变薄,骨小梁纤细,遭到外力易导致骨折^[16]。

四、临床表现

骨质疏松系逐渐发生,常无症状或仅有轻微临床表现,故称之为“静悄悄”的流行病,病人多以骨折就诊。患者可有腰背部酸痛,或有周身疼痛和乏力,常为持续性疼痛,在喷嚏、咳嗽、弯腰登楼或体位改变时加重,卧床休息后减轻。疼痛可沿肋间神经放射,或向腰骶部放射。由于骨质疏松后脆性增加,在无外伤或轻微用力情况下也易发生骨折,此时病人疼痛可突然加剧。骨折最常见的部位是椎体、髌部和腕部,但几乎全身各处骨骼都可发生。绝经后妇女约 1/3~1/2 因骨质疏松发生骨折,多见于以松质骨为主的椎骨和桡骨下端,男:女之比 1:6。含松质骨和皮质骨同等多的股骨上端骨折多见于年龄较大者,男:女之比 1:2。由于椎体骨折表现为身高变

矮、驼背、侧弯畸形,少数胸廓畸形,影响心肺功能。病情严重者轻轻叩击骨突起,如棘突、股骨大粗隆等处会引起剧痛^[1,17]。

五、辅助检查

(一)骨量测定

由于骨量减少 30% 以上时,普通 X 线才有改变,不能用作早期诊断。骨密度测定仍为确诊骨质疏松的重要指标。目前采用的方法有单光子(SPA)、双光子(DPA)、单能 X 线(SXA)吸收法、双能 X 线(DXA)吸收法、定量计算机断层(QCT)和定量骨超声(QUS)等方法。我国骨质疏松诊断标准,目前定为低于骨峰值或成人均值 2.0 个标准差(或 25%)^[18]。

(二)骨转化的生化测定

1. 骨形成生化指标:血清碱性磷酸酶(AKP)上升反映骨形成增加,但结果易受同工酶的干扰,在某些骨代谢病如甲状旁腺机能亢进、甲状腺机能亢进、变形性骨炎明显增高,骨钙素(osteocalcin)又称 BGP,由成骨细胞合成,是骨形成的特异性标志,成年后随增龄而降低;血清 1 型胶原羧基端前肽(PICP)为反映骨形成及 1 型胶原合成速率的指标。

2. 骨吸收生化指标:尿钙是反映骨吸收最简易的方法,但受多种调节激素的影响,尿羟脯氨酸反映骨胶原降解情况,受饮食和体内其他胶原降解作用的影响,尿羟脯氨酸糖测定特异性更高;当骨吸收增强时,破骨细胞释放过多的碱性磷酸酶,血浆抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)上升;尿中赖酰吡啶并啉(LP)和羟赖酰吡啶并啉(HP)为骨吸收标志物,老年性骨质疏松病人血钙、血磷常无明显变化,继发性骨质疏松者常有明显变化^[11]。

六、诊断

老年人有关节疼痛,脊柱弯曲,甚至有轻微外力引起骨折,再结合骨量及骨转换测定的异常即可诊断确定。绝经后骨质疏松发生于 50 岁以上的绝经后妇女,老年性骨质疏松发生于 70 岁以上的老年人。老年骨质疏松症确定诊断时,应注意排除骨转移瘤、多发性骨髓瘤及各种继发性甲状旁腺功能亢进症^[1]。

七、鉴别诊断

(一)内分泌疾患:糖尿病、甲状腺机能亢进症,原发性甲状旁腺机能亢进症:X 线的典型表现指骨

内侧骨膜下皮质吸收、颅骨斑点状脱钙、牙槽骨板吸收和骨囊肿形成。甲亢病人血清中甲状旁腺素水平升高,血清钙升高,血清磷降低,尿钙增多,肾小管磷重吸收率降低,血清 AKP 正常^[19,20,21]。

(二)骨髓疾患:多发性骨髓瘤会出现骨质疏松及骨痛,主要发生于脊柱、骨盆、肋骨等处,可多次病理性骨折,以及骨骼畸形,常有高钙血症,且尿本周氏蛋白阳性,免疫球蛋白异常,骨髓检查可见异常细胞。肿瘤广泛骨转移,肿瘤骨转移可引起骨破坏,骨疼痛,但常可发现原发病灶。分泌 PTH 相关肽的肿瘤:肺癌、乳腺癌等腺癌常分泌 PTH 相关肽使骨吸收增加,引起骨质疏松,这些病人都有明显的高钙血症,可与老年性骨质疏松鉴别^[22]。

(三)肾脏疾患:慢性肾功能衰退、肾小管病变。

(四)骨软化症:本病是骨基质钙化不良,X 线所见类似骨质疏松,但有骨折线或骨骼变形,临床常有小肠吸收不良、脂肪痢、胃切除史或肾病史,实验室检查血磷降低、AKP 升高。

八、治疗

老年骨质疏松症在于早期防治、长期综合性治疗。治疗目标:缓解造成全身活动障碍的疼痛,提高骨密度,减少骨量丢失,抑制过快的骨吸收,降低新的骨折率,提高患者生活质量。骨质疏松治疗分非药物治疗和药物治疗。早期目标:提高峰值骨量,尽可能达到高的骨峰值。

(一)非药物治疗

包括饮食与营养,日晒与运动,不良因素干预,物理治疗,防止跌倒等综合措施。骨脆性增加、肌力减弱、平衡能力下降、视力减退是跌倒的危险因素;步态缓慢、直线行走、视力下降是老年妇女髋部骨折的 3 个危险因素。必须注意:无论有无骨质疏松症,跌倒都易发生骨折,且骨质疏松症患者跌到后更易骨折。男女吸烟均增加骨质疏松症的发生率,绝经后妇女和低体重者吸烟可能更具危险性,吸烟使所有部位的骨密度下降,且下降程度与吸烟量相关,其中以髋部骨密度下降最为明显,戒烟有利于骨矿物质的保存,减慢骨密度的下降速度^[9]。

1. 加强营养

足量的钙和 VitD 是预防、治疗骨质疏松症的基础。VitD₃ 优于 VitD₂,日晒不足影响 VitD 的吸收。钙与维生素 D 对于增加老年人的骨量具有重要作用,钙与维生素 D 的补给,不仅能预防骨质疏松症,而且具有治疗作用。补钙强调食补,了解食品中的

钙与维生素 D 含量,可把握这些营养素的食物性摄入量。钙在牛奶、奶制品、小鱼类、虾皮、海带、藻类等含量很高,在肉类中含量低。补充 VitD 可促进钙的吸收,增加骨矿含量,而且可改善神经、肌肉的反应性,减少跌倒和骨折的几率。维生素 D 的含量在鱼类中多,蘑菇类、蛋类中含量也较多,肉类中含量极少或无。其它食品,如墨鱼、章鱼、虾、谷类、薯类、豆类、蔬菜类、水果类、藻类等都含有维生素 D^[7]。

给摄入不足的男性和女性补充蛋白质,可以预防髌部骨折,尚不明确必需脂肪酸或食物纤维对骨密度和骨折危险性是否有影响。

大量饮用咖啡(>4 杯/天)与男性和女性的髌部骨折密切相关,钠的摄入应适量,超过 2100mg/d (90mmol),对男性和女性的骨密度均不利。

铁与骨密度或骨折有关,但 >39 岁的女性摄入铁 >30mg/d,髌部骨折的危险性增加。镁的补充对正常消化功能的男性和女性髌部骨折的危险性无明显影响,铜的补充对男性和绝经期妇女髌部骨折的危险性无明显影响,锌的摄入与男性骨折、女性骨密度无明显联系,磷的摄入与男性髌部骨折和女性骨密度无明显关联,硅、硼、锶、锰与骨密度或骨折无明显关系^[9]。

2. 运动治疗

机械应力可以增加骨的密度和强度,相反,废用则引起骨的萎缩。习惯于运动的儿童,比不锻炼的儿童骨骼强壮,青春期的锻炼对强壮骨骼尤其重要,无论男孩或女孩,负荷运动都能增加骨密度,男性的负荷锻炼更能增加骨密度。绝经后妇女,负重和非负重训练都能预防腰椎的骨丢失,负重运动更有效。男性和女性,提倡长跑,中后期高水平的锻炼可以减少老年期髌部骨折的风险,个体化的训练包括肌力、平衡能力、行走一年以上有效减少骨折。对老年人来说,不活动是引起骨质疏松的一种危险因素。适当锻炼起到一定有益作用。制定运动方案时,首先要进行个别调查,以决定每个人最适当的运动项目、强度、时间以及其频率。调查的内容包括:年龄、体重、运动习惯、饮食情况(即营养调查)、体力以及测定骨密度、有无合并症等。运动项目:运动疗法最关键的是要有持续性,具体的项目有散步、慢跑等及其它如游泳、网球、自行车、排球等。对高龄者门球及广播体操也是较好的轻体力运动。运动强度:决定运动强度要参与对象的年龄、身体状况及运动经验。为增加骨密度,最佳的运动强度为最大耗氧量的 60%左右的运动强度,每天 20~30 分钟,每周 3~5

天即可^[7,9]。

(二) 药物治疗

药物治疗有骨转换抑制剂、雌激素补充疗法、雌激素替代疗法、雌激素衍生物和选择性雌激素受体调节剂、双磷酸盐、降钙素;骨形成刺激剂:氟、PTH;多种作用药物:合成类固醇、维生素 D 及其衍生物、依普拉芬等。

1. 补充钙剂及维生素 D:FDA 规定成人每日钙摄入量宜为 800mg/d,对有高危发生骨质疏松者可适当提高到 1000mg/d。成人每日的维生素 D 需要量仅为 100IU,高龄者每日服用 800IU 可增加骨密度。市售的钙和 V-D 的复合制剂(钙尔奇 D)服用更方便,1 α -羟基 VitD(阿法骨化醇)商品名:阿法 D3;1,25(OH)₂VitD(骨化三醇)商品名:罗盖全,不需要肝肾羟化酶的作用,而直接发挥疗效^[5,23]。

法国对 3270 例老年人研究发现补充维生素 D 800IU/d 和钙 1200mg/d 和对照组相比,1.5 年髌骨骨折和其它非椎体骨折明显下降,见图 2。

2. 降钙素:肽类激素,不能口服,肌注副作用大,鼻喷剂相对安全,鱼类的降钙素比人的降钙素强,现以鲑鱼降钙素作为标准药物。

它能抑制破骨细胞的活性,缓解骨质分解代谢,可降低血钙,刺激新骨形成,降钙素对骨质疏松者还有镇痛作用。常用制剂有鲑鱼降钙素(密钙息)每支 50U,每日或隔日肌注,鳗鱼降钙素(益钙宁)每次 20U,每周 1 次,1~2 年。

研究表明,降钙素用于治疗绝经后骨质疏松症,大多数使用鼻喷剂,5 年后与安慰剂相比,减少骨吸收 5~20%,增加骨密度 1~8%,降钙素不用于预防绝经后骨质疏松症的发生,因其安全,尽管证据不足,仍可用于治疗绝经期前妇女的骨质疏松症,降钙素可用于预防或治疗糖皮质激素诱导的骨质疏松症,但不是首选,降钙素可以减轻急性椎体骨折的疼痛,肌注 100IU/d,鼻喷 200IU/d,治疗 3 天内,疼痛明显减轻,7~10 天,疼痛明显好转,且持续 28 天。无大量数据表明可以减轻其它部位的疼痛和慢性椎体骨折疼痛。

副作用:药物过敏,动物实验证明孕期使用降钙素出生低体重儿,哺乳期使用降钙素乳汁分泌减少,鼻喷降钙素使用者 5 年后,出现鼻腔发炎(30%),少量鼻出血(<15%),鼻综合症(<15%),鼻腔溃疡(<5%),这些副作用轻,无须停药,严重的副作用很少(<1%)。肌注降钙素副作用比鼻喷剂多,恶心、呕吐(<40%),面部潮红(<35%),注射部位皮疹

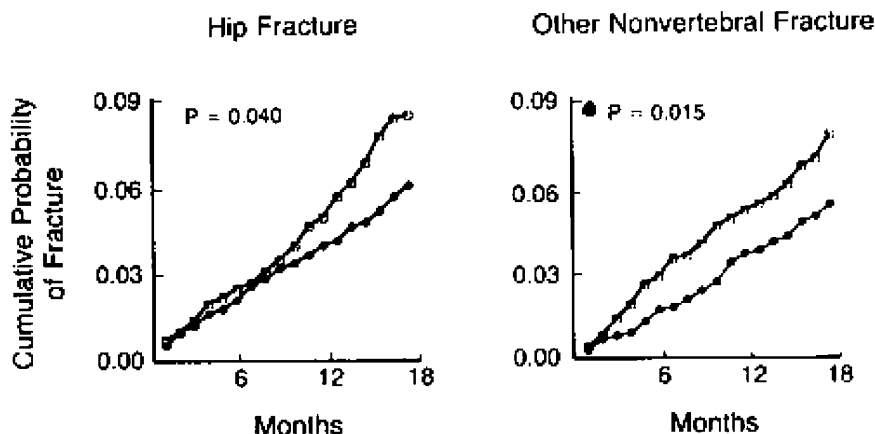


图 2 联合补充维生素 D + 钙组 (□) 和对照组 (●) 组发生骨折的可能性^[6]

($< 10\%$), 易出现停药。严重的副作用很少($< 1\%$)^[24, 25]。

3. 双磷酸盐: 近年来, 试验表明, 双磷酸盐可以有效预防椎体和非椎体骨折, 主要作用于破骨细胞, 能抑制成熟破骨细胞活性, 强力抑制骨吸收, 刺激骨小梁重建。含 P-C-P 核心结构, 化学结构稳定, 对骨有很强的亲和性, 按其作用的方式分为两类, 焦磷酸盐: 羟乙磷酸盐(etidronate), 含氮双磷酸盐: 阿仑磷酸钠(alendronate)。羟乙磷酸盐第一个有效用于治疗骨质疏松症的双磷酸盐, 胃肠道不适少见, 腹泻多见, 长期连续服用可致骨矿化不良, 类似骨软化, 必须间歇给药, 通常 $400\text{mg/d} \times 2\text{w}$, 周期 3 个月。可增加腰椎的骨密度, 减少椎体骨折率, 预防严重绝经后骨质疏松症发生和新的椎体骨折, 但不能降低髋部和非椎体骨折的发生。阿仑磷酸钠为含氮的双磷酸盐, 很少发生食管炎, 5mg/d 可起到预防骨质疏松作用, 10mg/d 主要治疗骨质疏松, 而 70mg/w 虽然总的剂量和 10mg/d 相同, 但增加骨密度效果优于 10mg/d 。一项 3 年研究, 两组绝经后妇女无论既往有无椎体骨折史, 阿仑磷酸钠都显著减少新的骨折发生, 在有椎体骨折史组, 椎体、髋部、腕部骨折 3 年减少 50%, 多个椎体发生骨折减少 90%; 在无椎体骨折史组, 增加所有部位的骨密度, 显著减少 (36%) T 值 < -2.5 的妇女椎体骨折率。阿仑磷酸钠有益于预防绝经后妇女椎体、髋部、非椎体骨折, 增加所有部位的骨量, 阿仑磷酸钠还可用于已服用雌激素或雷诺昔芬的人, 协同增加骨密度, 但未证明有抗骨折的作用。阿仑磷酸钠也可以治疗男性骨质疏松症, 显著增加骨密度, 降低椎体骨折率。阿仑磷酸钠还可预防和治疗糖皮质激素诱导的骨质疏松症, 减少椎体骨折的危险性。因而阿仑磷酸钠被认为是治疗具有

高危骨折的绝经后骨质疏松症的一线药物, 可预防椎体、非椎体和髋部的骨折, 是仅有的可以有效减少糖皮质激素诱导的骨质疏松症椎体骨折率的药物^[26, 27]。

4. 选择性雌激素受体调节剂(Selective Estrogen Receptor Modulator SERM): 为非激素药物, 可以与雌激素受体结合, 其亲和性与雌二醇相等, 对某些组织有雌激素激动剂的作用, 对其它组织又起雌激素拮抗剂的效果, 对骨骼和脂质代谢有雌激素激动剂的作用, 对乳腺和子宫有雌激素拮抗剂的作用, 不刺激乳腺和子宫组织的增生。雷诺昔酚(raloxifene), 60mg/d , 可以预防和治疗骨质疏松症, 且无需饮食、钙剂、VD 的补充。可减少绝经后骨质疏松症(腰椎或股骨颈 $T < -2.5$) 新的骨折发生率, 在原先有椎体骨折者, 减少新骨折 30%, 而原先无椎体骨折者, 减少新骨折 50%, 但非椎体骨折无明显减少, 可明显增加腰椎和股骨颈的 BMD, 骨转换指标明显下降。还具骨骼外的作用: 治疗 2 年, 胆固醇、LDL 降低, TG、HDL 变化不大, 治疗 4 年, 对整个人群的心血管事件的危险性无明显影响, 治疗 4 年后, ER(+) 乳腺癌的发生减少 84%。副作用主要有: 热潮红、腿痉挛, 一般较轻, 不需停药, 腿痉挛与静脉血栓无关, 与安慰剂相比, 阴道出血或子宫内膜癌不增加, 静脉血栓虽严重, 但少见, 服用 60mg/d , 发生率 $3.32/1000$ 人/年, 安慰剂的发生率 $1.44/1000$ 人/年^[28, 29]。

5. 甲状旁腺素(PTH): 甲状旁腺素片断(1-34)可以有效预防绝经后严重骨质疏松的椎体和非椎体骨折, 增加除桡骨外的所有部位的骨密度。hPTH(1-34)可以增加男性严重骨质疏松症脊柱的骨密度; hPTH(1-34)可以增加绝经后妇女糖皮质激素诱导的

骨质疏松症的脊柱的骨密度^[29]。

6. 氟化物:氟化钠 60mg 或 90mg, 隔日 1 次, 同时元素钙 1500mg/d。治疗期间应监测血清氟水平, 控制在 95 ~ 190mg/mL。虽然氟化物制剂能增加脊柱的骨密度, 维持或少量增加股骨颈的骨密度, 但未显示能减少绝经后骨质疏松症的椎体和非椎体骨折的发生^[29]。

参 考 文 献

- 1 National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement 2000, 17: 1-45.
- 2 Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1997, 9: S2-S8.
- 3 Chesnut 3rd CH, Bell NH, Clark GS, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type 1 collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med*, 1997, 102: 29-37.
- 4 Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 72: 39-67.
- 5 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003, 326: 469.
- 6 Stavros C. Manolagas Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000, 21 (2): 115-137.
- 7 Salamone LM, Cauley JA, et al. Effect of a lifestyle intervention on bone mineral density in premenopausal women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 97-103.
- 8 Lane NE, Lukert BP. The science and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27: 465-83.
- 9 Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 2002, 167: 10.
- 10 Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev*, 1999, 22: 788-804.
- 11 Daniels D, Pettifor J, Schnitzler C, et al. Ethnic differences in bone density in female South African nurses. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 359-367.
- 12 Cundy T, Cornish J, Evans E, et al. Sources of inter-racial variation in bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 368-373.
- 13 Soroko S, Barrett-Connor E, Edelstein S, et al. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 761-769.
- 14 Harris M, Nguyen TV, Howard JM, et al. Genetic and environmental cor-

relations between bone formation and bone mineral density: a twin study. *Bone*, 1998, 22: 141-145.

- 15 Howard GM, Nguyen TV, Harris M, et al. Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study. *J Bone Miner Res*, 1998, 13: 1318-1327.
- 16 Brown MA, Haughton MA, Grant SFA, et al. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1 α 1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res* 2001, 16: 758-64.
- 17 Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002, 359: 1929-1936.
- 18 Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA* 2002, 288: 1889-1897.
- 19 Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1196-200.
- 20 Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid*, 1994, 4: 319-26.
- 21 Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3069-76.
- 22 Croucher PJ, Apperley JF. Bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1998, 103: 902-10.
- 23 Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 1994, 308: 1081-1082.
- 24 Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 512-27.
- 25 Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000, 109: 267-276.
- 26 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343: 604-10.
- 27 Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000, 27: 687-694.
- 28 Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002, 17: 1-10.
- 29 Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 2002, 359: 2018-2026.