

男性骨质疏松

金世鑫

一生中身体任何部位骨质疏松性骨折的危险性,男性是女性的三分之一。男性髌部骨折^[1]发生时间迟于女性,女性在 50~60 岁后呈指数增加,男性在 70~80 岁后呈指数增加。男性髌部骨折一生的危险性是 13%~25%。髌部骨折后的 1 年死亡率,男女分别为 30% 和 15%。

一、检查和诊断

骨质疏松的定义:全身低骨量,骨微结构破坏,其结果是脆性增加和易骨折。该四条中,临床并不作骨活检确定骨微结构,也无法测定脆性,广大病例并未出现骨折就应该进行治疗。临床的诊断操作,仅仅能实施骨量测定(骨密度),以低骨量作为唯一的骨质疏松诊断条件。

(一)检查

1. 症状和体征 骨折部位出现局部疼痛和压痛。否则无明显痛苦,因而被称为“无痛杀手”。驼背代表许多椎体的压缩骨折。一见腰腿痛就说是骨质疏松引起,不确切。理由是:仅仅在脊椎压缩骨折时才腰痛或者背痛,而“腿痛”最常见的是“骨质增生,骨关节病”。应该依据骨密度明显降低诊断骨质疏松。

2. 化验检查 骨转化标记物:至今尚未确立以下生化指标对临床有多大用途 ①骨形成指标,包括血钙素,骨特异性碱性磷酸酶,Ⅰ型前胶原羧基端前肽;②骨吸收指标,包括尿羟脯氨酸,尿吡啶啉交联物,尿Ⅰ型胶原 N 末端交联肽。这些测定或许有助于预言骨量丢失速率和治疗反应,或许有助于诊断某些原因不明的骨质疏松。骨形成标志物和骨吸收标记个[个月可从骨转化标记物发现疗效,而从骨密度则需要 12 个月左右,所以常常测定它们来评估药物治疗骨质疏松的疗效。但是这种应用是否和临床疗效相关,还正在争论中。

3. 器械检查

(1)骨密度:是诊断骨质疏松的主要技术。DXA 测定 BMD 所选择的部位,是中轴骨的腰椎和髌部,不选择四肢骨。原因是:前者重复性好、扫描时间

短、放射线剂量不足一次胸部 X 线检查。髌部用于骨质疏松诊断,最受推崇。腰椎常用于药物疗效评估,但是也用于诊断,原因是:绝经后妇女和接受糖皮质激素治疗者,小梁骨丢失最早发生^[3]。应用双能量 X 线骨密度仪(DXA)检查骨密度(BMD,表达为绝对值“g/cm²”和相对值“T-score”),DXA 测定 BMD 的“T 值”是青年成人骨峰值均值相应的 1 个标准差(SD)。

(2)其他 超声检查跟骨和胫骨,适合用于外出普查,尚未用于诊断的“金标准”。外周骨,如跟骨的定量超声,对于骨质疏松症的过筛有意义,费用小、易实施、易携带、费用低、无射线。但是由于它不能测定髌部,至今不能用于诊断、不能用于药物疗效监测。

骨的定量超声和定量 CT 检查可以提供一些骨的“质”的信息,但是它们不能满意地进行髌部测定。骨的磁共振检查仍然处于研究阶段。诊断骨质疏松的“金标准”至今仍然是双能 X 线骨密度仪(DXA)测定的髌部骨密度,而且强调以髌部为准。它预言髌部骨折之好,就像血压预言脑卒中一样。

DXA 腰椎后前位骨密度由于腰椎骨关节病和主动脉钙化而升高,必须加拍脊柱侧位 X 线片观测骨量。

(二)诊断

诊断层次包括:有无骨质疏松?病因学上原发性骨质疏松患者有无某种继发性骨质疏松的并存和/或主导骨质疏松病情?有无骨折?

1. 什么是诊断切点?

一切“诊断切点”的必要条件是:诊断后的一定病程(年)内应该发生相关的并发症,并且具备合理的并发症百分率。这才是科学的诊断切点。如糖尿病的血糖诊断切点依据特征性并发症糖尿病眼底病变,高血压的血压诊断切点依据特征性脑血管和心血管并发症,骨质疏松的 BMD 诊断切点应依据特征性并发症骨折。

2. 什么是骨密度诊断骨质疏松的切点?

骨密度以双能 X 线骨密度仪(DEXA)测定的为标准。男性骨质疏松的诊断标准缺如。Gordana^[3]认为 WHO 骨质疏松症诊断标准,T-Score < -2.5SD,

仅仅是针对白人妇女的。T 值是青年成人骨峰值均值相应的 1 个标准差。女性 OP 切点 ≤ -2.5 非常合理,因为该切点能够发现 30% 绝经后妇女存在骨质疏松,恰好等于女性一生中骨折的危险性 30%。T 值每降低 1 个 SD,骨折危险性增加 1 倍。

选择腕部 BMD 评估, $T \leq -2.5$ (SD) 诊断骨质疏松症 (osteoporosis), $T \leq -1.0$ SD 诊断骨量减少 (osteopenia), 这是诊断的金标准。

当前男性骨质疏松的诊断标准均基于 WHO 女性骨质疏松^[4]。3 种意见是:骨密度降低值大于青年健康男性骨密度 2.5 SD, 大于青年健康男性骨密度 3~4 SD, 大于青年健康女性骨密度 2.5 SD。男性骨质疏松诊断的 BMD 标准至今无官方统一意见。目前应用的是男性骨密度降低值大于青年健康男性骨密度 2.5 SD。这个“ $T \leq -2.5$ SD”的定义应用于一切男性,以求应用方便^[6]。

男性 $T \leq -2.5$ SD 切点并不能达到准确诊断。理由:(1) $T \leq -2.5$ 所相关的骨密度绝对值,男性大于女性。(2) 男性骨密度和骨折危险性的关系,尚不明白。(3) 骨密度测定技术并不能准确反应骨的“质”上男女的差异,男性峰值骨量大于女性,丢失 1 个 T 值(1 个 SD)后剩下的骨密度仍然大于女性^[6]。这方面至今仍然存在争论的资料^[6](1) 1997 年有研究称:骨折和骨密度的关系,男性和女性相同。(2) 1998 年有研究称:37 例资料显示:50% 病例发生骨折的骨密度绝对值,男性为 $0.908\text{g}/\text{cm}^2$, 女性为 $0.844\text{g}/\text{cm}^2$ 。(3) Orwoll 大样本资料提示:男性骨质疏松骨折患者的 T 值明显大于女性骨质疏松骨折患者的 T 值。

3. 骨折的诊断

无任何外伤时,诊断椎体压缩骨折的标准是^[5]: ①椎体后部高度与前部高度之差等于或大于 4mm。椎体后部压缩者,选取邻近的正常椎体后部高度为标准。或者②椎体高度的下降值 $\geq 2.0\text{SD}$ 或 $\geq 20\sim 25\%$ 。非脊椎骨的其他骨的骨折,依据 X 线平片容易诊断,而且几乎都有轻度外伤病史。

4. 防止漏诊和误诊

尽管不测定骨密度,女性绝经后 5~10 年几乎人人存在骨量减少或骨质疏松。男性 60 岁开始应该每 1~3 年测定骨密度。

(三)鉴别

骨质疏松症是包括若干病的综合症,它不是单纯的 1 个病。所以,诊断骨质疏松后,应该进行鉴别。核素全身骨显像敏感性高,受到外伤的骨骼局

部可以显示核素骨显像的明显异常,但其 X 线片征象却完全正常。对疑难病例,核素全身骨显像可能提示局灶病变部位,可提示全身代谢性骨病,从而指导选择进一步检查所需技术方法和部位。

1. BMD 降低的不同病理类型:包括骨质疏松、骨软化、甲状旁腺功能亢进。临床检查鉴别要点如表 1。

表 1 代谢性骨病的典型血清实验室所见

	钙	磷	碱性磷酸酶	免疫活性 PTH
骨软化	正常或降低	降低	增加	增加
原发性甲旁亢	增加	降低	增加	增加
骨质疏松症	正常	正常	正常	正常

2. 相同的骨质疏松病理类型,具有不同病因。

有报告^[3]称:男性骨质疏松症病因,约 40~60% 病例能够诊断为继发性骨质疏松,其中最常见的是性功能降低和糖皮质激素的应用。其他病因尚有胃肠病、维生素 D 缺乏、酗酒等。另外 50% 病例病因不明,为原发性骨质疏松,认为可能属于成骨细胞功能降低。男性 IGF-1 水平降低,存在相对性雌激素水平缺乏。IGF-1 水平正相关于 BMD,仅仅见于男性。男性骨细胞的雌激素受体表达降低,因此对于正常水平的雌激素反应不良。

对于 < 75 岁患者,鉴别继发性病因意义重大,因为存在特定治疗,预期寿命较长。

需要警惕漏诊的是 6 个病:钙和维生素 D 缺乏,多发性骨髓瘤,原发性甲状旁腺功能亢进,肾小管酸中毒,男性性功能降低,前胰岛素不足。

(1) 钙和维生素 D 缺乏的诊断。欧美发达国家钙和维生素 D 缺乏并不少见,发展中国家更加应该重视。诊断要点包括:营养缺乏的病史,血清 25-(OH)-D 水平降低。如果 24 小时尿钙 < 75mg,而供给每日 1500mg 元素钙后尿钙仍然 < 75~100mg,则考虑维生素 D 缺乏。4~6% 的 50 岁以上男性的血清 25-OH-D 水平 < 15ng/ml^[6]。髌骨骨折病人中的 9%,骨组织学呈现骨软化,80 岁老年人这个比例升高到 29%^[6]。如果既存在 25-OH-D 减少,又存在性激素结合球蛋白减少,则骨折危险性升高 30 倍。但是这种情况仅仅占所研究人群的 2%^[5]。

(2) 原发性甲状旁腺功能亢进。应该同时检查血钙和 PTH,多次重复,作为过筛检查可以防止漏诊。血钙升高的同时血 PTH 升高者符合原发性甲状旁腺功能亢进。继发性甲状旁腺功能亢进者,存在低血钙、高血磷和相应临床疾病,血清 PTH 升高而血钙不高。有报告称,原发性甲旁亢患病率可以

高达 $1/500 \sim 1/1000$ [6]

(3) 多发性骨髓瘤的诊断。应该有意识进行过筛检查防止漏诊, 包括尿轻链蛋白 κ 和 λ 的检查 (优于尿本周氏蛋白的检查) 和血清骨髓瘤蛋白电泳发现 'M' 型蛋白。进一步可以检查骨盆、颅骨、双手、胸骨 X 线平片, 或者进行全身骨显像检查。确诊依据病变部位骨髓穿刺吸取物涂片发现异常浆细胞数 (骨髓瘤细胞数) 超过正常。

(4) 肾小管酸中毒 (RTA)。应该有意识进行过筛检查防止漏诊, 主要测定动脉血气, 评估过碱 (BE)。BE $< -2.3 \sim -3.0$ mmol/L 者, 诊断代谢性酸中毒。RTA 时血清 H^+ 浓度升高的原因是肾小管排泌 H^+ 减少或重吸收 HCO_3^- 减少, 伴有代偿性血氯升高。因此, 血浆阴离子间隙 (anion gap, AG) 正常 (或不升高)。AG 计算 = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ 。AG 正常值为 $7 \sim 14$ 。代谢性酸中毒诊断后, 排除血肌酐、尿素氮、血糖、尿酮升高, 排除腹泻和肠痿, 可以临床诊断 RTA。有条件者进行尿酸化功能测定。

(5) 男性性功能降低 男性的性功能降低类似于绝经女性, 是常见的继发性病因。青春期延迟者, 脊椎骨 BMD 明显低于年龄匹配的健康正常人 [2]。由于睾丸酮转化为雌二醇 (estradiol) 而对骨起作用, 由于试管内应用非芳香化的雄激素所见的直接作用, 所以认定睾丸酮能够抑制破骨细胞从祖细胞 (progenitor) 转化为破骨细胞。睾丸酮水平降低引起骨量减少的原因, 一则破骨细胞数量增多、活性增强, 二则增加骨骼对 PTH 的敏感性, 三则降低肠道钙的吸收 [6] 有报告称, 存在骨质疏松性骨折的男性的三分之一有性功能降低。

(6) 前胰岛素相关于腕部骨密度。1 型糖尿病内源前胰岛素缺乏, IGF 系统异常, 均诱发骨密度降低。2 型糖尿病中的免疫反应前胰岛素缺乏的病例, 相关于骨质疏松。

二、病因和发病

(一) 病因

包括原发性和继发性骨质疏松 2 类。有别于女性绝经后骨质疏松之处是, 男性骨质疏松一旦诊断, 应该全面检查继发性病因。男性骨质疏松大约 $1/2$ 病例病因不明确, 称为原发性骨质疏松。另外 $1/2$ 病例能够发现具体病因, 具有相应的特定疗法, 称为继发性骨质疏松。男性继发性骨质疏松病因 [4], 包括性功能低下, 糖皮质激素水平升高, 酗酒, 胃肠道

疾病和胃切除, 特发性高尿钙, 甲状腺功能亢进, 多发性骨髓瘤, 骨转移癌。强地松 7.5mg/d 超过 3 个月者, 应该考虑减少骨损害的治疗。

(二) 发病

当破骨细胞凿通骨的某部分时, 它就释放出细胞膜包被蛋白诸如转移生长因子- β 等, 这些信号因子使局部成骨细胞激活, 以新骨来修复被凿通的骨。这体现了破骨过程和成骨过程相“偶联”。这种动态骨重建过程遍及全部骨骼, 实现骨量增减的区域性改造。

1. 成骨细胞和破骨细胞功能平衡和失衡

破骨作用大于成骨作用, 则骨量减少, 可以引起骨质疏松。反之, 成骨作用大于破骨作用则骨量增加骨质疏松病情缓解。骨内膜和骨外膜的疏松结缔组织有骨原细胞, 可转变为成骨细胞 毛细血管内的单核细胞前体游出后可融合为破骨细胞。骨内、外膜覆盖的骨内、外表面, 是破骨细胞、成骨细胞所附着并实现骨重建的骨表面。

2. 破骨细胞

破骨细胞来源于单核和吞噬细胞谱系的造血细胞前体, 前体细胞融合为多核巨细胞, 借助骨基质蛋白中的特殊信号 'RGD' 的诱导, 破骨细胞能附着在矿化骨上。面向骨表面的破骨细胞的细胞膜, 折叠成为许多刷状缘 (ruffled border) 包围骨的羟基磷酸钙。在刷状缘的下方创造的局部酸性环境, 能溶解骨矿物质, 而且为蛋白水解酶降解骨基质提供理想的酸性环境。

3. 成骨细胞

成骨细胞转录因子 *cbfa-1* 的表达所提供的是成骨细胞分化的最主要信号。当骨表面的静止态成骨细胞被激活成为成熟的成骨细胞时, 成骨细胞合成未矿化的骨基质, 又称类骨质, 然后促进骨基质的矿化。

4. 调节骨代谢的因子或激素

成骨细胞表达的受体可结合甲状旁腺激素, $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$, IGF-1, 胰岛素, 白介素-1、6、11, 甲状腺激素, 雌激素, 雄激素, 糖皮质激素。破骨细胞和其祖先细胞缺乏许多受体, 包括 PTH, 各种细胞因子, 维生素 D, 其他各种调节破骨细胞生成的激素等的受体。白介素-1, 前列腺素 E_2 , 肿瘤坏死因子也能够刺激破骨细胞活性。 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH, PGE_2 , IL-11 等因子首先和成骨细胞受体结合, 产生的信号因子如破骨细胞分化因子 (RANK 配体) 和单核细胞克隆刺激因子 (M-CSF) 来作用于破骨细胞前体, 才能

诱导破骨细胞分化和成熟。成熟破骨细胞能表达降钙素受体,后者抑制破骨细胞的功能。

三、预防和治疗

(一)预防

骨质疏松是无声的杀手,应该筛查。男性 75 岁后(女性在 65 岁后,提早 10 年)髌部骨折发生率呈指数级升高,因此男性 75 岁后应该测定骨密度^[4]。对于 75 岁以上男性筛查骨质疏松仍然存在争论。

预防措施包括适当运动,富含钙和维生素 D 的饮食(牛奶每天 500ml),适当的日光照射皮肤,防止跌倒。生活方式的改善^[3],指适当运动,戒除吸烟、少饮或不饮酒精和咖啡。

1. 运动效应

老年人运动的效果好:BMD 仅仅增加 0.5%~3%,但是髌部骨折率下降 50%。运动能够改善骨强度、增强肌力、增加关节的伸缩性,改善平衡以防止跌倒。不运动则能够引起快速和全身性骨量丢失。相关研究资料如下:(1)健康成人卧床,高血钙出现并持续数月。平均每月丢失全身钙的 0.5%。一旦恢复运动,则已经失钙的骨又重新钙化。健康人卧床 12 周,脊椎和髌部骨密度分别降低 2.9% 和 3.8%。卧床休息者,血钙、尿钙和尿磷均升高。(2)太空飞行员在失重条件下,不管在太空仓内如何好地进行运动,仍然出现明显高血钙和负钙平衡。(3)长期卧床的健康人,髌部和脊椎骨全年骨质丢失为 10%,而跟骨骨质丢失超过 50%。(4)骨形态学显示:破骨细胞面积减少,骨吸收增加,即受侵蚀的骨面积增加。(5)卧床期间,骨形成生化标志物并不改变,而骨吸收标志物明显增加,并于恢复运动后下降到正常水平。局部麻痹、偏瘫、四肢麻痹,骨折,手术后长期卧床者,都存在骨质疏松的高风险。

2. 钙剂

肠钙吸收量,随年龄下降 50%。肠道吸收钙的能力由原来的 30~50%降低到 15%。因此,钙和维生素 D 应该同时应用。中国人群一日推荐钙摄入量为不低于元素钙 800~1000mg,老年人宜适量增加到一日 1000~1200mg,甚至 1500mg。摄入钙量的估算法是:中国人的膳食低钙,正常膳食一日约 350~400mg,合格牛奶每毫升含钙 1mg。不足者补以药用钙,推荐分次餐前服药。美国 NIH 建议,一切大于 70 岁者每天摄取元素钙 1500mg,维生素 D 600IU。

联合适量钙和维生素 D 的补充,生活方式的改

善是一切骨质疏松症药物治疗的前提,不可缺少。不推荐经常摄入超过每天 2500mg 的元素钙,每天摄取维生素 D 的安全上限是 2000IU^[3]。更高剂量的钙和 D 能够引起高血钙和高尿钙。

药物钙包括 2 大类:碳酸钙含钙 40%,餐中服药在酸性环境钙吸收率最大。枸橼酸钙含钙 21%,服药不管餐中和餐前均有效。提倡空腹服药以避免药物和食物成分的相互损害吸收率。

尽管钙中毒的阈值甚高,但是 1997 年美国国家科学院宣布:不推荐经常摄入超过每天 2500mg 的元素钙,以便减少高血钙和高尿钙的危险。钙最常见的副作用有便秘、胀气、排气、抽筋。每剂钙量不宜超过 500mg 元素钙,以便增加吸收率。

推荐男性钙剂摄入量^[5]:4~8 岁 800mg/d,9~18 岁 1300mg/d,19~50 岁 1000mg/d,50 岁以上 1500mg/d。

3. 维生素 D

70 岁老年人,皮肤产生维生素 D₃ 的能力仅仅是年轻成人的 30%,正常成人体内 1,25(OH)₂D₃ 合成速率为一日 0.3~1.0μg,许多老年人肾小管 1α 羟化酶活性降低。老年人肠上皮对活性维生素 D 的敏感性也降低。因此,老年人非活化维生素 D 摄入的推荐量大于非老年人,为一日 600~1000IU。α-D₃ 等活化物,一日量一般不能超过 0.25~0.5μg。可开始应用维生素 D 一日 600~1000IU,若疗效不好,再改用 α-D₃。有严重肾功能损害者,宜一开始就选用 α-D₃ 或 1,25(OH)₂D₃。

男性维生素 D 每天摄入量^[7]:19~50 岁 400IU (10μg)/d,50 岁以上 800IU (20μg)/d。维生素 D 能够保证小肠最大限度吸收钙,因此对于骨质疏松症的预防和治疗十分重要。大多数病人需要每天 400IU,存在骨质疏松症的老年人需要每天 800IU。1997 年美国国家科学院推荐,每天摄取维生素 D 的安全上限是 2000IU。更高的剂量能够引起高血钙和高尿钙。

钙和维生素 D 的联合治疗,可以升高 BMD 大约 2%~10%,但是骨折率却降低 30~50%。

4. 检测

钙与维生素 D 联合应用时宜注意防止血钙和尿钙大于正常。高尿钙可引起肾钙化、肾结石。因此:①钙和维生素 D 或其活化产物的剂量宜先选择推荐量的下限,以后可逐渐调节剂量。②定期监测血钙与尿钙正常。男性 24 小时尿钙大约 250~300mg 为佳,不宜超过 400mg。或者晨尿检查每克尿

肌酐相应的尿钙不超过 200 ~ 220mg。

(二) 治疗

男性相似于女性,骨质疏松治疗原则是增加骨密度和减少骨折危险性。包括:增加有功能的成骨细胞的数量以增加骨形成;减少破骨细胞的数量和活性,以降低骨吸收率;减少跌倒^[6]。

由于男性骨质疏松比女性推迟发生约 10 年左右,应该根据男性骨密度测定来决定治疗。2.5 SD 虽是骨质疏松诊断阈值,但不是治疗阈值。对于 T 值为 -1.0 ~ -2.5 SD 者,许多病例存在骨质疏松性骨折的其他危险因素,故应该予以适当治疗。对于不存在骨质疏松性骨折的其他危险因素, T 值为 -3.0 ~ -2.5 SD 者,可能暂时仅仅给予钙、维生素 D 和运动等基础治疗。

一切治疗以保证钙和维生素 D 的合理供给为基础。

1. 继发性骨质疏松病因治疗

RTA 给予碱性药物和阿法 D₃。多发性骨髓瘤予以化疗药物。原发性甲状旁腺功能亢进考虑腺瘤切除。钙和维生素 D 营养不良应该补充钙和维生素 D。有报告^[5]:服用强地松(prednisone)每天 7.5mg,超过 3 个月者,应该考虑减少骨损害的治疗(补充钙和维生素 D,双膦酸盐或者 PTH)。开始药物治疗的指针^[3]:美国国家骨质疏松基金会(NOF) 2002 年的推荐是:女性 BMD 的 T 值 ≤ -2 SD 或者女性 BMD 的 T 值 ≤ -1.5 SD,但是伴有 1 个以上骨折危险因素。

表 2 北美国家男性骨质疏松的治疗程序^[6]

1. 年龄 ≥ 70 岁,或年龄 55 ~ 70 岁伴随骨折危险因素者,或者任何年龄应用糖皮质激素者,或者既往有轻度外伤后骨折者:元素钙 1200mg/d 维生素 D 800U/d;DXA 测定髌部和脊椎的骨密度。

2. 骨密度 3 种情况的处理:

(1) 正常骨密度,5 年后测定骨密度。

(2) 骨量减少者,2 ~ 5 年测定骨密度。伴随其他骨折危险因素者*,按骨质疏松处理。

(3) 骨质疏松者:

① 鉴别继发性病因的并存或作为主导病因。

② 药物治疗首选双膦酸盐,考虑 PTH-(1-34),急性脊椎骨折时应用降钙素,性腺功能降低者考虑应用雄激素。

③ 治疗中骨密度继续降低者,应该再一次鉴别继发性病因的并存或作为主导病因。药物治疗首选双膦酸盐,考虑 PTH-(1-34),急性脊椎骨折时应用降钙素,性腺功能降低者考虑应用雄激素。

注:其他骨折危险因素者★:既往骨折,骨折家族史,吸烟,体重指数 < 18 ,既往应用糖皮质激素,容易跌倒,慢性消化系、呼吸系疾病,运动少甚至行走困难者。

髌部骨折的决定因素^[10]:髌部骨密度,体力纤

弱,跌倒风险大,并存疾病(糖皮质激素应用,甲状腺疾病,性腺功能低下,维生素缺乏)。

男性骨质疏松性骨折^[7]:骨密度和年龄是主要危险因子。其他危险因子包括:前 12 个月的跌倒史,前 5 年骨折史,低体重,身高矮。保护因子有:体育运动,少量干红红酒,噻嗪类利尿剂。

3. 双膦酸盐

双膦酸盐是男性骨质疏松和骨量减少的一线药物。首选 alendronate,次选 etidronate。

(1) 作用机理 双膦酸盐的分子骨架是 P-C-P,焦磷酸盐则是 P-O-P,二者结构相似。它在骨再建表面,借助在羟基磷酸钙结晶或其非结晶前体的钙和磷表面上的化学吸附作用,附着在骨表面,对骨盐代谢发生影响。只是在骨再建表面的双膦酸盐才有机会遇到破骨细胞发挥抑制溶骨的作用;一旦新形成的骨复盖药物,该药就失去药物活性。埋藏在新骨内的阿伦膦酸盐的半寿期可以超过 10 年,结构不能代谢降解。它损害破骨细胞形成皱折膜来实现对骨吸收的抑制;它直接作用于游移来的破骨细胞抑制其细胞分化和作用,促进其凋亡。

阿伦膦酸盐与其他双膦酸盐一样,只作用于骨,并不渗入其他细胞,也不跨过细胞膜。

口服 P-C-P 吸收量很少,尽管空腹服药,也仅仅 1-5% 被肠道吸收。血浆半寿期为 1 小时,此时肾脏清除 40 ~ 80% 的肠道吸收量。所余 20 ~ 60% 的肠道吸收量,被骨摄取而且半寿期很长,其表面的新骨形成更加延缓其代谢,直到骨重建更新期内破骨细胞能够直接接触 P-C-P 时又能发挥作用。用放射标记的阿伦膦酸盐作动物试验发现,50% 的药被骨摄取,其余的药物以原物结构不变的形式迅速经肾排出。研究所见中度肾功能不全者,对阿伦膦酸盐的疗效反应和药物耐受方面,与肾功能正常者无区别。

(2) 阿伦膦酸盐(alendronate) 双膦酸盐是男性骨质疏松和骨量减少的一线药物。首选 alendronate。对男性骨质疏松,抑制破骨细胞介导的骨吸收的剂量是 10mg/d,这个剂量并不损害骨矿化。241 例男性应用 10 mg 的 alendronate 显著增加腰椎,髌部和全身的骨密度,但是它的抗骨折疗效限于椎体畸形数量明显减少,男性髌部等非椎体骨的骨折率的减少,统计学无显著性^[4]。女性绝经后骨质疏松的髌部骨折减少有统计学显著性。85 岁患者应用 alendronate,75 岁应用 etidronate,疗效并不明显下降。无论基础睾酮水平正常和低下,无论基础雌

二醇(estradiol)水平正常和低下, alendronate, 均出现上述疗效。剂量: Alendronate(福善美) 5mg/d, 或 10mg/d, 口服。

4.1-34 PTH

FDA 批准的刺激骨形成的药仅仅 1 种即 teriparatide(1-34 氨基酸人 PTH, 基因重组制备), 皮下注射疗程 2 年。男性骨质疏松者, 每天皮下注射 PTH 400 IU(40 μ g), 历 1.5 年, 腰椎和髌部骨密度明显增加。PTH 疗程有达 3 年者。

437 例男性间歇注射 PTH-(1-34), 每天 20 ~ 40 μ g(200 ~ 400 IU), 历 11 个月, 腰椎 BMD 增加 5.9% (20 μ g) 和 9% (40ug), 安慰剂增加 0.5%。股骨颈 BMD 增加 1.5% (20 μ g) 和 3% (40 μ g), 安慰剂增加 0.3%。缺点: 每天注射, 价格昂贵, 缺乏骨折率的数据^[4]。

5. 其他

(1) 雄激素和雌激素 雄激素用于确诊性功能低下者, 否则担心前列腺增生和癌变。雄激素经过芳香化酶的作用形成雌激素后发挥正性骨代谢作用。引起老年男性的骨丢失, 雌激素水平降低比睾酮降低更重要。正在寻找男性应用的雌激素受体调节剂(SERM), 它可保留雌激素对骨的有益作用,

避免雌激素所致的女性化、乳癌、宫颈癌, 等副作用。

(2) 降钙素 它是男性骨质疏松第二线药物, 双膦酸盐不能耐受时应用。鼻喷密钙息可以用于男性骨质疏松症, 但应该是 3 线药

(3) 氟剂 氟剂联合和二磷酸盐治疗, 33 例男性腰椎, 股骨颈的 BMD 增加, 尚不了解骨折率的变化。

参 考 文 献

- 1 Burgess E, Nanes MS. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2002, 14: 421-428.
 - 2 Carolyn C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2002, 162: 2297-2309.
 - 3 Gordana P. Osteoporosis in men. *J of Royal Society of Medicine* 2001, 94: 620-623
 - 4 Stock H, Schneider A, Strauss E. Osteoporosis: a disease in men. *Clin Orthop*. 2004, 425: 143-151.
 - 5 Elizabeth B and Nanes MS. Osteoporosis in men. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14: 421-428.
 - 6 Loraine F. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinical Proceedings* 2002, 77: 453-468.
 - 7 Brown JP, and Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 2002, 167(10 suppl): s1-s33.
 - 5 刘忠厚主编《骨质疏松学》. 科学出版社, 1998.
 - 6 张戈, 石印玉, 秦 岭, 等. 绝经后髌部骨质疏松性骨折风险的研究进展. 石氏伤科干预骨折风险的临床策略的提出. *中国中医骨伤科杂志*, 2002, 11: 49-52.
 - 7 王松, 秦岭, 梁国穗. 骨的形态结构与功能. 陈启明, 梁国穗, 秦岭等主编《骨科基础科学》, 277-320, 人民卫生出版社, 2001.
 - 8 秦岭, 张戈, 梁秉中, 等. 美国国家卫生研究院(NIH)有关骨质疏松症的预防、诊断和治疗的共识文件. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(2): 179-182.
 - 9 秦岭. 骨科研究互联网相关网页介绍. *医用生物力学杂志*, 2003, 18(2): 367-71.
 - 10 郭世绂. 骨质疏松的鉴别诊断. 郭世绂等主编《骨质疏松基础与临床》. 天津: 天津科学技术出版社, 2001, 439-442.
- (上接第 641 页)
- 使我们可以把 Paget 病的骨硬化症和其它骨硬化损伤分辨开。尽管 Paget 症的骨活检组织构建不正常, 但矿化过程是正常的。
- 参 考 文 献
- 1 Genant HK et al. (eds.) *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Springer 1998.
 - 2 Kanis JA (eds.) *Textbook of Osteoporosis*. Blackwell Science Ltd. 1996.
 - 3 NIH 网页: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/osteoporosis.html>.
 - 4 Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Principles*. Human Press, New Jersey, 1996.