

绝经后中老年女性低骨量要不要干预治疗？ 讨论(一)

杨红斌 刘思厚

摘要：十多年来国内治疗骨质疏松症已取得了巨大进步，防治骨质疏松药物如阿仑膦酸盐、鲑鱼降钙素、雷洛昔芬和雌激素等为成千上万的骨质疏松患者带来了骨健康。然而，在临床工作中，医师常常面临许多难以抉择的困境，如一个 55 岁绝经后中年女性腰椎骨密度 T 值 -1.5，如何干预？一个 75 岁男性只是轻度骨量减少，如何处理？一个抗骨吸收药物治疗中的病人仍然发生了骨折，治疗措施要不要改变？本文就第一个案例展开讨论，回溯绝经后中老年女性的国内外骨量减少实验数据，试图为骨质疏松执业者提供一个较为合理的临床防治策略。

关键词：绝经后；中老年女性；骨量减少；策略

A rational approach in the management of osteopenia for the postmenopausal middle-oldaged women

YANG Hongbin ,LIU Zhonghou . The People's Hospital of Quzhou City ,Quzhou 324000 , China

Abstract：Major advancements in the prevention and treatment of osteoporosis have occurred over the last decade in our country. Drugs of osteoporotic therapies such as alendronate ,salmon calcitonin ,raloxifene ,and estrogen help thousands of patients keep the skeleto-system stronger. However ,gaps in our knowledge about specific management issues that arise frequently among primary care clinicians are persist. These include :a 55-year-old recently postmenopausal woman with a bone mineral density at the lumbar spine of 1.5 SD ,how to deal with it ? a 75-year-old man with only modest reductions in bone mineral density ,what way to do ? an osteoporotic woman who continues to fracture despite anti-resorptive therapy for many years ,does her management have to be changed ? Evidence gaps in first treatment scenario is presented and rational approaches to management are suggested.

Key words：Postmenopausal ; Middle-oldaged women ; Osteopenia ; Strategies

随着数个抗骨质疏松药物如双膦酸盐类、雷洛昔芬、雌激素和甲状旁腺激素等标志性随机化-安慰剂对照试验的完成，国内外骨质疏松症病人的治疗，到目前为止，已经取得了巨大的进步。但是，仍然有许多矛盾困扰着一线临床医师，如某些骨量减少或骨质疏松的患者看似合适的治疗方案却没有取得预期的疗效，究竟是措施不当，亦或是患者合并了复杂病症？这篇文章里我们将讨论临床上常常遇到的案例：一个 55 岁绝经的妇女，无骨折及其他慢性病史，腰椎骨密度(BMD) T 值等于 -1.5 SD，诊断为骨量低下，你会对该案例采取何种措施呢？

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量低下，骨微结构破坏，导致骨脆性增加，易发生骨折为

特征的全身性骨病^[1]。该定义中，骨量应用骨密度测量法来评估已经广泛地在临床上使用，世界卫生组织(WHO)早在 1993 年就根据骨密度值大小将测量对象分为骨质疏松 T 值 ≤ -2.5 (即骨密度比年轻人的正常均值低 2.5 SD 或更多)，骨量减少 $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$ ，正常 T 值 ≥ -1.0 。在许多研究中，已经肯定骨密度低下是预测骨折风险的一个重要指标，如髋部骨密度每降低 1 个 SD，髋部的相对骨折危险就增加 2.6 倍^[2,3]。同样地 OP 定义的另一个属性骨微结构退变同骨量降低一样也是构成骨质疏松骨折的重要因素。与年轻人相比，老年人的骨骼发生了生理性退变，包括脊柱畸形、驼背、胸廓增大、颅骨增厚、股骨周径扩大、骨盆增宽、椎体边缘发生骨刺和普遍的膝关节与脊椎关节炎性改变以及椎间盘和关节间隙变狭等^[4]，表明骨的质量也就是骨的微结构随年龄退变，各部位出现了代偿性的功能改变，在任何给定的骨密度点，发生骨折的风险度都会随

作者单位：324000 浙江省衢州市人民医院(杨红斌)；中国老年学学会骨质疏松委员会(刘思厚)

通讯作者：杨红斌，Email：yanghb12@hotmail.com

着个体年龄的增加而增大,各国指南已明确把年龄作为骨质疏松骨折的一个独立的、强大的风险因素来考虑。所以,70 岁和 50 岁的妇女尽管测定的 T 值一样,但是由于年龄不同,70 岁的肯定比 50 岁 5 年里发生骨折的风险率高得多。

到目前为止,骨密度低下与骨骼系统骨折关系的有关评估试验较多,而与其他系统健康关系的研究数据基本没有。任何骨质疏松的防治都是以预防将来发生骨折为主要目的来进行的。因此,回顾骨量减少与骨折风险关系的研究进展对支持该案例所选合理的防治措施尤为必要。

当前,绝经后中老年女性中(本文 50~65 定为中老年女性,65 岁以上为老年女性)有关骨密度低下与骨折风险的研究数据很少,其中最有价值的数据来自美国国家骨质疏松风险评价试验^[5-7](the National Osteoporosis Risk Assessment, NORA),在该试验中共有 200160 名绝经后妇女参与,其中 50~64 岁中年妇女占 53%,试验评估指标之一是在 1 年之中报告骨折情况,之二是采用超声波检测法或外周双能 X 线吸收法或单光子 X 线吸收法检测调查对象的 BMD,检测部位有脚跟、前臂或手指。结果显示,绝经后中老年女性 T 值 < -1 的人数占该中年群体的 31%。尽管在该研究中不同仪器评估骨密度低下群体发生的骨折率不同,但是 T 值小于 -1 人群骨折率却高于正常 T 值群。虽然在这个调查中,老年妇女(>65 岁)发生骨折率占了大多数,但是小于 65 岁妇女骨折占到所有调查人群骨折的 1/3,其中髌部骨折占到 1/5。有一个不可忽视的实事,那就是不管是绝经后中老年女性还是绝经后老年群体,T 值减少时骨折发生率都升高。例如,从初级医疗单位入选了 149524 名绝经后白人妇女的美国国家骨质疏松评价研究^[8],随访 1 年,其中骨量减少的妇女人数远远大于骨质疏松的妇女(39% 对 6%)。在骨量减少妇女中观察到的骨折数也远远高于骨质疏松的妇女。我们知道,骨密度每降低一个 SD 值骨折相对风险都增长 1.5 倍。因此,绝经后中老年女性可以象评估绝经后老年群体一样使用骨密度降低程度来判定骨折风险。但是,当应用这些数据来预测个体骨折风险并要求临床医师决定防治措施时,在绝经后中老年女性中防治措施与骨折风险的矛盾难以统一。在 NORA 研究中,不管用何种检测工具作为评估手段,年轻妇女的绝对骨折风险都要比老年妇女低得多,如超过一年时间的观察中发现 50~64 岁妇女群体骨质疏松骨折总发生率只有

65 岁以上老年妇女群体的一半(8.4/1000 人,95% CI 7.9~9.0 和 16.5/1000 人,95% CI 15.6~17.3)。所以,一个绝经后中年女性,由于她的绝对骨折风险低,尽管有骨密度低下的结果,究竟要不要药物干预来预防骨折风险或者治疗的价值有多大,到目前为止,还没有确切的答案。

根据世界卫生组织骨密度诊断标准该病人可以诊断为骨量减少,但是骨量减少实际上并不是临床使用的专业术语,把它作为最主要的数据来评估病人是不合适的,特别是在 50~64 岁年龄段中,作为预测随后骨折发生的风险因素,曾经有过骨折史的价值远远大于低骨量因素。那么,要不要为这个妇女提供药物治疗?FDA 通过预防绝经后骨质疏松的药物有阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、雷洛昔芬和雌激素,我们国家现在临床上使用的有阿仑膦酸盐、雷洛昔芬和雌激素。当前,针对这一群体合适的防治措施是不明确的,因为大多数预防骨质疏松药物研究没有选择骨折而是使用髌部骨密度作为主要评估指标。实际上这个个体除了符合 WHI(世界妇女健康倡议者组织)的治疗标准外,不符合其他任何主流的抗骨折治疗的研究标准。但是,也有一些数据支持对低骨密度妇女使用预防骨折的抗骨质疏松药物。在典型的骨折干预试验(FIT)中^[9],股骨颈 T 值 -1.6 到 -2.5 的妇女(年龄 55~80 岁)经过平均 3.8 年多的随访调查,发现应用阿仑膦酸盐减少了椎体骨折发生的风险率,尤其是以前曾有一次椎体骨折的妇女,骨折与对照组相比明显降低。但是,应用阿仑膦酸盐治疗不曾有过骨折史的妇女并没有看到这样的效果,并且该治疗群体的可信区间变大,与对照组相比失去了统计学价值。在这个案例中,该病人没有已知的椎体骨折,只是基于骨密度判定她为“骨量减少”,因此,该案例个体的绝对骨折风险是相当低的,选取药物治疗似乎并不合理。

早期绝经后女性应用药物治疗的共识是药物的应用可以防止骨量随时间进一步丢失,从而达到预防骨质疏松骨折发生的目的或者防止一个极低骨密度值的出现。许多研究支持食物疗法增强绝经后中年女性的骨密度。许多报道证明一周一次 35 mg 阿仑膦酸盐或利塞膦酸盐都可以达到预防骨量流失的目的。在绝经后雌激素/孕激素干预试验(the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions, PEPI)中^[10],研究对象平均年龄 55 岁,雌激素象双膦酸盐一样起到了防止骨量流失的作用。但是在该实验中,需要注意的是安慰剂女性组三年多试验结果显

示脊椎和髌部骨密度平均丢失率分别只有 1.8% 和 1.7%。在这里,对任何时间段骨量丢失平均率的解释需要注意三点(1)不同种族绝经后妇女存在较大差别(2)常常可能发生研究对象第一年快速骨丢失紧跟着第二年却有一个骨密度增高的现象,从而使骨量平均值不变(3)随访发现十年以上的个体骨量平均丢失率是不断变化的。因此,雌激素干预应结合骨转换指标进行较为合理。

我国学者根据中国人的骨量变化特点制定了骨质疏松症建议诊断标准^[11],把 T 值 - 2.0 作为骨质疏松与骨量减少的分界点。关于该阈值点是否“真正地”反映了中国人的特点,笔者认为一些实验数据仍需补充,尤其是骨折的流行病学调查研究。在没有确凿证据之前,WHO 分类标准仍是当前临床诊断骨质疏松症的“金标准”。

最近 ISCD 专家组荟萃研究对骨量减少范围的防治方法提出了建议^[12]。处于“骨量减少”范围上限部分的个体通常情况下应该安下心来,至多定期监测骨量值,而处于这个范围下限部分的病人则应间隔更短地监测骨量变化,进行药物干预要结合 BMD 的变化及骨质疏松骨折风险因素。什么是骨质疏松骨折风险因素呢?2005 年,Raisz 等^[13]综述对骨质疏松骨折风险因素分为主要和其他两部分:主要风险因素包括个人成年骨折史、一级亲属有脆性骨折史、低体重、目前吸烟和使用皮质类固醇治疗(每天剂量相当于 ≥ 5 mg 泼尼松)超过 3 个月;其他风险因素有视力受损、早发(45 岁前)雌激素缺乏、痴呆、健康状况差或虚弱、近期摔跤、钙摄入量低、体力活动少和每天饮酒量大于 2 份(1 份相当于葡萄酒 150 ml,啤酒 350 ml,白酒 30 ml)。关于骨量减少上限或下限部分 T 值的范围,在文章中 ISCD 没有明确。笔者认为按照骨量减少 $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$ 概念,可以把该范围一分为二,上限范围可以认定为 $-1.8 < T \text{ 值} < -1.0$,下限范围为 $-2.5 < T \text{ 值} \leq -1.8$,是否妥当,有待同仁实践验证。

总的来说,对这个特别的案例,没有足够的数据能够给出一个统一的治疗方案。根据国内外研究,结合我们自己的临床经验,我们推荐没有骨质疏松骨折风险因素、只是 BMD 处在骨量减少上限部分的绝经后中年女性个体可以采用每年检测她的骨密度和鼓励她改变生活方式的建议;如果有骨折风险因素或随访发现骨量不断减少,应采用药物干预措施。向骨量减少患者推荐的生活方式包括首先要保证饮食中每日足够的钙与维生素 D 的补充,钙元素每日

摄入量要达到 1200 ~ 1500 mg(通过饮食和或补钙剂);维生素 D 要达到 400 ~ 800 IU,使血清 25-羟维生素 D 浓度大于 25 ~ 30 ng/ml;第二就是在日常生活中采取有规律、适量的负重锻炼,如步行、太极拳、木兰扇或剑以及中度的阻力训练等;第三不宜过量饮酒。对骨量减少下限部分的个体,可以结合骨质疏松骨折风险因素来综合考虑药物干预措施。如果处于骨量减少下限部分的个体没有骨折风险因素的存在,除了间隔更短地监测该群体 BMD 外,也许应该考虑使用低的或超低剂量的雌激素、雷洛昔芬或者口服二膦酸盐等预防药物。在预防髌部骨折方面,尽管雷洛昔芬仍然缺少数据支持,但是在绝经后中年女性中使用该药物应该是合理的。因为在中年女性群体中髌骨和椎骨骨折发生率较高,而髌部骨折鲜有发生。当然,雷洛昔芬的应用仍然受到较多的限制,如它的副作用潮红和静脉栓塞发生率较高,并且心血管安全方面也需要进一步验证等。到目前为止,尽管长期口服双膦酸盐的作用仍然不是很确定,但是在绝经后中老年女性中可以考虑启用双膦酸盐进行预防性治疗。

最后,无论如何都期望着将来有大规模随机化试验能够对只有骨量减少的绝经后中老年女性案例提供更确切的数据支持。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨质疏松诊治指南(初稿). 国际内分泌代谢杂志 2006 26(4) 附录 4.
- [2] Hui S, Slemenda C, Johnston CJ. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J Clin Invest, 1988, 81: 1804-1809.
- [3] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ, 1996, 312: 1254-1259.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 第 12 版. 220.
- [5] Sifts ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification of fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA, 2001, 286: 2815-2822.
- [6] Sifts ES, Brenneman SK, Miller PD, et al. Predictive value of low women for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment(NORA). J Bone Miner Res, 2004, 19: 1215-1220.
- [7] Miller PD, Sifts ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. J Bone Miner Res, 2002, 17: 2222-2230.

(上接第 827 页)

- [8] Siris ES ,Chen YT ,Abbott TA ,et al. Bone mineral density thresholds for pharmacologic intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* , 2004 ,164 :1108-1112.
- [9] Quandt SA ,Thompson DE ,Schneider DL ,et al. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores from -1.6 to -2.5 at the femoral neck :the fracture intervention trial. *Mayo Clin Proc* ,2005 ,80 :343-349.
- [10] Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density :results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin

Intervention (PEPI) Trial. *JAMA* ,1996 ,276 :1389-1396.

- [11] 中国老年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) :1-3.
- [12] 杨红斌 ,秦跃娟. 将 1994 年 WHO 骨密度分类标准应用于绝经后白人女性之外的群体中. *中国骨质疏松杂志* ,2007 ,13(3) :208-216.
- [13] Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* ,2005 ,353 :164-171.

(收稿日期 :2007-06-28)