

# 糖皮质激素性骨质疏松症的研究进展

贺茂林 综述 肖增明 审校

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)06-0466-06

**摘要:** 糖皮质激素应用范围广泛且往往长期使用, 它的主要副作用就是导致骨质疏松症并增加骨折风险。并非大剂量应用糖皮质激素才会导致骨质疏松。老年人及开始糖皮质激素治疗之前即存在骨矿密度低的患者, 骨量丢失更加明显, 更易导致骨折的发生。除了应用糖皮质激素以外, 还有很多因素会导致骨量丢失, 如: 基础疾病、营养不良、维生素 D 缺乏、性腺发育不全及低体重等。本综述说明了糖皮质激素性骨质疏松症的发病率、高危人群、发病机制以及如何对其进行预防和治疗。目前预防糖皮质激素性骨质疏松症主要依赖于钙剂和维生素 D 的补充, 充足的蛋白质摄取, 定期的体育锻炼。一些新的治疗方法如双膦酸盐和甲状旁腺素的应用给糖皮质激素性骨质疏松症的治疗带来了希望。尽管我们的治疗和预防策略已有长足进步, 我们还需要对它进行进一步的补充。

**关键词:** 糖皮质激素性骨质疏松症; 骨矿密度; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.06.020

**The investigation of glucocorticoid induced osteoporosis** HE Maolin, XIAO Zengming. Department of Spinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**Abstract:** Glucocorticoids are widely used, often long term, and a major side effect is osteoporosis and increased risk of fracture. Glucocorticoid-induced osteoporosis is an increasing problem that occurs not only in those on high-dose therapy. Elderly patients with low bone densities before the initiation of glucocorticoid therapy are at particular risk of developing significant bone loss that could result in fractures. Many factors contribute to bone loss during glucocorticoid therapy, such as underlying disease, malnutrition, vitamin D insufficiency, hypogonadism, and low body weight. This review considers how common is the problem, the patients who are most at risk, our current understanding of mechanisms, and how to prevent and effectively treat glucocorticoid-induced osteoporosis. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis is based on general measures such as calcium and vitamin D supplementation, adequate protein intake, regular physical exercise. New therapies with anti-resorptive agents such as bisphosphonates and with anabolic agents such as parathyroid hormone offer the prospect of effective treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Although our understanding of effective prevention and treatment strategies is improving, there needs to be better implementation of these strategies.

**Key words:** Glucocorticoid-induced osteoporosis; Bone mineral density; Treatment

糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP)是一种因为内源或外源糖皮质激素所致的, 以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的代谢性骨病。超生理剂量的糖皮质激素有以下几种来源: ①垂体性 Cushing 综合征; ②肾上腺性 Cushing 综合征; ③异源性 ACTH 综合征和异源性 CRH 综合征; ④糖皮质激素过敏综合征, 主要见于获得性免疫

缺陷综合征病人; ⑤医源性 Cushing 综合征, 多见于长期应用糖皮质激素类药物。其中, 糖皮质激素长期大量应用所致的骨质疏松症(医源性 Cushing 综合征)是最常见的继发性骨质疏松症, 其发病率仅次于绝经后骨质疏松症及老年性骨质疏松症。2006 年中华医学会制定的 GIOP 诊治指南建议其诊断参照世界卫生组织原发性骨质疏松症诊断标准: 骨矿密度值低于同性别、同种族健康成人骨峰值不足 1 个标准差为正常, 降低 1~2.5 个标准差之间为骨量减少, 降低程度等于和大于 2.5 个标准差为骨质疏松, 骨矿密度降低程度符合骨质疏松诊断标准, 同时

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院脊柱骨病科

通讯作者: 贺茂林, Email: edwardheml@163.com

伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松。本文对近年来医源糖皮质激素性骨质疏松症的研究情况进行综述。

## 1 糖皮质激素目前的应用情况

在英国,有约1%的成人在口服糖皮质激素,70~79岁的人群中,3%在使用糖皮质激素。口服应用糖皮质激素最常见的原因是哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)约占40%。因皮肤和肌肉骨骼系统疾病而使用该药物的占6%<sup>[1]</sup>。在美国,因为呼吸系统疾病而要使用糖皮质激素的情况要较少一些,有14%患者是因为皮肤和骨骼肌肉系统疾病而使用糖皮质激素<sup>[2]</sup>。普通人群中长期使用糖皮质激素约占0.2%~0.5%,他们中大约有50%最终会出现骨质疏松症<sup>[1]</sup>。目前我国,应用糖皮质激素已成为继发性雌激素缺乏及老年因素之后,导致骨质疏松症的第三大原因。

## 2 糖皮质激素对骨矿密度的影响

口服使用糖皮质激素时,会有明显的骨矿密度(bone mineral density, BMD)下降,在第一年最为明显,且对松质骨的影响要远超过对皮质骨的影响。Natsui等报道大剂量糖皮质激素(至少40 mg/d强的松龙)应用2月后,即有腰椎和股骨颈显著的BMD下降,最明显的是腰椎椎体的骨小梁上<sup>[3]</sup>。van Staa等<sup>[4]</sup>对2891例使用糖皮质激素患者进行荟萃研究发现(平均每天使用9.6 mg强的松龙),腰椎和髌关节BMD比同年龄同性别患者要低89.4%和88.8%。开始糖皮质激素治疗后几个月内BMD的下降迅速,但是1年后下降速度会减慢。这可能与糖皮质激素应用的次数逐渐减少,以及开始是大剂量使用,随着时间推移逐渐减量有关。

由于每个患者用药的剂量不同,所以很难分析剂量的作用效果。低剂量糖皮质激素对BMD影响效果的报道结果也不一致。将低剂量糖皮质激素的作用和疾病本身的作用分开非常重要。对曾经使用和未使用过糖皮质激素的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者进行对比研究显示,BMD的下降跟疾病本身的损害有关,但和糖皮质激素的应用无关<sup>[5]</sup>。髌关节和腰椎BMD的下降和糖皮质激素应用的累计剂量有关,而和每天用量无明确的相关性。糖皮质激素的隔日疗法并不能保护骨骼系统。口服任何剂量的糖皮质激素都会导致

BMD的下降,但是大剂量的应用糖皮质激素后BMD下降更为明显。

Hall和Lane等<sup>[6,7]</sup>的研究显示,曾经使用过糖皮质激素的患者和未使用过糖皮质激素者BMD相同。这说明骨量的丢失是可逆的,停用糖皮质激素后BMD会逐渐增加。

## 3 糖皮质激素对骨折风险的影响

很多研究都显示使用糖皮质激素患者的骨折风险高。有研究显示,20%的老年男性和绝经后妇女在使用类固醇治疗1年内出现椎体骨折,近来的横向研究也显示,长期使用糖皮质激素治疗的绝经后妇女,37%会出现无症状的椎体骨折<sup>[8]</sup>。

对2891例糖皮质激素应用患者的荟萃研究也显示骨折风险增加,任意骨折的相对风险度(relative risk, RR)为1.91,髌关节骨折为2.01,椎体骨折为2.86,前臂骨折为1.13<sup>[4]</sup>。英国对244235例口服糖皮质激素及相同数量普通人作为对照组进行的研究显示,任意骨折的相对风险度为1.33,髌关节骨折为1.61,椎体骨折为2.60,前臂骨折为1.09。对7个独立研究共4250例患者的综合分析显示,使用糖皮质激素对任何年龄的患者都会增加骨折的发生率<sup>[9]</sup>。骨折最常见于骨小梁。

骨折的风险度和糖皮质激素治疗的剂量和持续时间、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、性别等因素有关。一个重要的决定因素是每日使用剂量。以前仅少量应用过糖皮质激素的患者,间断大剂量应用糖皮质激素(超过15 mg/d强的松龙),仅稍许增加骨质疏松性骨折的风险。然而那些每天至少使用30 mg强的松龙,累积剂量达到5 g的患者,骨质疏松性骨折的相对风险度达到3.63。停止使用糖皮质激素后,随着时间推移,骨折风险度下降。

BMD是骨折的重要决定因素。但是,骨折风险度比BMD的改变的评价效果更好。GIOP患者和绝经后骨质疏松症患者的BMD相似,但是骨折风险度尤其是椎体骨折风险度要高很多<sup>[10]</sup>。这也会导致对预防糖皮质激素相关骨折的不同治疗范围。

## 4 糖皮质激素对骨的作用

糖皮质激素对骨骼系统可产生重要影响并导致骨质疏松症的发生。开始使用即使是小量的糖皮质激素后即会有明显的骨量丢失,它通常在生理学范围内,增加骨折的风险。对接受糖皮质激素治疗的患者进行骨活检的组织形态学分析显示,骨吸收增

加且骨形成减少。然而,我们必须注意到接受糖皮质激素治疗的患者,往往有可以导致骨吸收的炎症疾病。近来的研究,注重于糖皮质激素作用的细胞和分子机理,以及直接或通过调节骨生长因子对成骨细胞和破骨细胞系的作用原理。

#### 4.1 糖皮质激素对骨的直接作用

糖皮质激素对骨的直接作用包括抑制成骨细胞的复制与功能(如抑制 $\alpha 1$  原胶原及 osteocalcin 的合成)直接激活破骨细胞的功能<sup>[11]</sup>。Weinstein 等报道,应用糖皮质激素后导致了成骨细胞的减少与破骨细胞的生成。该研究认为,成骨细胞数量的减少与凋亡的增加导致了骨形成的减少及骨小梁宽度的下降。有研究显示,糖皮质激素可以阻止间充质细胞向成骨细胞分化,促进其转化为脂肪细胞,这导致了成熟的成骨细胞数量的减少。此外,糖皮质激素可以增加成骨细胞的凋亡。成骨细胞分化的减少和凋亡的增加,导致了骨形成细胞的减少<sup>[12]</sup>。

#### 4.2 糖皮质激素对生长因子和细胞因子的影响

除了对成骨细胞的直接作用外,糖皮质激素还可通过抑制胰岛素样生长因子 1 来间接对骨发挥负面影响。糖皮质激素可以影响成骨细胞中骨保护素及骨保护素配体的浓度。骨保护素是一种 nuclear factor[ $\kappa$ B] (RANK)受体激活剂的可溶性形式,其功能是抑制破骨细胞的产生。骨保护素可以抑制破骨细胞分化的终末期,抑制成熟破骨细胞的激活,并导致破骨细胞的凋亡。骨保护素-L 是骨保护素的配体(骨保护素-L 也是 RANK 的配体)。骨保护素-L 可促进破骨细胞分化,激活成熟破骨细胞,抑制破骨细胞的凋亡。糖皮质激素可以抑制永生化的人间充质干细胞、初级成骨细胞、胎儿破骨细胞及骨肉瘤细胞中骨保护素的 mRNA 浓度。与此同时,糖皮质激素可以刺激骨保护素-L 的 mRNA 在间充质干细胞及破骨细胞中的稳定表达。其效应结果是增加破骨细胞的合成与活力。

#### 4.3 糖皮质激素对性激素的作用

性激素对于保持骨的正常代谢极为重要。糖皮质激素会减少性腺分泌,引起性激素水平降低并且促进骨质吸收,从而使骨量丢失的风险性增加。糖皮质激素可通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴上的不同位点来影响性激素的分泌。通过降低前垂体释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)来减少性激素的产生,也可直接作用于肾上腺,减少其合成和分泌雄激素。体内外实验均表明,糖皮质激素可以减少卵巢和睾丸上促性腺激素结合

位点的数目,而直接影响它们产生性激素。

关于雄激素促进骨形成作用存在争议,但抑制骨吸收作用的认识是一致的。雌激素对骨代谢影响是近年来研究的热点,它一方面通过降钙素间接抑制骨吸收,另一方面直接作用于骨细胞上的雌激素受体来抑制骨吸收。糖皮质激素可以减少男性体内睾酮的浓度。它可能通过影响促性腺激素的分泌来实现这一效应。在女性,大剂量的糖皮质激素治疗可能导致月经过少。

#### 4.4 糖皮质激素对钙平衡的影响

糖皮质激素可以通过抑制肠道钙吸收和促进肾脏的钙丢失实现负钙平衡。这会导致继发性甲状旁腺功能亢进症。而接受糖皮质激素治疗的患者体内甲状旁腺素的含量通常会升高。糖皮质激素似乎通过直接抑制吸收细胞的功能来抑制钙吸收。接受糖皮质激素治疗患者的维生素 D 代谢变化并不一致。这些效应也导致了患者使用糖皮质激素后出现骨质疏松。

GIOP 和骨折的病理生理学非常复杂,是一系列累积效应的结果<sup>[13]</sup>。对病理生理学的理解有助于提出新的预防方法,例如开发离解的糖皮质激素,它仅有免疫抑制功能而副作用要小<sup>[14]</sup>。糖皮质激素影响骨母细胞的功能、骨吸收、钙平衡、骨细胞凋亡并对男女患者的性激素水平有负面影响。它同时可以导致肌病,增加跌倒风险。在儿童,骨骼的生长和达到正常的骨峰值依赖于充足的营养,正常的身体活动,正常的青春期过程及骨对生长因子的反应能力,所有这些都慢性被慢性疾病及治疗所用的糖皮质激素影响<sup>[15]</sup>。如何平衡好利用糖皮质激素改善健康状况和它对骨的负面作用,尤其是在儿童和青少年患者中,值得重视。

### 5 糖皮质激素性骨质疏松症治疗

有一些药物被提出用于治疗糖皮质激素导致的骨质疏松症,包括钙和维生素 D,双膦酸盐,雌激素和睾酮,PTH 以及降钙素。

在评价这些药物时,我们必须意识到,有一些变量因素可能影响对治疗效果-骨折预防作用的评定。例如:开始糖皮质激素治疗时患者骨量的情况,糖皮质激素治疗的持续时间及用量。在儿童与青年患者开始糖皮质激素治疗时,骨量通常较为充足。即使骨量丢失较多,也不会到达导致骨折的水平。然而,在老年患者,尤其是绝经后的女性,在开始治疗时体内的骨量已经到达导致骨折的临界水平。少量的骨

量丢失即可导致骨折。在肾病患者中,在肾移植后开始糖皮质激素治疗时患者已有显著的继发性甲状旁腺功能亢进症,它会影响开始糖皮质激素治疗后骨量丢失的程度。有风湿病的患者往往接受低剂量的糖皮质激素治疗相当长一段时间,而因实质性肾疾病而行移植手术的患者并非如此。这些也会影响骨量丢失的程度以及对治疗的反应。最后,我们必须认识到在骨骼的不同部位,骨量丢失率并不相同。药物治疗也许仅仅对某些部位的骨丢失有效,如脊柱,而对其它部位,如髋关节没有效果<sup>[16]</sup>。

### 5.1 钙剂与维生素 D

大多数研究均证实,单用钙剂不能对糖皮质激素导致的骨量丢失起到保护作用<sup>[17]</sup>。维生素 D 和钙剂曾被用以预防糖皮质激素导致的骨质疏松症。Adachi 等<sup>[18]</sup>对每天应用约 19 mg 强的松患者同时每天应用 1 g 钙剂加每周应用 5 万单位的维生素 D,并未发现对 BMD 有保护作用。骨量丢失程度与单应用钙剂的患者差不多。另外一个临床试验是对每天应用强的松约 5~6 mg 的类风湿性关节炎的患者,每天应用 1 g 钙剂加上 500 单位的维生素 D,脊柱的 BMD 大约增加 0.7%。而安慰剂对照组脊柱的 BMD 有所下降。维生素 D 加钙剂也许对接受低剂量糖皮质激素的患者有效,而对高剂量的患者无效。维生素 D 的活性代谢物联合钙剂曾被用以预防糖皮质激素导致的骨疾患。Sambrook 等<sup>[19]</sup>对每天应用约 25 mg 强的松的患者,同时应用二羟维生素 D<sub>3</sub>(骨化三醇)联合/不联合钙剂。每天单独应用骨化三醇 0.5~1.0  $\mu\text{g}$ ,腰椎的 BMD 每年下降约 0.2%,应用骨化三醇(0.5~1.0  $\mu\text{g}/\text{d}$ )加上降钙素(400 IU/d 鼻内吸入),腰椎的 BMD 每年减少约 1.3%。单纯应用钙剂每年 BMD 降低 4.3%。股骨颈和桡骨远端的骨丢失未受任何治疗的影响。Reginster 等<sup>[20]</sup>研究发现,使用 1-羟基维生素 D<sub>3</sub> 比钙剂对腰椎 BMD 的有益作用更大。Lakatos 等<sup>[21]</sup>近来的研究显示,使用 1-羟基维生素 D<sub>3</sub> 可以稳定强的松治疗患者(平均剂量约 15 mg/d)腰椎与股骨颈的 BMD 达 2 年。在对照组,单独使用钙剂的患者,腰椎、股骨颈和桡骨均有显著的骨量丢失。最后,Sambrook 等<sup>[22]</sup>对心、肾移植术后接受糖皮质激素治疗的患者进行了研究,结果显示使用骨化三醇(0.5~0.75  $\mu\text{g}/\text{d}$ )加上钙剂(600 mg/d)比单纯使用钙剂更能有效地减少和预防股骨近端的骨量丢失。而在腰椎,这两组患者的 BMD 没有显著差异。24 个月后,单纯钙治疗组的有 4 个患者中,出现 22 个新的椎体骨折/畸形。而骨化三醇 +

钙剂治疗组仅有 1 个患者出现 1 个新的椎体骨折。这说明骨化三醇需要持续应用 2 年。综上所述,这些试验证明骨化三醇加上钙剂,可以有效预防腰椎和股骨近端的骨量丢失。然而,骨化三醇治疗引起的高钙血症需要小心处理。

### 5.2 双膦酸盐

双膦酸盐是抗骨吸收剂,在绝经后和老年性骨质疏松症的治疗上被广泛应用。它曾被用于治疗糖皮质激素导致的骨质疏松症,并取得显著效果。早期是应用依替磷酸钠(etidronate)周期性治疗。Skingle 等对接受糖皮质激素治疗的患者应用周期性依替磷酸钠加上钙剂,而对照组单纯使用钙剂。结果发现,钙治疗组腰椎 BMD 减少 0.7%,而依替磷酸钠加上钙剂治疗组 BMD 增加 3.1%。但对股骨颈没有显著作用。这一研究观察患者的数量较少,且未观察骨折的发生率。Adachi 等<sup>[23]</sup>对 141 例近期接受大剂量糖皮质激素治疗患者进行了 12 个月随机的,安慰剂对照的应用周期性依替磷酸钠加上钙剂疗效观察。第 52 周两组患者的腰椎 BMD 没有显著变化。依替磷酸钠治疗组腰椎和转子的 BMD 分别增加(0.61  $\pm$  0.54)%和(1.46  $\pm$  0.67)%。而安慰剂组。这两处的 BMD 分别减少(3.23  $\pm$  0.60)%和(2.74  $\pm$  0.66)%。治疗组与安慰剂组有显著差异。在股骨颈和桡骨,这两组的区别不显著。重要的是,依替磷酸钠治疗组要较安慰剂处理组在绝经后妇女新发椎体骨折的比例要少 85%。

阿仑膦酸钠是第三代双膦酸盐类药物,它能使绝经后骨质疏松症患者的髋骨、脊椎和全身其他部位 BMD 增加,使骨折的发生率降低约 50%。Adachi 等对 208 例长期服用泼尼松至少 7.5 mg/d 患者,使用阿仑膦酸钠进行随机双盲安慰剂对照临床试验研究,治疗组腰椎、股骨大转子部位的 BMD 均增加,而股骨颈部位的 BMD 无变化;与之相比安慰剂组各部位 BMD 均下降,两组治疗差异有统计学意义。目前认为阿仑膦酸钠是一种安全有效的预防和治疗糖皮质激素性骨质疏松的方法。

### 5.3 雌激素和睾丸酮的激素替代治疗

雌激素可以预防糖皮质激素导致的骨疾病<sup>[24]</sup>。Hall 等<sup>[25]</sup>研究发现类风湿性关节炎应用小剂量糖皮质激素治疗的患者(约 7 mg/d 强的松),如同时应用雌激素达 2 年,可以提高腰椎的 BMD 达 3.8%。而应用钙剂仅能轻微提高 BMD(0.6%)。而髋关节的 BMD 没有变化。在小量患者范围内,Lukert 等<sup>[26]</sup>发现雌激素和孕激素有一定治疗效果。同时也未发

现有骨折的发生。由此,我们认为,对雌激素缺乏的患者接受糖皮质激素治疗时,有必要应用雌激素。Reid 等<sup>[27]</sup>研究发现男性患者在接受强的松治疗(约 10 mg/天)可同时应用睾酮。在接受睾酮治疗 12 月后,腰椎的 BMD 大概增加 5%,而应用钙剂的对照组没有增加。

#### 5.4 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)

PTH 有促进骨合成的作用<sup>[28]</sup>。Lane 等<sup>[29]</sup>对绝经后使用皮质激素妇女应用人 PTH1-34 治疗。50~82 岁间绝经后妇女,患有各种慢性非感染性炎症性疾病,同时有骨量低下,骨质疏松症(在股骨和腰椎,比年轻人正常值低 2.5 标准差)。这些患者接受 25  $\mu$ g 人 PTH 皮下注射 12 月。同时接受雌激素和钙剂治疗。在 PTH 加上雌激素组,腰椎的 BMD 增加约 1 个标准差,而单纯使用雌激素组,则没有变化。值得注意的是,PTH 治疗组患者,全髋、股骨颈和转子的骨量仅有轻度增加。在随访研究中,同一作者发现,PTH 即可增加腰椎的骨量,也可增加绝经后妇女糖皮质激素导致的骨质疏松患者的髋关节骨量。他们发现,PTH 对髋关节的促骨生成作用至少需要 6~12 月的治疗,且在治疗停止后效果可以持续 12 个月<sup>[30]</sup>。

#### 5.5 降钙素

降钙素通过对破骨细胞的直接作用,具有抑制骨吸收的作用。目前临床上常用的是鲑鱼降钙素。Healey 等<sup>[31]</sup>研究表明,注射降钙素 100 IU/d 可使糖皮质激素治疗患者的腰椎 BMD 保持稳定,但无明显增加腰椎 BMD 的作用。降钙素的另一作用是中枢性止痛作用,对急性椎骨骨折及骨质疏松性骨痛有治疗作用。降钙素的推荐剂量为鼻吸入法 200 IU/d,皮下注射 100 IU/d 或隔日使用,此外尚需补充钙剂及维生素 D。通常推荐与钙剂联合治疗,有约 15% 皮下注射的患者出现恶心、呕吐、面色潮红及局部炎症不良反应。

2006 年,中华医学会发布了对糖皮质激素性骨质疏松症的诊疗指南。应当鼓励应用最小治疗剂量的糖皮质激素以及鼻内吸入或局部应用糖皮质激素。消除骨丢失的危险因素,保持体育活动非常有必要。必须对患者 GIOP 的风险性进行评估。BMD 低于正常值的 1.5 个标准差时即应开始治疗。对性腺机能减退的患者应考虑使用雌激素或睾酮。应保证钙剂和维生素 D 的充足供应。存在骨折风险的患者应给予骨三醇加钙剂,双膦酸盐或 PTH 治疗。

### 【参考文献】

- [1] van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000, 93(2):105-111.
- [2] Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004, 15(4):323-328.
- [3] Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006, 17(1):105-108.
- [4] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2002, 13(10):777-787.
- [5] Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45(1):53-60.
- [6] Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993, 36(11):1510-1516.
- [7] Lane NE, Pressman AR, Star VL, et al. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(2):257-263.
- [8] Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006, 39(2):253-259.
- [9] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004, 19(6):893-899.
- [10] Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, et al. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J* 2006, 53(1):27-34.
- [11] Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine*, 2003, 70(2):109-118.
- [12] Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ, et al. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003, 13(2-4):221-235.
- [13] van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006, 79(3):129-137.
- [14] Humphrey EL, Williams JH, Davie MW, et al. Effects of dissociated glucocorticoids on OPG and RANKL in osteoblastic cells. *Bone*, 2006, 38(5):652-661.
- [15] Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(11):553-557.
- [16] Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(7 Suppl):S3-S8.

(下转第 450 页)

[ 17 ] De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis : a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* ,2008 ,99( 1 ) 23-43.

[ 18 ] Adachi JD , Bensen WG , Bianchi F , et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis : a 3 year followup. *J Rheumatol* ,1996 ,23( 6 ) 995-1000.

[ 19 ] Sambrook P , Birmingham J , Kelly P , et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium , calcitriol , and calcitonin. *N Engl J Med* ,1993 ,328 :1747-1752.

[ 20 ] Reginster JY , Kuntz D , Verdict W , et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* , 1999 ,9( 1 ) 75-81.

[ 21 ] Lakatos P , Nagy Z , Kiss L , et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* , 2000 ,59( suppl 1 ) 48-52.

[ 22 ] Sambrook P , Henderson NK , Keogh A , et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Min Res* , 2000 ,15( 9 ) :1818-1824.

[ 23 ] Adachi JD , Bensen WG , Brown J , et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* , 1997 ,337( 6 ) 382-387.

[ 24 ] Mazzotti G , Giustina A , Canalis E , et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis : clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metabol* ,2007 ,51( 8 ) :1404-1412.

[ 25 ] Hall GM , Daniels M , Doyle DV , et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* ,1994 ,37( 10 ) : 1499-1505.

[ 26 ] Lukert BP , Johnson BE , Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Min Res* ,1992 ,7( 9 ) :1063-1069.

[ 27 ] Reid IR , Wattie DJ , Evans MC , et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996 ,156( 11 ) :1173-1177.

[ 28 ] Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* ,2008 ,15( 6 ) 495-501.

[ 29 ] Lane NE , Sanchez S , Modin GW , et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* ,1998 ,102( 8 ) : 1627-1633.

[ 30 ] Lane NE , Sanchez S , Modin GW , et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis : results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Min Res* 2000 ,15( 5 ) 944-951.

[ 31 ] Healey JH , Paget SA , Williams-Russo P , et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* ,1996 ,58( 2 ) 73-80.