

· 综述 ·

## 常见继发性骨质疏松症骨密度测量的研究进展

王永福 郭静 常志芳 刘忠厚

中图分类号: R44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0537-04

**摘要:** 通常引起继发性骨质疏松症的原因有多种,其中以糖皮质激素、慢性肾衰、透析、肾脏移植患者的骨代谢疾病居多。由于发病原因不同,造成骨量流失的特点也各异,需要我们临床医生根据疾病的特殊性来评估骨量流失的特点,而不能仅仅依靠通用的骨密度诊断标准。本文分析了继发性骨质疏松症的最常见发病原因,总结了其骨密度测量的特点,以期引起人们的广泛关注,指导临床诊疗工作。

**关键词:** 继发性骨质疏松症; 骨密度; 测量

**Research on bone density detection of secondary osteoporosis** WANG Yongfu, GUO Jing, CHANG Zhifang, et al. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital, Baotou Medical College, Baotou 014010, China

Corresponding author: WANG Yongfu, Email: wyf5168@hotmail.com

**Abstract:** There are many pathopoiesis for secondary osteoporosis, including glucocorticoid-induced osteoporosis, chronic renal disease, dialysis, renal transplantation. The mechanisms of secondary osteoporosis are very diversify and have different features on bone loss. Therefore, we should not diagnosis the disease according to the bone density detection. We discuss the common pathopoiesis of secondary osteoporosis and summary the features of bone density on this research. The aim of this article is to pay high attention for secondary osteoporosis and guide the clinical work.

**Key words:** Secondary osteoporosis; Bone density; Detection

骨质疏松症是一种以骨量低下,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。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症是一种随着年龄增长而发生的生理性退行性病变;继发性骨质疏松症是由于其他疾病、长期应用某种药物及某些特殊情况如肢体废用、吸烟、酗酒等原因造成的骨量流失,可发生在任何年龄和性别。骨质疏松症的诊断主要是以骨密度(BMD)或骨矿含量(BMC)的减少为依据,目前国际上通常用 $T$ 值( $T$ -score)表示,即 $T$ 值 $\geq -1.0$ 为正常, $-2.5 < T$ 值 $< -1.0$ 为骨量减少, $T$ 值 $\leq -2.5$ 为骨质疏松。 $T$ 值 $\leq -2.5$ 且同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松。测定部位的骨矿密度对预测该部位的骨折风险价值最大,如髋部骨折危险用髋部骨密度预测最有意义。然而,对于继发性骨质疏松症的患者

由于引起骨量流失的原因不同,又有多因素共同参与了骨代谢过程,因此,其骨密度的测定也呈现特殊性。本文通过总结分析几种常见继发性骨质疏松症的骨密度测量,旨在引起人们的广泛关注。

### 1 糖皮质激素引起的骨质疏松症 (glucocorticoid induced osteoporosis, GIO)

#### 1.1 概述

引起继发性骨质疏松症最常见的原因是由糖皮质激素诱导的骨质疏松症,其发病率居第三位,仅次于绝经后及老年性骨质疏松症。有研究表明约1/6的椎骨骨折和1/13的非椎骨骨折是由于口服激素造成的<sup>[1]</sup>。而糖皮质激素在临床广泛用于自身免疫疾病、肺部疾病、结肠和皮肤等组织器官疾病以及器官移植后的抗排斥反应等<sup>[2-4]</sup>。同样,GIO可发生于任何年龄,临床上患者GIO的发生和药物剂量是相关的,一些患者在治疗剂量下较少或者不发生GIO。有资料表明糖皮质激素诱导早期骨量流失的

作者单位: 014010 包头医学院第一附属医院风湿免疫科

通讯作者: 王永福, Email: wyf5168@hotmail.com

作用是肯定的,且激素剂量越大对骨产生的副作用也越大。在服用糖皮质激素的前6个月大约会有6.4%的骨量流失,且流失量集中在脊柱等部位;在停止应用糖皮质激素治疗后,流失的骨量很难完全恢复<sup>[5]</sup>。也有研究认为每日服用泼尼松7.5 mg以下,较少导致骨量流失和骨折危险性增加<sup>[6]</sup>,但此时也应考虑对GIO的预防<sup>[7]</sup>。另外,对于糖皮质激素的吸入治疗是否增加骨折危险性,目前还没有达成一致性的结论<sup>[8-9]</sup>。

总之,尽管每个人对糖皮质激素治疗的反应不同,但其增加骨折的危险性是明确的。因此,在应用糖皮质激素期间,同时服用有效的维持骨量药物是明智的选择。

## 1.2 GIO的骨密度测定

一般来说对于每日服用泼尼松7.5 mg并超过一个月,或者是服用同等剂量的其他糖皮质激素患者,应测量其脊柱或四肢的骨密度。同时,为了减少激素对骨骼的副作用,临床医生应尽量减少糖皮质激素的用量,或应用一些拮抗骨量流失的药物如磷酸盐、氟化钠、钙剂、维生素D等。有研究提示临床上常用的BMD值与骨折危险性诊断标准,对于GIO的诊断是不适用的;因为这类患者发生骨折时的BMD值较绝经后骨质疏松患者高<sup>[10]</sup>。正常情况下,BMD每减少一个标准差将会产生双倍的骨折危险性<sup>[10]</sup>,但在GIO患者中不适用。大量的证据表明,GIO时的BMD值要高于诊断标准中规定的水平<sup>[11]</sup>,即使BMD值是正常的,也有骨量流失及骨折发生的危险性。

近年来的研究表明,糖皮质激素对骨的不良作用更容易出现在椎骨的骨小梁和皮质骨边缘,其中包括股骨近端<sup>[12,13]</sup>。因此,糖皮质激素诱发的骨质疏松和骨折更容易出现腰椎和股骨近端。而临床上对BMD的测量应该开始于服用糖皮质激素如泼尼松每日5 mg以上,并大于2个月以上的基线期<sup>[14]</sup>。美国风湿病学会<sup>[7]</sup>建议当GIO患者BMD低于正常( $T < -1$ )时,应给予双膦酸盐治疗;若有禁忌症或者不能耐受时,给予降钙素治疗。对BMD正常的患者需要随诊,每6~12个月进行一次BMD的检查。

总之,临床医生应该意识到服用糖皮质激素的患者有发生骨质疏松症和骨折的危险性。即使激素的使用是在生理剂量范围内,对于服用激素的患者,应根据测定的BMD值,教育患者改变饮食习惯及加强身体素质的锻炼,补充钙剂和维生素D的摄入,早期积极地进行骨质疏松的预防和治疗。

万方数据

## 2 慢性肾衰、透析、肾脏移植患者的骨代谢疾病

### 2.1 概述

**2.1.1 慢性肾衰患者的骨异常:**在慢性肾衰和晚期肾病患者临床表现中伴随着许多骨代谢的异常。除肾功能不全治疗副作用引起的骨异常外,其余的均称为肾性骨病。肾性骨病主要包括有纤维性骨炎、骨软化、骨质疏松症、骨硬化、软组织钙化、低转化骨病等临床表现。其中纤维性骨炎是最严重的一种,常伴随针织样低骨矿含量改变<sup>[15]</sup>。肾性骨病的诊断是根据骨活检来确定的,它包括有5种不同类型:①中度骨疾病;②甲状旁腺功能亢进骨疾病(约占2/3);③上述两者混合的骨疾病;④骨软化症;⑤低骨量疾病。大多数进行性肾功能不全开始透析患者的骨活检有异常,但仅少数的患者有临床症状。在这类患者循环中甲状旁腺激素和维生素D代谢的异常在该病理生理过程中占主要作用,常引起肾单位排磷的异常。这样就造成了1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>合成的减少,从而导致钙吸收的降低和低钙血症。

**2.1.2 透析性骨病:**肾病患者进行透析时,虽然尿素氮和其他的一些分子标记物可能会有所好转,但大多数患者的肾性骨营养不良没有得到改善。而且由于伴随严重的继发性甲状旁腺功能亢进、慢性代谢性酸中毒、营养不良、维生素D缺乏和反复应用肝素,从而使情况变得更为复杂。透析患者常伴有血管和软组织的钙化、骨髓炎、骨质疏松等影像学的改变。有研究表明年龄、绝经、糖尿病是透析患者骨折的危险因素,并且透析患者有显著的椎骨和髌关节骨折的危险性<sup>[16,17]</sup>。因此,对于长期进行透析的患者要监测骨密度。

**2.1.3 肾脏移植后的骨异常:**肾脏移植后改善的肾小管可以使肾脏分泌磷增多。功能亢进的甲状旁腺恢复正常,可以正常分泌1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>。尽管肾脏移植后患者尿毒症骨侵蚀得到改善,但是通过髌脊骨小梁的组织定量分析显示仍有骨量的持续减少。在移植早期脊柱和髌关节的骨量流失平均约为4%~9%,通常在移植时及移植后的6个月内骨量的显著流失是由于糖皮质激素诱导,尤其是在服用大剂量泼尼松的前几个月<sup>[18]</sup>。不过在肾移植一年以后,骨量流失将逐渐减少,甚至还会增加<sup>[18]</sup>。

**2.2 慢性肾衰、透析、肾脏移植患者骨疾病的骨密度测量**

目前尚无针对肾性骨病患者专门的 BMD 标准, 这些患者骨量减少和骨质疏松的诊断仍按 WHO 推荐的诊断标准。肾性骨病双能 X 线骨密度仪的检查显示慢性肾衰早期非透析患者在内生肌酐清除率降至 50 mL/min 时, 已经出现骨密度明显降低。肾性骨病同时影响骨皮质和骨小梁, 而股骨比腰椎的骨量丢失更明显。骨密度的测定可较早了解临床各种造成骨矿化物代谢紊乱疾病的进展情况, 为早期诊断、预测骨折危险性 & 治疗提供可靠资料<sup>[19]</sup>。

尽管骨密度的减少预示可能有骨折的发生, 但是许多患者在骨密度正常的情况下发生了骨折。这是因为骨量的迅速流失和典型的糖皮质激素相关性骨折常发生在骨密度值较高的患者中<sup>[6]</sup>。终末期肾脏病患者及接受透析和肾移植治疗患者的 BMD, 尤其是皮质骨的 BMD 减少。透析患者进行 BMD 检测的结果显示, 女性患者 Z 值比男性低, 其中绝经患者较月经正常患者腰椎和股骨颈的 Z 值更低<sup>[20]</sup>。发生骨折的透析患者股骨颈 BMD 明显下降, 但 T 值并未达到 WHO 诊断骨质疏松的 -2.5 的标准, 许多学者认为 BMD 对尿毒症合并骨质疏松症患者的治疗不能发挥指导作用, WHO 根据 BMD 制定的骨质疏松症诊断标准并不适用于尿毒症患者, 临床上可见许多发生骨折的透析患者 BMD 的 T 值与正常成年人接近。

肾脏移植后可以降低骨量的流失或者停止骨量的流失, 但是骨矿含量并不能增加<sup>[21]</sup>。通过性别、年龄或者原始的骨矿含量来预测未来的骨量流失情况是不合适的, 需要及时复查患者的脊柱和股骨的 BMD 值<sup>[22]</sup>, 因而, 骨密度的测量可以反映肾脏移植后患者对药物反应的敏感性。

总之, BMD 的测定并不能用于肾性骨质疏松症的诊断或者是区别晚期肾衰患者的任何一种代谢性骨病。有报道说<sup>[23]</sup> 透析患者以及肾脏移植后患者 BMD 值正常时, 仍容易发生骨折。因此, 在临床中 BMD 的作用主要是用于评价治疗效果, 而组织形态学的定量评估要优于骨密度的检测方法。

### 3 维生素 D 缺乏和原发性甲状旁腺功能亢进引起的骨质疏松症

#### 3.1 维生素 D 缺乏引起的骨质疏松症

维生素 D 水平降低对骨的作用一般来说分为 3 个阶段。第一, 钙吸收的减少, 造成骨钙的消耗和骨质疏松, 生物学标志及组织活检未见异常。第二, 骨活检发现骨软化, 但是没有生物学标记的异常。第

三, 骨活检和生物学都存在异常。一般来说, 血中维生素 D 的水平最好用 25-羟基维生素 D 来评估<sup>[24]</sup>。低水平 25-羟基维生素 D ( $< 20 \text{ nmol/L}$ ) 常伴有骨矿化的降低、佝偻病和骨软化症<sup>[25]</sup>。目前, 临床上有用血清甲状旁腺素 (PTH) 来间接反应维生素 D 的水平, 如血清中 PTH 增加提示维生素 D 摄入不足或者慢性钙吸收降低。但由于存在较大的个体差异, 且钙摄入会抑制 PTH 水平。因此, 即使在维生素 D 水平较低时, 许多患者表现为 PTH 水平正常<sup>[25]</sup>。因此, PTH 不应该用来评估维生素 D 的不足。而 BMD 对诊断维生素 D 不足也缺乏特异性, 但是它能反映治疗效果。对于患者补充维生素 D 和钙剂后, 要每年定期复查 BMD, 评价治疗情况。

#### 3.2 原发性甲状旁腺功能亢进引起的骨质疏松症

原发性甲状旁腺功能亢进 (PHPT) 常伴有 BMD 的降低, 尤其在皮质骨部位如桡骨远端、脊柱的骨密度降低较显著<sup>[26]</sup>; 在进行手术治疗后, 脊柱和髋关节的 BMD 会有显著的增加<sup>[27]</sup>。还有一部分患者没有出现甲状旁腺功能亢进的临床表现, 却出现了骨折。因此, 国际健康组织建议通过定期测量手术治疗后患者的脊柱、髋关节、桡骨中段每年的 BMD, 若 3 个部位中任意 1 个部位的 T 值  $< -2.5$  就可以认为有 PHPT<sup>[28]</sup>。通过对以上几种常见继发性骨质疏松症的研究发现, 合并骨折的患者检测 BMD, T 值  $< -2.5$  的患者仅占 50%<sup>[29]</sup>, 这是因为骨密度的降低和骨微结构的退化之间没有明显的相关性<sup>[30]</sup>, 如骨皮质间隙增宽、骨小梁的流失与变薄等。因此, 在临床中对于继发性骨质疏松症患者骨量的评估不能仅依靠测定 BMD 值, 而要与引起继发性骨质疏松症的原因相联系, 综合分析 & 评估。

#### 【参考文献】

- [1] Donnan PT, Libby G, Boyer AC, et al. The population risk of fractures attributable to oral corticosteroids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005, 14(3):177-186.
- [2] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(8):1487-94.
- [3] Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(1):32-36.
- [4] Mudano A, Allison J, Hill J, et al. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol*, 2001, 28(6):1298-1305.
- [5] Adachi JD, Bensen WC, 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.
- [ 6 ] Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 (6):993-1000.
- [ 7 ] American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 Update. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(7):1496-1503.
- [ 8 ] Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids and fracture risk in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(1):94-95.
- [ 9 ] Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(7): 855-859.
- [ 10 ] Marshall D, Johnell O, Wede H. Meta-analysis of how well measures of bone density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 1996, 312(7041):1254-1259.
- [ 11 ] Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA, et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54(10):801-806.
- [ 12 ] Baxter JD. Advances in glucocorticoid therapy. *Adv Intern Med*, 2000, 45: 317-349.
- [ 13 ] Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2000, 14(2):279-298.
- [ 14 ] National Institutes of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: Highlights of the conference. *South Med J*, 2001, 94(6): 569-573.
- [ 15 ] Massry SG, Coburn JW. K/DOQI Clinical Guidelines for bone metabolism and disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(Suppl3):S1-S201.
- [ 16 ] Kanis JA, Johnell O, Oden O, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*, 2001, 12(12):989-995.
- [ 17 ] Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after transplantation. *Semin Nephrol*, 2004, 24(1):82-90.
- [ 18 ] Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone Loss after organ transplantation. *J Bone Min Res*, 2004, 19(12):1919-1932.
- [ 19 ] 刘忠厚,等. 骨矿与临床. 北京:中国科学技术出版社, 2006: 677-681.
- [ 20 ] Adams JE. Dialysis bone disease. *Semin Dial*, 2002, 15(4):277-289.
- [ 21 ] Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, et al. No import antinfluenza of limited steroid exposure on bone mass During the first year after renal transplant: a prospective, randomized, multicenter study. *Transplantation*, 2004, 78(1): 101-106.
- [ 22 ] Eisenberg B, Tzamaloukas AH, Murata GH, et al. Factors affecting bone mineral density in elderly men receiving chronic incenter hemodialysis. *Clin Nucl Med*, 1991, 16(1):30-36.
- [ 23 ] Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone*, 1996, 19(5):549-555.
- [ 24 ] Hanley DA, Davison KS. Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr*, 2005, 135(2):332-337.
- [ 25 ] Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80 (6Suppl):1706S-1709S.
- [ 26 ] Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*, 1999, 341(17):1249-1255.
- [ 27 ] Khan AA, Hanley DA, O'Brien CJ, et al. Position paper: Asymptomatic primary hyperparathyroidism-standards and Guidelines for diagnosis and management in Canada. *Endocr Pract*, 2003, (5)9:400-405.
- [ 28 ] Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21<sup>st</sup> century. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(Suppl2):N2-N11.
- [ 29 ] Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*, 2004, 164(10): 1108-1112.
- [ 30 ] Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*, 2006, 354 (21):2250-2261.

(收稿日期:2010-10-15)