

• 临床研究 •

糖皮质激素对狼疮性肾炎患者骨密度影响的临床研究

高妍婷* 李振江 孙燕 王晓明

陕西省人民医院 西安 710068

中图分类号: R593.24⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 03-0266-04

摘要: **目的** 观察狼疮性肾炎(LN)患者使用糖皮质激素(GC)治疗后的骨密度变化情况,探讨 LN 患者骨质疏松症的预防措施。**方法** 以初次诊断为 LN 并使用 GC 治疗半年以上的患者为研究对象,与使用 GC 治疗前相对照。使用 GC 治疗过程中按照美国风湿病协会(ACR)指南建议给予骨质疏松症的预防治疗,每 6 月监测骨密度。**结果** 入组患者共 82 例,其中女性 74 例,男性 8 例,年龄 14~72 岁,平均(35.8±14.5)岁,使用 GC(7.5~63.4)月,平均(30.3±18.0)月,累积使用 GC 剂量(8.5~32.5)g,平均(18.6±6.8)g。GC 治疗过程中骨量减少及骨质疏松的发生率分别为 20.73% 和 10.98%,均显著高于治疗前($P<0.05$);GC 治疗过程中腰椎及股骨颈骨密度均显著低于治疗前($P<0.05$),随着使用 GC 时间的延长以及累积剂量的增加,骨密度呈递减趋势;GC 的累积剂量是骨质疏松的危险因素。**结论** LN 患者应长期定期进行骨密度检测以评估骨骼健康状况,同时对预防和治疗等干预进行评估,以预防骨质疏松的发生。

关键词: 狼疮性肾炎;糖皮质激素;骨质疏松

Clinical study of the effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with lupus nephritis

GAO Yanting, LI Zhenjiang, SUN Yan, WANG Xiaoming

Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author; GAO Yanting, Email: iamgaoyt@163.com

Abstract: Objective To investigate the changes of bone mineral density (BMD) in patients with lupus nephritis during glucocorticoids (GC) therapy, and to explore the prevention methods of osteoporosis (OP) in such patients. **Methods** Patients who were diagnosed as lupus nephritis for the first time and had been treated with GC for at least 6 months were selected. Their clinical data were observed and compared with that before GC treatment. During the GC treatment, all patients were also given preventive treatments of osteoporosis according to American College of Rheumatology 2001 Recommendation. BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck was detected every 6 months. **Results** A total of 82 patients, including 74 females and 8 males, aging from 14 to 72 years old, with an average age of 35.8±14.5 years old, were included in this study. The duration of GC treatment ranged from 7.5 to 63.4 months, with an average of 30.3±18.0 months, and the accumulative dose of GC ranged from 8.5 to 32.5 g, with an average of 18.6±6.8 g. Among them, osteopenia and osteoporosis were found in 20.73% and 10.98% patients, respectively, which were both higher than those before GC treatment ($P<0.05$). BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck decreased along with the increase of duration and accumulative dose of GC ($P<0.05$). Accumulation of GC was a risk factor of osteoporosis. **Conclusion** Long-term and regular detection of BMD in patients with LN should be performed in order to evaluate bone health status, and the evaluation of the preventative and therapeutic strategies should be performed simultaneously to prevent osteoporosis.

Key words: Lupus nephritis; Glucocorticoids; Osteoporosis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以低骨量和骨组织微结构退变为特征的一种全身性骨骼疾病,伴有脆性增加、易于发生骨折,是目前世界上发病率、死亡率及保健费用消耗较大的疾病之一。激素诱导的

骨质疏松是比较常见的继发性骨质疏松症。狼疮性肾炎(Lupus Nephritis, LN)患者需长期、较大剂量使用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)治疗,同时 LN 导致的维生素 D 缺乏、疾病本身的炎症反应、光过敏等均为 LN 患者发生继发性 OP 的原因,因此,LN 患者

*通讯作者: 高妍婷, Email: iamgaoyt@163.com

OP 的诊治是临床医生需要重视的问题。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准:2006 年 1 月至 2012 年 6 月在陕西省人民医院肾内科住院行肾活检初次确诊为 LN 并使用 GC 治疗半年以上的患者 82 例,所有患者均按美国风湿病协会 ACR (American College of Rheumatology)指南建议给予骨质疏松症的预防治疗^[1]。GC 治疗前及治疗过程中每 6 月监测骨密度。

1.1.2 排除标准:慢性肝炎、甲状旁腺功能亢进症、胃肠切除术后、先天性骨病、长期腹泻、甲状腺疾病、大剂量应用肝素及抗癫痫药物、糖尿病。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料:包括年龄、性别、身高、体重、体重指数(BMI)、吸烟史、有无骨痛及骨折史、狼疮性肾炎病理分型以及服用 GC 的类型、时间及累积剂量(甲泼尼龙换算成泼尼松计量)、GIOP 的防治情况。

1.2.2 骨密度测定:应用双能 X 线吸收仪(HOLOGIC 4500A,USA)测定骨密度。测定部位为腰椎(L₂-L₄)及股骨颈,以骨矿化密度(g/cm²)表示,并计算骨矿化密度 T 值。

1.3 诊断标准

参照 1994 年 WHO 颁布的骨质疏松的国际诊断标准,骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足 1 个标准差属正常;降低 1~2.4 个标准差为骨量减少;降低程度等于和大于 2.5 个标准差为骨质疏松;骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松症。即正常为 T 值 > -1.0,骨量减少为 T 值 -1.0~-2.5,骨质疏松为骨矿化密度 T 值 ≤ -2.5,严重骨质疏松症为骨矿化密度 T 值 ≤ -2.5 伴有一处或多处脆性骨折。

1.4 统计学处理

应用 SPSS (V19.0) 统计软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组资料比较采用 *t* 检验,多组资料比较采用 One-Way Anova 分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验。相关性检验采用 Spearman 相关分析法及 logistic 回归分析法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

入组患者共 82 例,其中女性 74 例,男性 8 例,年龄(35.8 ± 14.5)岁,使用 GC(7.5~63.4)月,平均(30.3 ± 18.0)月,累计使用 GC 剂量 8.5~32.5g,平均(18.6 ± 6.8)g。

2.2 骨密度情况

所有 LN 患者 GC 治疗前后均无严重骨质疏松症发生,见表 1,治疗前骨量减少和骨质疏松的发生率分别为 8.54% 和 2.44%,治疗后骨量减少和骨质疏松的发生率分别为 20.73% 和 10.98%,GC 治疗后与治疗前相比,骨量减少及骨质疏松的发生率均显著增加($P<0.05$)。

表 1 患者骨密度情况

Table 1 Bone mineral density of the patients				
组别	正常	骨量减少	骨质疏松	严重骨质疏松症
治疗前	73	7	2	0
治疗后	56	17	9	0

使用激素治疗前腰椎及股骨颈骨密度分别为(1.072 ± 0.101)g/cm²及(0.890 ± 0.098)g/cm²,随着使用 GC 时间的延长,骨密度呈递减趋势,见表 2,使用激素治疗后,所有患者腰椎及股骨颈骨密度均较对照组明显降低($P<0.05$),其中使用激素 12 月以上的患者腰椎骨密度较不足 12 月者明显降低($P<0.05$)。

腰椎及股骨颈骨密度与 GC 累积剂量的散点图见图 1、图 2。腰椎骨密度与 GC 累积剂量呈负相关,股骨颈骨密度与 GC 累积剂量无明显相关。

表 2 不同糖皮质激素治疗时间腰椎及股骨颈骨密度情况

Table 2 BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck at different time during GC treatment

时间(月)	人数(例)	GC 用量(g)	腰椎骨密度(g/cm ²)	股骨颈骨密度(g/cm ²)
6 - <12	18	10.7 ± 1.3	0.908 ± 0.099 [#]	0.831 ± 0.097 [#]
12 - <24	16	14.0 ± 0.9	0.843 ± 0.101 ^{#*}	0.805 ± 0.075 [#]
24 - <36	16	17.5 ± 1.2	0.847 ± 0.087 ^{#*}	0.802 ± 0.070 [#]
36 - <48	14	22.2 ± 2.0	0.827 ± 0.065 ^{#*}	0.796 ± 0.069 [#]
48 - <60	12	27.6 ± 1.7	0.818 ± 0.064 ^{#*}	0.779 ± 0.069 ^{#*}
>60	6	31.2 ± 1.3	0.814 ± 0.108 ^{#*}	0.775 ± 0.110 [#]

注: #与对照组相比, $P<0.05$; *与 6 - <12 月组相比, $P<0.05$

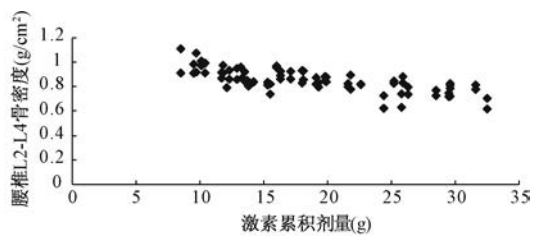


图1 腰椎骨密度与GC累积剂量的变化趋势

Fig. 1 Variation trend of BMD of the lumbar vertebrae along with the accumulative dose of GC

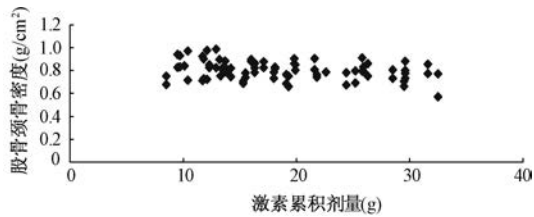


图2 股骨颈骨密度与GC累积剂量的变化趋势

Fig. 2 Variation trend of BMD of the femoral neck along with the accumulative dose of GC

2.3 影响骨密度的因素分析

Spearman 相关分析显示,糖皮质激素应用时间($r = 0.287, P < 0.01$)、累积剂量($r = 0.396, P < 0.01$)是骨密度异常的危险因素。对患者性别、糖皮质激素应用时间、累积剂量等变量进行 logistic 回归分析显示,GC 累积剂量是骨质异常的危险因素。

3 讨论

美国风湿病学会(ACR)关于LN检查、治疗和管理的首部指南^[2]建议,LN诱导缓解期可在使用甲泼尼龙500~1000 mg/d冲击治疗后口服糖皮质激素0.5~1 mg/kg⁻¹·d⁻¹并渐减量,LN维持期使用最小维持量糖皮质激素长期治疗。可见,LN患者需接受长期以及较大累积剂量的GC。糖皮质激素性骨质疏松症(Glucocorticoid-induced Osteoporosis, GIOP)是最常见的药物诱导的继发性骨质疏松症,GIOP的危害越来越被人们认识。ACR2010年更新了GIOP的防治指南^[3],强调在计划使用糖皮质激素时即需要采取措施对GIOP进行预防和治疗,尤其是应及时补充钙剂和维生素D。

本研究中的LN患者在接受GC治疗的过程中均按2001年ACR指南建议对所有使用GC治疗、每日剂量≥5mg且预期治疗时间≥3个月的患者给予补充钙剂和维生素D预防骨质疏松,治疗过程中无严重骨质疏松症发生,但激素组骨量减少及骨质疏松的发生率仍明显增加,且腰椎及股骨骨密度均明显低于治疗前,而骨密度下降可导致骨折发生的危

险性增加。
本研究发现,使用GC治疗的LN患者腰椎及股骨颈骨密度随着治疗时间的延长而降低。Van Staa等根据对英国250000名接受GC治疗患者的回顾性研究分析发现,骨折的发生率与激素呈剂量依赖性关系,当剂量少于7.5 mg/d时,髌和脊柱骨折发生的危险性依然增加^[4]。本研究同样发现GC累积剂量越大者骨密度越低,回归分析显示GC累积剂量是骨质异常的危险因素。

本研究的散点图显示,腰椎骨密度与GC累积剂量呈负相关,而股骨颈骨密度与GC累积剂量无明显相关,提示LN患者在GC治疗过程中腰椎骨密度可能更容易受影响,应注意监测。V. Z. C. Borba. J等^[5]曾报道,SLE患者椎体骨折的发生率很高,本研究与该报道基本符合。关于LN患者腰椎和股骨颈骨密度受影响程度的比较尚需进一步研究。

国外的研究显示,25~46%的SLE患者发生骨量减少,4~23%的SLE患者发生骨质疏松^[6]。本组资料中,对照组LN患者骨量减少和骨质疏松的发生率分别为8.54%和2.44%,明显低于国外资料,可能与对照组LN患者未使用GC有关;激素组骨量减少和骨质疏松的发生率分别为20.73%和10.98%,骨量减少的发生率低于国外报道,考虑与本组资料均按ACR指南建议给予骨质疏松症的预防治疗有关。

骨质疏松症导致的最严重后果是骨折,SLE患者中骨质疏松性骨折的发生率目前虽没有确切的数字,但是研究表明,排除糖皮质激素使用造成的影响,SLE患者发生脆性骨折的风险比一般正常对照组明显增高^[7-8],可影响全身多处骨骼,且更趋于年轻化,既影响未绝经患者,同时影响围绝经患者。研究显示,SLE患者骨质疏松的发病原因是多因素的,包括传统认为的糖皮质激素的长期大剂量使用外,还包括维生素D缺乏^[5,9]、炎症^[10]、肾脏受累^[9]、光过敏^[11]、使用相关药物^[12]等。本研究仅观察了LN患者使用糖皮质激素过程中骨密度的监测,关于LN患者骨质疏松的其他危险因素例如维生素D缺乏、SLE疾病本身的炎症反应、肾脏病变情况、使用相关药物等及其预防措施值得我们进一步探讨。

因此,作为骨质疏松的高危人群,LN患者应长期定期进行骨密度检测以评估骨骼健康状况,同时对预防和治疗等干预进行评估,从而保证LN患者远离骨质疏松以及骨质疏松性骨折。

(下转第284页)

能。与先前研究结果类似^[3],本次研究结果显示:对于甲亢复发患者,长期小剂量甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进与同位素治疗相比同样安全有效。

甲亢患者常常合并骨质疏松,甲状腺激素过多可导致骨形成和骨吸收速率均增快,骨转换加快,但是骨吸收速率大于骨形成^[4]。而抗甲状腺药物治疗可以降低骨转换速率,促进矿物盐合成,有助于甲状腺功能亢进症患者骨密度的恢复^[5]。我们的研究结果显示:甲亢复发患者口服药物治疗后骨密度与同位素治疗组相比无明显差异。

甲状腺功能亢进患者常常伴有明显的血流动力学改变,如心衰、房颤等。积极治疗甲状腺功能亢进可以有效缓解或者纠正患者心衰、房颤等血流动力学异常改变。本次研究对甲亢复发患者进行心脏彩超检查,结果显示:小剂量甲巯咪唑治疗与碘 131 治疗后两组患者心脏功能没有明显差别。两组甲亢复发患者治疗后白细胞减少、肝脏功能受损发生率也未见显著差异。与小剂量甲巯咪唑治疗组相比,即使补充左甲状腺素治疗后同位素治疗组患者出现血脂异常的几率仍然明显升高。

因此,我们的研究结果提示:与同位素治疗相比,甲亢复发患者长期服用小剂量服用甲巯咪唑安全有效,发生甲状腺功能减退、血脂异常几率更低。当然,该结论还需要更大样本的实验来进一步证实。

【 参 考 文 献 】

[1] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12):4549-4558.

[2] Jiskra J, Kubinyi J, Telicka Z. Radioiodine 131I therapy of hyperthyroidism on an outpatient basis—safe, effective and economic option. Vnitr Lek, 2012, 58(2):94-98.

[3] Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, et al. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. Arch Iran Med, 2012, 15(8):477-484.

[4] Reddy PA, Harinarayan CV, Sachan A, et al. Bone disease in thyrotoxicosis. Indian J Med Res, 2012, 135:277-286.

[5] Belsing TZ, Tofteng C, Langdahl BL, et al. Can bone loss be reversed by antithyroid drug therapy in premenopausal women with Graves' disease?. Nutr Metab (Lond), 2010, 7: 72.

(收稿日期:2013-03-31)

(上接第 268 页)

【 参 考 文 献 】

[1] American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. Arthritis Rheum, 2001, 44:1496-1503.

[2] American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. Arthritis Care & Research. 2012, 64(6):797-808.

[3] American College of Rheumatology 2010 Recommendation for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Arthritis Care & Research, 2010, 62(11): 1515-1526.

[4] Van STAA TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res, 2005, 20(8):1487-1497.

[5] V. Z. C. Borba, J. Vitamin D deficiency in patients with active SLE. Osteoporos Int, 2009, 20:427-433.

[6] Lee C, Ramsey-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. Rheum Dis Clin North Am, 2005, 31(2):363-385 viii.

[7] Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in

patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2005, 52(7):2044-2050.

[8] Yee CS, Crabtree N, Skan J, et al. Prevalence and predictions of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 2005, 64(1):111-114.

[9] Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev, 2006, 5(2): 114-117.

[10] SMA Toloza, DEC Cole, DD Gladman, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. Lupus, 2010, 19(1): 13-19.

[11] Borboa VZC, Vieira JGH, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active Systemic lupus erythematosus. Osteoporos Int, Published on line 4 July 2008.

[12] Carvalho JF, Blank M, Kiss E, et al. Antivitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1109: 550-557.

[13] Pon F, Peris P, Guanabens N, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. Br J Rheumatol, 1995, 34(8): 742-746.

(收稿日期: 2013-03-18)

糖皮质激素对狼疮性肾炎患者骨密度影响的临床研究

作者：[高妍婷](#)，[李振江](#)，[孙燕](#)，[王晓明](#)，[GAO Yanting](#)，[LI Zhenjiang](#)，[SUN Yan](#)，[WANG Xiaoming](#)
作者单位：[陕西省人民医院 西安 710068](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年，卷(期)：2014(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403009.aspx