Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.024

·综述·

糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展

任辉[1] 魏秋实[3] 江晓兵[2*](审校) 崔健超[1] 唐晶晶[1] 林顺鑫[1] 梁德[2] 庄洪[2] 姚珍松[2] 张顺聪[2] 杨志东[2]

1. 广州中医药大学
2. 广州中医药大学第一附属医院
3. 广州军区广州总医院博士后科研工作站

中图分类号：R681 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2014)09-1138-05

摘要：近年来,随着糖皮质激素在临床广泛应用,糖皮质激素性骨质疏松发病率不断上升,在骨质疏松症中其发病率居于第三位,仅次于绝经后骨质疏松及老年性骨质疏松。糖皮质激素除了促进成骨细胞和骨细胞凋亡、降低成骨功能,抑制骨胶原及促进破骨细胞生成并延长其生存时间等直接抑制成骨,还通过调节内分泌及相关细胞因子、抑制骨局部血流量等间接影响骨形成。2008 年 FRAX 工具的推出重新定义了糖皮质激素性骨质疏松风险度,为临床的诊治带来便利。针对其发生脆性骨折的风险,2010 年 ACR 共识对其防治做出了新的调整和推荐,重点强调了双磷酸盐在防治糖皮质激素导致的脆性骨折方面的作用,同时甲状旁腺激素、充足的维生素、钙剂等在有效防治糖皮质性骨质疏松方面也起了重要作用。

关键词：糖皮质激素;骨质疏松

The advance in the glucocorticoid-induced osteoporosis

REN Hui[1], WEI Quishi[3], JIANG Xiaobing[2], CUI Jianchao[1], Lin Shunxin[1], LIANG De[1], ZHUANG Hong[2], YAO Zhensong[2], ZHANG Shuncong[2], YANG Zhidong[2]

1. Guangzhou University of Chinese Medicine
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medcine

Corresponding author: JIANG Xiaobing, Email: spinedrjxb@sina.com

Abstract: Glucocorticoids are widely used in the clinic in recent years. The incidence of glucocorticoid-induced osteoporosis is rising up. It is now the third most frequent cause of secondary osteoporosis besides postmenopausal and senile osteoporosis. The pathological mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis is that glucocorticoids inhibit osteogenesis not only by promoting apoptosis of osteoblast and osteocyte, reducing the collagen and promoting osteoblast formation and prolonging the survival time, but also by regulating endocrine system and related cytokines, reducing blood flow in bone to influence bone formation. In 2008, FRAX was established to redefine the risk probability of glucocorticoid-induced osteoporosis, to facilitate the clinical use. The ACR 2010 consensus suggested the new adoption and recommendation focusing on the risk of fragile fracture. It emphasized the use of bisphosphonates for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Parathyroid hormone, adequate vitamin and calcium supplement also play an important role in the prevention and treatment of glucocorticoid – induced osteoporosis.

Key words: Glucocorticoid; Osteoporosis

糖皮质激素性骨质疏松(Glucocorticoid-induced Osteoporosis, GIOP)是在使用糖皮质激素(Glucocorticoid,GC)治疗疾病过程中引起的骨量丢失,以骨量减少,骨微结构破坏,骨强度下降为特征的一种疾病,它会导致骨脆性增强,使患者易于发生骨折。GIOP 是应用 GC 后出现的常见副作用之一。

1 GC 药理作用

GC 是由肾上腺皮质分泌的一类甾体激素,具有调节三大营养物质的生物合成、代谢和水盐代谢及参与机体的应激反应等作用,在维持生命体征、促进健康及控制疾病方面发挥着重要作用[1],其药理作

*通讯作者：江晓兵,Email:spinedrjxb@sina.com

基金项目：广东省教育厅科研项目(2013LYM0012);广东省科技厅项目(2012B031800208);广东省自然基金项目(S2013010015870)

用主要有抗炎、风湿免疫抑制、抗内毒素、影响血液与造血系统等,在临床上应用广泛。目前认为[2],GC 抗炎和免疫抑制主要通过抑制促炎性细胞因子释放及刺激抗炎性细胞因子产生而抑制免疫活性及代谢过剩。此外,GC 作用的主要机制还涉及基因表达调控,有证据表明,GC 改变染色质结构,可调控组蛋白的乙酰化作用和去乙酰化作用,GC 也有强有力的免疫调节活性,包括能够诱导 T 细胞和 B 淋巴细胞凋亡,线粒体途径中介导活性氧(ROS)生产等。

2 GIOP 流行病学

2.1 GC 国内外应用现状

据统计[3],50 岁以上的人群有 3% 使用过 GC,而在 80 岁以上人群中这一比例上升达 5.2%。在国外,一项大样本调查显示平均 0.75% 的人长期口服 GC,通过 20 年的调查发现其人数增加了 34%,其中在风湿类疾病方面从 10.3% 增至 13.3%,而呼吸系统疾病方面 GC 使用率无明显增加[4]。在国内,有学者[5]随机抽取某医院 1000 例住院患者调查 GC 使用率结果显示,GC 总体使用率为 24.3%,其中用于自身免疫疾病占 23.5%,其次为呼吸系统疾病 20.12%,血液疾病 12.8%,肾脏疾病 10.3%。由于风湿性疾病、呼吸及肾脏疾患等患病人群的不断增多,且病情日趋复杂化,GC 的应用人群也在逐渐扩大。

2.2 GC 导致骨质疏松症及骨折风险增加

研究表明[6],长期使用 GC 将导致继发性骨质疏松症,容易发生脆性骨折。据统计,长期接受 GC 治疗的患者当中有约 30% ~50% 发生脆性骨折。GIOP 主要影响松质骨丰富的骨骼区域,如腰椎和股骨近端。在 GC 引起的骨质疏松症患者中,骨密度的损失是双相的。第一年内迅速丢失 6 ~12%,以后丢失较为缓慢,大约每年丢失 3%。然而,在首次使用 GC 治疗后 3 个月骨折风险逐渐上升到 75%。通常在这之前骨密度大幅下降。一项大样本的 meta 分析对使用 GC 与骨折风险的关系进行了评估,结果 GC 明显增加脆性骨折的风险[7]。Gudbjornsson B 等[8]对爱尔兰东北地区使用 GC 情况进行调查,纳入研究 191 人,占总社区人口的 0.7%,平均年龄 66 岁,55% 是女性,结果显示仅仅 33% 的患者没有发生因 GC 导致的并发症,20% 发生了骨质疏松性骨折,26% 患有 GC 引起的骨质疏松症。Weinstein RS 等[9]也报道每天给药强的松 10 mg,超过 90 天的连续治疗会使髋部发生骨折的风险增加 7 倍,椎体发生骨折的风险增加 17 倍。

接受 GC 治疗的患者骨折风险显著增大,这不仅与骨密度降低有关,还可能与 GC 导致骨质量降低有关,研究发现部分应用 GC 的患者发生骨折与骨量降低无显著相关[10]。在评估 GIOP 患者骨折风险时,可以考虑纳入 2008 年国际骨质疏松基金会推出的 FRAX 工具,这一工具可用于评估未来 10 年脆性骨折的绝对风险,目前已在国际范围广泛应用,对于 FRAX 评估为高危骨折风险的患者无论骨密度高、低都应接受抗骨质疏松治疗[11],2010 年 ACR 共识[12]指出 FRAX 工具是用平均 GC 使用剂量来估计 10 年内的脆性骨折风险,因此,那些接受高剂量 GC 患者的绝对骨折风险可能会比 FRAX 估计得还要高,我们在 GIOP 的临床诊治中需要重视这一问题。

3 GIOP 发病机制

3.1 GC 对骨组织的直接作用

研究表明[13],GC 主要是直接作用于成骨细胞、破骨细胞和骨细胞。降低成骨细胞的生成、促进成骨细胞和骨细胞的凋亡,以及延长破骨细胞的寿命,同时减少血管内皮生长因子、骨骼血管,骨间质液,骨强度。

3.1.1 抑制骨形成

3.1.1.1 促进成骨细胞凋亡:Li 等[14]认为 GC 对成骨细胞具有抑制作用,其抑制效应主要是导致成骨细胞的凋亡,且主要发生在 G1 细胞分裂期。研究发现 GC 导致细胞凋亡和影响细胞周期的作用主要与 GC 受体有关,当应用 GC 受体阻滞剂后,其抑制效应也相应的消失。

3.1.1.2 抑制成骨细胞分化和降低成骨功能:有学者[15]研究发现,GC 减少成骨谱系细胞的复制,并且在成骨分化或矿化条件下,抑制成骨分化使成骨细胞群处于未成熟状态,从而降低了成骨细胞的数量和功能。此外,BMP-2 诱导基质细胞骨表型分化,GC 则诱导基质细胞成脂分化。研究表明 GC 还抑制 BMP-2 表达,从而间接抑制成骨分化,促进成脂分化[16,17]。

3.1.1.3 促进骨细胞凋亡:GC 通过影响维持骨的水化、骨的血管及骨的强度而导致骨细胞的凋亡[18]。Xia X 等[19]证明,长期使用 GC 诱导骨细胞自噬的发生,抑制骨细胞的生存能力。Yao W 等[20]也报道低剂量的 GC 导致骨细胞的自我吞噬,高剂量或者长时间使用 GC 则导致骨细胞的凋亡。

3.1.1.4 抑制 WNT / β-catenin 信号通路:研究表

明[21],GC 抑制 Wnt 信号通路,从而抑制骨形成。Wnt 信号通路与一些蛋白质的相互作用密切相关,对各种细胞和组织的发育和功能具有重要作用。越来越多的证据表明:WNT / β-catenin 信号通路也是控制成骨细胞代谢方面的重要分子机制之一,是成骨形成的必要条件。然而研究证明,GC 通过上调 Wnt 抑制因子 DKK-1 和 sclerostin 的表达,激活 GSK-3β 和使 β-catenin 失去稳定性,衰减 Wnt 信号通路,下调成骨细胞 Wnt 信号通路,从而抑制 WNT / β-catenin 经典途径。[22-24]

3.1.1.5 作用于骨基质及骨生长因子:骨基质蛋白主要由 I 型胶原组成,GC 抑制 I 型胶原的合成,增加胶原蛋白酶的产生,从而降解胶原纤维,调节基质蛋白的分解[25]。此外,胰岛素样生长因子刺激骨基质合成,独立影响骨基质形成和细胞复制,而 GC 下调胰岛素样生长因子 I 型基因及其结合蛋白,从而影响基质蛋白的合成[26-27]。

3.1.2 促进骨吸收

3.1.2.1 调节 RANKL-RANK-OPG:RANKL 由成骨细胞分泌,其结合并激活位于破骨细胞前体表面的受体 RANK,诱导破骨的形成。OPG 则是 RANKL 的天然抑制剂,能够抑制 RANKL 与破骨细胞上受体 RANK 结合。研究表明[28],GC 不仅能促进破骨细胞生成和抑制 OPG 产生,并且刺激成骨细胞谱系产生 OPG 受体,与 RANKL 竞争 OPG,从而促进骨的吸收导致骨量减少,骨强度降低。研究结果表明 hRANKL 敲除老鼠,通过抑制其 RANKL 系统能防止激素性骨量减少和强度下降[29]。

3.1.2.2 促进破骨细胞生成及延长破骨细胞生存时间:Weinstein RS 等[30]报道在大鼠破骨细胞培养中,GC 延长破骨细胞的平均生存时间。体外证据也表明,在大鼠 GC 诱导骨质疏松性骨折模型中,尽管破骨细胞前体数目在减少,但成熟破骨细胞却仍然增加。接受 GC 和双膦酸盐的大鼠,根据破骨细胞数量的维持证明了双膦酸盐对其破骨细胞凋亡的预期影响受到终止,另外,骨质密度的丢失也证明了这一点。

3.2 GC 对骨组织的间接作用

3.2.1 损害骨代谢:GC 能够影响相关细胞因子和激素水平而调节骨代谢,骨细胞合成的 IGF-1、IGF-2、IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β 等,以及甲状旁腺激素、降钙素、甲状腺激素 T3、胰岛素、生长因子和胰岛素样生长因子-1 等在骨吸收中起重要作用。GC 通过对这些激素和细胞因子的作用而间接影响骨代谢。有研究报道,GC 可直接作用于甲状腺,抑制肠道钙的吸收及肾小管对钙的重吸收(增加尿钙排泄),刺激血甲状旁腺激素分泌增加,继发甲状旁腺功能亢进和低钙血症,诱导破骨细胞增加骨吸收导致骨钙释放,使血钙的代偿增加。

3.2.2 抑制促性腺激素分泌:GC 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来减少性激素的产生,导致性腺功能低下,相关细胞因子增加如 IL-6、TNF-α、M-SC,骨吸收随之发生[31]。

3.2.3 抑制骨局部血流量:GC 易引起局部血流量减少进而导致骨量丢失,骨折风险增加。Drescher W 等[32]研究了长期使用 GC 对骨密度与骨血流量的变化,结果显示长期使用 GC 导致椎体松质骨及终板骨血流量减少和面积骨密度下降,而体积骨密度不变。研究表明,局部骨血流量的减少可引起骨量减少、骨折风险增加和抑制早期骨折愈合[33]。Collins TC 等[34]证明周围动脉硬化所致的局部血流量减少会增加骨丢失的概率及非椎体骨折的风险。

此外,最近 Yongtao Z 等研究表明 GC 通过激活骨-肾素-血管紧张素(RSA)系统上调血管紧张素 II(AngII),血管紧张素受体 I(AT1R)及血管紧张素受体 II(AT2R)、血管紧张素转换酶(ACE),通过 AngII 通路诱导增加 SOST 基因表达,SOST 编码 sclerostin 对抗 WNT 信号通路,从而负调节骨形成。Yongtao Z 等指出 AngII 还能刺激破骨细胞骨吸收过程,促进破骨细胞分化和激活。此外,GIOP 产生的部分原因可能是 GC 通过激活 RSA 系统下调 RUNX2 所致[35]。虽然已有一定的进展,但 GC 引起骨局部血流量减少导致骨折发生的生物学机制仍然需要进一步深入研究。

4 GIOP 的治疗进展

4.1 骨吸收抑制剂

这类药物包括二磷酸盐、降钙素及组织蛋白酶等。2010 年 ACR 共识[12]推荐:对于绝经期女性和 50 岁以上男性的低危和中危患者若预期使用激素超过 3 个月无论骨密度高低(除低危骨折人群预期激素 <7.5 mg/d)及所有骨折高危人群无论 GC 使用剂量大小及疗程长短均需给予双膦酸盐药物干预;对于有脆性骨折史的男性或未怀孕女性预期使用激素 1 ~3 月、剂量 ≥5 mg 或激素用量 >3 月,无论剂量大小均应予双膦酸盐药物干预,对于部分怀孕妇女预期使用激素超 3 月且剂量 >7.5 mg/d 应

予半衰期短的双磷酸盐。

有研究表明[36,37],二磷酸盐对 GIOP 骨量具有积极作用,阿仑膦酸钠每天 5 ~ 10 mg 能增加骨量,治疗 48 周后就有 1/3 的患者受益,但在减少骨折发生方面仍有待考究。而每天使用利塞膦酸钠 5 mg 也能增加骨量,且降低 82.4% 的男性椎体骨折发生。此外,静脉注射唑来膦酸钠每次 5 mg,能增加腰椎和髋部骨密度,从而防治 GIOP,但新发骨折骨密度增长不显著。有学者[38]对注射二磷酸盐和口服利塞膦酸钠防治 GC 导致的骨量丢失和骨折风险患者的骨转换指标进行了比较,检验两种二磷酸盐对 GC 性骨质疏松的影响;结果表明,注射唑来膦酸钠的患者血清。因此,这类制剂能有效抗骨吸收,从而防止骨质疏松的发生。

4.2 促骨形成剂

这类药物能增加成骨细胞和骨细胞的功能并减少其凋亡,以及促进成骨前体细胞分化为成骨细胞,主要包括钙剂、氟化物和甲状旁腺激素。Yeap SS 等[39]研究了钙剂对绝经前长期服用 GC 的狼疮患者的影响,认为钙剂联合骨化三醇能有效维持 GIOP 患者腰椎骨密度。有学者提出[40],在接受 GC 治疗的患者中,双磷酸盐在防治 GIOP 和减少骨折风险方面被作为一线用药,然而,对于长期使用 GC 治疗的患者,双磷酸盐的抗骨吸收机制没有解决损害骨形成的主要病理机制,而低剂量甲状旁腺素间歇性给药对抗 GC 损害骨形成机制产生影响,并且相关研究表明,特立帕肽抗 GIOP 在影响骨密度和骨折风险方面优于阿仑膦酸钠。Saag KG 等[41]对 428 例 GIOP 进行了随机双盲对照试验,分别予以特立帕肽和阿仑膦酸钠治疗,结果特立帕肽在骨矿物质密度、骨折的发生率方面效果显著,且明显优于阿仑膦酸钠。Farahmand P 等[42]也认为特立帕肽治疗 GIOP 患者能有效改善骨生物力学特性和骨形成生化指标。

4.3 解偶联剂

这类药物有雷奈酸锶等。研究表明雷奈酸锶能抑制骨吸收和促进骨形成、有效降低椎体和髋部骨折风险,增强骨密度和强度,能有效抗 OP。孙平等[43]观察雷奈酸锶对 GC 诱导骨质疏松大鼠骨形态计量学的影响,给予大鼠雷奈酸锶 900 mg/(kg·d)灌胃,在提高激素诱导骨质疏松大鼠的骨密度,促进骨形成,降低骨吸收,延缓骨量丢失方面有积极作用;对继发性骨质疏松的预防和治疗有一定前景。

综上所述,GC 应用较为广泛,据统计,仅在英国就有大约 0.5% 的人应用 GC,而年龄大于 55 岁的女性应用 GC 的比例可能达到 1.75%,因此 GC 所导致的并发症也随之增加,GIOP 已成为影响患者生活质量的最为主要的并发症之一。近年来众多学者从不同层面及学科探讨了 GIOP 发病机制,为临床诊疗提供了指导。2010 年 ACR 共识为预防和治疗 GIOP 开辟了新天地,该共识重点强调和推荐了二磷酸盐、钙剂及维生素 D 在预防 GIOP 中的作用。但也有不少学者对此有所争议,仍需要进一步研究和证实。

【 参 考 文 献 】

[1] Kharwanlang B, Sharma R. Molecular interaction between the glucocorticoid receptor and MAPK signaling pathway: a novel link in modulating the anti-inflammatory role of glucocorticoids. Indian J Biochem Biophys, 2011,48(4):236-42.

[2] Bjelaković G, Stojanović I, Jevtović Stoimenov T, et al. Metabolic correlations of glucocorticoids and polyamines in inflammation and apoptosis. Amino Acids,2010,39(1):29-43.

[3] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res,2004,19:893-9.

[4] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatology (Oxford), 2011,50(11):1982-90.

[5] GONG Jianping, ZHAN Yexiang. Analysis of the Utilization of Glucocorticoids. Friend of Chemical Industry,2012,(28).

[6] Weinstein RS. Clinical practice: glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med, 2011,365:62-70.

[7] 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):893-9.

[8] 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):32-6.

[9] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. Endocrinol Metab Clin North Am,2012,41(3):595-611.

[10] 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):893-9.

[11] McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. Curr Opin Rheumatol, 2012,24(5):554-60.

[12] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken),2010,62(11):1515-26.

[13] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. Endocrinol Metab Clin North Am,2012,41(3):595-611.

[14] Li H, Qian W, Weng X, et al. Glucocorticoid receptor and

sequential P53 activation by dexamethasone mediates apoptosis and cell cycle arrest of osteoblastic MC3T3-E1 cells. PLoS One, 2012, 7(6): e37030.

[15] Pereira RM, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. Bone, 2001, 28(5): 484-90.

[16] Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. Bone, 2002, 30(5): 685-91.

[17] Luppen CA, Chandler RL, Noh T, et al. BMP-2 vs. BMP-4 expression and activity in glucocorticoid-arrested MC3T3-E1 osteoblasts: Smad signaling, not alkaline phosphatase activity, predicts rescue of mineralization. Growth Factors, 2008, 26(4): 226-37.

[18] Jilka RL, Noble B, Weinstein RS. Osteocyte apoptosis. Bone. 2013, 54(2): 264-71.

[19] Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes. J Bone Miner Res, 2010, 25(11): 2479-88.

[20] Yao W, Dai W, Jiang JX, et al. Glucocorticoids and osteocyte autophagy. Bone, 2013, 54(2): 279-84.

[21] Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 329(1): 177-81.

[22] Olkku A, Mahonen A. Calreticulin mediated glucocorticoid receptor export is involved in beta-catenin translocation and Wnt signalling inhibition in human osteoblastic cells. Bone, 2009, 44(4): 555-65.

[23] Wang FS, Ko JY, Yeh DW, et al. Modulation of Dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bone mass loss. Endocrinology, 2008, 149(4): 1793-801.

[24] La Corte R, Trotta F, Adami S. Glucocorticoid receptors and bone. Curr Pharm Des, 2010, 16(32): 3586-92.

[25] Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, et al. Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. J Biol Chem, 1995, 270(44): 26607-12.

[26] Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. Endocrinology, 1988, 122(1): 254-60.

[27] Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. Mol Endocrinol, 2001, 15(10): 1781-9.

[28] Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology, 1999, 140(10): 4382-9.

[29] Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. Arthritis Rheum, 2009, 60(5): 1427-37.

[30] Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids[J]. J Clin Invest, 2002, 109: 1041-1048.

[31] Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. J Clin Invest, 2006, 116(5): 1186-94.

[32] Drescher W, Li H, Qvesel D, et al. Vertebral blood flow and bone mineral density during long-term corticosteroid treatment: An experimental study in immature pigs. Spine (Phila Pa 1976), 2000, 25(23): 3021-5.

[33] Prisby RD, Ramsey MW, Behnke BJ, et al. Aging reduces skeletal blood flow, endothelium-dependent vasodilation, and NO bioavailability in rats. J Bone Miner Res. 2007 Aug; 22(8): 1280-8.

[34] Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. Circulation. 2009 May 5; 119(17): 2305-12.

[35] Yongtao Z, Kunzheng W, Jingjing Z, et al. Glucocorticoids activate the local renin-angiotensin system in bone: possible mechanism for glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrine. 2014 Feb 12.

[36] Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoidinduced osteoporosis. N Engl J Med, 1998, 339(5): 292-9.

[37] Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum, 1999; 42(11): 2309-18.

[38] Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, et al. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. Rheumatology (Oxford). 2013 Jan 30.

[39] Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, et al. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 2008, 35(12): 2344-7.

[40] Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. J Endocrinol Invest, 2010, 33(7 Suppl): 16-21.

[41] Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2028-39.

[42] Farahmand P, Marin F, Hawkins F, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int, 2013, 6.

[43] SUN Ping, WANG Xiaodong, HONG Manjie, et al. The effect of strontium ranelate on bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(02): 102-105.

(收稿日期:2014-01-28)

糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 任辉， 魏秋实， 江晓兵， 崔健超， 唐晶晶， 林顺鑫， 梁德， 庄洪， 姚珍松， 张顺聪， 杨志东

作者单位： 任辉,崔健超,唐晶晶,林顺鑫(广州中医药大学)， 魏秋实(广州军区广州总医院博士后科研工作站)， 江晓兵,梁德,庄洪,姚珍松,张顺聪,杨志东(广州中医药大学第一附属医院)

刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC

英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis

年，卷(期)： 2014(9)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201409024.aspx