

原发性肾病综合征患者应用糖皮质激素后对骨密度及骨钙素的影响

何喆¹ 卢文^{1*} 钱浩¹ 杨洋²

1. 安徽医科大学第一附属医院肾脏内科, 合肥 230022

2. 安徽医科大学第一附属医院体检中心骨密度室, 合肥 230022

中图分类号: R692.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0304-06

摘要: **目的** 观察原发性肾病综合征(PNS)患者应用糖皮质激素(GC)后骨密度(BMD)及骨钙素(OC)的变化。**方法** 20例正常对照为A组,将73例原发性肾病综合征患者根据应用糖皮质激素的时间分为四组,B组(2-6个月)19例、C组(7-12个月)21例、D组(13-18个月)17例、E组(超过18个月)16例,所有研究对象收集临床资料,测定骨密度,检测血骨钙素水平。**结果** ①A-E组性别、年龄、体重指数无统计学差异,B-E组血红蛋白、白蛋白、血碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷的差异无统计学意义;②B组腰椎L₁骨密度较A组减少($P < 0.05$),C组腰椎L₁-L₄骨密度较A组减少(腰椎L₁、L₃, $P < 0.01$;腰椎L₂、L₄, $P < 0.05$),D组腰椎L₁-L₄、股骨颈、大粗隆骨密度较A组减少(腰椎L₁-L₄、大粗隆, $P < 0.01$;股骨颈, $P < 0.05$),E组各部位骨密度均较A组减少(腰椎L₁-L₄, $P < 0.01$;股骨颈、Wards三角区、大粗隆, $P < 0.05$);③B组、C组骨钙素水平较A组降低($P < 0.05$),D组、E组骨钙素水平较A组的差异无统计学意义;④单纯钙剂组及不规则或未应用抗骨质疏松药物组的各部位骨密度均较规律应用钙剂+活性维生素D组减少($P < 0.05$),不规则或未应用抗骨质疏松药物组与单纯钙剂组比较,仅大粗隆骨密度减少有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 原发性肾病综合征患者应用糖皮质激素治疗的早期发生血骨钙素降低,长期应用可致骨密度减少,腰椎骨密度减少最为显著,钙剂联合活性维生素D治疗可防治糖皮质激素相关性骨量丢失。

关键词: 原发性肾病综合征;糖皮质激素;骨密度;骨钙素

Impact of glucocorticoid therapy on bone mineral density and osteocalcin in patients with primary nephrotic syndrome

HE Zhe¹, LU Wen¹, QIAN Hao¹, YANG Yang²

1. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022

2. Bone Density Room, Medical Examination Center, the First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: LU Wen, Email: luwen6630@126.com

Abstract: **Objective** To observe the changes of bone mineral density (BMD) and osteocalcin (OC) after the application of glucocorticoid (GC) in patients with primary nephrotic syndrome. **Methods** Group A was the control group containing 20 healthy cases. The experimental group consisted of 73 patients with primary nephrotic syndrome. Four groups were divided based on their different period of glucocorticoid therapy, including group B (2-6 months, $n = 19$), group C (7-12 months, $n = 21$), group D (13-18 months, $n = 17$), and group E (more than 18 months, $n = 16$). The clinical data were collected. Bone mineral density and serum OC were measured. **Results** (1) No statistically difference of sex, age, and body mass index was found among the subjects in group A-E. The levels of hemoglobin, serum albumin, serum alkaline phosphatase (ALP), serum calcium, and serum phosphate were not statistically different among the subjects in group B-E. (2) BMD of L₁ was lower in group B than that in group A ($P < 0.05$). BMD of L₁-L₄ was lower in group C than that in group A (L₁, L₃, $P < 0.01$; L₂, L₄, $P < 0.05$). BMD of L₁-L₄, the femoral neck, and the greater trochanter was lower in group D than that in group A (L₁-L₄, greater trochanter, $P < 0.01$; femoral neck, $P < 0.05$). BMD at each part was lower in group E than that in group A (L₁-L₄, $P < 0.01$; femoral neck, greater

trochanter, Ward's triangle region, $P<0.05$); (3) Serum OC was lower in group B and group C than that in group A ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference of serum OC among group D, group E, and group A; (4) BMD of each bone location in calcium group and in the groups that did not use or only used anti-osteoporotic drugs irregularly decreased compared to the group that used calcium plus active vitamin D regularly ($P<0.05$). BMD at the greater trochanter reduced significantly in the group that irregularly uses or did not use anti-osteoporotic drugs compared to the oral calcium group ($P<0.05$). **Conclusion** Serum OC decreases in patients with primary nephrotic syndrome during the early period of glucocorticoid therapy. Long-term therapy with GC can cause the loss of bone mineral density, and the decrease is mostly at the lumbar spine. The treatment with calcium plus active vitamin D can prevent glucocorticoid-induced bone mass loss.

Key words: Primary nephrotic syndrome; Glucocorticoid; Bone mineral density; Osteocalcin

对原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 的治疗,最重要、最基础的药物是糖皮质激素,需大剂量、长期应用。长期应用糖皮质激素不良反应之一是骨量减低,甚至引起骨质疏松,导致骨折机率增加。关于糖皮质激素性骨质疏松的研究对象,目前主要集中在风湿病患者,很少涉及肾脏病领域,本研究调查了 PNS 患者长期应用糖皮质激素的同时骨质疏松的预防情况,及对骨密度和骨代谢指标的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

安徽医科大学第一附属医院肾内科 2013 年 3 月至 2014 年 4 月住院及门诊就诊的 73 例 PNS 患者。男性年龄在 18 – 56 岁之间,女性年龄在 18 – 50 岁之间,月经规则,所有患者 Ccr > 60 ml/min,均应用糖皮质激素治疗。方案为强的松 1 mg/(kg·d) 口服,两个月后,每 2 – 3 周 5 mg 递减,至每公斤体重 0.5 mg,再每 4 周减 5 mg,最后隔日 10 mg 服用维持 3 – 6 个月,疗程共一年半至两年。其中 27 例进行了肾脏穿刺活检术,系膜增生性肾小球肾炎 5 例,膜性肾病 8 例,局灶节段性肾小球硬化 5 例,微小病变 6 例,IgA 肾病 3 例。排除标准:慢性肝炎、甲状腺功能亢进症、甲状腺疾病、胃肠切除术后、先天性骨病、多发性骨髓瘤、恶性骨肿瘤、恶性肿瘤骨转移、长期腹泻、长期卧床、长期应用肝素及抗癫痫药物、糖尿病及绝经后女性。对照组为 20 例健康受试者,未服用钙剂及活性维生素 D。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及一般情况:正常对照组 20 例(A 组),PNS 患者根据应用糖皮质激素时间分为 B 组(2 – 6 个月)19 例,C 组(7 – 12 个月)21 例,D 组(13 – 18 个月)17 例,E 组(超过 18 个月)16 例。收集所有研究对象的一般资料,包括年龄、性别、身高、体重,计算体重指数,对于 PNS 患者,记录糖皮质激素应

用时间、累积剂量,有无骨痛、骨折史,饮食习惯,应用抗骨质疏松药物情况,血红蛋白、血白蛋白、血碱性磷酸酶、血钙、血磷水平。本研究为回顾性研究,其中 A 组未服用任何抗骨质疏松药物,B 组、C 组、D 组、E 组应用抗骨质疏松药物情况见表 1。

表 1 各组应用抗骨质疏松药物情况

Table 1 Application of anti-osteoporotic drugs in each group			
组别 Group	规律应用钙剂 + 活性维生素 D(例) Calcium plus active vitamin D regularly (cases)	单纯钙剂 (例) Oral calcium (cases)	不规律或未应用 抗骨质疏松药(例) Not use or use anti-osteoporotics irregularly (cases)
B 组 Group B	7	6	6
C 组 Group C	8	5	8
D 组 Group D	4	8	5
E 组 Group E	6	6	4

1.2.2 标本收集及检测:清晨空腹采集正常对照组和 PNS 患者的静脉血约 5 ml,2500 r/min 离心 10 min,吸取上清液置于 – 80℃ 冰箱中储存,采用放射免疫法测定骨钙素水平,使用的仪器型号为 DFM-96 型 10 管放射免疫 γ 计数器,试剂盒由原子高科股份有限公司提供。

1.2.3 骨密度测定:采用美国 GE Medical Systems Lunar 公司生产的双能 X 线骨密度仪(DXA)测定研究对象的骨密度,由专人操作,测定部位为腰椎(L₁ – L₄)、左侧股骨近端部位(股骨颈、Wards 三角、大粗隆),以骨矿化密度(g/cm²)表示,计算 T 值。骨质疏松诊断标准:T 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 个标准差为骨量减少,降低 2.5 个标准差及以上为骨质疏松。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组资料比较采用 t 检验;计数资料比较

采用卡方检验;相关性检验采用 Pearson、Spearman 相关分析法及 Logistic 逐步回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

A 组、B 组、C 组、D 组、E 组性别、年龄、体重指数的差异无统计学意义,B 组、C 组、D 组、E 组血红蛋白、血白蛋白、血碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷的差异无统计学意义。见表 2。

表 2 各组一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of general data among each group ($\bar{x} \pm s$)

项目 Items	A 组 Group A	B 组 Group B	C 组 Group C	D 组 Group D	E 组 Group E
例数 <i>n</i>	20	19	21	17	16
性别(男/女) Sex(male/female)	9/11	10/9	10/11	9/8	9/7
年龄(岁) Age(years)	31.15 ± 8.12	35.26 ± 12.12	31.14 ± 11.35	30.65 ± 11.86	35.44 ± 11.40
体重指数(kg/m ²) BMI(kg/m ²)	23.41 ± 2.98	23.63 ± 2.51	22.77 ± 3.01	22.92 ± 4.43	23.30 ± 2.44
血红蛋白(g/l) HB(g/l)	—	140.00 ± 17.05	143.48 ± 12.25	145.35 ± 15.68	144.44 ± 12.34
血白蛋白(g/l) ALB(g/l)	—	33.16 ± 7.96	36.77 ± 8.59	32.07 ± 9.93	34.69 ± 6.97
血 ALP(U/l) ALP(U/l)	—	65.84 ± 14.77	69.57 ± 15.41	72.18 ± 16.32	72.50 ± 4.71
血钙(mmol/l) Ca(mmol/l)	—	2.19 ± 0.15	2.17 ± 0.16	2.11 ± 0.16	2.09 ± 0.31
血磷(mmol/l) P(mmol/l)	—	1.27 ± 0.16	1.26 ± 0.16	1.22 ± 0.17	1.25 ± 0.15

2.2 骨密度比较

从 A 组到 E 组,各部位骨密度呈递减趋势。与 A 组相比,B 组中除腰椎 L₁ 骨密度减少($P < 0.05$)外,其余部位骨密度差异无统计学意义,C 组腰椎 L₁ - L₄ 骨密度较 A 组减少(腰椎 L₁、L₃, $P < 0.01$;腰椎 L₂、L₄, $P < 0.05$),股骨近端骨密度差异无统计学意义,D 组腰椎 L₁ - L₄、股骨颈、大粗隆骨密度较 A 组减少(腰椎 L₁ - L₄、大粗隆, $P < 0.01$;股骨颈, $P < 0.05$),E 组各部位骨密度均较 A 组减少(腰椎 L₁ - L₄, $P < 0.01$;股骨颈、Wards 三角、大粗隆, $P < 0.05$)。见表 3。

2.3 骨钙素比较

与 A 组相比,B 组、C 组骨钙素降低($P < 0.05$),从 B 组到 E 组,骨钙素水平呈上升趋势,D 组、E 组骨钙素水平较 A 组的差异无统计学意义。见表 3。

2.4 糖皮质激素性骨量丢失的防治情况

在 73 例 PNS 患者中,25 例规律应用钙剂 + 活性维生素 D,25 例单纯应用钙剂,23 例不规律或未

应用抗骨质疏松药物,三组间性别、年龄、体重指数、GC 累积剂量、GC 疗程的差异无统计学意义,单纯钙剂组及不规律或未应用抗骨质疏松药物组的腰椎 L₁ - L₄、股骨颈、Wards 三角、大粗隆骨密度均较规律应用钙剂 + 活性维生素 D 组减少($P < 0.05$),不规律或未应用抗骨质疏松药物组与单纯钙剂组比较,仅大粗隆骨密度减少有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 危险因素分析

对骨密度及以下指标进行单因素分析,包括年龄、体重指数、GC 累积剂量、血红蛋白、血白蛋白、血碱性磷酸酶、血钙、血磷。分析结果显示,GC 累积剂量($r = -0.431, P = 0.000$)、体重指数($r = 0.258, P = 0.028$)是影响 PNS 患者骨密度的因素,其余指标无明显相关性。骨质异常包括骨量减低和骨质疏松,以骨质是否异常为因变量,性别、年龄、体重指数、GC 累积剂量、血红蛋白、血白蛋白、血碱性磷酸酶、血钙、血磷、是否规律应用钙剂 + 活性维生素 D 为自变量,进行 Logistic 逐步回归分析,仅 GC 累积

剂量、未规律应用钙剂 + 活性维生素 D 保留在方程中,其他指标被剔除,GC 累积剂量及未规律应用钙剂 + 活性维生素 D 是 PNS 患者骨量丢失的危险因素。见表 5。

表 3 各组 GC 累积剂量(g)、骨密度(g/cm²)及骨钙素(ng/ml)比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cumulative dose of GC (g), bone mineral density (g/cm²), and osteocalcin (ng/ml) among each group ($\bar{x} \pm s$)

项目 Items	A 组 Group A	B 组 Group B	C 组 Group C	D 组 Group D	E 组 Group E
GC 累积剂量 Cumulative dose of GC	—	5.68 ± 1.74	9.54 ± 1.24	13.74 ± 3.44	20.79 ± 5.45
腰椎 L1 骨密度 L1 BMD	1.122 ± 0.117	1.053 ± 0.086 *	1.001 ± 0.151 **	0.925 ± 0.107 **	0.936 ± 0.114 **
腰椎 L2 骨密度 L2 BMD	1.202 ± 0.148	1.144 ± 0.104	1.096 ± 0.147 *	1.023 ± 0.121 **	1.003 ± 0.121 **
腰椎 L3 骨密度 L3 BMD	1.278 ± 0.134	1.205 ± 0.958	1.148 ± 0.153 **	1.070 ± 0.127 **	1.066 ± 0.125 **
腰椎 L4 骨密度 L4 BMD	1.257 ± 0.150	1.189 ± 0.106	1.138 ± 0.165 *	1.040 ± 0.142 **	1.052 ± 0.122 **
股骨颈骨密度 Femoral neck BMD	1.029 ± 0.165	1.012 ± 0.100	0.960 ± 0.134	0.925 ± 0.108 *	0.893 ± 0.139 *
Wards 三角骨密度 Wards triangle region BMD	0.892 ± 0.141	0.861 ± 0.135	0.830 ± 0.157	0.808 ± 0.123	0.758 ± 0.151 *
大粗隆 BMD Big tuberosity BMD	0.834 ± 0.116	0.837 ± 0.100	0.762 ± 0.123	0.742 ± 0.078 **	0.734 ± 0.125 *
骨钙素 Osteocalcin	6.12 ± 1.59	3.23 ± 0.93 *	4.47 ± 1.79 *	5.14 ± 1.80	5.63 ± 2.57

与 A 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 73 例 PNS 患者糖皮质激素性骨量丢失的防治用药情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of prevention and treatment of glucocorticoid -induced bone mass loss in 73 patients with PNS ($\bar{x} \pm s$)

项目 Items	规律应用钙剂 + 活性维生素 D Calcium plus active vitamin D regularly	单纯钙剂 Oral calcium	不规律或未应用抗骨质疏松药 Not use or use anti- osteoporotics irregularly
性别(男/女) Sex(male/female)	12/13	16/9	10/13
年龄(岁) Age(years)	33.00 ± 10.94	31.56 ± 11.20	34.70 ± 13.10
体重指数(kg/m ²) BMI	23.67 ± 3.70	23.73 ± 2.92	21.94 ± 3.25
GC 累积剂量(g) Cumulative dose of GC	12.33 ± 7.25	12.78 ± 6.19	10.72 ± 5.46
GC 疗程(月) Period of GC therapy(months)	12.64 ± 9.84	13.44 ± 8.84	12.70 ± 11.75
腰椎 L1-L4 BMD(g/cm ²) L1-L4 BMD	1.145 ± 0.122	1.065 ± 0.122 *	1.015 ± 0.117 *
股骨颈 BMD(g/cm ²) Femoral neck BMD	1.030 ± 0.121	0.935 ± 0.083 *	0.881 ± 0.128 *
Wards 三角 BMD(g/cm ²) Wards triangle region BMD	0.911 ± 0.130	0.796 ± 0.116 *	0.738 ± 0.134 *
大粗隆 BMD(g/cm ²) Big tuberosity BMD	0.835 ± 0.107	0.777 ± 0.077 *	0.694 ± 0.112 #

与规律钙剂 + 活性维生素 D 组比较, * $P < 0.05$; 不规律或未应用抗骨质疏松药组与单纯钙剂组比较, # $P < 0.05$

表 5 Logistic 逐步回归分析
Table 5 Logistic stepwise regression analysis.

项目 Items	B	S. E.	Wals	df	Sig.	Exp(B)
GC 累积剂量 Cumulative dose of GC	0. 182	0. 056	10. 613	1	0. 001	1. 200
未规律应用钙剂 + 活性维生素 D Not use calcium plus active vitamin D regularly	1. 818	0. 647	7. 897	1	0. 005	6. 160
常量 Constant	- 3. 404	0. 941	13. 078	1	0. 000	0. 033

3 讨论

原发性肾病综合征应用糖皮质激素治疗的原则是早期足量、缓慢减量、长期维持,这决定了 PNS 患者应用激素时间长、早期每日剂量及总累积剂量大。糖皮质激素影响三种细胞的功能,骨细胞、成骨细胞、破骨细胞,能影响骨细胞的增生和代谢,使成骨细胞功能受限、凋亡增加,另外可能激活破骨细胞、减少骨生成,最终导致骨质疏松,其中对成骨细胞的影响最大^[1-5]。糖皮质激素能增加骨吸收,最重要的影响是通过几种机制抑制骨形成^[6-9],骨钙素是成骨细胞合成分泌、并释放入血的一种非胶原蛋白,与骨矿化速率相关^[10],不受骨吸收因素的影响,是骨形成最敏感、特异的指标之一,能明确反映成骨细胞的功能。本研究结果显示,对 PNS 患者来说,当 GC 治疗 2-6 个月时,骨钙素水平明显低于正常对照,GC 治疗 7-12 个月时,骨钙素水平虽仍低于正常对照,但较 GC 治疗 2-6 个月者有所升高,GC 治疗超过 12 个月时,骨钙素水平与正常对照的差异无统计学意义,表明在 PNS 患者糖皮质激素规范治疗的早期,即有骨形成减少、骨量丢失,6 个月后随着 GC 应用时间延长,骨钙素水平逐渐升高,可能与 GC 每日剂量逐渐减少及骨量丢失引起的代偿性增加有关^[11]。因此,本研究认为,在 GC 治疗早期,检测血骨钙素并动态随访,可用于评估应用抗骨质疏松药物对防治 PNS 患者骨量丢失的疗效,但 GC 应用超过 6 个月时,骨钙素检测将难以做出判断。

本研究结果显示,PNS 患者骨密度与骨钙素的变化并不平行,GC 治疗早期,即当发现骨钙素水平降低时,大多数部位骨密度未见明显减少,随着应用时间延长,累积剂量增加,GC 应用 7-12 个月时,即出现腰椎骨密度显著减少,GC 应用超过 12 个月时,股骨近端骨密度也显著减少,腰椎骨密度减少较股

骨近端更明显,且 GC 累计剂量与骨密度呈负相关,是骨量丢失的危险因素,Moon RJ 等^[12]研究表明应用 GC 的儿童肾病综合征骨密度减少,特别是松质骨,Natsui K 等^[13]的研究也证明糖皮质激素引起的骨量丢失在腰椎最明显,van Staa TP 等^[14]发现 GC 累积剂量和髌骨、椎骨的骨密度减少显著相关,与本研究结果一致。

长时间、持续的 GC 治疗增加骨折相对风险,没有安全剂量^[15]。Steinbuch M 等^[16]在大样本回顾性队列研究中发现长期持续应用糖皮质激素使腰椎骨折风险增加 5.9 倍、髌部骨折风险增加 5 倍,长期大剂量持续应用糖皮质激素使腰椎骨折风险增加 17 倍、髌部骨折风险增加 7 倍。本研究结果显示应用 GC 治疗的 PNS 患者中,未规律或未应用抗骨质疏松药物者骨量丢失明显,是骨量丢失的危险因素。单纯应用钙剂不能防治骨量丢失,而规律应用钙剂 + 活性维生素 D 可以防治骨量丢失,因此对 PNS 患者来说,规律应用钙剂 + 活性维生素 D 十分必要。

双膦酸盐,尤其是阿仑膦酸钠,作为一种安全有效的药物,在糖皮质激素相关性骨量丢失的预防、治疗中的疗效已被肯定^[17-18],且一项随机、双盲、安慰剂对照的试验中,糖皮质激素性骨质疏松患者应用阿仑膦酸钠 10mg/天,48 周腰椎 BMD 增加 3%,24 个月增加 4%,且腰椎骨折发生率低于对照组^[19]。另外,在研究过程中发现,部分在我院随访的 PNS 患者依从性较差,不规律应用钙剂和活性维生素 D。少数以前在外院治疗而后转诊我院的患者未采取任何防治骨量丢失的措施,这应该引起肾内科医生的高度重视。

建议所有应用 GC 治疗的 PNS 患者,治疗前应做骨密度检查,给予钙剂联合活性维生素 D 治疗,监测骨密度及骨钙素水平。改变生活习惯(适量运动,多吃含钙食物),避免低体重。对于应用 GC 前

骨密度已减少者,排除继发性因素后,可按原发性骨质疏松治疗原则规范治疗^[20]。一旦检查发现骨量减少,需加用阿仑膦酸钠等药物,每 6 个月复查骨密度以判断疗效。

【 参 考 文 献 】

- [1] Henneicke H, Herrmann M, Kalak R, et al. Corticosterone selectively targets endo-cortical surfaces by an osteoblast-dependent mechanism[J]. Bone, 2011, 49(4): 733-42.
- [2] Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Bone, 2001, 29(6): 498-505.
- [3] Loddenkemper K, Bohl N, Perka C, et al. Correlation of different bone markers with bone density in patients with rheumatic diseases on glucocorticoid therapy[J]. Rheumatol Int, 2006, 26(4): 331-6.
- [4] Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments[J]. Joint Bone Spine, 2003, 70(2): 109-48.
- [5] O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength[J]. Endocrinology, 2004, 145(4): 1835-41.
- [6] Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, et al. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(3): 503-13.
- [7] 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[J]. Endocrinology, 1999, 140(10): 4382-9.
- [8] Rubin J, Biskobing DM, Jadhav L, et al. Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblast-like cells [J]. Endocrinology, 1998, 139(3): 1006-12.
- [9] Takuma A, Kaneda T, Sato T, et al. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts [J]. J Biol Chem, 2003, 278(45): 44667-74.
- [10] Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 1996, 59 Suppl 1: S2-9.
- [11] Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Changes in osteoprotegerin and markers of bone metabolism during glucocorticoid treatment in patients with chronic glomerulonephritis[J]. Bone, 2002, 30(6): 853-8.
- [12] Moon RJ, Gilbert RD, Page A, et al. Children with nephrotic syndrome have greater bone area but similar volumetric bone mineral density to healthy controls[J]. Bone, 2014, 58: 108-13.
- [13] Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(1): 105-8.
- [14] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2002, 13(10): 777-87.
- [15] Civitelli R, Ziambaras K. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(7 Suppl): 2-6.
- [16] Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture[J]. Osteoporos Int, 2004, 15(4): 323-8.
- [17] 万伟国, 郑舒聪, 张锦明, 等. 阿仑膦酸钠预防激素相关性骨量丢失的前瞻性研究[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(5): 330-332.
Wan Weiguo, Zheng Shucong, Zhang Jinming, et al. The prospective study of alendronate on prevention of corticosteroid-induced osteoporosis[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2008, 25(5): 330-332. In Chinese.
- [18] 杨琳, 田金徽, 何智余, 等. 阿仑膦酸钠对糖皮质激素导致骨质疏松防治作用的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 838-843.
Yang Lin, Tian Jinhui, He Zhiyu, et al. A Meta-analysis of alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52(10): 838-843. In Chinese.
- [19] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(1): 202-11.
- [20] 中华医学会风湿病学分会. 糖皮质激素诱导的骨质疏松诊治的专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(6): 363-368.
Rheumatology branch of Chinese medical association. Experts consensus of diagnosis and treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2013, 17(6): 363-368, In Chinese.

(收稿日期: 2014-06-02)