

80 岁以上高龄老年骨质疏松症的规范诊治和注意事项

边平达* 陈锦平

浙江省人民医院骨质疏松诊疗中心, 杭州 310024

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0757-05

摘要: 骨质疏松症(OP)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疾病。近年来,随着人口老龄化社会的到来,高龄老年 OP 患者越来越多。高龄老年 OP 的发生与高龄老人体内性激素(包括雌激素和雄激素)水平下降、营养物质摄入减少、活动量下降、某些疾病等因素有关。高龄老年 OP 患者不仅脆性骨折的发生率高,而且骨折后容易致残、致死。高龄老年 OP 诊治的基本内容包括普查和健康教育、选择合适的抗 OP 药物、及时调整治疗方案等。骨转换标志物(BTMs)的检测是高龄老年 OP 患者选择抗 OP 药物的重要依据,一般来说,对 BTMs 较高的高龄骨量减少和 OP 患者,应选择使用抗骨吸收药物,如双膦酸盐类和选择性雌激素受体调节剂等,而对 BTMs 较低的高龄 OP 患者,应选择使用促骨形成药物(如重组人甲状旁腺激素 1-34)。要注意根据高龄老年 OP 患者骨密度和 BTMs 的变化,及时调整治疗方案,避免长期使用双膦酸盐类药物。

关键词: 骨质疏松症;诊治;高龄;骨密度;骨转换标志物

Standard diagnosis and treatment and attentions in elder osteoporosis patients of 80-year and over

BIAN Pingda, CHEN Jinping

Center for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310024, China

Corresponding author:BIAN Pingda, Email: bianpingda@hotmail.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of the bone tissue, which leads to increased bone fragility and consequent risk of bone fractures. In the recent years, along with the population ageing in the society, the number of OP in the elderly is getting more and more. The mechanism of OP in the elderly is associated with low sex hormone level, poor nutritional status, lack of motility, some diseases, etc. Elder OP patients are easy to suffer frangible fractures, which lead to high rate of disability and death. The basic content of diagnosis and treatment on OP in the elderly includes general investigation and health education, appropriate anti-osteoporosis drug selection, and proper therapeutic strategy. The detection of bone turnover markers (BTMs) serves as a basis for selecting anti-osteoporosis drugs. In general, elder osteopenia patients with high BTMs need to choose antiresorptive drugs, such as bisphosphonates and selective estrogen receptor modulators (SERMs). Those whose BTMs are lower need to take bone anabolic drugs such as the 1-34 fragment of recombinant human parathyroid hormone (teriparatide). It is necessary for elder OP patients to adjust therapeutic plan on the basis of bone mineral density and BTMs variation, and to avoid long-term use of bisphosphonates.

Key words: Osteoporosis; Diagnosis and treatment; Elderly; Bone mineral density; Bone turnover markers

骨质疏松症(osteoporosis, OP)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疾病,其严重后果是发生脆性骨折,不仅严重影响患者的生活质量,而且给患者及其家庭带来沉重的经济负担^[1,2]。OP 可分原发性和继发

性两大类,原发性 OP 又分绝经后 OP、老年 OP 和特发性 OP 3 类。老年 OP 是一种退行性疾病,随年龄增长,其患病风险逐渐增加。随着人类寿命延长和老龄化社会的到来,80 岁以上的高龄老人也越来越多,高龄老年 OP 患者的防治已成为 OP 防治的重要组成部分。

*通讯作者: 边平达, Email: bianpingda@hotmail.com

1 高龄老年 OP 的发病机制及其特点

高龄老年 OP 的发病机制,有别于绝经后 OP。女性绝经后 OP 的发生主要是由于女性绝经期前后体内雌激素水平迅速减少,导致骨质快速丢失所致^[2]。而高龄老年女性 OP 的发生,往往是在其绝经期前后骨质快速丢失的基础上,由于性激素(包括雌激素和雄激素)水平下降、营养摄入减少、活动量下降、某些疾病(如慢性阻塞性肺疾病和癌症)等原因,导致其骨质继续丢失所致^[4]。高龄老年男性 OP 的发生机制,与高龄老年女性相似,但由于其骨峰值比女性高,且其骨量丢失时间明显晚于女性、也慢于女性^[5],因此高龄老年男性 OP 的发生率要明显低于高龄老年女性。

高龄老年 OP 有其特有的发病特点。首先,高龄老人 OP 的发病率高,这是因为 OP 具有慢性、终身性和进展性等特点,随着年龄的增加,高龄老人 OP 的发病率逐渐增加,相关研究表明,高龄老人 OP 的发病率超过 20%^[6]。其次,高龄老人跌倒的发生率高,这是由于其视力、听力逐渐下降,关节灵活性和肢体平衡功能下降,加上又常伴有心脑血管疾病,因而高龄老人容易发生跌倒,而诱发骨折^[7]。第三,高龄老人 OP 患者骨折后死亡率高,这是因为高龄老人常伴有多种慢性疾病,如冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死和慢性阻塞性肺疾病等,一旦发生骨折,极易诱发肺部感染和营养不良等疾病,进而危及生命^[8]。

2 高龄老年 OP 防治的基本内容

高龄老年 OP 防治至少应包含以下 3 方面的内容:一是普查和健康教育,就是对高龄老人进行调查,并在调查后针对患者的具体情况,进行健康教育,由于高龄老人常需其家人或保姆照看,故健康教育的对象应包括其主要照料者;二是根据患者的调查结果,筛选出需要治疗的病例,选择合适的药物,并督促患者坚持服用药物,不可随意停用;三是对患者进行定期回访,复查骨密度(bone mineral density, BMD)和骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs),以观察药物疗效,择期调整治疗方案。

普查的内容至少应包括以下 3 方面的内容:一是腰椎和股骨近端 BMD,最好选择双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测定,因为 DXA 测量值是目前国际学术界诊断 OP 的金标

准^[9],必要时还需要胸椎、腰椎 X 线片,因为有些患者在发生胸腰椎骨折时,常无明显症状;二是 BTMs 和血生化等指标,检测这些指标有助于了解骨代谢和肾功能等状况,指导临床药物的选择;三是患者的一般状况(如性别、年龄)、生活方式(如是否吸烟、喝酒,有无坚持运动、喝牛奶、晒太阳等)。对患者的调查资料应全部归档,并进行分类整理,以方便对患者进行长期随访观察。

在对患者进行普查后,不论患者有无 OP,都应针对患者的具体情况,对患者及其照料者进行健康教育。临床医师应十分重视高龄老年 OP 患者的非药物治疗^[10],因为非药物治疗是 OP 治疗的基础措施,不仅有效,而且无副作用、容易坚持。OP 的非药物治疗措施包括足量钙、低盐、适量蛋白质和富含维生素的膳食,少喝咖啡或含咖啡因的碳酸饮料,限酒戒烟,规律的运动,适量的光照,适量补充钙剂和维生素 D 等。

跌倒是高龄老年 OP 患者发生骨折的主要危险因素,因此对高龄老年 OP 患者进行预防跌倒的教育是减少其骨折的重要手段^[11]。高龄老人要预防骨折,首先要注意尽量避免到湿滑、雪地、光线不好、地势不平的地方去行走,行走时要注意地上有无石块、瓜皮和宠物等异物,以免滑倒或被绊倒;其次,要少到马路边或人群拥挤的地方去,以免被汽车、电动车或人群撞倒;第三是下台阶和楼梯时要抓好扶手,以免滑倒,并注意不要踩空。另外,要积极治疗高血压、糖尿病、冠心病等疾病,以免突然出现头晕、胸闷而跌倒^[12-13]。

3 合理选择抗 OP 药物

要根据患者的一般情况、脆性骨折史、BMD、BTMs 及其经济条件,结合本地区、本单位的抗 OP 药物情况,为患者制定合理的治疗方案(见图 1)。

一般来说,对于骨量正常的高龄老人,仅需接受非药物治疗(包括服用钙剂和维生素 D)即可。对骨量减少的高龄老人,要根据其 BTMs 水平来决定治疗方案,如 BTMs 较低(提示骨质流失较慢),可暂不接受药物治疗,而对 BTMs 较高(提示骨质流失较快)者^[14],应在非药物治疗的基础上加用抗骨吸收药物。而对 BTMs 较低的女性 OP 患者,如果其经济条件允许,可选择使用促骨形成药物重组人甲状旁腺激素 1-34(特立帕肽, Lilly France 公司生产),而对 BTMs 较高的 OP 患者,应选择使用抗骨吸收药物^[15]。

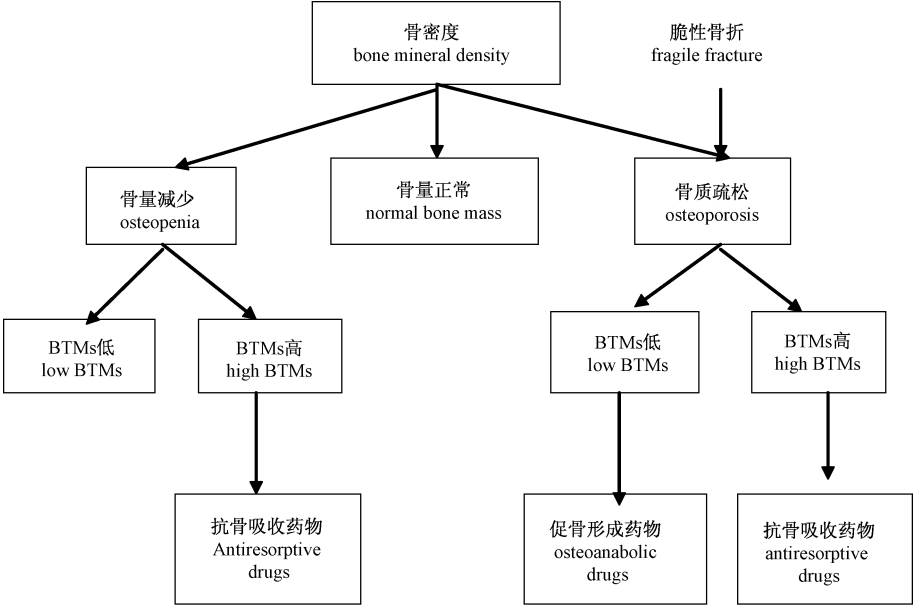


图 1 高龄老年骨量减少和 OP 患者药物选择流程

Fig. 1 Flow chart of drug selection in elderly patients with osteopenia and osteoporosis.

BTMs; bone turnover markers

4 正确认识和使用 BTMs

BTMs 是骨组织在其代谢过程中的产物。有些学者认为 BTMs 的临床价值有限,其实通过检测 BTMs,可以判断骨量丢失速率、了解 OP 病情进展、指导临床干预措施的选择和调整^[16]。人体的骨骼处于不断的新陈代谢之中,要了解其代谢水平,虽然可以通过骨活检,但骨活检毕竟是一种有创手术,而 BTMs 只需清晨抽适量静脉血即可检测,十分方便。当然,不同的 BTMs 在不同性别、不同年龄段人群中的变化规律和临床价值是有差异的^[17]。

总 I 型胶原氨基端前肽 (N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (C-telopeptide of type 1 collagen, CTX) 和 N 端骨钙素 (osteocalcin, OC) 是目前临床上常用的 3 种 BTMs,其中 OC 是成骨细胞产生的一种分子量约为 5~8 kD 的骨特异蛋白^[18],其作用是将钙结合到骨上,是一种骨形成标志物。P1NP 和 CTX 都与 I 型胶原的代谢有关,其中前者是成骨细胞合成 I 型胶原过程中的产物,是一种骨形成标志物,而后者是破骨细胞分解 I 型胶原后的产物,是一种骨吸收标志物^[19]。

在临床上,常有一些医师认为,骨形成标志物 (P1NP、OC) 和骨吸收标志物 (CTX) 的变化趋势应该是相反的;在 OP 患者中,骨吸收标志物应该升

高,而骨形成标志物应该下降。其实,这些想法都是错误的。这是因为,骨的吸收和形成是一个动态的偶联过程,骨吸收加快必然伴随着骨形成加快,药物在抑制了骨吸收的同时也必定抑制了骨形成^[20]。当然,骨吸收和骨形成的程度常不一致,如骨吸收大于骨形成,就导致骨质流失增加,OP 加重,反之,如骨形成大于骨吸收,就使骨质流失减少,OP 缓解。

我们曾经研究了 1509 例高龄老人 BMD 和 BTMs 之间的相关性,结果发现,在高龄老人中,骨吸收标志物 (CTX) 和骨形成标志物 (P1NP、OC) 之间呈中度正相关;高龄老年男性 BMD 与 3 个 BTMs 均呈负相关,女性 BMD 仅与 OC 呈负相关。说明在这 3 个 BTMs 中,任何一个 BTMs 增高的含义都是相同的,即提示骨吸收大于骨形成^[21]。因此,对 BTMs 较高的 (即高转换) 的高龄骨量减少和 OP 患者应选择使用抗骨吸收药物,而对 BTMs 较低的 (即低转换) 的高龄 OP 患者应选择使用促骨形成药物。

5 定期调整 OP 的治疗方案

在使用抗 OP 药物后,既要注意避免随意停用,又要注意避免在不定期检测 BMD 和 BTMs 的情况下长期使用。一个抗 OP 药物持续使用时间的长短,需要综合考虑 BMD 变化、BTMs 的变化、以及药物说明书中推荐的疗程来确定。

目前 BMD 检测多是测量股骨近端和腰椎 1-4

正位,一般以 BMD 升高 3% 作为药物治疗有效的标准^[22]。但是,在利用 BMD 判断抗 OP 疗效时,应注意以下两点:①腰椎 1-4 正位 BMD 的临床价值要低于股骨颈和股骨总髁部,这是因为由于腰椎间盘受损变窄、腰椎骨质增生等原因,腰椎 BMD 在高龄老人中有一个自然增加的过程^[23];②BMD 检测不能区分新生骨和陈旧骨,因此,在判断药物(特别是促骨形成药物)疗效时,常常还要看 BTMs 的变化情况。

由于 BMD 的变化比较缓慢,而 BTMs 的变化比较敏感,所以观察 BTMs 的变化情况是了解药物是否有效的重要手段。抑制骨吸收药物和促进骨形成药物对 BTMs 的影响正好相反,前者可使 BTMs 下降,而后者可使 BTMs 升高^[24,25]。事实上,纠正异常(过高或过低)的骨代谢水平,对骨的健康十分重要,但是也不能长期使用抑制骨吸收药物或促进骨形成药物,以免矫枉过正。

由于 BTMs 对药物的影响比较敏感,因而并不是说,应用了抑制骨吸收药物或促进骨形成药物,BTMs 降低或升高了,就可停药了。此时,需要参考药品说明书中推荐的使用疗程,如唑来膦酸针连续使用一般不超过 3 年,而促进骨形成药物特立帕肽连续使用时间不超过 24 个月。停止使用特立帕肽后,应及时加用抑制骨吸收药物(如双膦酸盐类或雌激素受体调节剂),以抑制破骨细胞的活性,并促进新生骨骼的矿化^[26]。

由于特立帕肽价格昂贵,且在国内许多地方未进医疗保险目录,故其长期使用的情况极为罕见。但是双膦酸盐类药物(如阿仑膦酸钠)在国内应用已十分普遍,长期使用者不在少数。事实上,长期使用双膦酸盐类,常常是无效的(BMD 不再升高),甚至可能是有害的^[27,28](BTMs 持续低迷),这是由于其骨代谢被长期过度抑制所致,这应引起临床医师的高度重视。对长期使用双膦酸盐类无效且 BTMs 较低的患者,应及时停用双膦酸盐类,必要时可加用促骨形成药物^[29,30]。

6 结语

综上所述,高龄老年 OP 患者有其独特的发病机制和临床特点,对高龄老人进行普查,建立档案,定期随访,并根据其 BMD 和 BTMs 的变化,来选择药物、确定疗程,十分重要。当然,在高龄老年 OP 患者的诊治过程中,还有一些问题,如高龄老人常用 BTMs 的临床参考值范围是多少,骨代谢呈高转换、

低转换的分界点又是多少,影响双膦酸盐类药物临床疗效的影响因素又有哪些,有待临床进一步研究。

【 参 考 文 献 】

[1] Sale JE, Beaton D, Bogoch E. Secondary prevention after an osteoporosis-related fracture: An overview[J]. Clin Geriatr Med, 2014,30(2): 317-332.

[2] The Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch. Diagnosis and treatment of primary osteoporosis guide in 2011[J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res,2011,4(1):2-15. (in Chinese)

[3] Nagy H,Feyt C,Chapurlat R,et al. Familial resemblance of bone turnover rate in men aged 40 and over-the MINOS study[J]. J Bone Miner Metab,2013,31(2):222-230.

[4] Wang Fang,Zhou Dewei,Wu Jigong,et al. Research progress in etiology of primary osteoporosis[J]. Chin Osteoporos,2012,18(7):675-680.

[5] Fang Yan,Zhu Tao,Wang Yanhui,et al. Research progress in the pathogenesis of male osteoporosis[J]. Chin Osteoporos,2012,18(11):1066-1069. (in Chinese)

[6] Liu Min-yan,Pei Yu,Zhang Ying,et al. The effect of age on the changes in bone mineral density and osteoporosis detection rates in men over fifty years[J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res,2013,6(2):114-120. (in Chinese)

[7] Mendy A, Vieira ER, Albatineh AN, et al. Low bone mineral density is associated with balance and hearing impairments[J]. Ann Epidemiol,2014,24(1):58-62.

[8] Colon-Emeric CS. Recent advances: osteoporosis in the “oldest old”[J]. Curr Osteoporos Rep,2013,11(4):270-275.

[9] Enneman AW, Swart KM, Zillikens MC, et al. The association between plasma homocysteine levels and bone quality and bone mineral density parameters in older persons[J]. Bone,2014,12(2):141-146.

[10] Meng Xunwu. Attention to the intervention of primary osteoporosis[J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res,2012,5(2):77-82. (in Chinese)

[11] Anpalahan M,Morrison SG,Gibson SJ. Hip fracture risk factors and the discriminability of hip fracture risk vary by age: a case-control study[J]. Geriatr Gerontol Int,2014,14(2):413-419.

[12] Cauley JA,Harrison SL,Cawthon PM,et al. Objective measures of physical activity, fractures and falls: the osteoporotic fractures in men study[J]. J Am Geriatr Soc,2013,61(7):1080-1088.

[13] Pekkarinen T, Loyttyniemi E, Valimaki M. Hip fracture prevention with a multifactorial educational program in elderly community-dwelling Finnish women[J]. Osteoporos Int,2013,24(12):2983-2992.

[14] Bian Pingda, Pan Honghua, Li Xiuyang, et al. Independent associated factors of proximal femur bone mineral density in men aged 80 and over[J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2012,5(4):255-258. (in Chinese)

- [67] Ruilope L, Hanefeld M, Lincoff AM, et al. Effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α /gamma agonist aleglitazar on renal function in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes: a Phase IIb, randomized study. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 180.
- [68] Coletta DK, Fernandez M, Cersosimo E, et al. The effect of muraglitazar on adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation genes in human skeletal muscle in vivo. *Diabet Med*, 2014.
- [69] Wallenius K, Kjellstedt A, Thalen P, et al. The PPAR α / gamma Agonist, Tesaglitazar, Improves Insulin Mediated Switching of Tissue Glucose and Free Fatty Acid Utilization In Vivo in the Obese Zucker Rat. *PPAR Res*, 2013, 2013: 305347.
- [70] Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al. Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 340: 1091-1097.
- [71] Balint E, Szabo P, Marshall CF, et al. Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. *Bone*, 2001, 28: 21-28.
- [72] Sourris KC, Morley AL, Koitka A, et al. Receptor for AGEs (RAGE) blockade may exert its renoprotective effects in patients with diabetic nephropathy via induction of the angiotensin II type 2 (AT₂) receptor. *Diabetologia*, 2010, 53: 2442-2451.
- [73] Raskin P, Stevenson MR, Barilla DE, et al. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1978, 9: 329-335.
- [74] Xu HE, Lambert MH, Montana VG, et al. Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 13919-13924.

(收稿日期:2015-01-15,修回日期:2015-02-09)

(上接第 760 页)

- [15] Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition) [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31 (1): 1-15.
- [16] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort [J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21 (6): 608-620.
- [17] Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, et al. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese population-based osteoporosis (JPOS) cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24 (3): 887-897.
- [18] Hong SH, Koo JW, Hwang JK, et al. Changes in serum osteocalcin are not associated with changes in glucose insulin for osteoporotic patient treated with bisphosphonate [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 20 (1): 37-41.
- [19] Bhattarai T, Bhattacharya K, Chaudhuri P, et al. Correlation of common biochemical markers for bone turnover, serum calcium, and alkaline phosphatase in post-menopausal women [J]. *Malays J Med Sci*, 2014, 21 (1): 58-61.
- [20] Nagata M, Hoshina H, Li M, et al. A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption [J]. *Bone*, 2012, 50 (5): 1123-1129.
- [21] Bian Pingda, Ying Qifeng, Li Xiuyang, et al. On the relationship between bone mineral density and bone turnover markers in subjects aged 80 and over [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2014, 30 (3): 206-209. (in Chinese)
- [22] Lee JH, Lee YH, Moon SH, et al. Influence of insurance benefit criteria on the administration rate of osteoporosis drugs in postmenopausal females [J]. *Clin Orthop Surg*, 2014, 6 (1): 56-61.
- [23] Bian Pingda, Ying Qifeng, Qian Sufeng, et al. Comparison of bone mineral density between proximal femur and lumbar vertebrae in 270 people aged 80 and over [J]. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2013, 6 (3): 255-256. (in Chinese)
- [24] Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (18): 1714-1723.
- [25] Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T. Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 24 (1): 219-226.
- [26] Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (1): 196-205.
- [27] DE luliis F, Taglieri L, Amoroso L, et al. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34 (5): 2477-2480.
- [28] Rosenthal Y, Arami A, Kosashvili Y, et al. Atypical fractures of the femur related to prolonged treatment with bisphosphonates [J]. *Isr Med Assoc J*, 2014, 16 (1): 78-82.
- [29] Thumbigere-Math V, Gopalakrishnan R, Michalowicz BS. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case report and narrative review [J]. *Northwest Dent*, 2013, 92 (1): 12-18.
- [30] Kerschman-Schindl K, Haschka J, Obermayer-Pietsch B, et al. How long should women with postmenopausal osteoporosis be treated with a bisphosphonate? [J]. *Horm Metab Res*, 2013, 45 (9): 621-628.

(收稿日期:2014-11-08,修回日期:2015-01-06)