

·临床研究·

妊娠哺乳相关骨质疏松症 1 例分析及文献回顾

张敏 陈景言 李斌 杜涓 陈平*

四川省医学科学院 四川省人民医院老年内分泌科, 成都 610031

中图分类号: R591 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 06-0727-04

摘要:目的 探讨妊娠哺乳相关骨质疏松症(PLO)的临床特点及诊治。方法 围绕 1 例妊娠哺乳相关骨质疏松症的临床资料进行回顾性分析。结果 本例患者在妊娠哺乳期出现骨痛、活动受限、胸腰椎多椎体压缩性骨折、骨密度明显降低等骨质疏松症表现。并在确诊前进行了充分的代谢性骨病的鉴别诊断。停止哺乳,予以钙剂、活性维生素 D 疗效良好。结论 PLO 可能具备多种易患因素,在妊娠哺乳期出现的腰背痛应考虑本病可能,需引起临床医生的重视,但充分的鉴别诊断是确诊该病的前提。

关键词: 骨质疏松;妊娠;哺乳

A case report of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and literature review

ZHANG Min, CHENG Jingyan, LI Bin, DU Juan, CHEN Ping

Department of Elderly Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: CHEN Ping, Email: zmzm73@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics and treatment of pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO). **Methods** Clinical information of 1 patient with PLO was analyzed. The related references in the literature were reviewed. **Results** The patient had bone pain, activity limitation, thoracic and lumbar vertebral compression fractures, and significantly decrease of bone mineral density during pregnancy and lactation. The differential diagnosis of metabolic bone disease was performed. Lactation was stopped and calcium and active vitamin D were supplied. The efficacy of the treatment was good. **Conclusion** There are many susceptible factors for the pregnancy and lactation-associated osteoporosis. This disease should be considered when lumber or back pain occurs during pregnancy and lactation. Differential diagnosis should be done before the diagnosis of this disease.

Key words: Osteoporosis; Pregnancy; Lactation

妊娠哺乳相关骨质疏松症(pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO)非常罕见,至今全世界报道仅 100 余例,国内详细报道的不足 10 例^[1]。因 PLO 常导致孕产妇脊椎和髌骨多发骨折而造成生活能力下降甚至残疾,故现报告 1 例并复习相关文献,以期引起广大临床医生的关注。

1 材料和方法

1.1 病例资料

患者,女,23 岁,文员,因“腰背部疼痛不适 2 +

月,加重 20 + 天”入院。入院前 2 + 月,无明显诱因出现腰背疼痛,予以膏药外敷后,疼痛逐渐加重并出现双侧肋骨及胸骨疼痛,深呼吸及变动体位时明显。入院前 20 + 天,患者坐车颠簸后出现腰背部疼痛加重,双上肢不能上举,就诊当地医院。

妊娠期间空腹血糖升高(具体不详),未予药物治疗,产后复查血糖正常;长期素食,缺乏日照及运动。G1P1,足月顺产,体健。产后 3 月,哺乳 1 月,月经正常。无药物、毒物接触史,不嗜烟酒及咖啡。患者本人系足月顺产,父母非近亲结婚。家族史无特殊。

1.2 方法

查血常规:HGB 96 g/L;骨密度:腰椎提示骨质疏松;胸椎平片:胸 4、5、7 椎体压缩;胸椎 MRI 提示

基金项目:四川省卫生厅课题(110209)

* 通讯作者: 陈平, Email: zmzm73@163.com

胸 3、5、6、8、10、12 及腰 1 椎体骨质疏松伴椎体压缩及骨髓水肿改变。

当地医院予以止痛、补钙及维生素 D、补铁等治疗后,患者疼痛无缓解。患病以来体重下降 2 kg,身高缩短 4 cm。

查体:神清,主动体位,自主活动迟缓(因疼痛受限),轻度贫血貌,无突眼,全身浅表淋巴结无肿大,甲状腺未扪及。心肺腹无特殊,双下肢无水肿。胸腰椎多个椎体压痛。入院后血常规:HGB 105 g/L(115~150),余正常。尿常规、24 小时尿电解质、血气分析、肾功能、甲状腺激素均正常。血肿瘤标志物、胸片、骨盆 X 片、腹部、乳腺、妇科 B 超均未见异常。血生化:Glu:6.62 mmol/L,余均正常。尿钙/肌酐:1.13(0.033~0.586)。风湿免疫性相关检查(-),血清免疫蛋白固定电泳(-),尿本周氏蛋白(-),贫血相关代谢物测定:VB12 > 2000 pg/mL(187.0~883.0),血清:22.77 μmol/L(9.0~27.0)。骨髓涂片:粒红两系增生活跃,铁染色:缺铁,骨髓活检:粒:红约为 2:1,巨核细胞 1 个/HPF;三系细胞形态及分布无异常。网状纤维染色(+)。请血液科多次会诊考虑缺铁性贫血。

2 结果

口服葡萄糖耐量实验结果见表 1,骨代谢指标见表 2。头、胸、腹部 CT:胸 5~10、12 椎体压缩变窄,胸 1~12 椎体骨质密度不均,余未见异常。胃镜、肠镜未见异常。骨 ECT:第 6~8 胸椎,第 3 腰椎放射性浓聚增高灶,考虑良性病变(图 1)。MRI:胸 6、8、10 椎体压缩骨折并轻微骨髓水肿;胸 3、5、7、9、10、12 椎体陈旧性压缩性骨折;腰 3 椎体轻微压缩骨折(图 2)。

最后诊断:妊娠哺乳相关骨质疏松症、葡萄糖耐量减低、缺铁性贫血。给予阿法 D₃ 0.25 μg tid、碳酸钙 0.6g bid、鳗鱼降钙素 20U im qw、多糖铁复合物 0.15g qd 补铁、营养支持等对症治疗后,患者疼痛减轻出院。

表 1 口服葡萄糖耐量实验结果

Table 1 The result of oral glucose tolerance test (OGTT)

项目	空腹	餐后 0.5 h	餐后 2 h	餐后 3 h	单位
血糖	5.3	9.0	8.9	8.0	mmol/L
胰岛素	14.2	78.2	92.8	58.6	μU/mL
C 肽	2.44	11.66			ng/mL

表 2 骨代谢指标

Table 2 The bone metabolic index

时间	25(OH)VD nmol/L	B-ALP μg/L	CTX ng/mL	Ca mmol/L	P mmol/L	ALP U/L	PTH pg/mL
	47.7~144	11.4~24.6	0.3~0.584	2.20~2.65	0.81~1.45	35~100	10~69
2014.10.29				2.52	1.37	74	7.04
2014.11.04					70		
2014.11.17	49.87	11.91	0.92	2.35	1.29	65	11.3

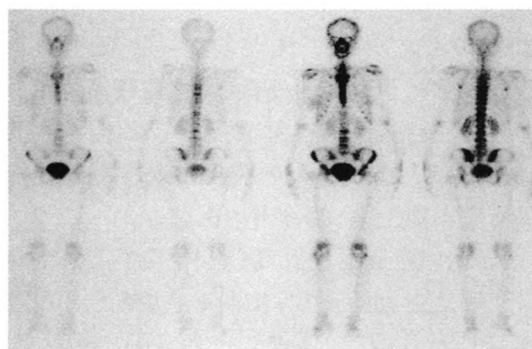


图 1 骨 ^{99m}Tc-MDP 核素显像

Fig. 1 Bone scintigraphy with ^{99m}Tc-MDP



图 2 胸腰椎 MRI

Fig. 2 Thoracolumbar MRI

3 讨论

本例患者是月经正常的青年女性,于产后哺乳

期出现骨痛、脆性骨折以及骨密度的降低,诊断思路

是首先考虑为代谢性骨病,然后需要仔细进行骨质疏松与其他代谢性骨病的鉴别。成骨不全及骨软化症易导致骨折及骨密度的降低。但该患者除了有多发骨折,无蓝色巩膜、牙齿发育不良、耳聋、关节松弛及家族史,故排除成骨不全。同时,根据骨软化症的诊断标准,患者无低血钙或低血磷,无血清碱性磷酸酶、骨碱性磷酸酶增高及特征性的骨影像学特点,故也不支持骨软化症^[2]。鉴别继发性骨质疏松症是重点。通过血气分析、血、尿生化及口服葡萄糖耐量实验检查,常导致代谢性骨病的肾小管酸中毒、Fanconi 综合征、慢性肾病、Paget 骨病、1 型糖尿病都可以排除。因甲状腺激素、垂体激素、ACTH、皮质醇昼夜节律均正常,故甲状腺功能亢进症、库欣综合征、垂体及性腺机能减退症也不成立。风湿免疫性相关指标、血常规及骨髓穿刺活检结果显示无结缔组织疾病、多发性骨髓瘤、白血病的证据。血肿瘤标志物、影像学及内窥镜检查也排除了原发性或转移性肿瘤。根据我国 2011 年版的《原发性骨质疏松症诊治指南》所推荐的骨质疏松诊断流程,通过详细的病史、体征、综合检查结果及多学科会诊,逐一排除了药物、多种疾病及其他原因引起的骨质疏松。因此,原发性骨质疏松诊断成立。该患者长期素食,缺乏日照及运动的特殊生活习惯以及处于妊娠哺乳期发病的特点,最终妊娠哺乳相关骨质疏松症诊断明确。停止哺乳、避免负重,予以钙剂、活性维生素 D、降钙素及营养支持等治疗半年后,患者疼痛明显减轻,活动能力提高,未再出现新发骨折。

妊娠哺乳相关骨质疏松症(PLO)是指妊娠晚期至产后 18 个月内,尤其产后、哺乳早期所诊断的骨质疏松。1955 年国外学者 Nordi 首次报道了妊娠后骨质疏松症,1959 年 Curtis 和 Kincaid 又相继报道了妊娠和哺乳期骨质疏松症。后因该病常导致孕产妇脊椎和髋骨多发骨折甚至残疾才逐渐引起人们的关注。PLO 的临床表现多为腰背部及髋部疼痛、椎体压缩性骨折以及骨密度降低^[3]。也有学者认为,患者一般主诉腰背部、髋部和下肢关节的疼痛及活动受限,大多情况比较严重^[4]。Silva 等^[5]报道有的患者具备骨折的危险因素,如低钙、甲状腺激素治疗后的体重下降等,而有的没有任何危险因素。多数学者认为,它会导致一个或多个椎体骨折及身高的缩短,严重的甚至出现长期的背痛。多见于妊娠 T₃ 期或产后早期。因此提出虽然妊娠哺乳相关骨质疏松症是一种罕见病,但妊娠晚期特别是后 3 个月或产后早期发生的骨痛,需考虑该病^[4,6,7]。由于

PLO 的临床表现只是骨质疏松的症状,缺乏明显的特征性改变,因此确诊需非常谨慎,必须进行足够充分的鉴别诊断以免误诊误治。国内外文献建议,治疗主要是在停止哺乳、避免负重的基础上,予以钙剂、活性维生素 D、降钙素及营养支持等。在上述疗效不佳时可使用口服或静脉的双膦酸盐,必要时可行椎体成型术^[1,3,5,7,9]。有国外学者报道还可使用胸腰矫形器并联合康复计划,包括加强肌肉力量、运动范围、放松和负重训练等^[7]。Winarno 等观察到,在补充钙、维生素 D 和口服或静脉双膦酸盐疗效不佳的基础上,加用 PTH1-34 治疗 18 个月后,骨密度进一步增加,未再新发骨折^[10]。虽已有使用双膦酸盐、锶盐、特立帕肽或椎体成形术治疗产后椎体骨折的报告,但因缺乏循证医学的证据,目前还不清楚这些疗法是否有确切的益处^[11]。

根据 PLO 的特点及成因,其类型大致包括五类,分别为:妊娠期特发短暂髓骨骨质疏松、产后脊柱骨质疏松、哺乳相关的骨质疏松、肝素诱导的骨质疏松、长期静注硫酸镁所致骨质疏松^[12,13]。PLO 的病因及发病机制目前仍不明确,复习国内外相关文献考虑可能与以下因素有关:①母体及胎儿对钙需求增加,而钙及 VitD 摄入不足,哺乳又加重钙丢失。②孕晚期游离皮质醇增加,影响肠道钙、磷的吸收转运及骨钙化。③钙缺乏及吸收不良导致 PTH、AKP 明显增高,较雌、孕激素增高刺激成骨细胞占优势,使骨吸收大于骨形成。④孕晚期胎头入盆压迫闭孔神经造成局部营养神经障碍。⑤孕前低骨量或低体重不能承受机械压力变化及机体缺乏正常钙调节激素变化。⑥分娩后及哺乳期 PRL 增高,抑制卵巢功能及月经复潮,低雌激素状态使骨细胞对 PTH 敏感性增加。⑦先天性骨矿化异常。其母亲多有绝经前骨质疏松史,可能有遗传因素参与。⑧孕妇乳房和胎盘分泌 PTH 相关肽(PTHrP),在妊娠晚期分泌达高峰,当其 PTH/PTHrP 受体结合后可刺激骨转换,因此产生类似 PTH 的生物学效应。临床上可表现为高钙血症、高 PTHrP、低 PTH 血症^[3,5-7]。由于该病因尚不明确,目前仍缺乏有效的预防措施。戒烟、少咖啡、均衡膳食、避免孕前低体重、保证孕期充足的 VitD、钙剂等健康的生活方式可能具有一定的预防作用^[8,9]。

【参 考 文 献】

- [1] 何晓东,夏维波,等.妊娠哺乳相关骨质疏松症临床分析[J],中华内科杂志.2009,14:983.

- He XD, Xia WB, et al. Clinical features of pregnancy and lactation-associated osteoporosis [J]. Chinese Journal of Department of Internal Medicine, 2009,14:983 (in Chinese).
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.骨软化症和佝偻病诊疗指南2006讨论稿[J].中华全科医师杂志,2006,8(8):464-465.
- The Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral disease. The guidelines for diagnosis and treatment of osteomalacia and rickets 2006 exposure draft [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2006,8(8):464-465 (in Chinese)
- [3] Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation [J]. Osteoporos Int, 2015,26(9):2223-2241.
- [4] Bonacker J, Janousek M, Kröber M. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2014,134(2):173-9.
- [5] Silva L, Sampaio L, Pinto J, et al. Osteoporotic fractures in pregnancy - conjunction of factors? [J] Acta Reumatol Port, 2009,34(4):641-645.
- [6] Ofluoglu O, Ofluoglu D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures [J]. Rheumatol Int, 2008,29(2):197-201.
- [7] Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H, et al. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014,40(1):288-292.
- [8] 廖二元,曹旭主编. 湘雅代谢性骨病学[M].2013.9.
- Liao EY, Cao X, Chief editor. Xiangya Metabolic Bone Disease Science[M], 2013.9. (in Chinese)
- [9] 陆菊明主编. 内分泌系统疾病病案分析[M]. 2009.3.
- Lu JM, Chief editor. Case analysis of endocrine system diseases [M], 2009.3. (in Chinese)
- [10] Winarno AS, Kyveritakis I, Hadji P. Successful treatment of 1-34 parathyroid hormone (PTH) after failure of bisphosphonate therapy in a complex case of pregnancy associated osteoporosis and multiple fractures [J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2014,218(4):171-173.
- [11] Kovacs CS. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014,21(6):468-475.
- [12] 李娟. 妊娠和哺乳与骨质疏松的相关性研究[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2003,14(2):68-71.
- Li J. Correlation between pregnancy and lactation and osteoporosis[J]. Foreign Medical Sciences Section of Maternal and Child Health, 2003,14(2):68-71. (in Chinese)
- [13] 李慧林,朱汉民. 产后骨质疏松症1例并文献复习[J], 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2009,6(2):136-138.
- Li HL, Zhu HM. A case of postpregnancy osteopomosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Disease, 2009,6(2):136-138. (in Chinese)
- (收稿日期: 2015-12-01, 修回日期: 2016-01-17)

(上接第712页)

【参考文献】

- [1] Shi JS, Gong H. The effect about Health Education Intervention on the Community Impact of Osteoporosis Patients. Guide of China Medicine, 2010,8(18):38-39.
- [2] Liu HZ, Wang HQ. Research progress in epidemiology on Primary osteoporosis. Journal of Clinical Research, 2005, 22(10):1474-1476.
- [3] Zheng H, Luo NP, Cheng Q, et al. The relationship between Metabolic syndrome and Bone metabolite of osteoporosis. Chinese Journal of Gerontology, 2009,29(1):190-192.
- [4] You TT, Wu T, Zhang ZP, et al. Preliminary study on osteoporosis Rats caused by hyperlipemia. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2007,12(3):299-303.
- [5] Wang PY, Wei B. Advance research of the relationship between lipid metabolic disturbance and Steroid-induced Avascular Necrosis of the Femoral Head. Shandong Medical Journal, 2014, 54(10):100-102.
- [6] Li T, Cui L. Lipid metabolic disturbance and osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008,14(6):428-432.
- [7] Price CP, Milligan TP, Darte C. Direct comparison of performance characteristics of two immunoassays for bone iso-formofalkaline phosphatase in serum[J]. Clin Chem, 1997,43(11):52-57.
- [8] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell, 2007, 130(3):456-469.
- [9] Yang TH, Wang JS. Advances in research on relationship between lipid metabolism and bone metabolism. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(10):1506-1509.
- (收稿日期: 2015-12-21, 修回日期: 2016-01-10)