

糖皮质激素性骨质疏松的防治进展

孟瑞* 王菊宁

西安培华学院医学院, 陕西 西安 710125

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 01-0123-04

摘要: 糖皮质激素性骨质疏松作为一种继发性骨质疏松, 发病率仅次于绝经后的骨质疏松症和老年性的骨质疏松症, 是最常见的医源性疾病。糖皮质激素性骨质疏松症状隐匿, 早期不易被发现, 后期可能出现骨折、骨坏死等一系列并发症, 如果得不到有效干预治疗, 将会给患者带来极大的健康危险。本文对糖皮质激素性骨质疏松的流行病学及预防与治疗做一综述, 旨在加强临床上对于糖皮质激素性骨质疏松防治工作的重视, 并为进一步规范治疗提供参考。

关键词: 糖皮质激素性骨质疏松; 骨质疏松性骨折; 防治进展; 流行病学

Progress in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis

MENG Rui*, WANG Juning

Xi'an PeiHua University of Medicine, Xi'an 710125, China

* Corresponding author: MENG Rui, Email: 584479274@qq.com

Abstract: As a secondary osteoporosis, the morbidity of the glucocorticoid osteoporosis is next only to postmenopausal osteoporosis and senile osteoporosis. It is the most common iatrogenic disease. The symptoms of glucocorticoid are concealed. It's not easy to be discovered early. In the later period, there may be a series of complications such as fracture and osteonecrosis. If effective intervention is not available, it will bring infinite health risks to patients. This article reviews the epidemiology, prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis, aiming at reinforcing the emphasis on the prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in clinical practice, and providing reference for further standardizing the treatment.

Key words: glucocorticoid osteoporosis; osteoporotic fracture; prevention and treatment progress; epidemiology

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 由于其强大的免疫抑制、抗炎反应等药理作用在临床工作中应用广泛。长期或者高剂量使用 GC 会导致糖尿病、骨质疏松、骨坏死、肌病等多种不良反应, 其中 GC 所导致的骨质疏松已成为最严重的并发症之一。糖皮质激素性骨质疏松 (glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP) 属于继发性骨质疏松, 是一种因内源或外源糖皮质激素所致的、以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的代谢性骨病。GC 是导致骨质疏松中最为常见的一种药物。GIOP 是 50 岁之前骨质疏松最常见的原因, 是最常见的医源性疾病。研究表明, 糖皮质激素剂量低至每日 2.5 mg 的强的松与增加的骨折风险有关, 最迅速的骨密度损失发生

在开始治疗后 3~6 个月^[1]。如何采取有效的措施来防治 GIOP 是临床医生关注的重点和难点。目前, 临床医生对 GIOP 对机体危害的认识相当有限, 对 GIOP 的防范和管理尚不够规范。GIOP 患者如果不能得到有效干预治疗, 将会给患者带来严重的健康危险。本文就 GIOP 的防治进展进行综述, 旨在加强临床上对于 GIOP 防治工作的重视。

1 GIOP 的流行病学

2015 年中国大陆地区 40 岁以上人群骨质疏松症发病率为 24.62%, 总人数为 1.4 亿人^[2]。GIOP 的发病率在整个骨质疏松发病率中仅次于绝经后的骨质疏松症和老年性的骨质疏松症。由 GIOP 造成的骨折, 不仅严重增加了死亡风险, 影响患者的生活质量, 而且给社会带来沉重的负担。全球范围内 2010 年骨质疏松性骨折的高危人群中, 年龄在 50 岁及以上的人数估计为 1.58 亿, 其中 55% 的男性和

基金项目: 陕西省西安培华学院 2017 年校级科学研究重点项目 (PHKT17020)

* 通信作者: 孟瑞, Email: 584479274@qq.com

女性来自亚洲。预计到 2040 年,高风险个体的数量将会翻倍^[3]。

GIOP 的主要发病特点是接受糖皮质激素治疗后早期即发生、迅速的骨质流失^[4]。研究显示,超过三分之一接受长期糖皮质激素治疗的绝经后妇女可能有一个或更多的无症状的椎体骨折,而没有异常的骨超声或腰椎和髌关节骨密度(bone mineral density, BMD)测定结果^[5]。长期超生理剂量使用 GC 的患者骨质疏松骨折发生率将达 30%~50%之多,而且初次骨折后再发生骨折的风险将大大增加^[6]。Vestergaard 等研究结果提示:至少停用糖皮质激素大于 1 年后,发生骨折的风险性才能够接近正常人群值^[7]。

2 GIOP 的发病机制

GIOP 的发病机制:主要是由于 GC 对成骨细胞和破骨细胞的直接作用,促进破骨细胞的生成,增加了成骨细胞的凋亡,延长了破骨细胞的生命,导致骨形成障碍。有学者研究发现^[8],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。来自健康绝经后妇女的研究显示:每日予以强的松 5 mg 持续 6 周能足够迅速和显著降低血清 PINP 和骨钙素,二者是骨形成的特异性标记物^[9]。

此外,GIOP 的发病与 GC 破坏骨细胞有一定联系。骨细胞是信号传递的桥梁枢纽,占总体细胞数量的 90%~95%,可以通过缝隙连接或传递分子信号直接或间接地调节成骨细胞和破骨细胞的形成和功能。暴露于高水平的 GC 可导致骨细胞凋亡并影响缝隙连接,从而导致骨丢失。GC 诱导的骨细胞凋亡小体可增强 TNF- α 和 IL-6 的生成,而 TNF- α 可诱导骨细胞凋亡并导致骨质量的恶化^[10]。

3 GIOP 的防治

3.1 选择恰当的 GC 给药途径和剂量,评估骨折风险

糖皮质激素的给药途径有:外用、吸入、口服、静脉注射。在使用该药物的过程中,医生要准确选择给药途径。根据患者的病情,如果能够局部给药,就给予全身用药。由于任何剂量的 GC 均能导致骨质疏松,而且骨质疏松与激素的初始量和用药时间成正比^[11]。在用药剂量方面,医生应反复斟酌、权衡,结合患者的体重、年龄、病情、组织病理学分型等有

理有据地给药,尽可能地给予能够控制疾病的最小 GC 量,并制定出完整的 GC 治疗计划,包括总疗程、何时减量、维持治疗时间及维持治疗剂量。值得注意的是,有相当一部分患者在 GC 治疗的伊始,不了解骨质疏松这一并发症。为了增强患者对 GIOP 的重视程度,医生要履行告知的职责,开始用药前即向患者详细阐明 GC 治疗可能出现的并发症及拟采取的预防骨质疏松的措施,并签署知情同意书。

长期使用糖皮质激素的患者极易出现骨质疏松性骨折。骨折风险的增加见于椎体和非椎体骨折,包括髌部骨折。因此,骨折风险的准确评估对于长期服用 GC 的患者显得尤为重要。在即将启动糖皮质激素治疗时,可使用国际骨质疏松基金会推出的骨折风险评估模型——FRAX 工具来评估 10 年内髌部骨折及脊柱等主要骨质疏松性骨折的风险,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^[12]。对所有维持糖皮质激素治疗的患者,每 12 个月应进行 1 次骨折风险再评估^[13]。医生应嘱咐患者定期监测骨密度、血清 25(OH) VitD、血清钙及尿钙、C 反应蛋白、肝肾功能、甲状腺功能、甲状旁腺激素等指标,有助于全面认识及判断病情,及时地进行分级干预。

3.2 调整生活方式,提高患者的治疗依从性

良好的生活方式能够增强骨质健康,例如:戒烟、限酒、适当的光照、适量的抗阻运动、减少跌倒的风险和保证充足的钙及维生素 D 的摄入。另外,足够的蛋白质摄入亦非常有必要,它能够改善低体重指数(body mass index, BMI),能够维持肌肉骨骼系统的功能和降低由髌部骨折而引发的并发症。

GC 使用的患者目前预防骨质疏松用药依从性较差,所以提高这类患者的抗 GIOP 认识很有必要。预防 GIOP 需要医患双方的共同努力,医生要谨记骨质疏松各级预防的重要性,在医院内、外多角度全方位加强科普宣传及健康教育活动。在 GC 治疗初期我们就要调动起患者的积极性,使之在思想上逐步认识到 GC 对骨质的损害以及后期对人体身心健康的深远影响,增强对自身健康的责任感,主动自觉地改善不良的生活习惯,提高患者的治疗依从性,从而降低骨质疏松及骨质疏松性骨折的发生率。

3.3 钙剂和维生素 D

维生素 D 和钙剂联合使用对 GC 使用引起的腰椎 BMD 减少有预防性作用,这种作用已经得以证实,因而可以预防糖皮质激素导致的骨质疏松症。如果患者日常膳食中钙摄入量不足,建议每日外源

性钙的补充量为 1 000 mg -1 500 mg。由于使用 GC 治疗的患者户外活动减少,因此比正常人群更加缺乏维生素 D。维生素 D 的缺乏不仅加快骨转换,增加骨丢失,降低骨密度,影响骨质量,而且降低肌肉量与肌肉功能,增加跌倒风险,建议每日补充维生素 D800-2000IU^[14]。

3.4 双膦酸盐

双膦酸盐是焦磷酸的合成类似物,它们的主要功能是使破骨细胞灭活,同时抑制骨吸收,增加 BMD,促进骨皮质及骨小梁持续增厚,从而促进骨形成和增长。双膦酸钠具有预防和治疗双重作用,它可以减轻疼痛,延缓病变发展,减少因糖皮质激素诱导的骨坏死,从而避免了手术治疗。双膦酸盐由于其高效的抑制骨吸收作用,已成为骨质疏松治疗的一线药物。研究显示,阿仑膦酸钠作为第二代双膦酸盐可以明显增加腰椎、全髋关节和股骨粗隆部的骨密度,不增加胃肠道不良反应的发生率,然而却不能减少椎体及非椎体骨折^[15]。利塞膦酸盐作为第三代双膦酸盐于 2004 年获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认可,用于预防和治疗糖皮质类固醇性骨质疏松^[16],能够明显降低 GIOP 患者脊柱骨折的发生率^[17]。另有研究表明,唑来膦酸静脉滴注能够显著增加 GIOP 患者腰椎、股骨颈的 BMD,降低血清骨吸收标志物水平,疗效优于利塞膦酸治疗组^[18]。

3.5 甲状旁腺素

骨形成的减少是 GIOP 主要的病理生理改变^[19],即使是低剂量的糖皮质激素治疗亦能够明显的抑制成骨细胞的活性^[20]。而特立帕肽作为一种甲状旁腺素的衍生物,通过增加成骨细胞的活性及数量而促进骨生长,它是目前唯一的骨合成代谢剂。新近研究表明:特立帕肽通过激活 AKT 信号转导途径降低 GC 诱导的骨细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平,促进骨细胞的增殖。同时,活化的 AKT 能抑制蛋白水解酶 Caspase-3 的活性,抑制细胞凋亡级联反应的激活^[21]。Farahmand 等^[22]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。一项针对应用双膦酸盐反应欠佳的 GIOP 患者的研究提示:每周给予一次特立帕肽治疗能够减少患者的骨折事件和增加 BMD^[23]。另有研究者对特立帕肽和阿仑膦酸钠进行了随机双盲对照试验,结果显示特立帕肽比阿仑膦酸钠在增加骨密度及减少骨折的发生率方面效果更为显著。特立帕肽是长期激素治疗伴低 BMD 患

者的一线用药,在预防 GIOP 上发挥重要作用^[24]。此外,特立帕肽具有逆转长期应用双膦酸盐相关并发症(如骨重塑抑制)的潜能,显著改善骨重塑的强度,促进骨矿化^[25]。

3.6 狄诺塞麦

狄诺塞麦是人源化核因子 κ B 活化受体配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) 的单克隆抗体,可抑制破骨细胞活性、提升 BMD^[26]。Hofbauer 等^[27]对 GIOP 模型鼠的研究发现,狄诺塞麦通过抑制骨吸收过程预防 GC 导致的骨质流失;腰椎生物力学压缩实验显示,GC 对骨强度的抑制作用可以被狄诺塞麦阻止。实验表明狄诺塞麦能够显著减少破骨细胞数量,降低骨转化参量^[28]。狄诺塞麦于 2010 年在美国批准上市,目前已用于 GIOP 的临床治疗。一项前瞻性的研究表明,狄诺塞麦能够显著抑制 GIOP 患者的骨转换,与阿仑膦酸钠治疗相比,狄诺塞麦治疗 12 个月可使腰椎 BMD 显著增加^[29]。

4 小结

既往研究显示,在我国江浙沪地区有 45% 的长期使用 GC 的患者未使用任何药物进行干预^[30]。对于此类患者而言,GIOP、骨质疏松性骨折、骨坏死等一系列的并发症很有可能会接踵而至。研究报道^[31],应用糖皮质激素达到或超过 10 mg/d 的患者,在 90 天内补充抗骨质疏松的药物,1 年内骨质疏松性骨折发生率下降 48%,3 年内下降 32%。因此,我们要抓住骨质疏松防治的最佳时期,积极有效地干预,早日启动抗骨质疏松治疗,改善骨密度状态,对于预防骨折、改善预后、提高患者的生存质量而言大有裨益。总之,GIOP 仍然是目前基础和临床研究的热点课题,值得我们进一步探索。随着对 GIOP 深入而全面的研究,将会涌现出更多更好的新型药物治疗靶点和多样化的预防措施,为广大患者带来福祉。

【参考文献】

- [1] Suzuki Y, Sato S. Secondary osteoporosis UPDATE. Clinical Significance of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Clin Calcium, 2010, 20(5):645-653.
- [2] 张智海,刘忠厚,石少辉,等.中国大陆地区以 -2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J].中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1):1-7.
Zhang ZH, Liu ZH, Shi SH, et al. A retrospective literature study of osteoporosis incidence based on -2.5 SD criteria in mainland China[J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(1):1-7. (in Chinese)

- [3] Odén A, McCloskey EV, Kanis JA, et al. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. [J]. Osteoporos Int. 2015, 26(9) : 2243-2248.
- [4] van Staa T-P, Leufkens H-G, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2002, 13(10) : 777-787.
- [5] Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study [J]. Bone. 2006, 39(2) : 253-259.
- [6] Weinstein RS. Clinical practice: Glucocorticoid-induced bone disease [J]. N Engl J Med, 2011, 36(5) : 62-70.
- [7] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures [J]. Calcif Tissue Int, 2008, 82(4) : 249-257.
- [8] Pereira RM, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture [J]. Bone, 2001, 28(5) : 484-490.
- [9] Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism [J]. J Bone Miner Res 2005, 20(3) : 464-470.
- [10] Wang T, Yu X, He C. Pro-inflammatory cytokines: cellular and molecular drug targets for glucocorticoid-induced-osteoporosis via osteocyte. Curr Drug Targets [J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(4) : 10. 2174.
- [11] van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. A meta-analysis of the epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. [J]. Osteoporosis Int. 2002, 13(10) : 777 - 787.
- [12] 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. Department of Rheumatology of the Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2013, 17(6) : 363-368. (in Chinese)
- [13] 白炜, 冷晓梅. 2017年美国风湿病学会糖皮质激素诱发的骨质疏松症预防及治疗指南概要解读 [J]. 中华临床免疫和变态反应志, 2017, 4: 313-317. Bai W, Leng XM. Outline of guidelines for prevention and treatment of osteoporosis induced by glucocorticoid in the American rheumatology society 2017 [J]. Chinese Journal of Clinical Immunology and Allergy. 2017, 4: 313-317. (in Chinese)
- [14] Karine Briot and Christian Roux. Glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. RMD Open. 2015, 1(1) : e000014.
- [15] Kan SL, Yuan ZF, Li Y, et al. Alendronate prevents glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore). 2016, 95(25) : e3990.
- [16] 张秀立, 张宇佳, 王璐璐, 等. 利塞膦酸钠片有关物质的方法学研究 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(1) : 40-43. Zhang XL, Zhang YJ, Wang LL, et al. Determination method of related substances in risedronate sodium tablets [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2015, 33(1) : 40-43. (in Chinese)
- [17] Wallach S, Cohen S, Reid D-M, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy [J]. Calcif Tissue Int. 2000, 67(4) : 277-85.
- [18] 陈根强, 许慧娟, 马华鹰, 等. 比较唑来膦酸与利塞膦酸在激素诱导的骨质疏松中的疗效 [J]. 重庆医学, 2013, 42(8) : 879. Chen GQ, Xu HJ, Ma HY, et al. Comparison of effects between zoledronic acid and risedronate in glucocorticoid induced osteoporosis [J]. Chongqing Med, 2013, 42(8) : 879-881. (in Chinese)
- [19] Weinstein R-S. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease [J]. N Engl J Med, 2011, 365(1) : 62-70.
- [20] Ton F-N, Gunawardene S-C, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism [J]. J BONE MINER RES. 2005, 20(3) : 464-470.
- [21] Wang T1, Han C1, Tian P, et al. Role of Teriparatide in Glucocorticoid-induced Osteoporosis through Regulating Cellular Reactive Oxygen Species. Orthop Surg. 2018, 10(2) : 152-159.
- [22] De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options [J]. Minerva Med, 2008, 99(1) : 2343.
- [23] Seno T, Yamamoto A, Kukida Y, et al. Once-weekly teriparatide improves glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with inadequate response to bisphosphonates. Springerplus. 2016, 5(1) : 1056.
- [24] Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(2) : 185-197.
- [25] 倪梦杉, 陈贤哲, 陈宇雄, 等. 治疗骨质疏松和骨折何时联用或介入抗骨质疏松治疗 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(4) : 625-630. Ni MS, Chen XZ, Chen YX, et al. Application of anti-osteoporotic medications in osteoporotic fractures. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2018, 22(4) : 625-630. (in Chinese)
- [26] 李宏超, 宋慧. 抗骨吸收和促骨形成药物在骨质疏松症治疗中的联合应用 [J]. 中国骨质疏松杂志. 2018, 24(3) : 399-405. Li HC, Song H. Combination therapy of antiresorptive and osteoanabolic drugs for osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos. 2018, 24(3) : 399-405. (in Chinese)
- [27] Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppert M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5) : 1427-1437.
- [28] Kostenuik P, J. et al. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody [J]. Bone, 2011, 49(2) : 151-161.
- [29] Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, et al. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial [J]. PLoS One. 2018, 13(3) : e0193846.
- [30] 纪宗斐, 张卓君, 鲍春德, 等. 糖皮质激素相关骨质疏松的流行病学调查 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 8(18) : 520-524. Ji ZF, Zhang ZJ, Bao CD, et al. Epidemiological investigation of glucocorticoid related osteoporosis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2014, 8(18) : 520-524. (in Chinese)
- [31] RA Overman, ML Gourlay, CL Deal, et al. Fracture rate associated with quality metric-based anti-osteoporosis treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(5) : 1515-1524.

(收稿日期: 2018-03-27; 修回日期: 2018-06-10)