

· 论 著 ·

系统应用糖皮质激素患者的 FRAX 骨折风险评估分析

徐鹏慧¹ 张清¹ 孔祥艳¹ 叶彬¹ 楚燕芳¹ 卢敏辉¹ 屈文龙² 周惠琼^{1*}

1.中国人民解放军总医院第四医学中心风湿科,北京 100048

2.解放军总医院研究生院,北京 100853

中图分类号: R593.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1768-05

摘要: **目的** 通过使用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)校正的骨折危险性评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX),评估系统应用 GC 对风湿病患者群体骨折风险的影响。**方法** 纳入 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于解放军总医院第四医学中心就诊且行髋部和腰椎骨密度检测的风湿病患者 180 例和同期健康体检者 180 例,风湿病患者均系统性使用 GC 治疗超过 3 个月,按照日均 GC 剂量(等同于醋酸泼尼松)分为 GC ≤ 7.5 mg 组, 7.5 mg $<$ GC $<$ 30 mg 组和 ≥ 30 mg 组,并对剂量超过 7.5 mg 的两组进行骨折风险校正,使用 FRAX 评估系统评估未来 10 年主要骨质疏松性骨折(PMOF)和髋部骨折(PHF)发生概率,并比较组间的差异。**结果** ①激素使用组 PMOF 和 PHF 高于健康对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$);②按 GC 使用时间分为 >2 年组和 ≤ 2 年组,GC 使用 >2 年组 PMOF 和 PHF 均高于 ≤ 2 年组,且差异有统计学意义;③FRAX 校正前 GC ≤ 7.5 mg 组的 PMOF 与 PHF 高于另外两组,差异有统计学意义;④FRAX 校正后 GC ≤ 7.5 mg 组 PMOF 与 PHF 仍高于另外两组,与 GC ≥ 30 mg 组相比差异有统计学意义;⑤按骨质疏松治疗阈值 PMOF 20 %、PHF 3 %计算,激素使用组达到 PMOF 和 PHF 治疗阈值者分别为 0 例和 9 例(5 %);按 2017 年 GIOP 推荐的骨质疏松治疗阈值 PMOF 10 %、PHF 1 %计算,达治疗阈值者分别为 8 例(4.44 %)和 41 例(22.78 %)。 **结论** 经 GC 校正后可提高基于 FRAX 计算出的风湿病患者的骨折风险,且校正后增加了达到骨质疏松治疗阈值的人数,能更有效的预测使用 GC 的风湿病群体骨折概率,尽早实施预防骨质疏松,从而降低骨折概率。

关键词: 风湿病;糖皮质激素;校正;骨折危险性评估工具;骨折

Analysis of FRAX fracture risk assessment in patients with systemic glucocorticoid therapy

XU Penghui¹, ZHANG Qing¹, KONG Xiangyan¹, YE Bin¹, CHU Yanfang¹, LU Minhui¹, QU Wenlong², ZHOU Huiqiong^{1*}

1. Department of Rheumatology, The Fourth medical centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048

2. Department of Graduate, Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853

* Corresponding author: ZHOU Huiqiong, Email: 13901188181@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the impact of GC on the risk of fracture in rheumatisants by using the fracture risk assessment tool (FRAX) adjusted by Glucocorticoid (GC). **Methods** 180 patients with rheumatism who had been treated in the Fourth medical centre of PLA General Hospital from January 2019 to January 2020 and 180 healthy people in the same period were enrolled, all of them were measured for bone mineral density tests at hip and lumbar spine. All patients with rheumatism were systematically treated with GC for more than 3 months. According to the daily average dose of GC, they were divided into GC ≤ 7.5 mg group, 7.5 mg $<$ GC $<$ 30 mg group and ≥ 30 mg group. Then 10 year probability of hip fracture (PHF) and major osteoporotic fracture (PMOF) was calculated by FRAX of Chinese model. For people receiving GC dose of >7.5 mg/d, the fracture risk calculated with FRAX should be adjusted. All result between the groups were compared. **Results** ① PMOF and PHF in GC use group were higher than those in healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); ② According to the duration of GC usage, they were divided into >2 years group and ≤ 2 years group, and the PMOF and PHF in GC use >2 year group were higher than ≤ 2 years group, the difference was statistically significant; ③ PMOF and PHF in GC ≤ 7.5 mg group before FRAX adjusted were higher than those in other two groups, and the difference was statistically significant; ④ PMOF and PHF in GC ≤ 7.5 mg group after FRAX adjusted were still higher than those in other two groups, and the difference was statistically significant compared with GC ≥ 30 mg group; ⑤ According to the osteoporosis intervention threshold of PMOF 20 %

* 通信作者: 周惠琼, Email: 13901188181@163.com

and PHF 3 %, the patients who reached the treatment threshold were 0 and 9 (5 %) respectively; according to the intervention threshold of PMOF 10 % and PHF 1 % which were recommended by GIOP in 2017, the number of patients who reached were 8 (4.44 %) and 41 (22.78 %) respectively. **Conclusion** After GC adjusted, the fracture risk of rheumatism patients who received GC treatment evaluated based on FRAX can be increased, and the number of people who have reached the threshold of osteoporosis intervention also increase, which can more effectively predict the fracture probability of rheumatism patients using GC, and proper anti-osteoporosis treatment should be performed for these patients to reduce the probability of fracture.

Key words: rheumatism; glucocorticoid; adjust; fracture risk assessment tool; fracture

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 所致骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 是继发性骨质疏松的常见原因, 发生率仅次于老年性骨质疏松和绝经后骨质疏松症。GC 诱导的骨丢失以骨小梁受累最显著, 且与使用时间和剂量相关。目前 GC 被广泛地用于各种风湿病的治疗, 骨质疏松是长期应用 GC 的常见不良反应, 严重者可出现髋部、椎体、股骨等部位的骨折, 甚至导致残疾, 影响患者生活质量, 并且给患者家庭及社会带来很大负担。骨质疏松起病隐匿, 有些患者早期可无症状, 直至出现骨质疏松性骨折才会引起重视, 此时往往失去最佳治疗时机。因此 GIOP 的早期预防和治疗, 成为目前亟待解决的问题。目前常用 WHO 推荐的 FRAX 评分来评估患者未来 10 年 PMOF 和 PHF, 糖皮质激素为 FRAX 危险因素之一; 但大多数风湿病患者使用 GC 的治疗剂量远远超过 FRAX 中所要求的 GC 剂量和时间, FRAX 可能低估了该类患者的骨折风险。本研究对纳入患者按 GC 剂量进行分组, 并对 FRAX 进行校正, 评估 GC 对风湿病患者骨折风险的影响, 以便筛查出骨折高风险患者, 达到及时治疗、降低骨折发生率的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月就诊于解放军总医院第四医学中心的风湿病患者 180 例, 其中包含类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、肌炎、干燥综合征、血管炎、成人 still 病; 均符合相关风湿病的诊断或分类标准, 且系统性使用 GC 治疗超过 3 个月。同时收集同期来院健康体检者 180 名作为健康对照组。排除标准: ①甲状腺及甲状旁腺疾病等代谢性疾病; ②慢性肝肾功能不全; ③长期口服雌激素者; ④正在使用双膦酸盐者; ⑤恶性肿瘤; ⑥代谢性骨病; ⑦大量应用肝素; ⑧已诊断骨质疏松症的患者。分别对入选风湿病患者及健康体检者进行信息采集, 一般情况包含年龄、性别、近期的体质量指数

(body mass index, BMI)、既往骨折史、当前吸烟状态、饮酒史 (摄取酒精量 ≥ 3 单位/天)、口服糖皮质激素 (目前正在或者既往平均每天口服等效泼尼松剂量 ≥ 5 mg 并时间超过 90 d)、类风湿关节炎、继发性骨质疏松 (1 型糖尿病、成骨不全、性腺功能减退、更年期提前、营养不良或吸收不良或慢性肝病) 和父母髋部骨折病史。疾病及治疗情况包括患者病程、糖皮质激素使用时长和剂量。

1.2 方法

1.2.1 骨密度检测: 使用美国 Hologic 公司生产的 prodigy 型骨密度仪, 通过双能 X 线法检测纳入风湿病患者和健康体检者腰椎 (L_{1-4}) 及股骨颈的骨密度, 并记录骨密度和 T 值; 根据 WHO 推荐的骨质疏松诊断标准, T 值 ≥ -1.0 为骨量正常, $-2.5 < T$ 值 < -1.0 为骨量减少, T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松。

1.2.2 FRAX 计算与结果判读: 进入 FRAX 界面中国大陆模式 (<http://www.Shef.ac.uk/FRAX>), 输入患者一般资料、骨密度机型及股骨颈骨密度值, 同时对风险因素进行选择, 计算出未来 10 年 PMOF 和 PHF。结果判读: PMOF: 高危组 (骨折风险 $\geq 20\%$)、中危组 ($20\% < \text{骨折风险} \leq 10\%$)、低危组 (骨折风险 $< 10\%$); PHF: 高危组 (骨折风险 $\geq 3\%$)、低危组 (骨折风险 $< 3\%$)。根据 2017 年我国骨质疏松诊疗指南^[1], 骨质疏松的治疗阈值为 PMOF $\geq 20\%$ 、PHF $\geq 3\%$ 。按照 2017 年 ACR 关于 GIOP 防治指南中的推荐^[2], 对于 $7.5 \text{ mg} < \text{GC} < 30 \text{ mg}$ 组和 $\text{GC} \geq 30 \text{ mg}$ 组的患者, 使用 FRAX 计算出的 PMOF 和 PHF, 分别乘以系数 1.15 和 1.2, 得出 GC 校正后的骨折概率; 且 GIOP 的治疗阈值为 PMOF $\geq 10\%$ 、PHF $> 1\%$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 对于符合正态分布计数资料以均值 $\pm$ 标准差描述, 不符合正态分布的计量资料以中位数表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 对于不满足正态分布的两组间比较采用秩和检验, 对于不满足方差齐性的三组间比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学

意义。

2 结果

2.1 一般情况

对于激素使用组与健康对照组,两组间在性别、年龄分布等方面差异均无统计学意义。激素使用组患者男女比例 1:3.2,平均年龄(49.15±13.71)岁,平均病程(69.46±71.7)个月,平均服用激素时间(40.73±44.94)个月。具体临床资料见表 1。

表 1 激素使用组与健康对照组一般情况

Table 1 General situation of hormone use group and healthy control group

项目	激素使用组	健康对照组
总例数	180	180
男/女	44/136	47/133
年龄/岁	19~84	25~81
平均年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	49.15±13.71	54.96±10.71
身高/(cm, $\bar{x}\pm s$)	162.82±6.88	163.35±6.80
体重/(kg, $\bar{x}\pm s$)	63.18±12.43	64.60±9.99
BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.08±4.82	24.00±3.68
既往骨折/例	14	24
父母髋部骨折/例	1	5
抽烟/例	24	23
饮酒/例	13	10

2.2 激素使用组与健康对照组 PMOF 和 PHF 比较

两组均通过 FRAX 计算出未来 10 年 PMOF 和 PHF,结果提示激素使用组平均 PMOF 为 3.57±2.09, PHF 平均为 0.72±1.21,均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

2.3 GC 使用时间≤2 年与>2 年组 PMOF 和 PHF 比较

根据 GC 使用时间将 180 例患者分为 2 组,GC

表 4 GC 校正前后三组间 PMOF 和 PHF 比较

Table 4 Comparison of PMOF and PHF among the three groups before and after GC adjusted

组别	例数/ <i>n</i>	PMOF/%	PHF/%	校正后 PMOF/%	校正后 PHF/%
GC≤7.5 mg	56	4.85±2.86	1.29±1.71	-	-
7.5 mg<GC<30 mg	65	3.35±2.21*	0.54±0.99*	3.85±2.54	0.65±1.19
GC≥30 mg	59	2.80±1.23*	0.39±0.51*	3.22±1.41*	0.47±0.61*

注:与 GC≤7.5 mg 组比较,* $P<0.05$;-:无需校正,数值与前相同。

2.5 骨质疏松治疗阈值

按 PMOF≥20%、PHF≥3% 计算,本研究患者达到治疗阈值者为分别为 0 例和 9 例(5%)。按 GC 校正后 GIOP 推荐的骨质疏松治疗阈值 PMOF≥10%、PHF>1% 计算,达治疗阈值者分别为 8 例(4.44%)和 41 例(22.78%),达到治疗阈值的患者比例明显增加。

使用>2 年组和 GC 使用≤2 年组,并对两组 PMOF 和 PHF 进行比较。结果显示,两组间在性别、年龄分布等方面差异均无统计学意义;GC 使用>2 年组 PMOF 和 PHF 均高于 GC 使用≤2 年组,且差异有统计学意义(表 3)。

表 2 激素使用组与健康对照组 PMOF 和 PHF 比较

Table 2 Comparison of PMOF and PHF between hormone use group and healthy control group

项目	激素使用组	健康对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PMOF/%	3.57±2.09	3.14±1.41	2.287	0.023
PHF/%	0.72±1.21	0.22±0.37	5.296	0.000

表 3 GC 使用时间≤2 年与>2 年组 PMOF 和 PHF 比较

Table 3 Comparison of PMOF and PHF between GC use time ≤2 years and GC use time >2 years

项目	GC 使用≤2 年	GC 使用>2 年	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
例数/ <i>n</i>	99	81		
PMOF/%	3.27±2.19*	3.81±2.51	-2.086	0.027
PHF/%	0.55±0.91*	0.75±1.21	-0.750	0.035

注:与 GC 使用>2 年组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 GC 校正前后三组间 PMOF 和 PHF 比较

根据 GC 日均剂量将激素使用组患者分为 GC≤7.5 mg 组,7.5 mg<GC<30 mg 和 GC≥30 mg 组;比较三组间 PMOF 和 PHF 是否有差异,结果显示 GC≤7.5 mg 组 PMOF 与 PHF 高于另外两组,差异有统计学意义。FRAX 校正后的 7.5 mg<GC<30 mg 组和 GC≥30 mg 组 PMOF 和 PHF 仍然低于 GC≤7.5 mg 组,其中 GC≥30 mg 组与 GC≤7.5 mg 组相比,两组 PMOF 和 PHF 差异有统计学意义。见表 4。

3 讨论

GIOP 是继发性骨质疏松的常见类型。Overman 等^[3]进行的美国人口流行病学调查显示约有 0.5%~1% 的普通人群因各种原因长期使用 GC 治疗。目前 GC 广泛用于自身免疫性疾病的治疗,通过强力的抗炎作用减少炎症发挥保护作用;但同时也增加了使用 GC 的自身免疫性疾病患者的骨质疏松及

骨折风险。当然,这类疾病患者本身也存在较高的骨折风险,与一些炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-17)通过多种信号途径诱导破骨细胞的形成和活化、导致骨量下降有关^[4]。目前研究表明,在使用 GC 治疗的患者中 GIOP 导致骨折风险的增加可能比预想的发生的更早。骨折风险在开始系统性 GC 治疗的前几个月内就明显增加,并且对骨密度的影响与使用剂量和使用时间长短相关;使用时间越长、治疗强度越高,骨折风险就越高^[5-6]。有研究^[7]表明,仅用 3 个月等剂量 5 mg 泼尼松治疗后,骨折风险就显著增加。甚至有研究^[8]认为,即使是 1 个月的全身 GC 治疗也与骨折风险增加有关。事实上,研究显示,开始泼尼松治疗的第一天,骨形成标志物即受到抑制;即使关节腔内注射 GC 也会对骨转换指标产生 2 周甚至更长时间的负面影响。本研究提示对于 GC 使用超过 2 年的患者,发现其 PMOF 和 PHF 均明显高于 GC 使用<2 年的患者。也证实了激素使用时间对骨折发生率的影响。

GC 通过两个主要途径直接影响骨形成,其一通过增强过氧化物酶体增殖激活受体 γ 受体 2 (PPAR γ 2)的表达^[9],其二通过抑制典型的 Wnt/ β catenin 信号途径^[10],导致成骨细胞的产生减少,影响骨形成。另外,GC 直接降低生长激素和胰岛素样生长因子的产生^[11],从而能使骨形成受到抑制。除此之外,GC 也影响骨吸收,它通过增加核因子 NF- κ B 配体受体激活剂的产生(RANKL)并减少骨保护素的产生,导致骨吸收增强。GC 刺激分泌 IL-6 促进破骨细胞的分化成熟^[12-13]。GC 对骨吸收的总体影响最终导致骨流失。GC 不仅影响破骨细胞和成骨细胞,还可损害骨细胞的功能,促进其凋亡,进而导致骨结构受损^[14-15]。这可以解释 GIOP 患者骨密度与骨折发生不平行,即与普通人群相比,使用 GC 的患者在较高的 BMD 下也可发生骨折^[16]。GC 还可通过抑制小肠对钙磷的重吸收和增加其在肾脏的排泄;同时 GC 还通过对性腺抑制,减少性激素合成以及减少肌肉量、降低肌肉敏感性等多种途径诱导骨丢失^[17]。总之,GIOP 与绝经后骨质疏松症在病理生理机制和时间进程上均有很大不同,服用 GC 的病人骨形成减少、骨吸收增加、骨结构受损和骨折的发生均早于绝经后骨质疏松症患者^[18]。

RA 是最常合并骨质疏松症的一种风湿免疫性疾病,RA 患者骨质疏松和骨折风险比同年龄段的

普通人群高 2 倍以上。RA 患者合并骨质疏松性骨折可导致生活质量下降,残疾增加,同时也增加患者的死亡率。RA 骨折风险增加除了与疾病本身所致慢性炎症、活动量减少等有关外,还包括使用药物的因素,如 GC、阿片类止痛药等药物^[19]。研究^[19]表明,使用任何剂量的 GC 超过 3 个月均可显著增加骨折风险,其中<7.5 mg/天 HR 1.26 (1.07~1.48), $\geq$ 7.5 mg/天 HR 1.57 (1.27~1.94)。2013 年 EULAR 对 RA 的治疗建议中指出初始治疗可选用低剂量 GC,最长不超过 6 个月,并且在临床可行的情况下,应尽快减停^[20]。2019 年 EULAR 关于 RA 的治疗管理中建议,GC 应作为 DMARDs 药物起效前的过渡治疗,应尽量在 3 个月之内减停^[21]。本研究中 GC $\leq$ 7.5 mg 组,RA 患者有 41 例,占全组 74.5%,且 GC 使用平均时长为 31.93 个月,远远超过了指南推荐的 6 个月,骨折风险也相应增加。FRAX 骨折风险评估模型中把 RA 和 GC 使用均纳入其中,均为二分类变量,未对 GC 的使用剂量及治疗时间做进一步要求;但本研究显示 GC $\leq$ 7.5 mg 组的 PMOF 和 PHF 在激素校正前后均高于另外两组,与 RA 患者占的比例大和激素治疗时间较长可能有一定关系,这种结果也在一定程度上提示治疗要遵循指南,尽量减少 GC 使用的时间和剂量。

2014 年美国国家骨质疏松基金会(NOF)专家委员会发布的骨质疏松的防治指南中指出,对于股骨颈、全髋关节或腰椎的骨密度提示低骨量($-1.0 < T < -2.5$),且基于 FRAX 计算出未来 10 年 PHF $\geq$ 3%或 10 年 PMOF $\geq$ 20%,即为骨质疏松高风险患者,需开始骨质疏松的药物治疗^[22]。2017 年我国骨质疏松诊疗指南中也建议 PMOF $\geq$ 20%,PHF $\geq$ 3%为骨质疏松治疗阈值。FRAX 中把 GC 的使用作为临床风险因素,定义为目前正在或既往口服过每日>5 mg 的泼尼松,时间超过 3 个月,输入“是”,反之为“否”。对于系统 GC 治疗的风湿病患者来说,由于一开始使用激素就开始启动骨丢失,并短期内出现快速骨量下降,如果用普通人群的骨折风险治疗阈值来判断 GC 使用者,可能使 GC 使用者错失治疗时机。研究^[2,23]表明,对于使用等效泼尼松剂量 2.5~7.5 mg/天的患者,可以使用未经调整的 FRAX;对于使用剂量>7.5 mg/天的患者,PMOF 应在计算出的数据上相应增加 15%,PHF 应增加 20%。因此,2017 年 GIOP 指南中指出^[2],对于使用剂量>7.5 mg/天的患者,采用 GC 校正后的 FRAX,并且 PMOF $\geq$ 10%,或 PHF>1%即需开始抗骨质疏松

治疗。本研究按一般人群的治疗阈值 PMOF 为 20 %、PHF 为 3 % 计算,达到治疗阈值者仅为 PHF 9 例 (5 %),PMOF 无 1 例达到治疗阈值;对 GC 校正后,按 GIOP 治疗阈值 PMOF 10 %、PHF 1 % 计算,达治疗阈值者分别为 8 例 (4.44 %) 41 例 (22.78 %),大大提高了达阈值的患者比例,使激素使用的患者能够更早得到预防骨折的有效干预,似乎更符合临床的实际情况。因此,PMOF 10 %、PHF 1 % 可能更适合用于 GC 治疗的风湿病患者。

综上,系统使用 GC 治疗的风湿病患者骨折发生率高于健康人,且大部分风湿病患者使用 GC 剂量超过 5 mg,使用 GC 校正过的 FRAX 骨折风险评估模型更接近实际情况。其中使用 GC ≤ 7.5 mg 的患者 PMOF、PHF 明显升高,可能与 RA 患者比例高以及使用 GC 时间更长有关。经 GC 校正后计算的 PMOF 和 PHF,按 2017 年美国 ACR 的 GIOP 指南中推荐的治疗阈值 PMOF 10 %、PHF 1 %,达骨质疏松高风险的患者比例显著增加,该类患者可尽早开始预防骨质疏松的治疗,以便达到降低远期骨折发生率,提高生活质量的目的。而对于激素使用时长对 FRAX 骨折风险结果的影响,则需要更多相关的临床研究进一步阐述。

【参 考 文 献】

- [1] 章振林, 金小岚, 夏维波. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017 版) 要点解读[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 411-412.
- [2] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Arthritis & rheumatology, 2017, 69(8): 1521-1537.
- [3] Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: A general population perspective[J]. Arthritis Care & Research, 2013, 65(2): 294-298.
- [4] Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal[J]. Current Rheumatology Reports, 2012, 14(3): 231-237.
- [5] Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study[J]. Archives of Osteoporosis, 2018, 13(1): 30.
- [6] 李常虹, 刘湘源. 2017 年美国风湿病学会糖皮质激素诱导骨质疏松最新防治指南发布[J]. 中华风湿病学杂志, 2017 (12): 862-864.
- [7] Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures[J]. Journal of bone and mineral research, 2000, 15(6): 993-1000.
- [8] Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study [J]. BMJ, 2017, 357:j1415.
- [9] Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by c/ebpalpha, c/ebpdelta, and glucocorticoids[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16: 4128-4136.
- [10] Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts [J]. biochem biophys res commun, 2005, 329(1): 1-181.
- [11] Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines [J]. Endocrine, 2016, 54(3): 603-611.
- [12] Dovio A, Perazzolo L, Saba L, et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption[J]. European Journal of Endocrinology, 2006, 154(5): 745-751.
- [13] Takuma A, Kaneda T, Sato T, et al. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor? By stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(45): 44667-44674.
- [14] Chappard D, Legrand E, Basle MF, et al. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study[J]. Journal of bone and mineral research, 1996, 11(5): 676-685.
- [15] Carbonare LD, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2001, 16(1): 97-103.
- [16] Staa TPV, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy[J]. Arthritis & Rheumatology, 2003, 48(11): 3224-3229.
- [17] Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update[J]. Endocrine, 2018, 61(1): 7-16.
- [18] Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review[J]. Osteoporosis International, 2019, 30(6): 1145-1156.
- [19] Ozen G, Pedro S, Wolfe F, et al. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2019, 78(8): 1041-1047.
- [20] 温雯, 李春, 石连杰. 2013 年欧洲抗风湿病联盟更新 2010 版类风湿关节炎治疗建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(003): 203-203.
- [21] Robert BM Landewé, Bijlsma JWJ, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2020.
- [22] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporosis international, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [23] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids[J]. Osteoporosis International, 2011, 22(3): 809-816.

(收稿日期: 2020-07-02; 修回日期: 2020-08-09)