

· 综述 ·

2017 年骨质疏松年度进展

胡咏新 郑仁东 刘洲君 刘超

〔摘要〕 骨质疏松已成为威胁人类健康的严重社会问题,伴随发病率急剧上升,抗骨质疏松药物层出不穷,指南也在不断更新。回顾 2017 年,该病在诊断、筛查、干预及联合治疗等方面已取得长足发展。综述骨质疏松年度进展,对临床工作有所帮助。

〔关键词〕 骨质疏松;诊断;治疗;年度进展

Annual development of osteoporosis in 2017 Hu Yongxin, Zheng Rendong, Liu Zhoujun, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

〔Abstract〕 Osteoporosis has become a serious social problem threatening human health, accompanied by a sharp rise in the incidence. Anti-osteoporosis drugs constantly developed, and the guide is constantly updated. In 2017, the diagnosis, screening, intervention and joint treatment of osteoporosis has made rapid progress. Therefore, the review of the annual progress of osteoporosis is helpful to the clinical work.

〔Key words〕 Osteoporosis; Diagnosis; Treatment; Annual development

随着经济及社会的发展,人口老龄化已经成为一个极其严峻的社会问题。伴随增龄,骨质疏松的发病率急剧上升,抗骨质疏松的药物层出不穷,指南也在不断更新,仅在 2017 年,就有美国医师协会骨质疏松指南(ACP)、美国内分泌学会/美国内分泌学院绝经后妇女骨质疏松指南(AACE/ACE)、中国原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 版)发布,本文结合 2017 年指南及相关研究,综述 2017 年骨质疏松年度进展。

1 诊断和筛查

关于骨质疏松的定义及诊断标准,各指南并无明显改动,依然沿用 2001 年美国国立卫生研究院(NIH)骨质疏松的定义,及 1994 年 WHO 基于双能 X 线吸收检测法(DXA)测定推荐的骨质疏松分级诊断标准。而在中国指南中,骨质疏松诊断更为完善,包括 3 种方法,一是金标准 DXA 测定的骨密度,二是椎体和髌部骨折无需依赖骨密度即可诊断,三是桡骨近端、骨盆或前臂远端发生的脆性骨折且骨

密度测量符合骨量减少即可诊断^[1]。

DXA 是国际通用的临床评价骨骼健康的标准,但对于监测骨密度变化存在滞后性。我国已将骨密度检测项目纳入 40 岁以上人群常规体检内容,骨密度的下降与较大的骨折风险有高度的相关性。定期进行 DXA 扫描随访不仅能更好地了解患者的骨折风险,而且还有助于识别那些治疗依从性差的患者^[2]。因椎体骨折无明显症状,中国指南建议在骨质疏松性骨折的危险人群中开展椎体骨折的筛查,认为胸、腰椎 X 线侧位影像可以作为判定骨质疏松患者发生椎体压缩性骨折首选的检查方法。

2 治疗

2.1 一般治疗 在骨质疏松的营养干预中,普遍建议以钙、维生素 D 和蛋白质为重点的营养策略,单独钙剂或维生素 D 补充对骨折的影响尚未明确,风险却已存在争议。不过荟萃分析显示,钙和维生素 D 的联合补充对降低老年人骨折风险是安全有效的。同时,维生素 D 治疗对于低维生素 D 人群会提高肌肉力量,降低跌倒风险。基于安全性考虑,不推荐每日高剂量维生素 D 摄入(>3 000 U/d)或血清 25(OH)D₃ 浓度超过 100 ~ 112 nmol/L。对于大多数年长的成年人,目前临床指南建议在保持

25(OH)D₃ 浓度 > 50 nmol/L 的情况下, 钙摄入量 1 000 mg/d, 维生素 D 800 ~ 1 000 U/d 是合适的。而在钙剂补充方面, 更侧重于药物的安全性及有效性, 碳酸钙含钙量高, 吸收率高; 枸橼酸钙含钙量低, 但水溶性好, 胃肠道反应较小, 适用于胃酸缺乏和有肾结石风险的患者。流行病学研究表明, 较高的蛋白摄入对骨骼存在有益影响以及能够降低骨折风险, 特别是在钙摄入充足的情况下。但是关于蛋白摄入的合适剂量及类型仍未形成共识。蛋白补充对骨骼保护的另—机制可能是增加肌肉质量和强度。最近的一份共识建议每日摄取 1.0 ~ 1.2 g/kg 的蛋白质, 至少在每顿饭(和锻炼后)摄入 20 ~ 25 g 高品质的蛋白质^[3]。在补充蛋白质的同时, 摄取多种营养素(如维生素 D、钙、镁、 ω -3、脂肪酸)能产生协同作用, 可以改善肌肉质量和减少跌倒, 虽然对功能结局(步态、平衡、强度)的影响并不一致。

运动能否预防脆性骨折仍然不确定, 因为没有长期和证据充分的随机对照试验。然而, 对 45 岁以上成人骨折为终点观察的对照试验进行系统综述和荟萃分析表明, 运动减少了整体骨折数和椎体骨折数, 但同样有人对此研究结论表示质疑。目前, 对于改善多项骨折危险参数(跌倒风险、跌倒影响、骨骼强度)最有效的运动类型和程度, 包括频率、强度、持续时间仍存在疑问, 但显然并非所有形式的运动同样有效。单独行走对预防骨或肌肉的丢失作用微乎其微。在过去的 10 年中, 久坐的行为已经成为一个新的健康风险, 已证实与多个心脏代谢相关的生物标志物及过早死亡相关, 且独立于体力活动水平。目前, 有针对性的多式联合方案, 将传统及高速训练结合到负重和改善平衡及协调运动中, 对优化多种肌肉骨骼效能似乎是最有效的。

2.2 特殊治疗 抗骨吸收药物是治疗骨质疏松的一线治疗, 因为它们减少了大约 20% ~ 60% 的骨折风险。然而, 多达 50% 的患者在 1 年后停止治疗, 与其对不良反应的顾虑有关。然而, 这些药物对关键的骨折危险因素没有影响, 如肌肉强度、力量或步态速度, 这些均可增加跌倒和骨折的风险, 是独立于骨密度之外的因素。

2.2.1 抗骨吸收药物 ACP 指南中推荐了 3 种双膦酸盐, 包括阿仑膦酸、唑来膦酸以及利塞膦酸或狄诺塞麦(denosumab)治疗骨质疏松。多项随机队列研究已经证实, 双膦酸盐和 denosumab 可以降低骨质

疏松性骨折的风险, 包括腰椎、非椎体、髌部^[4]。Denosumab 作为第一个批准用于骨质疏松的生物制剂, 作用于核因子- κ B 受体活化因子配体, 抑制破骨细胞前体向成熟破骨细胞转化, 从而抗骨吸收, 对于肾功能受损的患者可以获益。

ACP 指南反对应用雌激素、雌孕激素或雷诺昔芬治疗女性骨质疏松, 证据等级为强。这项推荐与 2008 年指南相反, 雌激素替代可以降低绝经后女性骨折风险, 但缺乏在合并骨质疏松的绝经后妇女中的证据。尽管雷诺昔芬并不能有效降低髌部骨折风险, 但可以降低椎体骨折风险, 对于那些不能耐受其他抗骨吸收治疗的个体是合适的, 并且能够取得乳腺癌风险降低的额外获益。

而在 2017 年 AACE/ACE 针对绝经后妇女骨质疏松的指南中并没有否认激素带来的获益, 建议在有症状的绝经后妇女中使用雌激素治疗, 应充分考虑所有风险因素, 包括心血管疾病、年龄和绝经时间。使用透皮雌激素与口服雌激素制剂相比, 发生血栓的风险较低, 但可能存在卒中和冠状动脉疾病的风险^[5]。若必须联用孕酮, 微细化黄体酮被认为是更安全的选择。在有症状的绝经后妇女因使用激素替代疗法而面临重大风险时, 使用选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂和其他非激素制剂可能会明显缓解症状。AACE 不建议使用生物同源雌激素疗法, 是因为目前没有充足的证据证实这些药物的安全性和有效性^[6]。

各指南认为骨质疏松一般情况下治疗持续时间小于 5 年, 口服双膦酸盐持续时间一般 4 ~ 5 年, 而静脉应用唑来膦酸一般小于 3 年。如果双膦酸盐治疗超过 5 年, 考虑仍需继续治疗的因素包括: 先前有骨质疏松性骨折但骨密度稳定, 但是股骨颈骨密度 T 值持续低于 -3, 这类患者存在较高的骨折风险也会在后续治疗中获益或者转换为合成代谢药物特立帕肽。在同时使用糖皮质激素的患者中, 药物安全性不明。根据其他指南建议, 年龄 \geq 40 岁, 规律摄入强的松 \geq 7.5 mg/d, 合并中等或比较高的骨折风险, 建议药物治疗超过 5 年, 即便在应用双膦酸盐期间仍有新发骨折的风险。治疗时间选择应该基于是否实现治疗目标, 并考虑预期的骨折风险降低水平。目前 ACP 指南并没有提到个体化治疗, 但目标明确性治疗是目前趋势。

基于比较弱或低等级的证据, ACP 推荐对于男

性骨质疏松患者启用双膦酸盐,但除外denosumab及特立帕肽。基于现有证据,双膦酸盐、denosumab、特立帕肽均可以降低非椎体骨折的风险。ACP 指南对于年龄超过 65 岁的女性,处于骨折高风险的骨量减少人群,在综合评估患者的临床特征、骨折及药物史后,建议启用治疗。关于绝经后骨质疏松,过去认为雌激素缺乏导致骨丢失,而新近研究则显示卵泡刺激素是代谢中主要的骨和脂肪功能调节激素,为医源性或年龄相关的骨丢失发现了新的治疗靶点^[7]。

2.2.2 合成代谢药物 ACP 指南认为,作为一线用药,人重组甲状旁腺素特立帕肽的应用尚缺乏充足的证据支持。这种合成代谢类药物可以使椎体骨折风险降低65%,非椎体骨折降低 35%,但不能降低髌部骨折的风险。Abaloparatide是最近获批的合成代谢药物,相较安慰剂可以显著降低新发的椎体和非椎体骨折,尽管抗骨吸收药物是目前主要的治疗方案,但对于严重骨质疏松,合并腰椎压缩性骨折,或在使用其他治疗中仍发生骨折的患者,建议将特立帕肽及abaloparatide作为首选。特立帕肽的治疗时间最长为 24 个月。因其注射不便,鼻腔、口服和透皮制剂均在不同的研究阶段,目前甲状旁腺激素的多种片段类似物都在研究中,以期更好的模拟甲状旁腺激素的作用,降低血钙水平升高的风险,减少或不刺激骨吸收,以诱发更显著的净骨增益。尽管特立帕肽降低了新发椎体骨折的风险,但未能减少非脊椎或临床骨折的风险。Abaloparatide具有抗骨折效应,并可显著增加腰椎、股骨颈骨密度,这些作用优于特立帕肽,而升高血钙的风险更低^[8]。

骨硬化蛋白(sclerostin)几乎完全在骨骼上表达,它的下调将有望在骨骼上发挥同化作用,目前几种针对sclerostin单克隆抗体在不同的研发阶段。

2.2.3 药物联合 最近有研究发现,denosumab联合特立帕肽相较单药治疗能明显增加骨密度。在特立帕肽后应用双膦酸盐或denosumab会导致骨密度逐渐增加,而当从双膦酸盐特别是denosumab切换到特立帕肽时,6~12 个月的重叠可能会阻止一过性皮质骨密度丢失,同时进一步降低骨折风险。除在进行denosumab治疗的患者中添加特立帕肽外,几乎没有证据支持一次性使用两种骨质疏松药物。这一组合在治疗的第一年优于单一疗法,尚不明确远期疗效,也不能确定是否后期可以更好更快地降低

骨折发生率^[9]。相比之下,在强有力的抗骨吸收后序贯使用合成代谢药物的方案将是治疗高危患者的新标准,也有着更强的证据基础。

最后,中国新指南同时呼吁关注骨质疏松及骨折患者的心理异常状态,并给予必要的治疗。总之,骨质疏松的诊断和治疗非常复杂而又面临诸多挑战,骨质疏松性骨折是一个严重的公共健康问题,在各个年龄段风险都明显增加。结合国内、外指南,以及高质量证据,建议给予明确诊断的患者双膦酸盐或单克隆抗体治疗。同时治疗应该侧重个体化,监测药物的不良反应,及时调整治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.001.
- [2] Batur P, Rice S, Barrios P, et al. Osteoporosis management [J]. J Womens Health (Larchmt), 2017, 26(8): 918-921. DOI: 10.1089/jwh.2017.6496.
- [3] Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update [J]. Climacteric, 2017, 20(2): 119-124. DOI: 10.1080/13697137.2017.1286890.
- [4] Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(11): 818-839. DOI: 10.7326/M15-1361.
- [5] Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position statement on menopause-2017 update [J]. Endocr Pract, 2017, 23(7): 869-880. DOI: 10.4158/EP171828.PS.
- [6] Woodruff TK, Khosla S. New hope for symptom management during natural and iatrogenic menopause transitions [J]. Biol Reprod, 2017, 97(2): 177-178. DOI: 10.1093/biolre/iox079.
- [7] Dede AD, Makras P, Anastasilakis AD. Investigational anabolic agents for the treatment of osteoporosis: an update on recent developments [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(10): 1137-1144. DOI: 10.1080/13543784.2017.1371136.
- [8] McClung MR. Using osteoporosis therapies in combination [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(4): 343-352. DOI: 10.1007/s11914-017-0376-x.

(收稿日期: 2018-05-17)