

· 综 述 ·

老年骨质疏松症的防治策略及进展

刘敏燕, 李春霖*

(解放军总医院南楼临床部内分泌科, 北京, 100853)

【摘 要】随着人口老龄化, 老年性骨质疏松症在世界范围内患病率逐渐增高。其主要后果是骨质疏松性骨折, 对个人、家庭及社会影响巨大。通过国际骨质疏松基金会骨质疏松一分钟测试题以及亚洲骨质疏松自我筛查差工具可以初步发现骨质疏松高危人群。诊断需依据脆性骨折病史或骨密度测定, 并要除外继发性骨质疏松的各种原因。治疗包括生活方式调整, 骨骼健康基本补充剂以及抗骨质疏松药物治疗, 本文也比较了各类抗骨质疏松药物的有效性、安全性及方便性, 并介绍了抗骨质疏松的各类新药。

【关键词】骨质疏松; 老年人; 治疗

【中图分类号】 R592; R59

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00099

Control strategy and progress of senile osteoporosis

LIU Min-Yan, LI Chun-Lin*

(Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 With the population aging, the prevalence of senile osteoporosis is gradually increased all over the world. Its main consequence, osteoporotic fractures, exerts greatly impact on individuals, families and society. High-risk populations for osteoporosis could be preliminarily screened out by using International Osteoporosis Foundation (IOF) one minute questionnaire of osteoporosis and osteoporosis self-assessment tool for Asia (OSTA) osteoporosis. The diagnosis of osteoporosis is based on a history of fragility fracture or results of bone mineral density determined by Dual energy X-ray absorptometry (DXA), and also need exclude secondary osteoporosis. Treatments include lifestyle adjustment, bone health supplements, and anti-osteoporosis medications. This article also compare the efficacy, safety and convenience of anti-osteoporosis drugs, and introduce new anti-osteoporosis drugs.

【Key words】 osteoporosis; elderly; treatment

This work was supported by Special Foundation for Scientific Research on Elderly Health Care (12BJZ41).

骨质疏松是一种以骨量减少, 骨组织微结构破坏, 导致骨骼脆性增加和易发生骨折为特征的全身性疾病。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类, 前者又分为绝经后骨质疏松症、老年骨质疏松症和特发性骨质疏松。老年骨质疏松症与增龄密切相关, 多见于70岁以上的老年人。本文就老年骨质疏松的防治策略及治疗进展综述如下。

1 老年骨质疏松症的流行病学及危害

随着社会老龄化及生活方式的改变, 老年性骨质疏松症及其严重后果骨质疏松性骨折逐渐成为严重的公共健康问题^[1]。2011年, 中国60岁及以上老年人口已达1.85亿, 占总人口的13.7%, 是世界老龄人口最多的国家。老年骨质疏松症随增龄

而患病率增加, 2010年流行病学调查显示, 我国70岁以上女性的骨质疏松症患病率为40.0%~59.3%, 男性14.2~18.9%^[2]。而且75岁以上妇女和80岁以上男性髌部骨折发生率明显增加, 15%~20%的患者在病后1年因各种并发症而死亡, 50%以上的存活者将终生致残^[3]。此外, 骨质疏松性骨折造成沉重的经济负担。在欧洲, 2000年数据显示, 有270万例新发骨质疏松性骨折, 直接花费360亿欧元^[4]。我国从1990年到2006年, 髌部骨折发生率增加了近3倍, 仅此一项年度医疗支出约110亿元。由此可见, 我国老年骨质疏松症及其骨折将是今后全社会面临的重大问题, 而积极采取干预措施, 防治骨质疏松及其骨折是摆在我们面前的艰巨任务。

收稿日期: 2013-02-21; 修回日期: 2013-03-26

基金项目: 保健专项科研课题 (12BJZ41)

通信作者: 李春霖, Tel: 010-66876345, E-mail: lcl301@sina.cn

2 老年骨质疏松症的危险因素及筛查、诊断方法

2.1 危险因素

骨质疏松的危险因素包括固有因素和非固有因素,其中固有因素包括人种(白种人和黄种人骨质疏松症的危险高于黑人)、年龄、女性绝经和母系家族史。非固有因素包括低体质量、性腺功能低下、吸烟、过度饮酒、饮过多咖啡、体力活动缺乏、制动、饮食中营养失衡、蛋白质摄入过多或不足、高钠饮食、钙或维生素D缺乏(光照少或摄入少)、有影响骨代谢的疾病和影响骨代谢的药物等。

2.2 筛查方法

针对骨质疏松主要危险因素,国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)提出“IOF骨质疏松症一分钟测试题”用以评估骨质疏松高危人群^[5],试题包括9项内容:(1)您的父母有没有轻微碰撞或跌倒就会发生髋部骨折的情况?(2)您是否曾经因为轻微的碰撞或者跌倒就会伤到自己的骨骼?(3)您经常连续3个月以上服用“可的松、强的松”等激素类药品吗?(4)您的身高是否降低了3cm?(5)您经常过度饮酒吗(超过安全限度)?(6)您每天吸烟超过20支吗?(7)您经常患痢疾腹泻吗(由于腹腔疾病或者肠炎引起)?(8)女士回答:①是否在45岁之前就绝经了?②您曾经有过连续12个月以上没有月经(除怀孕期间)?(9)男士回答:您是否患有阳痿或者缺乏性欲这些症状?其中一项回答结果为“是”者,即提示骨质疏松风险增高,需要进一步诊治。

此外,我国指南推荐了亚洲人骨质疏松自我筛查工具(Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA)来评估骨质疏松风险。该模型纳入年龄和体质量2项最重要的骨质疏松危险因素,具有很好的敏感性和特异性。其计算公式:OSTA指数=[体质量(kg)-年龄(岁)]×0.2。OSTA指数>-1考虑骨质疏松风险低,OSTA指数在-1~-4为中风险,OSTA指数≤-4为高风险。在绝经后女性中的研究显示,OSTA指数为低风险者,通过BMD测定,符合骨质疏松诊断的只占3%,中风险者该比例升到15%,而高风险者骨质疏松症检出率达到61%^[6]。

2.3 诊断方法

骨质疏松症的诊断包括两点:(1)脆性骨折的病史,指轻微外力下发生的骨折,正常人一般不会

发生;(2)骨密度(bone mineral density, BMD)低下。双能X线吸收法测定BMD是骨质疏松诊断的金标准,根据1994年WHO制定的骨质疏松诊断标准(双能X线吸收法),BMD低于正常同种族同性别人成年峰值骨量的2.5个标准差,即T值≤-2.5(T值=[BMD测定值-骨峰值]/正常成人BMD标准差)诊断为骨质疏松症。如果有脆性骨折史,同时T值≤-2.5,诊断为严重骨质疏松症。BMD介于正常与骨质疏松之间(-2.5<T值≤-1)为骨量低下,是骨质疏松症和骨质疏松性骨折的高危人群。

要注意的是骨质疏松症只是定性诊断,临床上需要进一步明确骨质疏松的原因,除外各种与疾病、药物、生活方式等相关的继发性骨质疏松症,才能诊断为原发性骨质疏松症。

3 老年骨质疏松症防治策略

3.1 初级预防

初级预防指尚无骨质疏松但存在骨质疏松症危险因素的高危人群,应延缓和防治其发展为骨质疏松症并避免其发生第一次骨折^[5]。由于一旦发生骨质疏松性骨折,后果严重,因此,骨质疏松症的预防比治疗更为现实和重要。对于骨质疏松高危人群应给予“基础治疗措施”,包括调整生活方式及骨健康基本补充剂。预防骨质疏松健康的生活方式包括:给予富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡膳食;适当的户外活动和日照,有助于骨骼健康的体育锻炼和康复治疗;避免嗜烟、酗酒和慎用影响骨代谢的药物等;采取防止跌倒的各种措施等。对老年人,尤其要强调防治跌倒的重要性。骨健康基本补充剂包括钙剂和维生素D。我国营养学会建议老年人每日钙摄入推荐量为1000mg^[5]。基于我国目前的营养膳食状况^[7],平均每日从饮食中获取钙元素约400mg,因此需要额外补充钙元素500~600mg。适量补钙有助于减缓骨丢失,改善骨矿化^[8]。但要注意定期复查血钙和24h尿钙,避免发生高钙血症、高尿钙等。此外,大量钙剂摄入有肾结石和心血管疾病的风险,应当避免。

IOF工作组认为25OHD达到75nmol/L(30μg/L)为老年人适宜水平^[9]。达到此目标需要补充维生素D 800~1000IU/d。但治疗应个体化,需结合起始血清25OHD水平、体质量指数、有效日照量及其他相关危险因素等综合考虑。比如,对于肥胖、缺乏日照、骨质疏松、吸收不良等情况可以给予补充维生素D 2000IU/d。一般每给予100IU维生素D可以增加血清25OHD水平2.5nmol/L(1.75~2.75nmol/L)。我国原

发性骨质疏松诊治指南建议,老年人维生素D补充剂量为400~800IU/d,治疗骨质疏松症的补充剂量为800~1200IU/d。IOF工作组及我国指南均建议可以监测血清25OHD以调整维生素D的剂量。

3.2 二级预防

二级预防指已经有骨质疏松症患者,其防治目的是避免发生骨折或再次骨折。研究显示,多数骨折发生在低骨量患者中(T值在-1~-2.5)^[10],对于该人群,WHO建议根据骨质疏松骨折风险测评工具(Fracture Risk Assessment Tool, FRAX)评估骨折风险^[11]。如果10年骨质疏松骨折风险 $\geq 3\%$ (髋部)或 $\geq 20\%$ (任何部位),建议给予骨质疏松药物治疗。我国指南抗骨质疏松药物治疗指征包括:(1)骨质疏松症;(2)骨量低下并存在一项以上骨质疏松危险因素;(3)无BMD测定但存在以下情况之一:已经发生脆性骨折;OSTA筛查为“高风险”;FRAX计算出髋部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何重要的骨质疏松性骨折发生概率 $\geq 20\%$ 。该建议与国外指南建议相近^[12,13]。治疗包括上述基础治疗、抗骨质疏松药物治疗和康复治疗。

目前,中国食品药品监督管理局批准的治疗原发性骨质疏松药物包括抑制骨吸收类、促进骨形成类和多重作用类。抑制骨吸收类包括双膦酸盐(阿仑膦酸钠、依替膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠注射液)、降钙素类(鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素)、选择性雌激素受体调节剂类(selective estrogen receptor modulators, SERMs);促进骨形成类为甲状旁腺激素类似物(rhPTH1-34,特立帕肽);

多重作用类包括锶盐(雷耐酸锶)、维生素K、活性维生素D及其类似物(1,2双羟维生素D₃、1 α 羟基维生素D)。各类抗骨质疏松治疗药物有效性、安全性、方便性比较见表1。

此外,给予抗骨质疏松药物治疗要根据患者骨折史、骨质疏松的严重程度、髋部骨折风险、BMD水平、治疗费用及其他相关因素等做个体化治疗选择^[14]。比如严重骨质疏松、骨质疏松性骨折可选用特立帕肽,有胃肠道问题或口服双膦酸盐出现胃肠道副作用,可选择静脉给予双膦酸盐、特立帕肽等。对于老年患者,往往存在多种疾病,尤其要考虑到药物的安全性、方便性和顺应性。

关于联合用药及序贯治疗的问题,目前认为,钙剂与维生素D作为抗骨质疏松的基础治疗药物,活性维生素D及其类似物可与其他抗骨质疏松药物联合使用。通常情况下,不建议同时应用骨吸收抑制剂和骨形成促进剂,也不建议作用机制相同药物的联合应用。尚无足够证据判断各种抗骨质疏松药物序贯治疗的利与弊^[7]。

4 抗骨质疏松药物治疗新进展

近年来对骨质疏松发病机制的深入研究产生了新的药物治疗靶点,陆续有新的药物进入临床试验。

4.1 新型的抗骨吸收剂

(1)人T和B淋巴细胞细胞核因子KB受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand, RANKL)的单克隆抗体Denosumab。Denosumab通过抑制RANKL发挥抑制骨吸收、降低

表1 抗骨质疏松药物安全性、有效性、方便性比较
Table 1 Comparison of safety, effectiveness, convenience between anti-osteoporosis drugs

药物	分类	有效性	安全性	方便性(给药方式)
双膦酸盐类	抑制骨吸收	减少腰椎、非椎体骨折及髋部骨折风险	短期:胃肠道不耐受(口服),肌痛、关节痛(口服或静脉;少见),肾毒性(静脉)	口服需要每天、每周或每月给药,静脉每3个月或1年1次
SERMs	抑制骨吸收	减少椎体骨折风险	增加冠心病风险、静脉血栓事件、脑卒中风险	口服需要每天给药1次
降钙素	抑制骨吸收	减少椎体骨折风险	偶有过敏现象,可能与肿瘤风险增加有关 ^a	鼻喷或肌肉注射
特立帕肽	促进骨形成	减少椎体及非椎体骨折风险	在大鼠中观察到骨肉瘤风险	每日皮下注射
锶耐酸锶	促进骨形成	减少椎体及非椎体骨折风险	前3个月恶心、腹泻发生率增加	每日睡前口服1次
维生素K ₂	促进骨形成	增加BMD,预防骨折发生	禁忌用于服用华法令者	饭后口服,每日3次
活性维生素D及其类似物	抑制骨吸收	增加BMD,改善肌力和平衡能力,预防骨折	需监测血钙、尿钙	每日口服1~2次

注:SERMs:选择性雌激素受体调节剂类;a:2012发表在JBMR的Meta分析,17RCT研究,其中13个显示降钙素增加癌症风险性(OR值1.16),4个研究显示不增加癌症风险性。欧洲药品管理局对含降钙素药物的风险和获益评估结果:长期服用此类药物在很小程度上会增加癌症患病风险

骨转换的作用, 2010年在欧洲和美国被批准用于治疗骨质疏松症。随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(FREEDOM)显示^[15], Denosumab可使绝经后骨质疏松症患者新发射学诊断椎体骨折减少68%, 髌部骨折减少40%, 非椎体骨折减少20%。(2)组织蛋白酶K抑制剂, Odanacatib(mk-822)及ONO-533是合成的、低分子组织蛋白酶K新型抑制剂。能明显特异性抑制组织蛋白酶K活性, 明显抑制破骨细胞活性^[16]。

(3)新型选择性雌激素受体调节剂, 苯唑昔芬、拉索昔芬及阿佐昔芬等。拉索昔芬能有效降低椎体及非椎体骨折, 食品与药品监督管理局已经批准用于治疗骨质疏松症。(4)口服降钙素。SMC021A/C含重组鲑鱼降钙素0.8mg及单分子肠道肽吸收增强剂^[17]。

4.2 新型促进骨形成药物

(1)骨硬化素单克隆抗体。可有效促进成骨细胞的增殖及活性, Ⅱ期临床试验正在进行中。(2)Dickkopf-1(Dkk-1)单克隆抗体。Dkk-1是成骨细胞Wnt信号通路的阻断剂, PF-04840082为皮下注射剂型, 在人体的试验即将展开^[18]。(3)钙敏感受体拮抗剂TAK-75。可作用于甲状旁腺的膜受体, 刺激内源性甲状旁腺素分泌, 具有抗骨质疏松作用。动物试验证明其化学性质稳定, 作用有效^[19]。

相信在不久的将来, 会有更多的抗骨质疏松药物可以选择, 这些药物将有助于增加患者BMD、降低骨折风险、提高老年人生活质量, 减轻疾病带来的经济负担。

综上所述, 老年骨质疏松症严重危害老年人健康, 应给予及时的诊治。对于骨质疏松高危人群, 可以给予“基础治疗措施”, 符合指南抗骨质疏松治疗指征的老年患者, 应根据其骨质疏松严重程度、有无骨折、药物耐受性、安全性、方便性等特点, 给予个体化治疗。

【参考文献】

- [1] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, *et al.* Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in the United States, 2005-2025[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(3): 465-475.
- [2] Zhu H, Fang J, Luo X, *et al.* A survey of bone mineral density of healthy Han adults in China[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(5):765-772.
- [3] Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life[J]. Am J Med, 1997, 103(2A): 12S-17S.
- [4] Brown JP, Fortier M, Frame H, *et al.* Canadian Consensus Conference on osteoporosis, 2006 update[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2006, 28(2 Suppl 1): S95-112.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松

- 症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [6] Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, *et al.* A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2001, 12(8): 699-705.
- [7] 翟凤英, 何宇娜, 王志宏, 等. 中国城乡居民膳食营养素摄入状况及变化趋势[J]. 营养学报, 2005, 27(3): 181-184.
- [8] Reid IR, Ames RW, Evans MC, *et al.* Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 1993, 328(7): 460-464.
- [9] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(7): 1151-1154.
- [10] Khosla S, Melton LJ 3rd. Clinical practice. Osteopenia[J]. N Engl J Med, 2007, 356(22): 2293-2300.
- [11] John A Kanis. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool. [CP/OL]. <http://www.Shef.Ac.uk/FRAX.htm>, 2011-06-01/2013-04-27.
- [12] Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist[J]. J Clin Densitom. 2008, 11(4): 473-477.
- [13] Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society[J]. Menopause, 2010, 17(1): 25-54.
- [14] Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(3): 797-809.
- [15] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8): 756-765.
- [16] Bone HG, Meckling MR, Roux C, *et al.* Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(5): 937-947.
- [17] Karsdal MA, Henriksen K, Bay-Hansen AC, *et al.* Lessons learned from the development of oral calcitonin: The first tablet formulation of a protein in phase III clinical trials[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(4): 460-471.
- [18] Betts AM, Clark TH, Yang J, *et al.* The application of target information and preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in predicting clinical doses of a Dickkopf-1 antibody for osteoporosis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 333(1): 2-13.
- [19] Yoshida M, Mori A, Morimoto S, *et al.* Novel an potent calcium-sensing receptor antagonists: Discovery of (5R)-N-{1-ethyl-1-(4-ethoxyphenyl)propyl}-2,7,7-trimethyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide monotosylate(TAK-075) as an orally active bone anabolic agent[J]. Bioorg Med Chem, 2011, 19(6): 1881-1894.

(编辑: 周宇红)