

·综述·

骨质疏松性骨折的药物治疗策略与选择

邵振武¹ 吴斗¹ 高敏² 朱剑¹ 陈晨¹ 孙吉平¹ 刘强¹

【摘要】 随着老龄化社会的到来,低暴力脆性骨折的发病率逐年提高。而锁定钢板和骨水泥加强技术在临床中的应用,使得手术治疗骨质疏松性骨折已不再困难,但骨质疏松再骨折已成为另一治疗难点和热点。各种新型抗骨质疏松药物的问世,使得医务工作者在使用抗骨质疏松药物时,面临更多的选择难题。本文通过对既往临床文献的阅读和结果的总结,旨在为广大医务工作者在抗骨质疏松药物治疗骨质疏松性骨折的使用方面提供参考。

【关键词】 骨质疏松症; 双膦酸盐; 特立帕肽

The drug treatment for strategy and selection of osteoporotic fracture Gao Zhenwu¹, Wu Dou¹, Gao Min², Zhu Jian¹, Chen Chen¹, Sun Jiping¹, Liu Qiang¹. ¹Department of Orthopedics, ²Department of Rehabilitation, Shanxi Academy of Medical Science, Shanxi DAYI Hospital, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Wu Dou, Email: 604340902@qq.com

【Abstract】 With the advent of an aging society, the incidence of low-vibration fragility fractures has increased year by year. The application of locking plate and bone cement strengthening techniques in clinical practice has made surgical treatment of osteoporotic fractures no longer difficult. However, continuous studies have confirmed that osteoporotic re-fracture has become another difficult and hot point of treatment. This article summarizes results of previous clinical literature and aims to provide reference for medical workers in the use of anti-osteoporosis drugs in the treatment of osteoporotic fractures.

【Key words】 Osteoporosis; Disphosphonate; Teriparatide

众所周知,治疗骨质疏松性骨折的基本原则有别于一般的创伤性骨折,既要重视骨折的手术治疗,也要积极改善骨强度、纠正骨丢失并且尽可能的治疗引起骨质疏松性改变的原发病^[1]。国内外专门针对老年人各种类型骨折制定了相应的治疗指南,术前计划的选择、术中内固定技术的运用及术后并发症的发生、愈后的效果等往往取决于老年患者骨质疏松的严重程度。本文旨在通过借鉴各国指南和文献报道,尤其是针对骨折合并有骨质疏松性改变时的诊疗意见,讨论骨质疏松性骨折规范化药物治疗的热点问题。

一、骨质疏松症的诊断要求

骨科医生是大多数骨质疏松症患者的首诊医生,治疗过程中不仅担负着治疗骨折、重建肢体连续性和完整性的任务,同时还承担着骨质疏松症的定性、定量诊断以及治疗任务,因此,规范的抗骨质疏松治疗也同样应引起重视。首先要保证完整的骨质疏松性骨折诊断,具体内容应当包括:骨折的临床诊断,包括骨折部位和分型诊断;骨质疏松症局部骨量的定量诊断;骨转换状态定性诊断,以及继发性骨质疏松的病因诊断^[2]。而这些在实际临床上往往做的不够充分,也是目前抗骨质疏松治疗过程中亟待提高的内容。

二、规范化药物治疗骨质疏松性骨折的必要性

针对骨质疏松症的病理学特点,快速骨丢失和二次骨折是骨质疏松性骨折最为严重的并发症,而规范化抗骨质疏松的药物能很好的应对这一问题。

骨丢失作为一项骨折发生的危险因素,在骨折后的死亡率发生方面扮演着重要的角色。有研究表明,快速骨丢失(女性每年骨丢失量 $\geq 1.31\%$ 和男性每年骨丢失量 $\geq 1.35\%$)与患者新增死亡率提高44~77%有关^[3]。

快速骨丢失是指每年骨量丢失大于3%。快速骨丢失常见于两种情况:一是女性绝经后。女性在绝经后有两个骨量快速丢失期,分别在绝经后初始的5~10年内和在绝经后26~30年。第一个快速丢失期是由于绝经后雌激素快速减少所致,大部分属于高转换型,表现为骨量迅速丢失,以松质骨丢失为主;第二个快速丢失期受到女性雌激素减少后骨量持续丢失和老年性骨量丢失的双重影响,进而引起骨量再次大量丢失。二是废用性骨质疏松,主要因骨骼机械力减少,致全身性或局部性骨量丢失^[4]。

二次骨折也称再骨折,是指患者初次骨折后再次发生的骨质疏松性低暴力骨折。早在1993年,Schroder等^[5]在有关髋部再骨折的研究中指出,由于以前缺乏对骨质疏松症的认知,临床骨质疏松性骨折的治疗原则与方法往往与一般外伤性骨折的治疗相同,结果自然较差,并且再骨折的发生率高。骨质疏松性骨折往往已经具有骨组织量减少、骨的显微

结构改变以及骨脆性增高等骨质疏松症的改变,机体骨质量变差且易发生粉碎性骨折,对内固定物的把持力变差,术中及术后均易发生内固定物固定失效。此外,骨质疏松性骨折患者机体愈合能力差,康复进程较为缓慢,而且由于骨折愈合缓慢,往往需要更多、更长时间的制动,加速骨质疏松患者的骨量丢失,形成恶性循环。骨折后,制动和卧床等因素引起的每周骨量丢失约占骨总量的1%,相当于一个普通正常成年人一年的生理性骨丢失量;更为可怕的是经过半年的制动和卧床,其骨丢失量甚至可以高达人体骨总量的30%。这样大量的骨丢失进一步引发和加重废用性的骨质疏松,致使骨量和骨骼强度受到进一步的损害,进入“骨折-制动-骨丢失-再骨折”的恶性循环。而且,发生二次骨质疏松性骨折的患者往往又具有高龄、生理机能减退、骨折愈合时间显著延长、免疫功能差、卧床时间长等特点,严重者会引发甚至加重各种并发症。所以对于骨质疏松性骨折的治疗和干预,不能单纯的依靠外科手术,而更应结合正规、规律的抗骨质疏松治疗,尤其是抗骨质疏松药物的使用^[6]。通过对病史的详细掌握,明确骨质疏松类型;结合骨密度检查,明确骨质疏松症的诊断和程度,并且评价抗骨质疏松治疗的效果;通过使用抗骨质疏松药物,减缓骨痛和骨丢失,促进骨折愈合,使患者尽快下地活动;联合防跌倒措施以达到减少并发症的发生,预防二次骨折的发生,提高患者的生活质量。

三、规范化抗骨质疏松的药物治疗

骨质疏松性骨折的治疗,应充分利用和开发外科材料、技术,以求达到更为坚强的内固定效果,使患者可以快速康复、早期下地功能锻炼,避免发生废用性骨质疏松。同时还应给予积极、规范化的抗骨质疏松治疗,以期达到预防再骨折和内固定失效的治疗效果。主要的治疗内容包括^[7]:

(一)基础措施

每日应注意钙剂和维生素D的基础摄入量;同时注意饮食结构的调整:低盐饮食,适量补充蛋白质;应保持健康的生活习惯和适当的运动量,避免吸烟、饮酒造成的骨量丢失;老年患者还应注意骨代谢相关药物对骨量丢失的影响等。

(二)抗骨质疏松药物治疗骨质疏松性骨折的建议

1.钙剂的合理运用。钙剂的吸收主要在肠道,在多种补充渠道中,口服效果最佳。每日的钙剂补充量为800~1 200 mg/d,如饮食中无法获取足够量的钙,可采用适量口服补充钙剂的方式,每日分次进行补充。针对骨质疏松性骨折患者,应充分考虑因卧床或制动等因素导致的快速骨丢失,酌情加大钙量的补充。在补充钙剂时应应对患者进行评估并定期监测,避免过量补充钙剂诱发肾结石或心血管疾病。

2.活性维生素D₃在抗骨质疏松治疗方面具有多重作用,包括:可以促进钙剂的吸收,加速骨的形成和矿化,同时可以增强自身肌肉力量,提高神经肌肉协调性,并且能有效地预防跌倒,降低二次骨折风险。临床上使用活性维生素D₃行抗骨质疏松治疗时,应注意定期监测骨质疏松症患者的血钙和尿钙,日常补充剂量为0.25~0.5 μg/d(普通成年人)^[8]。

3.降钙素是一类能够提高患者骨密度、改善骨质量,以

期达到增强骨生物力学性能为治疗目的的药品。目前研究表明,其可以降低椎体发生压缩骨折的发生概率。使用降钙素治疗早期骨质疏松性骨折患者,可以达到镇痛和防止快速骨丢失的作用。降钙素作为一种钙调激素,临床最初用于高钙血症的治疗,进一步研究发现降钙素可作用于破骨细胞,通过抑制破骨功能治疗骨质疏松,但作用机制不甚明确。目前降钙素已成为治疗各种类型骨质疏松症的常规用药,具有强烈抑制破骨细胞的作用,短期内可迅速抑制破骨细胞的活性,起到抑制破骨细胞的增殖和减少其数量的作用,从而达到抑制骨吸收和降低骨转换的长期治疗目的。降钙素虽然在血液中的半衰期较短,但可以在骨组织中中期维持较为长久的生物有效利用度^[9]。降钙素可特异性靶向作用于破骨细胞,减少其活力和数量,还可作用于周围与中枢性神经系统以激活阿片类受体,抑制疼痛介质、阻断疼痛感觉的传导,增加β内啡肽的释放和对下丘脑的直接作用。其特殊的双重镇痛机制使得降钙素对多种类型的代谢性骨病所诱发的疼痛有良好的治疗效果。

使用鲑鱼降钙素的使用方法包含皮下、肌注射及鼻喷等途径。其中皮下或肌肉注射时剂量为50 IU/d;使用鼻喷剂时剂量为200 IU/d。使用降钙素行抗骨质疏松治疗时,有少数报道患者出现面部潮红、恶心等不适症状,其中多数症状可在数小时内自行缓解。既往存在药物过敏史的患者不推荐使用。

4.双膦酸盐具有改善骨质疏松患者髋部和腰椎骨密度,降低骨质疏松性骨折风险和减少二次骨折发生的作用。双膦酸盐类药物的作用靶点是破骨细胞。其具有抑制破骨细胞而达到抑制骨吸收、骨形成失偶联,进而达到促进骨折修复的作用;同时具有延迟钙化软骨转化为编织骨,以及编织骨转化为层状骨的作用。另一方面,相关研究表明双膦酸盐具有使骨痂组织重塑并促进椎体融合的作用^[10]。双膦酸盐治疗骨质疏松性骨折的治疗时机是目前的主要困惑和争议热点。多数研究认为,双膦酸盐的早期使用对骨折愈合没有直接影响。对于高转换类型的骨质疏松性骨折患者而言,应在治疗过程的早期运用双膦酸盐,而对于低转换类型患者双膦酸盐的应用,目前仍存在争议。临床上使用双膦酸盐治疗骨质疏松性骨折,可以起到改善骨质量和重塑骨结构的作用,进一步达到增加骨质疏松性骨折后内固定物稳定性的作用。

临床中常用的双膦酸盐包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸钠等。需要注意的是,双膦酸盐类药物具有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道不良反应。一般发生于给药后当天下午或第2天,第3天可自行缓解,提前应用布洛芬可减轻流感样症状。在静脉输注双膦酸盐时,滴注时间不得少于15分钟。在用药前应充分水化,并注意补充钙剂和维生素D。

5.选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)在改善骨密度、减少绝经后骨质疏松性骨折的发生方面有良好的疗效。作为一种雌激素替代治疗方案,SERM在绝经后妇女的骨质疏松治疗中占有举足轻重的地位。关于SERM对骨折愈合的影响,目前尚无统一的结

论。在我们早期的研究中,并未发现雷洛昔芬及雌激素对骨折愈合有促进作用。然而后续的一些报道,则指出雌激素及雷洛昔芬可以促进骨折愈合,而没有雌激素的诸多不良反应。尽管如此,目前对雌激素及SERM与骨折愈合关系的研究尚十分有限,且只局限于动物实验。仍需进行大量的研究工作来明确SERM促进骨折愈合的有效性及安全性。另一方面,就目前而言,尚无研究涉及SERM与固定物骨整合的关系。

雷洛昔芬治疗骨质疏松时的推荐使用剂量为60 mg(片)/d。有报道称部分患者在用药时出现潮热、下肢痉挛等不适症状。目前认为,围绝经期妇女存在严重潮热症状者不推荐使用;长期制动、卧床存在深静脉血栓风险及既往存在静脉栓塞病史者禁用^[11]。

6. 锶盐在抗骨质疏松治疗方面具有双重作用机制。雷奈酸锶在抑制破骨细胞介导的骨吸收过程的同时,也具有一定的诱导成骨作用。这种作用可能是通过诱导前成骨细胞向成骨细胞的分化来达成的。目前已经有一些关于雷奈酸锶对骨折愈合影响的动物实验报道。但这些报道所得的结论并不一致。其中一项关于雷奈酸锶对卵巢切除大鼠的胫骨骨折愈合影响的报道指出,在对骨痂进行影像学、组织学、microCT及生物力学检测时,雷奈酸锶治疗组的骨痂质量明显优于对照组。这说明雷奈酸锶能够明显促进骨折愈合,这一结论在另一研究中被证实于骨质疏松大鼠的模型。然而,另一项研究则认为,雷奈酸锶对于骨折后形成的骨痂质量并无明显的促进作用。

使用雷奈酸锶抗骨质疏松治疗,推荐剂量为2 g(袋)/d,睡前服用。部分患者在用药过程中出现头痛、恶心、腹泻、皮炎等不适症状;目前认为存在血栓形成风险,既往有静脉栓塞病史的患者不推荐使用。

7. 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)是人体甲状旁腺激素主细胞分泌的激素,小剂量PTH能刺激成骨细胞促进骨形成。PTH包括PTH(1-84)和PTH(1-34)两种类型。PTH(1-84)是全长PTH,仅在欧洲获批准用于有高骨折风险绝经后骨质疏松的治疗。PTH(1-34)又称特立帕肽,是全长PTH末端的第1~4个氨基酸片断。复泰奥是特立帕肽的重组形式,它是迄今唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗骨质疏松的促骨形成药物^[12]。一项涉及1 637例既往发生椎体骨折的绝经后骨质疏松妇女的随机对照研究证实,患者分别每日1次皮下注射20 μg和40 μg特立帕肽后(中位观察期21个月),腰椎骨密度分别升高9%和13%,股骨颈骨密度分别升高3%和6%,全身骨密度分别升高2%和4%;椎体骨折发生风险分别降低65%和69%,非椎体骨折发生风险分别降低63%和64%;尽管40 μg组促骨密度升高幅度优于20 μg组,但两组降低骨折发生率的效果相似。因此仅低剂量PTH获得FDA临床应用许可。一项多国多中心随机对照双盲试验^[13]将142例绝经后骨质疏松患者随机分成3组,分别进行1次静脉注射5 mg唑来膦酸后每日皮下注射特立帕肽20 μg、仅

注射1次唑来膦酸及仅每日皮下注射特立帕肽20 μg,结果52 w时3组椎体骨密度分别升高7.5%、7.0%和4.4%,髌部骨密度分别升高2.3%、1.1%和2.2%,认为特立帕肽升高椎体骨密度的作用较唑来膦酸强,唑来膦酸升高髌部骨密度的作用较特立帕肽强,若综合考虑椎体和髌部的骨密度,则特立帕肽与唑来膦酸联合使用更为有效。但目前尚无更多证据支持特立帕肽与双膦酸盐联合使用可以获得更多的益处,因此临床上仍不建议联合使用两者。

四、抗骨质疏松药物治疗的疗效评估

抗骨质疏松药物治疗的疗效评估是指如何能有效的提高骨量和改善骨强度,以达到降低再骨折风险的治疗目的。目前,临床上常用的疗效评估和监测手段包括:(1)症状,如:骨痛症状的缓解、活动能力的改善等;(2)骨密度检测;(3)骨转换生化指标的监测(骨形成标志物PINP、骨吸收标志物β-CTX)。临床中常用的骨密度监测部位为1~4腰椎和左侧股骨近端部位。对于大部分骨质疏松患者应在开始抗骨质疏松治疗3年后行骨密度监测。而对于同时应用糖皮质激素治疗者应在开始治疗1年后进行监测。同时应注意骨密度检查存在3%~5%的临床误差,只有骨密度值增加达到3%~5%以上才具有临床意义,骨密度没有变化或者轻微下降则说明药物治疗失败或无效。在腰椎骨密度检查中,2016年新加坡国际脊柱周(Spine Week)中,日本东京大学Ishikawa的一项2 281例回顾性研究发现,腰椎侧位骨密度与前后位骨密度均与患者的年龄呈正相关,并且在各个年龄段,前后位骨密度值显著高于侧位骨密度值。因此,目前使用骨密度来评价抗骨质疏松的治疗效果仍然受到X线技术、患者卧躺方式、扫描过程患者所穿衣物、患者在检查过程中是否发生移动等因素的影响。骨转换生化指标的监测中,PINP和β-CTX又各自具有不同的特点。其中,PINP需要较长的反映时间,在初始用药6个月 PINP数值才会下降,但其具有抽血检验不受进食及采血时间影响的优点。而β-CTX在初始用药早期(8 w)即可有数值的显著下降,并且β-CTX对于阿仑膦酸钠的效果反应较好。但其存在采血时必须空腹等条件限制。此外,是否存在新发骨折、跌倒次数是否减少、活动能力的改善均是评估治疗效果的指标。如出现抗骨质疏松治疗无效(骨密度变化不明显或继续降低)时,应积极寻找原因,进一步评估:(1)近期是否存在体重下降?(2)是否存新发疾病或是否存在漏诊可能?(3)是否正规、规律的使用药物?(4)基础钙剂和维生素D的摄入量是否足够?(5)骨密度检测是否规范、标准?(6)骨密度仪设备参数是否调整?

五、抗骨质疏松治疗的依从性研究

目前抗骨质疏松药物治疗的现实状态是依从性很差^[14-15]。国内用药依从性的研究显示^[16],骨质疏松症患者的药物依从性非常低,患者在研究开始后12个月内的药物持有率均值只有0.15,远远低于加拿大(2003年,0.66)、比利时(2005年,0.65)、美国(2008年,0.58)等国家水平。根据国外相关研究,患者的药物持有率在不小于0.8时,骨折发生风险和住院概

率明显降低,即药物治疗可以有效的降低患者骨折、改善患者生活质量;而当小于0.5时,患者的骨折风险与未服用药物时相当,即药物治疗得不到应有的临床效果。

国外报道的骨质疏松症患者的药物治疗依从性稍好,但也仅为19%(女)和10%(男),脆性骨折发生后进行骨质疏松检查者为30%和15%,12个月后用药物者56%和61%^[17]。2000~2010年英国髌部骨折术后抗骨质疏松治疗的趋势和状况是:抗骨质疏松治疗接受治疗率仅7%~46%;年龄大于75岁的患者有明显改进,而男性、超重、痴呆症、服用抗精神病药物、镇静药物、阿片类药物患者治疗的依从性最差^[18]。

骨质疏松性骨折的发病率高,治疗方法多样,治疗效果受患者年龄、骨折类型、骨质情况、合并症等众多因素影响。并且老龄化社会的到来,使其危害性大,致残率、致死率高,社会家庭负担重等特点日益突出。因此,正规、规律的抗骨质疏松药物治疗和定期、规范的治疗效果监测和评估至关重要。

参 考 文 献

- 1 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(10): 875-878.
- 2 邱贵兴, 裴福兴, 胡慎明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则) [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015 (5): 371-374.
- 3 Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, et al. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men [J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(4): 1331-1339.
- 4 孙爱军, 林守清, 余卫, 等. 经皮用雌二醇预防中国妇女绝经早期骨丢失 [J]. 中华医学杂志(英文版), 2002, 115(12): 1790-1795.
- 5 Schmder HM, Peterson KK, Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture [J]. Clin Orthop, 1993, 289: 166-169.
- 6 Goldhahn J, Little D, Mitchell P, et al. Evidence for anti-osteoporosis therapy in acute fracture situations--recommendations of a multidisciplinary workshop of the International Society for Fracture Repair [J]. Bone, 2010, 46(2): 267-271.
- 7 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 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- 8 吴青, 朱汉民. 骨质疏松基础防治措施对老年人25羟维生素D水平和下肢肌力及平衡功能的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(10): 1135-1138.
- 9 张秀珍, 宣淼, 李颖, 等. 一项为期18个月、多中心应用重组人甲状旁腺激素(1-34)与依降钙素治疗绝经后骨质疏松症的随机、对照临床试验研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015 (2): 120-126.
- 10 李国新, 袁忠治, 温健, 等. 口服及静脉应用双磷酸盐治疗绝经后的骨质疏松临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(9): 988-990.
- 11 陈琳, 游利, 陈瑾瑜, 等. 应用阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松失效改用雷洛昔芬的疗效观察 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015 (2): 132-137.
- 12 Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2009, 361(8): 818-820.
- 13 Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3): 503-511.
- 14 Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, et al. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis [J]. Bone, 2014, 67: 246-256.
- 15 Sone T, Masako I, Fukunaga M, et al. The effects of once-weekly teriparatide on hip geometry assessed by hip structural analysis in postmenopausal osteoporotic women with high fracture risk [J]. Bone, 2014 (64): 75-81.
- 16 余倩, 吴晶. 骨质疏松症患者药物依从性及影响因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(7): 789-794.
- 17 Balasubramanian A, Tosi LL, Lane JM, et al. Declining rates of osteoporosis management following fragility fractures in the U.S., 2000 through 2009 [J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(7): e52.
- 18 Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010 [J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(7): 1919-1928.

(收稿日期:2017-06-27)

(本文编辑:吕红芝)

郜振武, 吴斗, 高敏, 等. 骨质疏松性骨折的药物治疗策略与选择 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(5): 317-320.