

2017年版《原发性骨质疏松症诊疗指南》解读

薛鹏, 李玉坤*

(河北医科大学第三医院内分泌二科, 河北 石家庄 050051)

[关键词] 骨质疏松; 指南; 指南解读 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2018.01.001

[中图分类号] R681 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2018)01-0001-06

2017年版《原发性骨质疏松症诊疗指南》于2017年10月13日在线公布,2017年10月19日在沈阳召开的第九次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会议开幕式上进行正式发布。近年,由于骨质疏松症的流行病学、基础与临床研究不断探索和发现,在骨质疏松发病机制、危险因素、诊断方法与诊断标准、新药研发、分级诊疗等有了新的拓展。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会在2011和2016年制定的原发性骨质疏松症诊疗指南基础上进行更新,现将2017年版《原发性骨质疏松症诊疗指南》(简称新指南)对旧版指南主要更新内容介绍如下。

更新之一:流行病学调查显示骨质疏松在我国中老年人口中发病率高,诊断率,治疗率低,骨折后果严重

骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病,目前我国60岁以上人口已超过2.1亿(约占总人口的15.5%),65岁以上人口近1.4亿(约占总人口的10.1%),是世界上老年人口绝对数最大的国家。随着人口老龄化日趋严重,骨质疏松症已成为我国面临的重要公共健康问题。60岁以上人群中骨质疏松症的患病率明显增高,女性尤为突出。骨质疏松性骨折是骨质疏松症的严重后果。骨质疏松性骨折的危害巨大,是老年患者病残和致死的主要原因之一。同时,必须强调骨质疏松症是可防、可治的。需加强对危险人群的早期筛查与识别,即便已经发生过脆性骨折的患者,给予适当的治疗和康复,可有效降低再次骨折的风险。目前我国骨质疏松症诊断率和治疗率在地区间、城乡间还存在显著差异,但整体

的诊治率均较低。即使患者发生了脆性骨折(椎体骨折和髌部骨折),骨质疏松症的诊断率也仅有2/3左右,接受有效抗骨质疏松药物治疗者尚不足1/4。鉴于我国目前骨质疏松症诊治率过低的严峻现实,新指南建议在医疗卫生工作中重视骨质疏松症及其骨折的防治,注意识别高危人群,给予及时诊断和合理治疗^[1]。

更新之二:新增原发性骨质疏松发病机制

新指南从骨结构、骨重建机制与影响因素、力学刺激与负重、成骨细胞与破骨细胞改变、增龄、性激素变化等导致骨重建失衡、骨量丢失、骨质疏松等分子机制,阐述原发性骨质疏松(绝经后与老年性)的发病机制^[1],见图1。

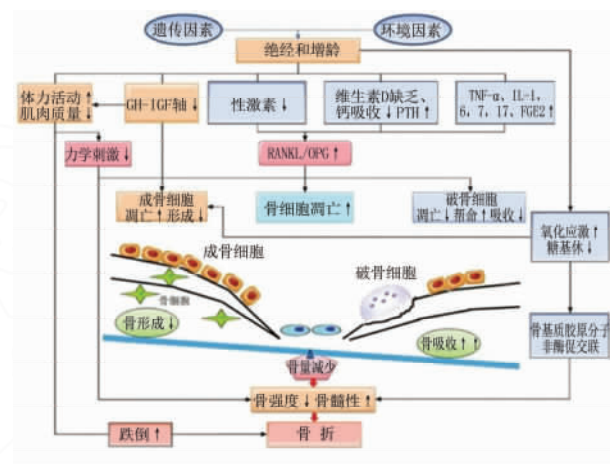


图1 原发性骨质疏松症的发病机制

更新之三:骨质疏松症的危险因素

新指南将骨质疏松危险因素分为不可控因素与可控因素(旧版指南为固有因素与非固有因素),更为贴切^[1-2]。

骨质疏松症的不可控因素与可控因素(包括不健康生活方式、疾病、药物等)^[1],见表1。

[收稿日期]2017-12-18;[修回日期]2017-12-28

[作者简介]薛鹏(1981-),男,河北藁城人,河北医科大学第三医院副主任医师,副教授,医学博士,从事内分泌疾病诊治研究。

* 通讯作者。E-mail:lykun1962@163.com

表1 骨质疏松症的不可控因素与可控因素

不健康生活方式		
体力活动少	过量饮酒	吸烟
饮过多含咖啡因的饮料	营养失衡	蛋白质摄入不足
钙和(或)维生素D缺乏	高钠饮食	体质量过低
内分泌疾病		
甲状旁腺功能亢进症	垂体前叶功能减退症	早绝经(绝经年龄<40岁)
库欣综合征	原发性性腺功能减退症	糖尿病(1型及2型)
甲状腺功能亢进症	神经性厌食	雄激素抵抗综合征
高钙尿症		
胃肠道疾病		
炎性肠病	胃肠道旁路或其他手术	原发性胆汁性肝硬化
胰腺疾病	乳糜泻	吸收不良
血液疾病		
多发性骨髓瘤	白血病	淋巴瘤
单克隆免疫球蛋白病	血友病	镰状细胞贫血病
系统性肥大细胞增多症	珠蛋白生成障碍性贫血	
风湿免疫疾病		
类风湿性关节炎	系统性红斑狼疮	强直性脊柱炎
其他风湿免疫病		

神经肌肉疾病		
癫痫	卒中	肌萎缩
帕金森病	脊髓损伤	多发性硬化
其他疾病		
慢性代谢性酸中毒	终末期肾病	器官移植后
胃肠外营养	慢性阻塞性肺病	充血性心力衰竭
特发性脊柱侧凸	抑郁	结节病
淀粉样变	艾滋病	
药物		
糖皮质激素	抗癫痫药	芳香化酶抑制剂
促性腺激素释放激素类似物	肿瘤化疗药	质子泵抑制剂
甲状腺激素	噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂	抗凝剂(肝素)
铝剂(抑酸剂)	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	抗病毒药物
环孢霉素A	他克莫司	

更新之四:骨质疏松症的风险评估工具

国际骨质疏松基金会骨质疏松症风险1分钟测试题从10问增加到19问,包括不可控因素和可控因素,内容更为全面^[1],见表2。

表2 国际骨质疏松基金会骨质疏松症风险1分钟测试题

问题	回答	回答	
不可控因素	1	父母曾被诊断有骨质疏松或曾在轻摔后骨折?	是□否□
	2	父母中一人有驼背?	是□否□
	3	实际年龄超过40岁?	是□否□
	4	是否成年后因为轻摔后发生骨折?	是□否□
	5	是否经常摔倒(去年超过1次),或因为身体较虚弱而担心摔倒?	是□否□
	6	40岁后的身高是否减少超过3cm以上?	是□否□
	7	是否体质量过轻?(体质量指数数值少于19kg/m ²)	是□否□
	8	是否曾服用类固醇激素(如可的松,泼尼松)连续超过3个月?(可的松通常用于治疗哮喘、类风湿关节炎和某些炎性疾病)	是□否□
	9	是否患有类风湿关节炎?	是□否□
	10	是否被诊断出有甲状腺功能亢进或是甲状旁腺功能亢进、1型糖尿病、克罗恩病或乳糜泻等胃肠道疾病或营养不良?	是□否□
	11	女士回答:是否在45岁或以前就停经?	是□否□
	12	女士回答:除了怀孕、绝经或子宫切除外,是否曾停经超过12个月?	是□否□
	13	女士回答:是否在50岁前切除卵巢又没有服用雌/孕激素补充剂?	是□否□
	14	男性回答:是否出现过阳痿、性欲减退或其他雄激素过低的相关症状?	是□否□
	15	是否经常大量饮酒(每天饮用超过两单位的乙醇,相当于啤酒570mL、葡萄酒240mL或烈性酒60mL)?	是□否□
可控因素	16	目前习惯吸烟,或曾经吸烟?	是□否□
	17	每天运动量少于30min?(包括做家务、走路和跑步等)	是□否□
	18	是否不能食用乳制品,又没有服用钙片?	是□否□
	19	每天从事户外活动时间是否少于10min,又没有服用维生素D?	是□否□
结果判断		上述问题,只要其中有一题回答结果为“是”,即为阳性,提示存在骨质疏松症的风险,并建议进行骨密度检查或简易工具测骨折风险	

更新之五:骨质疏松症的风险评估工具

新指南阐述世界卫生组织推荐的骨折风险评估测简易工具(fracture risk assessment tool, FRAX[®])计算依据的主要临床危险因素、骨密度值

及结果判断。建议中国人群FRAX[®]预测的髌部骨折可能性≥3%或任何主要骨质疏松性骨折可能性≥20%时,为骨质疏松性骨折高危患者,建议给予治疗。此外,新指南指出跌倒是诱发骨折的重要危险因素,但FRAX[®]计算中没有包括跌倒。FRAX[®]

的危险因素纳入了糖皮质激素使用史,但没有涉及糖皮质激素的治疗剂量及疗程。FRAX[®]也没有纳入与骨质疏松症相关的多种其他药物。FRAX[®]尽管列入了部分与骨质疏松症相关的疾病,包括类风湿性关节炎、糖尿病、成骨不全症等,但有待进一步完善^[1]。见表3。

表3 FRAX[®]计算依据的主要临床危险因素、骨密度值及结果判断

危险因素	解释
年龄	模型计算的年龄是40~90岁,低于或超过此年龄段,按照40或90岁计算。
性别	选择男性或女性。
体质量	填写的单位是kg。
身高	填写的单位是cm。
既往骨折史	指成年期自然发生或轻微外力下发生的骨折,选择是与否。
父母髋部骨折史	选择是与否。
吸烟	根据患者现在是否吸烟,选择是与否。
糖皮质激素	如果患者正在接受糖皮质激素治疗或接受过相当于强的松>5 mg/d超过3个月,选择是。
类风湿性关节炎	选择是与否。
继发性骨质疏松	如果患者具有与骨质疏松症密切关联的疾病,选择是。这些疾病包括1型糖尿病、成骨不全症的成人患者、长期未治疗的甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症或早绝经(<45岁)、慢性营养不良或吸收不良、慢性肝病。
过量饮酒	酒精摄入量≥3 U/d为过量饮酒。1 U的酒精相当于8~10 g酒精,相当于285 mL啤酒,120 mL葡萄酒,30 mL烈性酒。
骨密度	先选择测量骨密度的仪器,然后填写股骨颈骨密度的实际测量值(g/cm ²),如果患者没有测量骨密度,可以不填此项,系统将根据临床危险因素进行计算。
结果判断	FRAX [®] 预测的髋部骨折可能性≥3%或任何主要骨质疏松性骨折可能性≥20%时,为骨质疏松性骨折高危患者,建议给予治疗。FRAX [®] 预测的任何主要骨质疏松性骨折可能性为10%~20%时,为骨质疏松性骨折中风险;该值为<10%时,为骨质疏松性骨折低风险。

更新之五:临床表现

新增骨质疏松对心理状态及生活质量的影响。指南指出:骨质疏松症及其相关骨折对患者心理状态的危害常被忽略,主要的心理异常包括恐惧、焦虑、抑郁、自信心丧失等。老年患者自主生活能力下降,以及骨折后缺少与外界接触和交流,均会给患者造成巨大的心理负担。应重视和关注骨质疏松患者的心理异常,并给予必要的治疗。

更新之六:骨质疏松诊断方法

在常用的骨密度及骨测量方法中详尽描述双能X线吸收测定法(dualenergy X-ray absorptiometry,

DXA)、定量计算机断层照相术(quantitative computed tomography, QCT)、外周QCT(pQCT)和定量超声(quantitative ultrasound system, QUS)等在骨质疏松诊断中价值。强调骨质疏松症诊断标准是基于DXA测量的结果。新增胸腰椎X线侧位影像和脊椎骨折评估(vertebral fracture assessment, VFA)在骨质疏松性骨折和骨折危险人群中的应用价值。采用Genant目视半定量判定方法评估椎体压缩性骨折程度^[1],见表4。

表4 Genant目视半定量判定方法

椎体骨折形态类型	椎体骨折程度
	正常。
楔形变形 双凹变形 压缩变形	
	1度:轻度骨折,与相同或相邻的椎骨相比,椎骨前、中、后部的高度大约下降20%~25%。
	2度:中度骨折,与相同或相邻的椎骨相比,椎骨前、中、后部的高度大约下降26%~40%。
	3度:重度骨折,与相同或相邻的椎骨相比,椎前、中、后部的高度大约下降40%以上。

建议存在以下情况时,行胸腰椎侧位X线影像或VFA,以了解是否存在椎体骨折^[1],见表5。

表5 椎体骨折评估的指征

女性70岁以上和男性80岁以上,椎体、全髋或股骨颈骨密度的T-值≤-1.0
女性65~69岁和男性70~79岁,椎体、全髋或股骨颈骨密度的T-值≤-1.5
绝经后女性及50岁以上的男性,具有以下任一特殊危险因素: ①成年期(≥50岁)非暴力性骨折; ②较年轻时最高身高缩短≥4 cm; ③1年内身高进行性缩短≥2 cm; ④近期或正在使用长程(>3个月)糖皮质激素治疗。

更新之七:骨质疏松诊断标准

骨质疏松症的诊断主要基于DXA骨密度测量结果和(或)脆性骨折基础上,新增基于脆性骨折的诊断判断标准,见表6。

表6 基于脆性骨折的诊断判断标准

骨质疏松症的诊断标准,符合以下3条中的一者: ①髋部或椎体脆性骨折; ②DXA测定的中轴骨骨密度或桡骨远端1/3骨密度的T-值≤-2.5; ③骨密度测量符合骨量减少(-2.5<T-值<-1.0)+ 肱骨近端、骨盆或前臂远端发生的脆性骨折。
--

更新之八:骨质疏松诊断流程

新指南中,骨质疏松诊断流程新增危险因素评

估和基于椎体骨折评估指征,临床诊断更为全面^[1], 见图2。

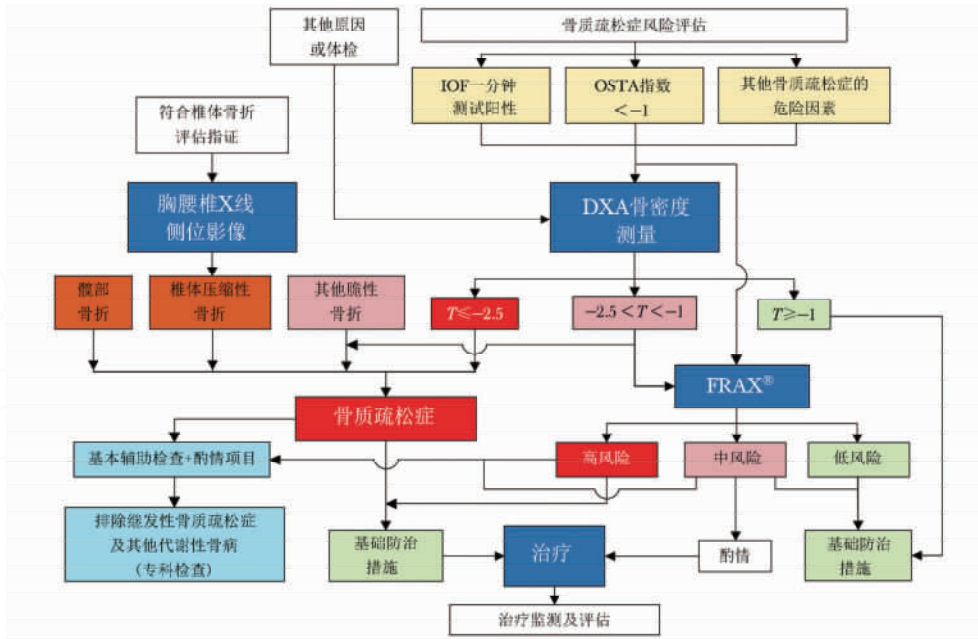


图2 骨质疏松诊断流程

更新之九:骨质疏松防治调整生活方式更为细化

新指南推荐:①加强营养,均衡膳食,每日蛋白质摄入量为0.8~1.0 g/kg 体质量,并每天摄入牛奶300 mL 或相当量的奶制品;②充足日照,建议11:00~15:00,暴露四肢及面部皮肤于阳光下15~30 min(取决于日照时间、纬度、季节等因素),2次/周,以促进体内维生素D的合成,尽量不涂抹防晒霜,以免影响日照效果,但需注意避免强烈阳光照射,以免灼伤皮肤;③规律运动,建议进行有助于骨健康的体育锻炼和康复治疗^[1]。

更新之十:骨健康基本补充剂

(1)钙剂:采用2013版中国居民膳食营养素参考摄入量建议,成人每日钙推荐摄入量为800 mg(元素钙),50岁及以上人群每日钙推荐摄入量为1 000~1 200 mg^[1],见表7。钙剂选择需考虑其钙元素含量、安全性和有效性,不同种类钙剂中的元素钙含量^[1],见表8。

表7 中国营养学会膳食钙参考摄入量

年龄段	膳食钙参考摄入量(mg/d)
<6个月	200
7~12个月	250
1~3岁	600
4~6岁	800
7~10岁	1 000
11~13岁	1 200
14~17岁	1 000
18~49岁	800

>50岁	1 000
孕早期	800
孕中晚期、哺乳期	1 000

表8 不同钙剂元素钙含量

化学名	元素钙含量(%)
碳酸钙	40
磷酸钙	38.76
氯化钙	36
醋酸钙	25.34
枸橼酸钙	21
乳酸钙	18.37
葡萄糖酸钙	9.3
氨基酸螯合钙	~20

(2)维生素D:采用2013版中国居民膳食营养素参考摄入量建议,成人推荐维生素D摄入量为400 U(10 μg)/d;65岁及以上老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍常有维生素D缺乏,推荐摄入量为600 U(15 μg)/d;可耐受最高摄入量为2000 U(50 μg)/d;维生素D用于骨质疏松症防治时,剂量可为800~1200 U/d^[1]。见表9。

表9 中国营养学会膳食维生素D参考摄入量

年龄段	维生素D推荐摄入量(U/d)
<65岁	400
≥65岁	600
孕期、哺乳期	400

更新之十一:骨质疏松药物干预的适应证

新指南从脆性骨折、DXA骨密度诊断骨质疏松和骨量低下3个方面阐述骨质疏松症药物干预的适应证,临床更易掌握与操作^[1],见表10。

表 10 抗骨质疏松症药物治疗的适应证

发生椎体脆性骨折(临床或无症状)或髋部脆性骨折者。 DXA 骨密度(腰椎、股骨颈、全髋部或桡骨远端 1/3) T 值为 -2.5, 无论是否有过骨折。
骨量低下者(骨密度: $-2.5 < T\text{-值} < -1.0$), 具备以下情况之一: ①发生过某些部位的脆性骨折(肱骨上段、前臂远端、肋骨或骨盆); ②FRAX®工具计算出未来十年髋部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何主要骨质疏松性骨折发生概率 $\geq 20\%$ 。

更新之十二: 抗骨质疏松药物

新指南将抗骨质疏松药物按作用机制分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物及传统中

表 11 防治骨质疏松症的主要药物

骨吸收抑制剂	骨形成促进剂	其他机制类药物	中药
双膦酸盐 降钙素 雌激素 选择性雌激素受体调节剂 RANKL 抑制剂(尚未上市)	甲状旁腺激素类似物	活性维生素 D 及其类似物 维生素 K ₂ 锶盐	骨碎补总黄酮制剂 淫羊藿苷类制剂 人工虎骨粉制剂

表 12 迪诺塞麦

适应证	国外批准的适应证为较高骨折风险的绝经后骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髋部骨密度, 降低椎体、非椎体和髋部骨折风险。
用法	迪诺塞麦注射剂, 规格 60 mg/mL/支, 每半年使用 60 mg, 皮下注射。
注意事项	在治疗前必须纠正低钙血症, 治疗前后需补充充足的钙剂和维生素 D。主要不良反应包括低钙血症、严重感染(膀胱炎、上呼吸道感染、肺炎、皮肤蜂窝组织炎等)、皮疹、皮肤瘙痒、肌肉或骨痛等; 长期应用可能会过度抑制骨吸收, 而出现下颌骨坏死或非典型性股骨骨折。
禁忌证	禁用于低钙血症者。

更新之十三: 使用抗骨质疏松药物的临床关注问题^[1]

(1)关于疗程:新指南建议口服双膦酸盐治疗 5 年, 静脉双膦酸盐治疗 3 年, 可实施药物假期停用双膦酸盐, 其间对骨折风险仍高的患者可以使用特立帕肽或雷洛昔芬; 特立帕肽疗程不应超过 2 年; 抗骨质疏松药物疗程应个体化, 所有治疗应至少坚持 1 年, 在最初 3~5 年治疗期后, 应该全面评估患者发生骨质疏松性骨折的风险, 包括骨折史、新出现的慢性疾病或用药情况、身高变化、骨密度变化、骨转换生化指标水平等; 如患者治疗期间身高仍下降, 则须进行胸腰椎 X 线摄片检查。

(2)关于骨折后应用抗骨质疏松药物:新指南建议骨质疏松性骨折后应重视积极给予抗骨质疏松药物治疗, 包括骨吸收抑制剂或骨形成促进剂等; 骨质疏松性骨折后, 应建议开展骨折联络服务(fracture liaison service, FLS)管理项目, 促进多学科联合诊治骨质疏松性骨折, 及时合理使用治疗骨质疏松症的药物, 以降低再发骨折的风险。

药 4 类, 并详尽描述目前国内应用药物的适应证、疗效、用法、服用方法、注意事项与禁忌证。新增骨吸收抑制剂即核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)——迪诺塞麦(denosumab)介绍。迪诺塞麦是一种 RANKL 抑制剂, 为特异性 RANKL 的完全人源化单克隆抗体, 能够抑制 RANKL 与其受体 RANK 的结合, 减少破骨细胞形成、功能和存活, 从而降低骨吸收、增加骨量、改善皮质骨或松质骨的程度。现已被美国 FDA 批准治疗有较高骨折风险的绝经后骨质疏松症^[1]。见表 11, 12。

(3)序贯联合方案:新指南建议特别是如下情况要考虑药物序贯治疗, 即某些骨吸收抑制剂治疗失效、疗程过长或存在不良反应时, 以及骨形成促进剂(甲状旁腺素类似物)停药后(此类药物的推荐疗程仅为 18~24 个月)。

(4)中医中药治疗:新指南指出中医学文献中无骨质疏松之名, 按骨质疏松症主要临床表现, 中医学中相近的病证有骨痿, 见于没有明显的临床表现, 或仅感觉腰背酸软无力的骨质疏松患者(“腰背不举, 骨枯而髓减”); 骨痹, 症见“腰背疼痛, 全身骨痛, 身重、四肢沉重难举”的患者。根据中医药“肾主骨”、“脾主肌肉”及“气血不通则痛”的理论, 治疗骨质疏松症以补肾益精、健脾益气、活血祛瘀为基本治法。中药治疗骨质疏松症多以改善症状为主。新指南将国内治疗骨质疏松症的中药中药物有效成分较明确的中成药骨碎补总黄酮、淫羊藿苷和人工虎骨粉等进行了详细介绍。

(5)骨质疏松症防治的监测:新指南指出骨质疏松症是一种慢性疾病, 其治疗是一个长期的过程, 在接受治疗期间应对如下情况进行监测, 即疗效、钙和

维生素D的摄入是否充足、药物的不良反应、对治疗的依从性和新出现的可能改变治疗预期效果的共患病。骨质疏松症药物治疗的目的是显著提高骨强度,从而降低骨折风险。临床上,对疗效的监测受限于缺少直接检测“骨强度”的临床工具,目前可使用替代指标来监测疗效,如骨密度、骨转换标志物及脊椎影像学检查。

更新之十四:分级诊疗

新指南首次提出骨质疏松症的分级诊疗,即按照疾病的轻、重、缓、急及治疗难易程度进行分级,不同级别的医疗机构承担不同疾病状况的治疗,实现基层首诊和双向转诊,以有效利用卫生资源,做好骨质疏松症的防控和管理,同时提高医疗卫生机构开展骨质疏松症预防控制的能力。

(1)骨质疏松症分级诊疗服务目标:以基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动作为骨质疏松症分级诊疗的基本诊疗模式,逐步实现不同级别、不同

类别医疗机构之间的有序转诊。指导患者合理就医、规范治疗,从而降低骨质疏松症及骨质疏松性骨折的发病率及其所致病死率。

(2)不同医疗机构骨质疏松症分级诊疗流程及分工:一级医院为乡镇卫生院、村卫生室、社区卫生服务机构等基层医疗卫生机构,通过建立居民健康档案、组织居民健康检查等多种方式开展骨质疏松症高危人群筛查,登记确诊的骨质疏松症患者;开展社区人群骨质疏松症及相关危险因素的健康教育;开展患者随访、基本治疗及康复治疗;对诊断不明者、严重并发症者及时转往上级医院诊疗。二级医院负责骨质疏松症临床初步诊断,按照诊疗指南、制定个体化治疗方案;诊断不明及重症者尽快转诊到三级医院诊治,对病情稳定者进行随访。三级医院负责骨质疏松症确诊,根据需要完善相关检查,明确病因;开展综合及规范的治疗;治疗后病情稳定者可以转诊到一、二级医疗机构进行后续治疗、随访及康复^[1]。见图3。

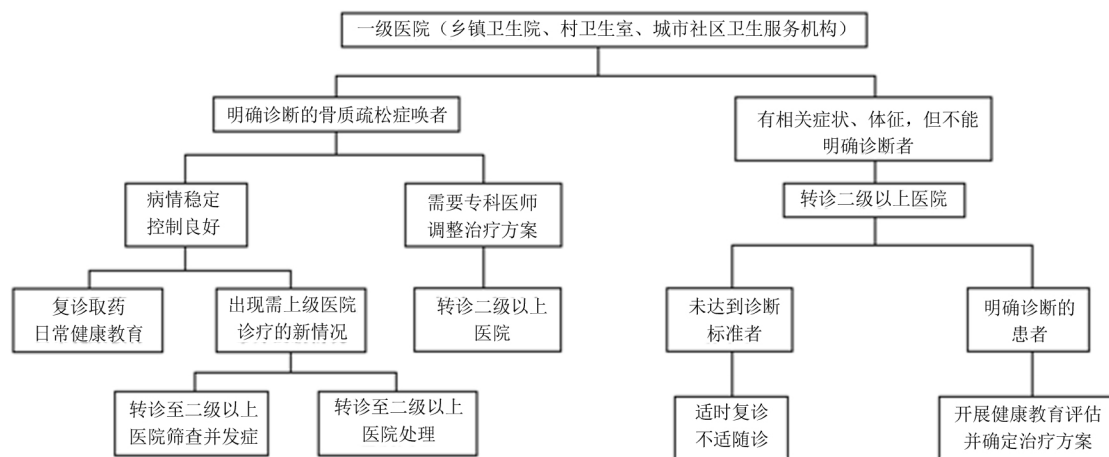


图3 分级诊疗流程

临床实践指南是通过系统综述生成的证据以及对各种备选干预方式的利弊评价之后提出的最优指导意见。2017年版《原发性骨质疏松症诊疗指南》在2016年和2011年版本的基础上,纳国内外研究精华、汇专家集体智慧、融理论与实践、秉原则与灵活、顾高端与基层,是一部较为详实的临床诊疗规范。新指南具有较强的实用性、可操作性和临床指导性,新指南的发布和实施将对我国骨质疏松症的诊疗水平的提高有所裨益,将有效规范骨质疏松临床诊治、有力推动我国骨质疏松症诊疗水平不断提升^[3]。

[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):411-412.
- [2] 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(2011)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
- [3] 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):413-443.

(本文编辑:刘斯静)