

# 老年骨质疏松症——《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》解读

欧阳晓俊

[中图分类号] R 58 [文献标识码] A doi: 10.3969/j.issn.1003-9198.2018.01.029

随着社会人口的老龄化,骨质疏松症已经成为危害老年人健康的重大慢性病。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会近期发布了《原发性骨质疏松症诊疗指南》(2017版)(以下简称《指南》)<sup>[1]</sup>。本文将对《指南》中关于老年骨质疏松症部分加以解读。

## 1 老年骨质疏松症流行病学

老年骨质疏松症(Ⅱ型)一般指70岁以后发生的骨质疏松。骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病。目前我国60岁以上人口近1.4亿(约占总人口的10.1%)<sup>[2]</sup>,是世界上老年人口最多的国家。我国50岁以上女性人群骨质疏松症患病率为20.7%,男性为14.4%;60岁以上人群骨质疏松症患病率明显增高,女性尤为突出。国际骨质疏松基金会预测绝经后女性中约有三分之一罹患骨折,而50岁以上的男性约有五分之一罹患骨折。北京等地区50岁以上女性椎体骨折患病率约为15%,50岁以后椎体骨折的患病率随年龄增加而渐增,80岁以上女性椎体骨折患病率可高达36.6%<sup>[3]</sup>。近年来,我国髌部骨折的发生率也有明显上升趋势。10年间,北京地区70岁以上的髌部骨折的发生率增加2.01倍,女性增加3.37倍。骨质疏松骨折,是老年人致残和致死的主要原因之一。发生髌部骨折后1年之内,20%病人会死于各种并发症,约50%病人致残,生活质量明显下降<sup>[4-5]</sup>,造成沉重的家庭、社会和经济负担。

## 2 老年骨质疏松症发病机制

骨骼的完整性由不断重复、时空偶联的骨吸收和骨形成过程维持,此过程称为“骨重建”。骨重建由成骨细胞、破骨细胞和骨细胞等组成的骨骼基本多细胞单位实施。破骨细胞占骨骼细胞1%~2%,由单核巨

噬细胞前体分化形成,主司骨吸收。破骨细胞生成的关键调节步骤包括成骨细胞产生的核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)受体活化体配体(receptor of activator of NF- $\kappa$ B ligand,RANKL)与破骨细胞上的RANK结合,从而激活NF- $\kappa$ B,促进破骨细胞分化。破骨细胞的增生和生存有赖于成骨细胞源性的巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,M-CSF)与破骨细胞的受体c-fms相结合。成骨细胞分泌的护骨素(osteoprotegerin,OPG),也作为RANKL的受体,与RANK竞争性结合RANKL,从而抑制破骨细胞的生成。

老年骨质疏松症发生主要原因可能有以下因素:(1)骨重建失衡,骨吸收/骨形成比值升高,导致进行性骨丢失。(2)性激素异常:女性雌激素缺乏使免疫系统持续低度活化,炎症反应介质如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin,IL)-1、IL-6、IL-7、IL-17及前列腺素E2(prostaglandin E2,PGE2)释放,诱导M-CSF和RANKL的表达,刺激破骨细胞,并抑制成骨细胞,造成骨量减少。雌激素和雄激素在体内均具有对抗氧化应激的作用,老年人性激素结合球蛋白持续增加,使睾酮和雌二醇的生物利用度下降,体内的活性氧类(reactive oxidative species,ROS)堆积,促使间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞凋亡,使骨形成减少。(3)维生素D缺乏和营养不足:老年人由于日照过少、皮肤维生素D合成不足,肾脏1 $\alpha$ 羟化酶活性降低,钙摄入不足以及肠钙吸收降低等因素,常见维生素D缺乏及慢性负钙平衡,导致继发性甲状旁腺功能亢进。(4)活动减少和制动:年龄相关的肾上腺源性雄激素减少,生长激素-胰岛素样生长因子轴功能下降、肌少症和体力活动减少造成骨骼负荷减少,也会使骨吸收增加。(5)氧化应激及糖基化增加:由增龄和生活方式相关疾病导致,使骨基质中的胶原分子发生非酶促交联,导致骨强度降低<sup>[6-7]</sup>。

作者单位:210024 江苏省南京市,江苏省老年医学研究所老年衰弱与营养代谢研究室

### 3 老年骨质疏松症筛查、诊断、鉴别诊断

我国已将骨密度检测项目纳入 40 岁以上常规体检内容。对于 65 岁以上女性和 70 岁以上男性建议行骨密度测定。另外,椎体骨折常因无明显临床症状被漏诊,《指南》推荐符合以下任何一条,建议行胸腰椎 X 线侧位影像及其骨折判定。

(1) 70 岁以上女性和 80 岁以上男性,椎体、全髌或股骨颈骨密度 T 值  $\leq -1.0$ 。

(2) 65~69 岁女性和 70~79 岁男性,椎体、全髌或股骨颈骨密度 T 值  $\leq -1.5$ 。

(3) 绝经后女性及 50 岁以上男性,具有以下任一特殊危险因素:① 成年期 ( $\geq 50$  岁) 非暴力性骨折;② 较年轻时最高身高缩短  $\geq 4$  cm;③ 1 年内身高进行性缩短  $\geq 2$  cm;④ 近期或正在使用长程 ( $>3$  个月) 糖皮质激素治疗。

目前骨质疏松症的诊断主要基于双能 X 射线吸收测定法 (DXA) 骨密度测量结果和 (或) 脆性骨折。对于绝经后女性、50 岁及以上男性,建议参照 WHO 推荐的诊断标准,基于 DXA 测量结果,骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值 1 个标准差及以内属正常;降低 1~2.5 个标准差为骨量低下 (或低骨量);降低  $\geq 2.5$  个标准差为骨质疏松;骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准,同时伴有一处或多处脆性骨折为严重骨质疏松。骨密度通常用 T 值表示,  $T \text{ 值} = (\text{实测值} - \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差}$ 。基于 DXA 测量的中轴骨 (腰椎 1~4、股骨颈或全髌) 骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度对骨质疏松症的诊断标准是 T 值  $\leq -2.5$ 。

老年骨质疏松鉴别诊断主要包括:影响骨代谢的内分泌疾病 (甲状旁腺疾病、性腺疾病、肾上腺疾病和甲状腺疾病等),类风湿关节炎等免疫性疾病,影响钙和维生素 D 吸收和代谢的消化系统和肾脏疾病,神经肌肉疾病,多发性骨髓瘤等恶性疾病,长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢药物等。

### 4 老年骨质疏松症防治

#### 4.1 基础治疗

4.1.1 钙剂: 2013 版中国居民膳食营养素参考摄入量建议,50 岁及以上人群每日钙推荐摄入量为 1000~1200 mg<sup>[8]</sup>,尽可能通过饮食摄入充足的钙<sup>[9]</sup>,饮食中钙摄入不足时,可给予钙剂补充。我国老年人平均每

日从饮食中获钙约 400 mg,故平均每日应补充的元素钙量为 600 mg。

4.1.2 维生素 D: 维生素 D 缺乏和作用不足在老年骨质疏松症发生中具有重要作用。老年骨质疏松病人推荐户外活动,增加阳光照射,亦可使用维生素 D 及其类似物防治骨质疏松和骨质疏松性骨折。2013 版中国居民膳食营养素参考摄入量建议,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 IU (15  $\mu\text{g}$ ) /d; 可耐受最高摄入量为 2000 IU (50  $\mu\text{g}$ ) /d<sup>[10]</sup>; 维生素 D 用于骨质疏松症防治时,剂量可为 800~1200 IU/d。对于日光暴露不足和老年人等维生素 D 缺乏的高危人群,建议酌情检测血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 水平,以了解病人维生素 D 的营养状态,指导维生素 D 的补充。有研究建议老年人血清 25(OH)D 水平应  $\geq 75$  nmol (30  $\mu\text{g}$ ) /L,以降低跌倒和骨折风险。活性维生素 D 及其类似物不需要肾脏 1 $\alpha$  羟化酶羟化就有活性,更适用于老年人、肾功能减退以及 1 $\alpha$  羟化酶缺乏或减少的病人,具有提高骨密度,减少跌倒,降低骨折风险的作用。长期使用,应定期监测病人血钙和尿钙水平。

4.1.3 体力活动: 运动可增强活动能力、增加肌肉强度、提高应急能力和协调性、改善平衡力和减少摔倒的危险。老年人运动,如练习太极拳可以增加平衡能力和自信心,并有利于预防摔倒。

4.1.4 预防跌倒和骨骼保护: 60 岁以上的老人大约有 30% 在 1 年内至少发生 1 次摔倒,随着年龄增大摔倒发生的次数逐渐增加。在老年人群预防跌倒十分重要。首先需要判断老年人是否存在引起跌倒的危险因素,并尽可能去除这些危险因素。

4.2 抗骨质疏松症药物 抗骨质疏松药物按作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物及传统中药。老年人药物使用原则基本同成年人,但是要注意由于老年人多病共存、多重用药等情况,对于药物敏感性更强,容易出现不良反应且不良反应常表现较重,故需要全面评估,权衡利弊,并注意个体化、安全性监测、合适疗程等原则。对口服不能耐受、禁忌、依从性欠佳及高骨折风险者 (如多发椎体骨折或髌部骨折的老年病人、骨密度极低的病人) 可考虑使用注射制剂 (如唑来膦酸、特立帕肽或迪诺塞麦等)。老年肾功能异常的病人,应慎用双膦酸盐类药物或酌情减少药物剂量。特别是静脉输注的双膦酸盐类药物,每次给药前应检测肾功能,肌酐清除率  $< 35$  ml/min 的病人禁用。临床研究已证明绝经激素治疗 (MHT)

能减少骨丢失,降低骨质疏松性椎体、非椎体及髌部骨折风险,是防治绝经后骨质疏松症的有效措施。但是激素补充治疗可能增加子宫内膜癌风险,乳腺癌风险及轻度增加血栓风险,且对于已有心血管损害、或 60 岁后再开始激素治疗者,无心血管保护作用。需绝经早期开始用(<60 岁或绝经 10 年之内),收益更大,风险更小,对于年龄较大者获益较低。

#### [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): 413-444.
- [2] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [3] Ling X, Cummings SR, Mingwei Q, et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing Osteoporosis Project [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(10): 2019-2025.
- [4] Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures [J]. BMJ, 1993, 307(6914): 1248-1250.
- [5] Osnes EK, Lofthus GM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs [J]. Osteoporos Int, 2004, 15(7): 567-574.
- [6] Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary [J]. Arch Osteoporosis, 2012, 7: 3-20.
- [7] Schulman RC, Weiss AJ, Mechanick JI. Nutrition, bone, and aging: an integrative physiology approach [J]. Curr Osteoporosis Rep, 2011, 9(4): 184-195.
- [8] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [9] Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [10] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. New Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- (收稿日期: 2017-11-15)
- 
- (上接第 94 页)
- (2013 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [2] 张建民, 雷招宝. 非降血糖药物所致的低血糖及其防治 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(3): 114-115.
- [3] 薛青. 氟伐他汀引起低血糖表现 1 例 [J]. 黑龙江医药, 2001, 14(3): 217-218.
- [4] 李岚. 非诺贝特致不良反应 46 例文献分析 [J]. 医药导报, 2010, 29(3): 397-398.
- [5] Max N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells [J]. Circulation, 1999, 99(24): 3125-3131.
- [6] 刘泉, 刘率男, 侯少聪, 等. 非诺贝特改善老年高脂喂养 C57 小鼠胰岛  $\beta$  细胞功能及其作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(10): 869-873.
- [7] 梁真, 严励, 李焱, 等. 非诺贝特对高甘油三酯血症人群胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞分泌功能的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(1): 8-11.
- [8] 童玉, 郭晓蕙, 高妍. 调脂治疗对于改善糖代谢异常患者胰岛素敏感性的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(6): 403-406.
- (收稿日期: 2017-01-29)