

# 糖皮质激素诱导的骨质疏松症的防治研究进展

葛泳含<sup>1,2</sup>, 束庆<sup>1</sup>, 葛卫红<sup>1\*</sup>

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008; 2. 南京中医药大学中西医结合临床医学院, 江苏 南京 210046)

**[摘要]** 糖皮质激素 (GC) 在自身免疫性疾病的治疗中发挥重要作用, 其诱导的骨质疏松症 (GIOP) 为治疗引起的主要不良反应。由于对 GIOP 缺乏充分认知, 很多长期服用 GC 的患者未进行及时合理的预防及治疗。根据相关文献及最新指南, 重点介绍了 GIOP 的发病率、发生机制、危险因素及防治方法, 为临床防治 GIOP 提供参考。

**[关键词]** 糖皮质激素; 骨质疏松; 骨折风险; 防治

**[中图分类号]** R681

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 03-0170-07

## Research Advances in Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis

GE Yonghan<sup>1,2</sup>, SHU Qing<sup>1</sup>, GE Weihong<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. School of Integrated Chinese Traditional and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** Glucocorticoid (GC) plays an important role in the treatment of many autoimmune diseases. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is one of the major adverse effects of GC therapy. Due to the lack of full understanding of GIOP, prompt and appropriate prevention and treatment are not available to many patients receiving long-term GC therapy. This article mainly discusses epidemiology, mechanism, risk factors and the treatment program of GIOP based on the latest GIOP-related guideline and literature, so as to provide a reference for prevention and treatment of GIOP in clinical practice.

**[Key words]** glucocorticoid; osteoporosis; fractures risk; prevention and treatment

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是自身免疫性疾病患者继发骨质疏松最常见的诱因, 糖皮质激素诱导的骨质疏松症 (glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP) 在各种骨质疏松症中发生率位列第 3, 仅次于绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松, 且多数症状隐匿。随着近年来风湿病诊治水平提高, 患者预后改善, 应用 GC 引起骨质疏松等不良反应的问题越来越受到重视。GC 导致骨质疏松的原因复杂, 个体间差异较大, 与患者年龄、性别、原发病、GC 使用情况等多种因素相关, 亟待开展全面准确的风险预判。2010 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) GIOP 管理指南建议所有服用 GC 的患者均应补充足够的钙剂和维生素 D, 2017 年 ACR 指南又对服用 GC 的患者进行了风险细化, 建议依据骨密度、骨折史等指标, 利用 FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) 风险预测工具对患者进行骨折风险评级, 强调中、高度 GIOP 风险

的患者应额外服用双膦酸盐等抗骨质疏松药物。虽然我国 2013 年已颁布 GIOP 管理指南, 对 GIOP 的风险已有认识, 但 GIOP 预防性用药还不规范。针对以上问题, 本文介绍了 GIOP 的发生率、发生机制及防治方法, 并总结了 GIOP 的风险因素尤其是患者基因型的影响、新版指南给出的治疗建议以及可用的 GIOP 防治药物, 以期临床提供参考, 推进 GIOP 的规范管理。

### 1 糖皮质激素诱导的骨质疏松症的发生率

一项针对中国人群的研究报道, 正在使用或曾使用 GC 的风湿免疫疾病患者中, 90% 存在骨量减少或骨质疏松, 其中骨质疏松发生率为 41.4%, 4% 患者曾发生病理性骨折<sup>[1]</sup>。GIOP 的发生率与 GC 剂量和用药时长均有很大关系。

临床上将 GC 治疗低于 3 个月称为短期用药, 3~6 个月为中期用药, 6 个月以上为长期用药。GC 治疗初始 3 个月内骨折风险迅速升高, 6 个月达到高峰; GC 治疗 6 个月以上, 骨折风险出现下降。一项随机临床对照试验结果显示, GC 疗程小于 6 个月的患者椎体和非椎体骨折风险分别为 5.1% 和 2.5%, GC 疗程大于 6 个月的患者这 2 种风险分别为 3.2% 和 3.0%<sup>[2]</sup>。GIOP 患

**接受日期:** 2018-02-26

**项目资助:** 南京市医学科技发展基金 (No. QRX17140)

**\*通讯作者:** 葛卫红, 主任药师;

**研究方向:** 临床药学;

**Tel:** 025-83105660; **E-mail:** 6221230@sina.com

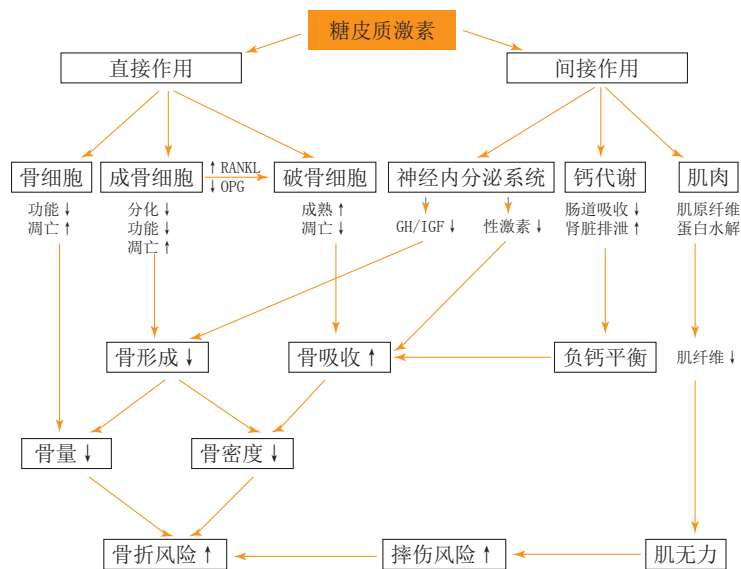
者的骨丢失是双相的进程, 第1年内骨量流失率约为3%~5%, 随后的治疗过程中每年骨质流失率降至1%~2%, 为缓慢进展阶段<sup>[3]</sup>。

以等效泼尼松剂量为不同激素剂量换算的标准, GC用量分为低剂量(7.5 mg·d<sup>-1</sup>)、中等剂量(7.5~30 mg·d<sup>-1</sup>)、高剂量(30~100 mg·d<sup>-1</sup>)、极高剂量(≥100 mg·d<sup>-1</sup>)、脉冲剂量(≥250 mg·d<sup>-1</sup>, 服用1或数天)<sup>[4]</sup>, 骨折风险随GC剂量增大而增加。研究表明, 患者口服GC在2.5~7.5 mg·d<sup>-1</sup>内, 总体椎体骨折风险增加2.5倍; 剂量大于7.5 mg·d<sup>-1</sup>(内源性GC的近似剂量)时骨折风险增加5倍; GC剂量大于10 mg·d<sup>-1</sup>, 服用3个月以上时髌关节和脊柱骨折的风险分别增加7倍和17倍<sup>[5]</sup>。对于GC的GIOP防治阈值目前有争议: 临床上经验性地以服用泼尼松7.5 mg·d<sup>-1</sup>3个月以上作为引起GIOP的阈值, 但van Staa等<sup>[6]</sup>报道, 即使以2.5 mg的低剂量进行GC治疗, 依然存在长期骨折风险。此外, GC冲击疗法或隔日给药<sup>[7]</sup>、关节腔内给药和吸入给药<sup>[8]</sup>引起的骨折风险低于长期口服给药, 但同样无法排除骨折风险, 所以不存在所谓的GC安全剂量或安全给药方式。

综上, 只要长期使用GC, 骨质疏松风险均会有明显的上升, 但对GIOP的管理和防治还存在很多问题。为了更好地防治GIOP, 研究人员对其发病机制进行了研究。

## 2 糖皮质激素导致骨质疏松的作用机制

GC可通过直接和间接途径对骨组织产生不利影响, 从而导致骨质疏松<sup>[9]</sup>(见图1)。直接途径指GC直接作用于多种骨代谢相关细胞, 包括增加成骨细胞和破骨细胞的凋亡、抑制成骨细胞的分化、延长破骨细胞的寿命, 从而抑制骨形成、促进骨吸收; 间接作用包括减少钙的吸收, 增加钙排泄, 引起性腺功能减退、肌无力导致跌倒的风险增大<sup>[10]</sup>。GC介导成骨细胞和破骨细胞凋亡的分子生物学机制目前尚未完全阐明, 如图1所示, GC可通过Wnt信号通路抑制OPG及上调RANKL受体激活剂, 从而延长破骨细胞的寿命<sup>[11]</sup>, 此外, 还有研究认为GC对于GH/IGF-I轴和甲状旁腺激素/维生素D(PTH/V<sub>D</sub>)轴的影响在GIOP的发病中具有重要意义<sup>[12]</sup>。



RANKL: 核因子κB受体活化因子配体; OPG: 骨保护素; GH: 生长激素; IGF: 胰岛素样生长因子; ↑: 功能促进或含量上升; ↓: 功能抑制或含量下降

图1 糖皮质激素介导的骨质疏松症的病理生理机制

Figure 1 Pathophysiological mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis

GC可延缓骨骼生长并损害骨骼再生, 其损害的严重程度与GC使用剂量及疗程有关, 但即使用药剂量、疗程均相同, 不同个体的GIOP发生率还具有很大差异。下文将对GIOP风险因素进行介绍, 以便筛选出GIOP

高风险人群, 及早进行预防性干预和治疗。

## 3 糖皮质激素诱导的骨质疏松症的危险因素

研究报告显示, 个体GIOP骨折风险受以下因素

影响: 如年龄 (> 65 岁)、体质量指数 [Body Mass Index, BMI; BMI= 体质量/身高的平方 (国际单位  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )]、种族、性别、骨折家族史、低钙摄入、吸烟、过量饮酒 (> 25  $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 等<sup>[13-14]</sup>。此外, 原发病如炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、类风湿性

关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 对消化吸收、内分泌状态、患者活动性的影响可能是造成骨损伤的独立因素。GIOP 相关危险因素详见表 1。

表 1 糖皮质激素诱导的骨质疏松症相关危险因素

Table 1 Risk factors of glucocorticoid-induced osteoporosis

危险因素	具体风险
高龄	50 岁以上患者的骨折风险增加, 男性和女性风险相似
低 BMI 值 (<24 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	低 BMI 值是 GC 性骨质疏松和骨折共同的危险因素
原发病	RA、多肌炎、IBD、COPD、器官移植
骨折史、吸烟、过量饮酒、跌倒风险、骨折家族史	均是骨质疏松的独立危险因素, 但是还没有开展大规模研究
11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (11 $\beta$ -HSD) 系统活性	11 $\beta$ -HSD1 为 GC 作用活化剂, 其活性随年龄增大、GC 给药量增大而增加
大剂量用药 (每日高剂量或累积高剂量; 长期用药)	骨折风险随 GC 用量加大、疗程延长而增大
低骨密度 (BMD)	GC 性骨折并不完全与低 BMD 相关, 但是低 BMD 的患者骨折风险大

除以上因素的影响外, 研究提示 GIOP 的发生与纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 和三磷酸腺苷合转运体 B1 (adenosine triphosphate binding cassette B1, ABCB1) 的基因多态性有一定关系<sup>[15]</sup>。PAI-1 可抑制血浆纤溶系统, 导致纤溶活性降低, 进而造成血栓形成, 引起骨内高压、骨血流减少, 最终导致骨细胞缺血缺氧坏死。PAI-1 启动子区在转录开始部位上游的 675 bp 处插入/缺失一个碱基 G, 造成了 4G/5G 基因多态性, 4G 等位基因人群发生 GIOP 的风险比 5G 等位基因人群高 2~3 倍。此外, 许多合成类激素都是通过 P 糖蛋白 (P-gp) 来转运入体内吸收和分布的, P-gp 对底物的转运主要通过 ABCB1 调控, 而 ABCB1 的基因编码在其外显子第 21、26、12 位存在 C1236T、G2677T 和 C3435T 基因多态性, 这些基因多态性可能引起激素在细胞内外分布、药代动力学及代谢产物的改变, 进而导致患者对激素的敏感性产生个体差异。研究结果显示, ABCB1 基因的 3435C/T 基因多态性与 GIOP 的发生相关, 3435TT 型人群 P-gp 的活性高, 可以阻止激素在骨细胞中聚集, GIOP 的发生率较低, C 基因型比 T 基因型人群 GIOP 的发生风险高 2~3 倍。因此, 对长期使用或大剂量 GC 冲击治疗的患者, 可通过检测 PAI-1 4G/5G 以及 ABCB1 3435C/T 基因型, 对患者进行风险筛查, 携带易感基因的患者在长期使用大剂量 GC 前期或用药期间应尽早进行干预, 如联合使用双膦酸盐等, 以避免 GC 对骨细胞的破坏, 保证患者用药安全和生活质量<sup>[16]</sup>。此外, 在 GC 治疗的患者中, GC 作用

的发挥受 11 $\beta$ -HSD1 系的调控, 而 11 $\beta$ -HSD1 的功能又依赖于 HSD11B1 基因的表达。有研究表明, HSD11B1 基因 rs11811440 位点 A 等位基因的存在与 GC 治疗患者骨密度水平降低相关, 该位点的基因检测同样可以作为 GIOP 风险预判的指标<sup>[17]</sup>。

综上, 存在以上危险因素同时使用 GC 的患者发生 GIOP 风险更高, 及时给出骨质疏松的风险评估及预防性治疗十分重要。

## 4 糖皮质激素诱导的骨质疏松症的防治

### 4.1 ACR 指南推荐的糖皮质激素诱导的骨质疏松症防治方案

2017ACR 指南建议, 对长期服用糖皮质激素的患者进行针对性的骨质疏松预防治疗。用糖皮质激素的患者, 均应常规接受骨折风险筛查, 筛查项目包括骨密度等, 根据结果将患者的骨折风险分为高级、中级、低级, 分级结果即为 GIOP 的防治依据。补充钙剂、维生素 D 以及改善生活方式是防治 GIOP 的基础, 根据患者骨折风险的分级结果, 中、高骨折风险的患者应当积极采用其他抗骨质疏松药物, 基于疗效 (对骨折风险的改善情况)、毒性及费用, 首选双膦酸盐, 其次可选特立帕肽, 部分患者可以采用德尼单抗或雷洛昔芬治疗, 患者骨折风险分级方法见表 2。

完成骨折风险评级后, 根据评级结果, 骨折风险低以及已服用泼尼松 (剂量  $\geq 2.5 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 3 个月以上的成年人, 应当每日摄入钙剂 800~1 000 mg、维生素 D

600~800 IU, 还应改善生活方式, 包括平衡膳食、维持体质量在推荐范围、戒烟、规律进行承重或抵抗性锻炼、限制酒精摄入量; 中、高骨折风险的成年人除了补充钙剂和维生素之外, 还应坚持双膦酸盐治疗, 双膦酸盐安全且价格低廉, 首选口服, 当患者不适合口服双膦酸盐, 可以按以下顺序优先选择药物防治 GIOP: 静脉用双膦酸盐 > 特立帕肽 > 德尼单抗 > 雷洛昔芬。

此外, 指南针对特殊患者给出附加治疗建议, 如妊娠期女性仅建议服用钙剂及维生素 D, 因为其他的抗骨

质疏松药物有潜在的致畸性; 儿童患者同样不建议使用双膦酸盐等抗骨质疏松药物, 除非使用大剂量激素( $\geq 0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 3 个月以上且有骨质疏松病史, 可以考虑加用双膦酸盐; 器官移植患者不推荐使用德尼单抗。

以上为 2017ACR 指南的 GIOP 防治建议, 对于不同生理情况的患者可根据风险评估等级选择合适的药物早期预防及治疗。下面对 ACR 指南推荐的各 GIOP 治疗药物的用法用量、不良反应等方面作详细介绍。

表 2 2017 美国风湿病学会 (ACR) 指南对糖皮质激素治疗患者骨折风险的分级  
Table 2 Fracture risk categories in GC-treated patients in 2017 ACR guideline

骨折风险分级	40 岁以上成人	40 岁以下成人
高骨折风险	既往有骨质疏松性骨折病史	
	髌或椎体骨密度 (BMD): T 值为 -2.5 以下 (年龄 50 岁以上男性或绝经后女性)	
	FRAX* (根据糖皮质激素调整 <sup>△</sup> ) 10 年的主要部位骨质疏松性骨折风险 <sup>‡</sup> 达 20% 以上	骨质疏松性骨折病史
中骨折风险	FRAX* (根据糖皮质激素调整 <sup>△</sup> ) 10 年的髌部骨折风险达 3% 以上	髌或椎体骨密度 (BMD) Z 值小于 -3 或快速骨量流失 (1 年内髌部或椎体骨量流失达 10% 以上) 且激素剂量为 $7.5 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 以上治疗 6 个月及以上
	FRAX* (根据糖皮质激素调整 <sup>△</sup> ) 10 年的主要部位骨质疏松性骨折风险 10%~19%	
低骨折风险	FRAX* (根据糖皮质激素调整 <sup>△</sup> ) 10 年的髌部骨折风险 1%~3%	除使用糖皮质激素外无以上任何风险因素
	FRAX* (根据糖皮质激素调整 <sup>△</sup> ) 10 年的主要部位骨质疏松性骨折风险小于 10%	
	FRAX* (根据糖皮质激素调整 <sup>△</sup> ) 10 年的髌部骨折风险为 1% 以下	

注: \* FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) 为世界卫生组织推荐的在线骨折风险预测工具, 综合患者骨密度 (可选)、糖皮质激素使用情况及其他骨折风险因素给出患者 10 年内骨质疏松性骨折的概率<sup>[18]</sup>。

<sup>△</sup>当 GC 日用剂量大于  $7.5 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  时, FRAX 计算出的主要骨质疏松性骨折和髌部骨折发生的风险, 应分别乘以 1.15 和 1.2 (例如, 如果患者服用 GC 大于  $7.5 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , FRAX 给出的 10 年髌关节骨折风险是 2.0%, 那么预估的风险应当被增加到 2.4%)。

<sup>‡</sup>主要部位骨质疏松性骨折包括椎体、髌、腕或肱骨骨折。

## 4.2 糖皮质激素诱导的骨质疏松症治疗药物

### 4.2.1 钙和维生素 D

钙剂是骨骼构建的促进剂、维生素 D 可以促进钙吸收和减少钙质流失, 二者联用效果优于单纯补充钙剂, 一项针对钙剂及维生素 D 对骨密度改善作用的荟萃分析结果显示, 补充钙剂的患者加用维生素 D 后 BMD 正向变化率达 3.2%<sup>[19]</sup>。ACR 指南建议所有服用 GC 预期时长达 3 个月以上的患者均应每天通过饮食或药物补充 800~1 200 mg 的钙剂、800~2 000 U 的维生素 D, 目标为 25-羟维生素 D 水平达到  $30 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $75 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 以上<sup>[20]</sup>。但高维生素 D 水平的患者 (如结节病或高钙血症患者) 需要调整用量; 慢性肾脏疾病患者用药应咨询肾科医师。

### 4.2.2 双膦酸盐

双膦酸盐是 GIOP 的一线治疗药物, 给药方便且价格低廉, 作用机制为抑制破骨细胞活性、诱导其凋亡从而起抑制骨吸收的作用。研究显示, 双

膦酸盐可使 GIOP 患者腰椎 BMD 和股骨颈 BMD 分别增加 3.5% 和 2.06%<sup>[21]</sup>。高骨折风险患者使用双膦酸盐治疗获益最大。

双膦酸盐的常用品种、用法用量、禁忌、可能的不良反应如表 3 所示<sup>[4]</sup>, 需要注意的是双膦酸盐是脂溶性的, 可以存储在身体脂肪中数月甚至数年, 并且此药有潜在致畸风险, 因此育龄女性应谨慎使用双膦酸盐<sup>[22]</sup>。

双膦酸盐给药方便、疗效显著且价格较低, 有 GIOP 风险的患者在服用 GC 的同时应当坚持服用双膦酸盐, 不可中途停药。一项双膦酸盐治疗 GIOP 的回顾性观察性研究发现, GC 治疗 1 年后停用阿仑膦酸盐、仅补充维生素 D ( $6 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 的患者 BMD 显著低于坚持服用阿仑膦酸钠的患者<sup>[23]</sup>, 通常建议 GIOP 防治时间至少与激素疗程一样长, 同时每年进行 1 次双重 X 射线吸收测定 (dual X-ray absorptiometry, DXA) 以监测骨密度。

表 3 双膦酸盐给药建议

Table 3 Dosing recommendations for bisphosphonates

项目	给药建议
双膦酸盐给药方案	阿仑膦酸盐: 每日10 mg或每周70 mg
	利塞膦酸盐: 每日5 mg或每周35 mg
	唑来膦酸: 每年5 mg静脉滴注, 用于不能耐受口服双膦酸盐的患者(首次注射后2~3 d监测流感样症状; 可用对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药物治疗; 房颤患者谨慎使用)
治疗前应考虑的问题	建议患者进行牙科检查, 需要进行牙科手术则不能用双膦酸盐
	治疗前纠正低钙血症和维生素D缺乏症
	评估患者是否有双膦酸盐禁忌证
	检测血清肌酐: 如果肌酐清除率小于 $35 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 则应避免使用双膦酸盐, 并考虑转介肾内科
	保证患者没有吞咽困难并可在服药后保持直立30 min以上
	活动性上消化道疾病患者禁用
口服给药注意事项	晨起空腹240 mL水单独送服
	服用阿仑膦酸后30 min及服用利塞膦酸钠后1 h内, 禁食禁水, 不得服用其他药物
	服药后保持直立30 min以上
强烈推荐人群	绝经后女性
	50岁以下骨质疏松(T值为-2.5以下或有脆性骨折史)的男性
	骨质减少(T值为-1~-2.5)且服用泼尼松剂量大于 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 3个月以上的患者
	FRAX系统评价为高风险的服用泼尼松剂量小于 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的骨质流失患者

**4.2.3 其他药物** 特立帕肽(teriparatide)为甲状旁腺激素的活性片段, 可抑制GC介导的成骨细胞及骨细胞的凋亡, 从而起到抗骨破坏、促进骨重建的作用<sup>[24-25]</sup>。特立帕肽的缺点包括需每日皮下注射、需冷藏储存、用药成本高、有副作用(头痛、恶心、眩晕、腿部抽筋, 偶发轻度高钙血症), 肾结石病患者或甲状旁腺激素基线水平升高患者用药需特别谨慎(见表4)<sup>[26]</sup>。

另一个治疗选择是德尼单抗(denosumab), 德尼单抗为RANKL人单克隆抗体, 2012年被美国FDA

批准用于预防绝经后骨质疏松症, 但尚未批准用于GIOP<sup>[27]</sup>。肾功能不全患者不能使用双膦酸盐或特立帕肽, 若血清钙水平稳定, 可每6个月1次皮下注射德尼单抗(见表4)治疗<sup>[13]</sup>, 其用药方便, 患者治疗依从性可能会增加。

雷洛昔芬(raloxifene)是一种选择性雌激素受体调节剂, 现已被美国FDA批准用于绝经后骨质疏松症的预防和治疗, 也有望成为GIOP的治疗选择, 但只能用于静脉栓塞风险不高的女性。

表 4 糖皮质激素诱导的骨质疏松症治疗药物的优劣比较

Table 4 Advantages and disadvantages of GIOP treatment options

药物及其用法	优点	缺点
阿仑膦酸钠(每天口服10 mg或每周口服70 mg) 利塞膦酸盐(每天口服5 mg或每周口服35 mg)	抑制破骨细胞活性, 减少骨质流失。阿仑膦酸盐还可预防糖皮质激素诱导的骨细胞凋亡。如果停用糖皮质激素, 可以停用这些药物。	抗吸收剂不直接解决糖皮质激素诱导的骨形成降低的问题, 骨骼保护作用起效所需的时间较长。有胃肠道副作用, 口服吸收不良。不可用于肌酐清除率低于 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者。
唑来膦酸(每年静脉注射5 mg)	抑制破骨细胞活性, 减少骨质流失。与口服治疗相比, 具有更高的依从性, 并且骨骼效应发挥迅速。胃肠道副反应小。	不能解决由糖皮质激素过量引起的骨形成减少的问题。不可用于肌酐清除率低于 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者。
特立帕肽(每天皮下注射20 $\mu\text{g}$ )	直接针对各发病机制的GIOP起效, 减少椎体骨折的发生。	费用高, 需要每日注射。不良反应有轻度高钙血症、头痛、恶心、腿部抽筋、头晕。需注意患者是否有肾结石。注射后16 h内检查血清钙, 并根据需要调整钙摄入量。
德尼单抗(每6个月皮下注射60 mg)	破骨细胞的强力抑制剂, 易于使用。如果停用糖皮质激素, 可以停药。适用于肾功能不全患者。	不能解决由糖皮质激素过量引起的骨形成减少的问题。尚未被批准用于GIOP。

## 5 结语

GIOP 是一种最常见、最重要的继发性骨质疏松, 骨折是其重要并发症, 给患者健康带来严重隐患。骨质丢失量与 GC 剂量、疗程、使用方法等多种因素有关, 任何服用 GC 预计疗程 3 个月以上的患者均应进行骨折风险的全面评价。目前临床常用 BMD 来判定 GIOP 致骨折风险存在缺陷, 还需将 FRAX 工具推广应用, 更全面评估骨折风险。治疗 GIOP 首先应尽可能减少 GC 使用剂量并缩短疗程, 补充钙和维生素 D 以稳固 BMD 值, 循证医学已证实双膦酸盐、特立帕肽能提高腰椎和髌部

BMD 并减少椎体骨折风险的作用以及生物制剂德尼单抗的治疗作用, 2017 版 ACR 指南新增推荐雷洛昔芬用于部分高风险人群的 GIOP 防治。研究报道显示, 我国服用 GC 的自身免疫性疾病患者中有 32.7% 从未预防性给予抗骨质疏松药物治疗, 双膦酸盐等钙剂以外的药物的使用率也很低<sup>[1]</sup>, GIOP 防治任重道远, 临床上需全面考虑患者个体的具体情况及药物的优缺点, 强化 GIOP 风险意识、推广 GIOP 风险评级, 对患者 GIOP 防治给出个体化的合理安全的治疗、管理和监护。

## 参考文献

- [1] 张学武, 姚海红, 梅轶芳, 等. 全国多中心使用糖皮质激素风湿病患者骨质疏松调查[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 114(3): 121-128.
- [2] Amiche M A, Albaum J M, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(5): 1709-1718.
- [3] Reid D M, Devogelaer J P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(1): 1253-1263.
- [4] Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review: a review of glucocorticoid pharmacology and bone health[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(1): 1-9.
- [5] Steinbuch M, Youket T E, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture[J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(4): 323-328.
- [6] van Staa T P, Geusens P, Pols H A, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids[J]. *QJM*, 2005, 98(3): 191-198.
- [7] De Vries F, Bracke M, Leufkens H G, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(1): 208-214.
- [8] Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(6): 493-501.
- [9] Weinstein R S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(3): 595-611.
- [10] Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(10): 1319-1328.
- [11] Kondo T, Kitazawa R, Yamaguchi A, et al. Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(1): 335-345.
- [12] Mazziotti G, Formenti A M, Adler R A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines[J]. *Endocrine*, 2016, 54(3): 603-611.
- [13] Weinstein R S. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 62-70.
- [14] Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid[J]. *Gen Med*, 2010, 7(3): 218-229.
- [15] 尹思, 张长青. 股骨头坏死与基因遗传多态性[J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(3): 178-180, 189.
- [16] Gong L L, Fang L H, Wang H Y, et al. Genetic risk factors for glucocorticoid-induced osteonecrosis: a meta-analysis[J]. *Steroids*, 2013, 78(4): 401-408.
- [17] Heide Siggelkow M B. Genetic variations in the HSD11B1 gene in patients treated with glucocorticoids show associations with bone mineral density[C]. 19th European Congress of Endocrinology. Lisbon: European Society of Endocrinology, 2017.
- [18] Yu S F, Chen J F, Chen Y C, et al. Beyond bone mineral density, FRAX-based tailor-made intervention thresholds for therapeutic decision in subjects on glucocorticoid: a nationwide osteoporosis survey[J]. *Medicine*, 2017, 96(5): e5959.
- [19] Amin S, LaValley M P, Simms R W, et al. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8): 1740-1751.
- [20] Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(7): 1119-1133.
- [21] Allen C S, Yeung J H, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10: CD001347.
- [22] Overman R A, Toliver J C, Yeh J Y, et al. United States adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and

prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66(11): 1644-1652.

- [23] Emkey R, Delmas P D, Goemaere S, *et al.* Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(4): 1102-1108.
- [24] Weinstein R S. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity[J]. *Bone*, 2010, 46(3): 564-570.

[25] Saag K G, Shane E, Boonen S, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2028-2039.

[26] Miller P D. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2008, 6(1): 12-16.

[27] Cummings S R, San Martin J, McClung M R, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756-765.



**【专家介绍】葛卫红:** 副教授, 硕士生导师; 主任药师, 南京鼓楼医院药学部行政主任。1984年毕业于南京药学院, 获学士学位, 2007年毕业于南京医科大学, 获硕士学位。曾先后在上海医药工业研究院、南京军区总医院临床药理科、日本名古屋赤十字病院药学部进修学习。目前主要研究方向是临床药学(合理用药), 包括药物基因组学、药物代谢组学、群体药代动力学、药物相互作用等。近5年获省卫计委新技术引进一等奖1项、省科学技术一等奖1项、中华医学科技二等奖1项, 主持省级课题2项, 发表SCI论文7篇。已在包括 *Pharmacogenomics J*、*Pharmacogenomics*、*PLoS One* 等国内外杂志发表研究论文50余篇。主编和参编多部合理用药相关人卫版教材、专著。同时担任《中国临床药学杂志》、《药物不良反应杂志》、《药学与临床研究》、《药学进展》等杂志编委。

国家级学会兼职(常委以上)主要有: 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会临床药师学组副主任委员、中国老年保健医学研究会老年合理用药分会副主任委员、中国女医师协会药专业委员会副主任委员、教育部高等学校药学类专业教学指导委员会临床药学专业教学协作组组长、中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会常务委员。

## 《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管, 月刊, 80页, 全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨, 以综述、评述为特色, 以药学科进展、技术进步、新药研发各环节前沿科技信息为重点, 主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划, 加强组稿约稿, 以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度, 增加报道深度, “专家论坛”栏目细分领域和药学科, 已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”、“化学探针在药学领域中的应用”等十几个重点专题, 并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时, 本刊还不定期刊登“生物制药论坛”、“新技术新方法”和“医药知识产权”等专栏, 逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点, 就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 精神神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://www.cpupps.cn> 联系电话: 025-83271227