



邢小平 北京协和医院内分泌科主任、主任医师、教授。中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长,中华医学会内分泌学分会委员兼学术秘书,中华医学会北京分会骨质疏松专业委员会委员兼学术秘书。作为主要参加人及分课题负责人参加了美国中华医学基金(CMB)、国家“九·五”、“十·五”、“十一·五”科技攻关项目及多项国家自然科学基金等课题的研究。

Interpretation of the clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis 2014

2014版NOF防治骨质疏松症 临床指南解读

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 卫生部内分泌
重点实验室 孔晶 王鸥 邢小平

中图分类号 R681 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2015)15-0008-05

摘要 2014年4月,美国骨质疏松基金会(National Osteoporosis Foundation, NOF)发布了新版预防和治疗骨质疏松症临床指南,该指南着重于预防、诊断、治疗绝经后妇女和老年男性的骨质疏松症。本文就该指南,尤其是较2013版更新的部分,如停药时应复查椎体影像、抗骨质疏松药物的安全性等作一解读,以期从中能有所借鉴,带给医务工作者以思考和启示。

关键词 骨质疏松症; NOF; 指南; 解读

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏,骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。第三次美国健康及营养调查数据^[1](National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)显示,超过990万美国人患骨质疏松症,约有4310万美国人患骨量减少。每2位白人女性中就有1位一生中发生过骨质疏松性骨折,男性为每5人中有1位患骨质疏松性骨折^[2]。随着人类寿命延长和老龄化社会的到来,骨质疏松症已成为全球健康问题,中国也不例外。北京等地区基于影像学的流行病学调查^[3]显示,50岁以上妇女脊柱骨折的患病率为15%,相当于每7位50岁以上妇女中就有1位发生过脊柱骨折。骨质疏松性骨折会导致病残率和死亡率的增加。如发生髌部骨折后1年内死亡率超过未

发生髌部骨折的8.4%~36%^[4]。虽然椎体骨折的死亡率较低,但也会给患者带来疼痛、残疾、畸形等负担。治疗骨质疏松性骨折需要投入巨大的人力和财力,造成沉重的家庭、社会和经济负担。然而,尽早预防可以避免骨质疏松性骨折,即使发生过骨折,当采取治疗后也可以有效降低再次骨折的风险。因此,提高对骨质疏松症的认识,尤其做到早期诊断、及时预测骨折风险并采取规范的防治措施十分重要。

2014年4月,美国骨质疏松基金会(National Osteoporosis Foundation, NOF)发布了新版预防和治疗骨质疏松症临床指南^[5],适用人群为美国绝经后女性及中老年男性(≥50岁)。以下就该指南与读者做一交流,尤其是较2013版更新的部分,旨在提高临床管理中对骨质疏松症的认识和临床实践水平。

基础防护措施

(1)评估患骨质疏松症及相关骨折的风险。

(2)摄入足够的钙(50~70岁男性:1000mg/d;超过50岁女性及超过70岁的男性:1200mg/d),如果饮食中钙摄入不足则使用钙补充剂。

(3)摄入足够的维生素D:对于50岁及以上人群,NOF推荐的维生素D摄入量为800~1000IU/d,同时也建议在高危患者中监测血清25-羟维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]水平。NOF建议维持25(OH)D水平在约75nmol/L(30ng/ml)。

(4)推荐规律的负重及肌肉强化运动以改善身体的灵活性、力量、姿势及平衡,还可维持和改善骨强度,并能降低跌倒、骨折风险。

(5)评估跌倒风险以及提供合理的防跌倒措施(如居住环境的安全性评估、平衡训练、纠正维生素D不足、避免使用中枢神经系统抑制剂、谨慎使用降压药物以及必要时矫正视力)。

(6)避免吸烟和过量饮酒。

(7)每年测量身高。

诊断

推荐临床医生进行详细的病史采集以及体格检查,结合骨密度(bone mineral density, BMD)评估及椎体影像学检查以诊断骨质疏松症,还可应用FRAX[®](<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)以评估10年骨质疏松性骨折发生的概率。需要强调的是,诊断原发性骨质疏松症前需要筛查能够导致骨质疏松的继发性因素,尤其对于那些近期发生骨折、多发骨折以及BMD非常低的患者,以免延误原发疾病的治疗。

临床上诊断骨质疏松症的WHO标准:对于绝经后妇女以及≥50岁的中老年男性,发生了脆性骨折和/或BMD的T值≤-2.5;当T值≤-2.5合并脆性骨折时可以诊断为严重骨质疏松症。而对于未绝经妇女以及<50岁男性,以上标准并不适用,国际临床骨测量学会(the International Society for Clinical Densitometry, ISCD)推荐使用Z值,Z值≤-2.0则被认为是“骨量低于该年龄预期范围”状态。

1. 哪些人群需查BMD?

BMD结果为诊断OP的关键。BMD与骨强度强相关,并且可以预测骨折风险。NOF推荐以下人群应测定BMD:①年龄≥65岁女性和≥70岁男性;②有骨折危险因素绝经后妇女及50~69岁男性;③50岁后发生过骨折的成人;④患有能使骨量丢失的疾病或使用能使骨量丢失的药物的成人。

2. 椎体影像学检查的适用人群

由于大多数患者首次腰椎骨折时往往无症状,因此诊断常常被延误。发生椎体骨折可以直接诊断为OP并启动抗骨质疏松药物治疗。另外,是否合并椎体骨折还会影响OP严重程度的判断。首次椎体骨折发生后,椎体骨折再发的风险提高5倍,发生其他部位骨折的风险提高2~3倍^[6]。因此,评估椎体骨折情况十分重要。NOF推荐以下人群需行椎体骨折评估:

(1)椎体、全髋或股骨颈BMD的T值≤-1.0的70岁及以上女性和80岁及以上男性;

(2)椎体、全髋或股骨颈BMD的T值≤-1.5的65~69岁女性和70~79岁男性;

(3)有特定骨折危险因素的绝经后妇女及≥50岁的中老年男性。危险因素包括:①发生在成人期的非暴力骨折史;②与20岁的峰值身高相比,身高缩短4cm及以上;③与前一次测量的身高相比,身高缩短2cm及以上;④近期或长期的糖皮质激素使用史。

可以使用胸腰椎侧位片或者基于双能X线吸收仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)的侧位椎体骨折评估系统(lateral vertebral assessment, VFA)以诊断是否存在椎体骨折。当完成首次椎体影像检查后,只有在出现身高缩短、新发背痛或身体姿势改变时才需要复查。另外,由于药物治疗期间有新发椎体骨折的患者不适合停药,因此本指南较2013版更新之处在于当考虑停药时也应复查椎体影像。

3. 骨转换标志物(Bone turnover markers, BTMs)

BTMs虽然不能用于诊断骨质疏松症,但是测定BTMs的意义在于^[7]:

(1)对于未治疗的患者,可独立于BMD以预测骨折风险;

(2)预测未治疗患者骨量丢失的速率;

(3)药物治疗3~6月后,可用于预测骨折风险降

低的程度；

(4)预测药物治疗升高BMD的程度；

(5)帮助判断患者的依从性以及药物治疗的反应；

(6)帮助决定“药物假期(drug holiday)”的时间(该方面的临床证据较少，相关研究正在进行)。

4. 关于FRAX®的应用

NOF推荐使用FRAX®以评估未来10年的髌部骨折以及主要骨质疏松性骨折(椎体、髌部、前臂以及肱骨近端骨折)发生的概率。需要指出的是FRAX®中未纳入椎体BMD以及其他与骨折相关的危险因素(如跌倒)。因此，FRAX®会低估股骨颈BMD正常但腰椎BMD低的人群的骨折风险。此外，该指南中治疗阈值的界定是根据美国流行病学数据、卫生经济学数据等调查所得，虽然该算法可应用于中国大陆及香港人群，但目前尚无中国人群的治疗阈值。

药物治疗

如前所述，在启动药物治疗前需要排除继发性骨质疏松症的可能性，并完成骨折风险评估、病史采集及体格检查、BMD及椎体影像学检查、BTMs测定等。此外，基础治疗措施应贯彻始终(具体见本文第一部分)。

1. 药物治疗的适应证

(1)髌部或椎体(包括临床及无症状)骨折：已经有大量证据^[8-12]表明无论BMD如何，发生髌部及椎体骨折后进行药物治疗可以降低再次骨折的风险。

(2)股骨颈、全髌或者腰椎BMD的T值 ≤ -2.5 ：大量研究^[9,13,14]数据表明，药物治疗可以降低骨质疏松症(根据BMD诊断)患者的骨折风险。

(3)骨量减少(股骨颈或腰椎BMD的T值介于-1.0~-2.5)，并且FRAX®计算的10年髌部骨折概率 $\geq 3\%$ 或者10年任何主要部位的骨质疏松性骨折发生概率 $\geq 20\%$ 的绝经后妇女及 ≥ 50 岁中老年男性(该阈值是美国的治疗阈值，目前尚无中国人的治疗阈值)^[15,16]。

需要强调的是，该指南指出治疗适应证仅为建议而非必须遵守的规则。临床上所有的治疗决策还需要综合考虑患者的个体情况，包括患者的选择、合并

症、FRAX®算法未纳入的危险因素以及近期BMD的变化。也就是说，应该对每个患者施予个体化治疗。

2. 抗骨质疏松症药物

抗骨质疏松药物有多种，目前美国国家食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的治疗骨质疏松症的药物有双膦酸盐类药物(阿伦膦酸钠、阿伦膦酸钠+维生素D、依班膦酸钠、利塞膦酸钠以及唑来膦酸)、降钙素、雌激素受体调节剂(雷洛昔芬)、雌激素、组织选择性雌激素复合物(结合雌激素/巴多昔芬)、PTH 1-34(特立帕肽)以及RANKL单抗(狄诺塞麦)。指南除对不同药物的批准适应证、用法、功效(主要为降低椎体及非椎体骨折风险)作了详细地介绍外，还用最新证据对每类药物安全性问题做了客观阐述，这对临床医师尤为重要。下面就各类药物的关键不良反应作简单介绍。

2.1 双膦酸盐类药物 FDA批准的适应证为治疗绝经后妇女和中老年男性的骨质疏松症以及糖皮质激素导致的骨质疏松症。所有双膦酸盐类药物的不良反应相似，包括胃肠道反应(口服途径)、影响肾功能、颌骨坏死以及不典型骨折、静脉类药物给药后一过性的类流感样症状。颌骨坏死及不典型骨折罕见，用药5年以上的患者风险增加。

2.2 降钙素 近期的一项荟萃分析^[17]发现鲑鱼降钙素的应用与肿瘤风险增加相关，虽然具体机制不确定，但指南推荐应谨慎使用。目前FDA批准的适应证为绝经5年以上妇女且其他抗骨质疏松症药物不适用时。

2.3 雌激素 雌激素与子宫内膜癌、乳腺癌及心血管风险的相关性存在争议。NOF指南推荐在绝经早期使用，此时收益大于风险，应用最低有效剂量并坚持定期随访(尤其是子宫和乳腺情况)，做到个体化治疗。目前FDA批准的适应证为预防骨质疏松症及缓解围绝经期症状。此外，指南不推荐仅为预防骨质疏松症而应用雌激素类药物。

2.4 雷洛昔芬 FDA批准用于预防及治疗绝经后妇女骨质疏松症。该药总体安全性良好，会增加潮热的发生，此外还轻度增加深静脉血栓风险。故有静脉血栓史以及有血栓倾向者(如长期卧床和久坐期间)禁用。

2.5 结合雌激素/巴多昔芬 该药为复合制剂，由于含

雌激素及巴多昔芬，注意事项同雌激素类药物及其他雌激素受体调节剂类药物。

2.6 特立帕肽 该药是目前唯一获FDA批准的促进骨形成药物。FDA批准的适应证为治疗具有高骨折风险的绝经后妇女及男性骨质疏松症患者，也可用于具有高骨折风险的糖皮质激素相关的骨质疏松症患者。安全性方面，虽然有些患者可合并下肢抽筋、头晕，但总体耐受性良好。由于动物实验发现大剂量、长期治疗可以增加骨肉瘤风险，因此对畸形性关节炎、有骨骼放疗史以及肿瘤骨转移合并高钙血症的患者，应避免使用。目前推荐疗程不超过1.5~2年。通常建议在特立帕肽治疗终止后继续应用骨吸收抑制剂以维持疗效。

2.7 狄诺塞麦 FDA批准的适应证为治疗具有高骨折风险的绝经后妇女及男性骨质疏松症患者，还可用于治疗乳腺癌接受芳香化酶抑制剂、前列腺癌接受长效促性腺激素治疗相关的骨丢失。该药的主要不良反应为低钙血症以及增加感染风险。此外，与双膦酸盐类药物类似，罕见有颌骨坏死以及不典型骨折的情况。目前该药在国内尚未上市。

3. 随访

NOF推荐的随访原则如下：

(1)治疗过程中监测服药依从性，并鼓励患者采取防治骨质疏松的基础措施。

(2)药物疗程问题：由于作用机制的差异，双膦酸盐类药物停药后可继续发挥抑制骨吸收作用，而所有非双膦酸盐类药物停药后其作用快速消失。目前仍无确切证据指导用药疗程，因此用药时间应该个体化^[18]。鉴于长时间用药(5年以上)带来的相关不良反应发生率增加(如颌骨坏死、非典型性骨折)，因此一般推荐用药3~5年后应该详细评估用药的必要性^[9,19]。由于双膦酸盐类药物的使用存在药物假期，3~5年后，NOF推荐对于骨折中风险者可尝试停药；而对于骨折高风险者，则建议继续使用或换其他抗骨质疏松药物。

(3)监测BMD：抗骨质疏松药物治疗开始阶段建议每1~2年测1次BMD，之后可延长至每2年测1次。对于无重要骨折危险因素以及T值在正常或正常低限的患者，BMD测定的间隔时间可进一步延长。

(4)完成首次椎体影像检查后，当出现身高缩短、新发背痛或身体姿势变化时才需要复查。另外，如需考虑暂时停药(药物假期)也应复查椎体影像以评估停药期间是否有新发骨折。

(5)可以监测骨转换标志物以评估疗效。

4. 序贯及联合治疗

促进骨形成药物在停药后可出现快速的骨丢失，因此推荐其后应用抑制骨吸收药物以避免骨丢失。联合应用特立帕肽和抑制骨吸收药物仅适用于极少数非常严重的骨质疏松症患者，一般并不推荐联合应用两种抑制骨吸收药物。对于围绝经期妇女，尽管已经使用了低剂量雌激素治疗围绝经期症状或者应用雷洛昔芬以预防乳腺癌，但骨量丢失仍很活跃时，则可以考虑短时间内同时应用其他抑制骨吸收药物。

理疗和康复治疗

随着对疾病的认识和学科的发展，骨质疏松症的防治应当是一个更全面、更立体的理念。理疗和康复治疗可以减少骨质疏松症患者残疾率、改善身体机能、降低跌倒风险。对那些已经发生骨折的患者进行心理支持治疗，有助于恢复其身体机能。

尚未解决的问题

本指南着重于预防、诊断和治疗绝经后妇女和老年男性的骨质疏松症。然而，许多其他问题亟待流行病学、卫生经济学进一步研究：

(1)如何应用无创技术更好地评估骨强度和提高高危患者骨折风险的识别能力？

(2)是否能将腰椎BMD、多发骨折以及近期骨折的信息纳入FRAX[®]模型以进行定量的风险评估？

(3)需要开发骨折危险评估工具以评估已经启动抗骨质疏松药物治疗患者的骨折风险。

(4)如何最大程度的提高儿童、青少年和年轻人的峰值骨量？

(5)防治骨质疏松症的有效锻炼计划具体方案如何(类型、强度、时间及频率)？

(6)如何识别和降低跌倒的危险因素？跌倒对骨折风险的影响程度？

