

## 继发性骨质疏松的预防和治疗

丛芳 纪树荣\*

[关键词] 骨质疏松;并发症;综述

中图分类号:R683 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)03-0172-03

[本文标引格式] 丛芳,纪树荣.继发性骨质疏松的预防和治疗[J].中国康复理论与实践,2004,10(3):172-174.

随着人类寿命的延长,骨质疏松症(osteoporosis, OP)及其并发的 OP 性骨折已成为严重的全球性公众健康问题。世界卫生组织(WHO)将 2000—2010 年定为“骨关节十年”,目的在于团结号召各方力量共同对抗 OP 等骨关节疾病。OP 严重后果是骨折,OP 性骨折可阻碍患者的康复进程,增加医疗费用,增长死亡率,引发医疗纠纷等,因而,有关 OP 及 OP 性骨折的预防和治疗的研究具有重要的临床意义。

### 1 骨质疏松的定义与分类

OP 是以低骨量及骨组织微结构退变为特征的一种全身性骨骼疾病,伴有脆性增加,易于发生骨折<sup>[1]</sup>。

OP 可分为 3 类:①原发性 OP,主要是由于增龄所致的体内性激素减少及生理性退变所致,如绝经后 OP 和老年性 OP;②继发性 OP,由药物和疾病所诱发;③特发性 OP,多见于青少年,常伴有遗传病史,妇女哺乳和妊娠期所致的 OP 也列入此类<sup>[2]</sup>。

### 2 骨质疏松的临床表现及诊断

患有 OP 后骨量减少,骨脆性增加,骨折危险性增大。这一过程是逐渐发生的,早期常无临床症状,中晚期可出现疼痛、身长缩短、骨骼变形、骨折等。决定骨量丢失的唯一可靠的方法是进行骨密度(bone mineral density, BMD)检查<sup>[3]</sup>。迄今为止,OP 诊断的金标准是双能 X 线骨吸收仪(Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA)测定的骨密度。

根据 WHO 的定义,以年轻、健康白人女性的股骨近端和腰椎的 DEXA 所测得的 BMD 值为标准,正负 1 个标准差(standard deviation, SD)之内为正常范围,低于标准值 1 - 2.5 个 SD 为骨量减少(osteopenia),低于 2.5 个 SD 以下为 OP,若同时合并有 1 处或多处 OP 性骨折则为严重的 OP。对于绝经后的白人女性而言,BMD 值每降低 1 个 SD,则骨折的危险性增加 50%—100%。因为有关男性的 BMD 值及骨折阈值方面的数据资料缺乏,目前,上述标准暂时也适用于男性。

除了 DEXA 外,还有许多无痛、无创的方法可用于评定骨量。比较常用的有四肢 DEXA(peripheral DEXA)、单能 X 线骨吸收仪(single Energy X-Ray Absorptiometry, SEXTA)、定量 CT(Quantitative Computed Tomography, QCT)、定量超声(Quantitative Ultrasound, QUS)。此外,骨代谢的生化指标及 X 线检查等也可辅助诊断 OP。

### 3 常见的继发性骨质疏松

临床上继发性骨质疏松常见于内分泌性疾病、血液病、恶性肿瘤、慢性肝脏及肾脏疾病、慢性阻塞性肺部疾病、胃肠吸收障碍综合征,也可由药物(如类固醇类、肝素、抗惊厥药、免疫抑制剂等)或维生素及蛋白质缺乏而引起。在康复医学领域,由于中枢及周围神经或骨关节损伤等所致的偏瘫、脑瘫、截瘫、脊髓灰质炎、坐骨神经损伤、截肢、骨折、骨性关节炎、类风湿性关节炎及假体置换术后患者中也常存在着严重的全身性或局部性 OP。此外,神经性厌食、肝肾心脏等脏器移植术后的患者及 HIV 感染者也可出现 OP<sup>[4-6]</sup>。

OP 的发生机制与机体承受机械应力的减少、内分泌的改变、微循环及血流动力学的改变等有关,目前越来越多的学者认为,OP 的发生由骨生物力学调控系统控制。其主要控制因素是肌肉收缩而产生的外力作用于骨组织的生物力学感受器(骨细胞陷窝-骨小管系统),引起骨组织变形、微缺损,导致骨小管内液的流动,产生剪切应力或流动电压,影响了骨细胞内生物学反应,从而使骨形成与骨吸收过程发生改变。非生物力学因素通过对骨生物力学调控系统的作用引起 OP。

Takata 等认为,作用于骨组织的机械应力的减少抑制了成骨细胞介导的骨形成过程,加速了破骨细胞介导的骨吸收过程,导致废用性 OP 的发生<sup>[7]</sup>。治疗性卧床时间过长、因中枢或周围神经系统损伤引起的运动性瘫痪、骨折后石膏夹板制动、失重等是废用性 OP 的常见原因。

神经损伤如脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后发生的 OP 与一般的废用性 OP 不同,SCI 后骨代谢以破骨性骨吸收增强为主要特点,表现为高转换型 OP,而卧床、制动、失重所致的废用性 OP 属低转换型 OP,以骨形成降低为主要特点,不伴或仅伴有轻度骨吸收的增强;SCI 后 OP 似乎比单纯卧床引起的骨矿物质丢失更为迅速;SCI 后 OP 骨矿物质丢失部位主要在损伤平面以下,以胫骨、股骨为主,而一般废用性 OP 常发生在跟骨、髌骨、椎骨;SCI 后 OP 经过药物干预或康复训练后不能完全恢复到病前水平,而一般废用性 OP 在恢复正常负重后可完全逆转到原来的状态。SCI 后尿钙流失迅速增加,机体形成负钙平衡,直至伤后 6—18 个月才恢复正常水平,而此时可能已有 1/3 的皮质骨和 1/2 的松质骨丢失。有人将神经系统损伤引起的 OP 称为神经性 OP,其发生机制更为复杂,治疗也更加困难。

### 4 预防与治疗

4.1 预防 最基本的预防原则为合理饮食、日光照射、适度运动。

骨的生长发育及健康状态的维持需要多种营养成分,如蛋

作者单位:1. 100068 北京市,首都医科大学康复医学院;2. 100068 北京市,北京博爱医院。作者简介:丛芳(1966-),女,辽宁大连人,博士生,副主任医师,主要研究方向:神经损伤康复。\* 通讯作者:纪树荣。

白质、钙、磷、维生素 D、维生素 C、维生素 K、锌、锰、铜等<sup>[8]</sup>。在工业化国家中,居民中最常缺乏的营养素为钙和维生素 D。影响钙吸收的主要因素为钠、蛋白质、咖啡因、纤维素、草酸盐、植酸盐及饮食中的酸碱平衡。咖啡因、纤维素对胃肠道钙吸收的阻碍作用相对较小,而钠、蛋白质及饮食中的酸碱度失衡可加速尿中钙的排出,对钙离子平衡的影响更大。蔬菜、水果所致的碱性体液环境可逆转尿中钙的流失。只要同时摄入足量的钙,富含蛋白质的饮食就不会对骨产生有害的影响。目前推荐的钙与蛋白质的比率为 20:1 (mg 钙/g 蛋白质)。摄入含钙丰富的食物(每天 1000—1500 mg 钙)及足够量的维生素 D(每天 400—800 IU)是预防 OP 的关键。有人把钙吸收和维生素 D 的关系比喻为门和钥匙,维生素 D 是开门的钥匙,可使钙从肠道吸收入血,并使肾脏中钙的重吸收增加。维生素 D 可通过皮肤的日光照射(紫外线的作用)获得,通常每周 3 次、每次 15 分钟的手臂及面部的阳光照射即可满足人体对维生素 D 的需求,但应注意,防晒霜、玻璃、衣物、大气污染可能会阻碍皮肤对日光中紫外线的吸收。除日光照射外,维生素 D 还可从奶制品、蛋黄、咸水鱼、动物肝脏等食物中获得。

DeL Puente 等研究发现,在 45—79 岁妇女中,饮食中钙的含量与血清中 25(OH) Vit D 的含量分别是决定腰椎和股骨 BMD 值的独立变量<sup>[9]</sup>,而药源性钙及维生素 D 制剂对已发生的 OP 的作用尚存争议,说明自然源性的营养素对 BMD 的重要影响。Rapuri 等研究表明,高蛋白摄入老年妇女的脊椎、桡骨及全身的 BMD 值要显著高于低蛋白摄入者<sup>[10]</sup>。

运动对骨量的增长和维持也起着非常重要的作用<sup>[11]</sup>。正常人在 20—30 岁时 BMD 达到峰值水平,儿童及青少年时期是增强骨质的关键时期,此时开始进行规律的体育活动、负重运动对峰值骨量的增加具有促进作用,成年后的运动可减缓骨量的丢失并可预防及治疗 OP。

4.2 药物治疗 在基本预防措施的基础上发生了 OP,则应考虑用抗骨质疏松药物减少骨质疏松性骨折发生的危险。继发性 OP 患者常合并导致原发性 OP 的因素,如老年女性 SCI 患者也受绝经后雌激素水平低下的影响,在药物治疗方面应因人而异,全面考虑<sup>[12]</sup>。

治疗骨质疏松的药物主要分为两类:骨吸收抑制剂和骨形成促进剂。前者包括双膦酸盐、激素替代疗法(HRT)、选择性雌激素受体调节剂(SERM,如雷洛昔芬)和降钙素等 4 类,这些药物具有抑制骨吸收、间接增加骨量的作用;后者包括氟化物、同化性类固醇、生长激素、PTH<sub>1-34</sub>、Vit D<sub>3</sub> 等,具有促进骨形成,促进成骨细胞分泌胶原及基质,并促进基质矿化等作用。近年发现,他汀类制剂及锆盐类均有促进成骨的作用。

研究发现,许多药物可改善骨质量,如第三代双膦酸盐(阿仑膦酸钠及利塞膦酸钠)、PTH<sub>1-34</sub>和降钙素<sup>[13,14]</sup>。双膦酸盐用于骨质疏松性骨折,不但可以防止骨折早期及卧床制动期间骨量的进一步丢失,而且还能增加骨量,达到降低再次骨折的目的。但双膦酸盐口服制剂在下肢与脊椎骨折早期卧床患者中的使用受到较大的限制。近年发展的静脉用制剂和长效剂型,如 zoledronate,扩大了用药途径和适应征范围。降钙素虽然对骨量的增高作用不如双膦酸盐显著,但它对降低椎体骨折的发生率有一定作用并兼具中枢性止痛作用,用于骨折早期有助于

减轻骨折所致的疼痛。PTH<sub>1-34</sub>片断可防治骨质疏松及其继发的骨折。动物实验证实 PTH<sub>1-34</sub>不仅增加骨松质骨量,而且增加皮质骨量,并改善骨的微结构,是一个具有良好前景的新药。

适当地补充钙和维生素 D 制剂可增强抗骨质疏松药物的作用。

4.3 康复治疗 运动疗法早已被认为是防治骨质疏松的有效措施之一<sup>[15-18]</sup>。其机制为运动对骨骼产生机械应力,可增加骨细胞的 DNA 合成量,从而使胶原蛋白含量增加;适量运动还可促进某些激素的释放,特别是睾酮、雌二醇的释放,有利于钙盐沉积及骨骼生长、发育;运动增加骨骼对钙的需求量,并可促进钙的利用;运动可增强肌力,纠正驼背畸形,改善关节活动度和平衡协调能力,减少跌倒,从而减少骨折的发生。

用于增加骨量的娱乐性活动包括:跑步、负重、有氧训练、上楼梯、网球、足球、排球、篮球、舞蹈等。游泳对增加骨量的作用尚存争议。

进行运动疗法时应注意,继发性 OP 的发生机制不同,训练方法也不同,应根据患者的病理生理学特点及 OP 情况选择治疗方案;训练应针对最易发生 OP 的部位进行;运动应循序渐进、持之以恒;通常,低骨量患者训练后骨量增加幅度比骨量较高的患者大;训练效果存在生物学上限,达到上限后收益不再增加。一般认为,大负重、爆发性的运动方式在维持和提高骨矿密度上优于有氧运动。Vuori 等报道,大强度负荷具有生骨效应,可用于预防负重部位的骨量减少,而低、中强度的负荷无明显生骨效应;静态的作用力或慢速运动与快速运动相比生骨效应较差<sup>[19]</sup>。

Takata 认为,对废用性 OP(尤其是神经损伤所致的 OP)患者的康复训练应包括床上肢体摆放、治疗性训练、电刺激等,使患肢的机械应力达到适当的水平<sup>[7]</sup>。然而,尽管进行了持续大量的训练,仍有许多患者需花费很长的时间去恢复其 BMD 及肌力,因此,对废用性 OP 最好的治疗是预防,即应在疾病早期进行预防性训练和综合治疗。

陈巍等对 32 例住院偏瘫患者的双侧上肢 X 线片检查资料进行统计分析发现,偏瘫患者健侧和患侧均可发生骨质疏松,开始康复训练的时间越早,骨质疏松的发生率越低<sup>[20]</sup>。Braith 等报道,接受心脏移植术的患者经过特定的抗阻训练后,其中轴骨及四肢骨的 BMD 可恢复至术前水平,而未参加抗阻训练的患者其腰椎 BMD 在术后早期较术前降低 15%,并可持续下降<sup>[21]</sup>。有学者通过对 19 例急性期 SCI 男性患者进行站立及平板车步行训练,研究了伤后 5—25 周的早期负重干预对骨密度的影响,结果伤后 25 周时早期干预组松质骨骨量丢失不显著,而非干预组骨量丢失明显<sup>[22]</sup>。

Belanger 等对 14 例 SCI(C<sub>5</sub>—T<sub>5</sub>)患者的左侧股四头肌进行功能性电刺激(FES)引发等动性抗阻收缩,右侧股四头肌进行电刺激引发抗重力收缩,每天 1 小时,每周 5 天,共 24 周,并与正常人对照,结果初始时 SCI 组 BMD 低于对照,训练后股骨远端、胫骨近端 BMD 恢复近 30%,而且抗阻侧肌力显著增强<sup>[23]</sup>,说明 SCI 后股骨远端、胫骨近端的骨量丢失及股四头肌肌力的丧失可被规律性的 FES 辅助训练部分逆转。

Mohr 等对 10 例平均年龄 35.3 岁、平均伤后 12.5 年的 SCI(C<sub>6</sub>—T<sub>4</sub>)患者进行 12 个月、每天 30 分钟、每周 3 天的 FES 式直立蹬车训练,以后改为每周 1 次,共 6 个月的训练,在训练

前,训练开始后 12 个月、18 个月时测定 BMD,结果训练前 SCI 患者胫骨近端 BMD 较对照组下降了 52%,而在训练后 12 个月时,胫骨近端 BMD 较训练前增加 10%,18 个月后胫骨近端 BMD 与训练前相比差异不显著,表明胫骨近端 BMD 可被规律性的长时期的 FES 式直立登车训练所部分逆转,而每周 1 次的训练不足以维持骨量的增长<sup>[24]</sup>。

**4.4 磁场的作用** Xu 等研究了静磁场对大鼠骨缺血模型的影响,发现静磁场处理组股骨的骨形成过程增强,并与股骨的血液循环改善有关<sup>[25]</sup>。

Rubin 等研究了生理性频率及强度的脉冲电磁场对废用性 OP 动物模型的作用。限制火鸡左侧尺骨使其免于负重,8 周后,左侧尺骨的 BMD 较右侧丢失 13%。脉冲电磁场每天处理 1 小时可影响皮质内骨重建,抑制骨内膜吸收,刺激骨膜及骨内膜新骨形成。结论:每天短时间的电磁场作用可改善骨重建水平,但存在窗口效应<sup>[26]</sup>。Eyes 等进行了脉冲电磁场对肢体延长术所致的废用性 OP 影响的双盲研究,结果表明脉冲电磁场刺激可防止被牵引部位的骨丢失<sup>[27]</sup>。

脊柱内固定术后器械引起的椎体骨量减少尚无有效的方法解决。Ito 等观察脉冲电磁场对犬侧后路脊柱融合术后坚强内固定引起的骨量减少的作用,结果发现,脉冲电磁场组及脉冲电磁场 + 内固定组 BMD 升高,而单纯内固定组弹性及弯曲强度减低<sup>[28]</sup>。表明脉冲电磁场可减低内固定物引起的椎体骨量丢失。

目前,国内有不少临床资料报道,应用骨质疏松治疗仪(脉冲电磁场)治疗 OP 获得了满意的疗效,可明显改善骨痛等临床症状,并使 OP 患者的 BMD 值升高。

**4.5 骨质疏松后慢性疼痛的处理** OP 后常出现疼痛,尤其是合并骨折时。OP 性疼痛是机体对受损组织的反应,常与肌痉挛、炎症反应等有关。出现疼痛后,患者感到恐惧、愤怒,又使疼痛加剧,严重影响了患者的生活质量。

**处理对策:**物理疗法中可选用脉冲电磁场、冷疗或温热疗法、经皮电刺激、夹板支具、运动训练、针灸、轻柔按摩等;同时可进行放松训练、生物反馈疗法、催眠术、集体活动等心理疗法治疗;严重者可加用药物(如阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬等)治疗。

目前,继发性 OP 问题已得到越来越多的关注和重视,有很多研究致力于探讨阻止继发性骨量丢失的新方法,在骨代谢及骨重建的评价方面也有新的进展。这些进展势必会促进继发性 OP 的研究。但有关运动疗法的介入时机、方法(种类、强度、持续时间、频度)及有效性方面尚缺乏大样本、随机、双盲对照的前瞻性研究;新的干预措施的开发利用,如电磁场、低频振动等,对 OP 的影响尚有待于进一步研究;有关抗 OP 药物与非药物疗法间协同作用的研究也应进一步深入进行。

#### [参考文献]

- [1]郭世绂,罗先玉,邱贵兴.骨质疏松基础与临床[M].天津:天津科技出版社,2001.1.
- [2]郭世绂,罗先玉,邱贵兴.骨质疏松基础与临床[M].天津:天津科技出版社,2001.5-6.
- [3]Miller PD. Bone mineral density:clinical use and application[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2003,32(1):159-179.
- [4]Lee YH, Rho YH. Predictors of bone mineral density and osteoporosis

in patients attending a rheumatology outpatient clinic[J]. Rheumatol Int,2003,23(2):67-69.

- [5]Golden NH. Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa[J]. Adolesc Med,2003,14(1):97-108.
- [6]Bruera D, Luna N, David DO. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy[J]. AIDS,2003,17(13):1917-1923.
- [7]Takata S, Yasui N. Disuse osteoporosis[J]. J Med Invest,2001,48(3-4):147-156.
- [8]Morselli B, Neuenschwander B, Perrelet R. Osteoporose- Diat[J]. Ther Umsch,2000,57(3):152-160.
- [9]Del Puente A, Esposito A, Savastano S. Dietary calcium intake and serum vitamin D are major determinants of bone mass variations in women. A longitudinal study[J]. Aging Clin Exp Res,2002,14(5):382-388.
- [10]Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzka V. Protein intake: effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women[J]. Am J Clin Nutr,2003,77(6):1517-1525.
- [11]Silverwood B. Building healthy bones[J]. Paediatr Nurs,2003,15(5):27-29.
- [12]Ott SM. Osteoporosis in women with spinal cord injuries[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am,2001,12(1):111-131.
- [13]Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis[J]. Clin Geriatr Med,2003,19(2):395-414.
- [14]Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality[J]. Osteoporos Int,2002,13(2):97-104.
- [15]Marcus R. Role of exercise in preventing and treating osteoporosis[J]. Rheum Dis Clin North Am,2001,27(1):131-141.
- [16]Sinaki M. Nonpharmacologic interventions. Exercise, fall prevention, and role of physical medicine[J]. Clin Geriatr Med,2003,19(2):337-359.
- [17]Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise[J]. J Postgrad Med,2003,79(932):320-323.
- [18]Venth RT. Role of physical activity for the prevention and rehabilitation of osteoporosis[J]. Z Gastroenterol,2002,40(Suppl 1):S62-S67.
- [19]Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis[J]. Med Sci Sports Exerc,2001,33(Suppl 6):S551-S586.
- [20]陈巍,张红,徐建民. 偏瘫患者继发性骨质疏松与康复训练的关系[J]. 中国康复医学杂志,2001,16(5):279-280.
- [21]Braith RW, Edwards DG. Exercise following heart transplantation[J]. Sports Med,2000,30(3):171-192.
- [22]de Bruin ED, Frey Rindova P, Herzog RE, et al. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: Effects of early intervention[J]. Arch Phys Med Rehabil,1999,80:214-220.
- [23]Belanger M, Stein RB, Wheeler GD, et al. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals[J]? Arch Phys Med Rehabil,2000,81(8):1090-1098.
- [24]Mohr T, Podenphant J, Biering Sorensen F, et al. Increased bone mineral density after prolonged electrically induced cycle training of paralyzed limbs in spinal cord injured man[J]. Calcif Tissue Int,1997,61(1):22-25.
- [25]Xu S, Tomita N, Ohata R. Static magnetic field effects on bone formation of rats with an ischemic bone model[J]. Biomed Mater Eng,2001,11(3):257-263.
- [26]Rubin CT, McLeod KJ, Lanyon LE. Prevention of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields[J]. J Bone Joint Surg Am,1989,71(3):411-417.
- [27]Eyes KS, Saleh M, Kanis JA. Effect of pulsed electromagnetic fields on bone formation and bone loss during limb lengthening[J]. Bone,1996,18(6):505-509.
- [28]Ito M, Fay LA, Ito Y, et al. The effect of pulsed electromagnetic fields on instrumented posterolateral spinal fusion and device-related stress shielding[J]. Bone,1996,18(6):505-509.

(收稿日期:2004-03-08)