· 病例报告 ·

结合临床个案探讨高龄严重骨质疏松患者的管理策略

吴露露[1,2],李楠[3],裴育[1*],杨国庆[1],巴建明[1]

(中国人民解放军总医院:[1] 第一医学中心内分泌科,[3] 第二医学中心内分泌科,北京 100853;[2] 广东省中医院内分泌科,广州 510006)

【关键词】 骨质疏松;高龄;管理;策略

【中图分类号】 R681 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.113

随着中国进入老龄化社会,骨质疏松的患病率大幅增加。骨质疏松性骨折危害巨大,是老年患者致残和致死的主要原因之一。如何管理高龄严重骨质疏松患者,避免再发骨折,减轻患者临床症状,提高生活质量,成为临床的一大挑战。本文拟通过对一例高龄严重骨质疏松症患者的治疗分析,探讨此类患者的治疗方案。

1 临床资料

患者,女性,94 岁。2013 年 12 月无明显诱因出现腰背部疼痛,胸腰段 X 片示"严重骨质疏松症伴胸椎压缩性骨折(T12)",不规律服用碳酸钙 D3、骨化三醇胶丸、骨疏康胶囊等。2014 年 5 月 27 日因疼痛加重,复查胸腰段 X 片,示"胸 8、10、12 椎体压缩性骨折",诊断为"严重骨质疏松症伴多发胸椎压缩性骨折",开始规律服用碳酸钙 D3 片、骨化三醇胶丸。2015 年 10 月因疼痛改善不明显,影响睡眠、活动,就诊于解放军总医院内分泌科门诊。否认糖尿病、风湿免疫性疾病等病史,无特殊用药史。否认烟酒嗜好。

入院查体 身高 147 cm,体质量 32 kg,体质量指数:14.81 kg/m^2,血压、心率无异常,甲状腺未扪及。胸廓无畸形,无挤压痛。脊柱无侧弯,叩击痛阳性,四肢关节无畸形。

实验室检查 血钙 2.51 mmol/L,血磷:1.15 mmol/L,甲状旁腺激素:11.53 pg/ml ,碱性磷酸酶:52.5 U/L,25-羟维生素 D3:34.7 ng/ml,血清总 I 型胶原氨基端延长肽:22.53 ng/ml,血清 β-胶原降解产物测定:0.122 ng/ml ,骨钙素:10.67 ng/ml。血常规、尿常规、血沉、肝功能、肾功能、血轻链、肿瘤标志物检查无明显异常。双能 X 线骨密度显示,椎体 L1-4:0.429 g/cm^3,T 值:-5.6;左侧股骨颈:0.299 g/cm^3,T 值:-5.0;髋部:0.325 g/cm^3,T 值:-5.1。

放射线检查 胸腰段正侧位片:胸 8、10、12 椎体压缩性骨折,胸腰段椎体骨质疏松;胸椎核磁共振检查:胸 8、10、12 椎体压缩改变,退行性变。详见图 1。

临床诊断 严重骨质疏松症,多发椎体压缩性骨折(T8、T10、T12)。

治疗与转归 口服碳酸钙 D3 片 0.6 g 1 次/d、骨化三醇胶丸 0.25 μg 1 次/d。自 2016 年 5 月 25 日起,使用特立帕肽注射液,20 μg,1 次/d 皮下注射治疗,直至 2017 年 10 月 11 日停用(共约 17 个月)。患者于特立帕肽治疗期间,无新发骨折,腰背部疼痛明显减轻,股骨颈骨密度较基础增加 23.1%,髋关节总和骨密度较基础增加 36.9%,椎骨骨密度较基础增加 12.4%,监测血钙、尿钙无升高。自 2017 年 11 月 29 日起调整为阿仑膦酸钠片 70 mg, 1 次/周,序贯治疗无再发骨折。治疗 1 年后复查股骨颈、髋关节总和骨密度,虽较特立帕肽治疗结束前下降,但分别较基础值增加 3.7% 和 26.2%,而椎骨骨密度于特立帕肽治疗后进一步增高 6.4%,较基础值增加 19.8%。治疗前后骨代谢变化见图 2,骨密度变化见图 3。



A B

图 1 患者治疗前影像

Figure 1 Image before treatment

A: X-ray; B: magnetic resonance

2 讨 论

骨质疏松症是一种与增龄相关的疾病。目前双磷酸盐制剂为各大指南推荐的一线抗骨质疏松药物。但对于以下特殊人群[1-3],如绝经后女性多次发生骨质疏松性椎体骨折

收稿日期:2020-09-25;接受日期:2020-11-25

通信作者:裴育,E-mail:baby.toe@163.com

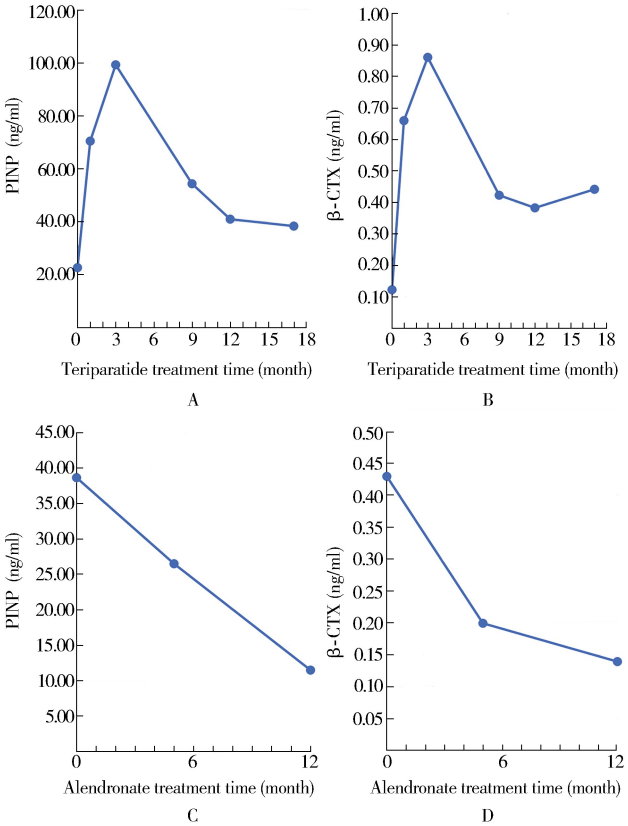


图 2 治疗前后骨代谢指标的变化

Figure 2 Changes in bone metabolism indexes before and after treatment

A: changes in PINP after teriparatide treatment; B: changes in β-CTX after teriparatide treatment; C: changes in PINP after alendronate treatment; D: changes in β-CTX after alendronate treatment

P1NP: amino-terminal propeptide of type I procollagen; β-CTX: β-collagen degradation products.

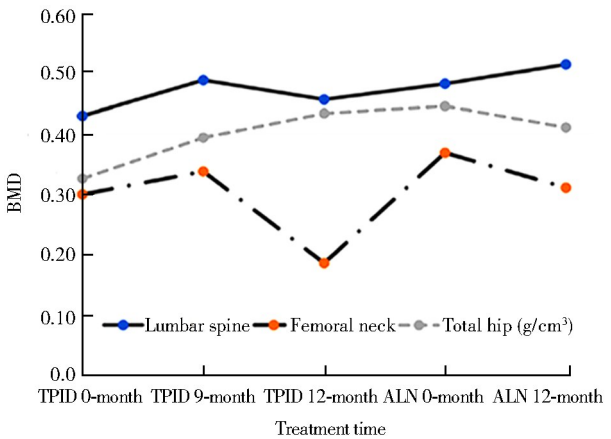


图 3 治疗前后骨密度的变化

Figure 3 Changes in bone mineral density before and after treatment

BMD: bone mineral density; TPTD: teriparatide; ALN: alendronate.

或髋部骨折,65 岁女性患有椎体骨折史且骨密度(bone mineral density,BMD) 2.5,尚未骨折,但 BMD≤3.5 且有骨折高危因素,既往抗骨质药物治疗无效或不耐受,众多指南更倾向于初始选择促骨形成药物——甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)及其类似物。

特立帕肽是第一个合成代谢类的药物,至今已超过 40 年。多个临床试验显示,其可显著改善患者背痛,增加骨密度,降低绝经后女性、老年男性、糖皮质激素相关的骨质疏松性椎体和非椎体骨折的风险。

在骨折预防试验中,1 637 例既往有椎骨骨折的绝经后女性,随机分配至接受 PTH(20 或 40 μg/d,皮下给药)或安慰剂治疗[4]。18 个月后,相较于安慰剂组,20、40 μg 治疗组患者腰椎 BMD 分别增加了 9%、13%,股骨颈的 BMD 分别增加了 3%、6%,减少 1 个或多个新发椎体骨折风险 65%、69%,≥2 次骨折风险 77%、86%,降低至少 1 个中等或严重椎体骨折风险 90%、78%,非椎体骨折风险 35%、40%。而在使用类似分析的研究显示,阿仑膦酸钠(10 mg/d)降低新发椎体骨折风险 48%,利塞膦酸钠(5 mg/d)降低 41%,雷洛昔芬(60 mg/d)降低 30%。

欧洲 Forseto 观察性研究[5](European Forsteo Observational Study,EFOS)纳入 1 648 例患者,其平均年龄为 71.5 岁,平均腰椎骨密度 T 值为-3.3 SD,既往平均骨折次数为 2.9 次。结果显示,应用特立帕肽 18 个月后,背痛显著改善,生活质量明显好转。

最常见的不良事件是高钙血症和高钙尿症。通常经过减少补钙和(或)暂停维生素 D 治疗,可使其得到缓解,必要时可调整 PTH 至隔日 1 次。在动物实验中,大剂量、长时间使用特立帕肽增加大鼠骨肉瘤的发生率,虽然在美国上市后 7 年的骨肉瘤监测研究中,未发现特立帕肽和人骨肉瘤存在因果关系,但美国 FDA 仍推荐其疗程不宜超过 24 个月。

PTH 及其类似物抗骨质疏松性骨折疗效确切,但由于费用较高、需要每天皮下注射、存在长期应用的安全顾虑,因此,目前主要推荐应用于严重骨质疏松及常规抗骨质疏松治疗效果欠佳人群。

2016 年一项回顾性研究分析了 628 例应用特立帕肽 20 μg,1 次/d,治疗 2 年的患者,根据年龄是否≥80 岁,将其分为 2 组[6]。结果显示,年长组和相对年轻组在腰椎及股骨颈骨密度的增幅及耐受性方面,没有差异;提示特立帕肽的获益与年龄无关,不良反应不会随着年龄的增长而增加,为其应用于老年骨质疏松患者提供了有力的证据。

此外,随着近年对骨代谢研究的深入,对骨质疏松症核心病理生理机制的认识加深,Lippuner[7] 提出新的治疗策略。建议在疾病的早期,应用促骨形成药物以最大程度地增加骨量、保持完整的骨微结构,后续应用骨吸收抑制剂来保持所获得的收益,以逆转骨质疏松症。

鉴于特立帕肽卓越的抗骨折疗效,且不受年龄及患者病情复杂程度的限制,以及起效快速,本病例中起始治疗选用该药。患者的临床反应与预期一致,用药 1 个月后症状好

转,骨代谢指标提示骨形成显著增加,3 个月后症状进一步减轻,18 个月后症状显著改善,椎骨、股骨颈、髋部骨密度明显增加,未再新发骨折。停止 PTH 后,为维持其治疗所获得的 BMD,建议应用抗骨吸收类药物,优选双膦酸盐。本病例序贯应用阿仑膦酸钠 1 年后,椎骨骨密度较特立帕肽治疗后进一步增高 6.4%,较基础值增加 19.8%。

本病例提示,对于重度骨质疏松的老年患者,早期应用特立帕肽,序贯阿仑膦酸钠治疗,可快速、有效地改善患者临床症状,增加椎体和髋部骨量,避免新发骨折。治疗期间患者耐受性良好,未见明显不良反应,血钙、尿钙无升高,安全性可。治疗过程中,骨密度曾有一过性下降,考虑为新骨形成、矿化不足可能性大。后续期待更大样本量研究,进一步验证此策略的可行性。

【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. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2019.03.001. Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2017, 10(5): 413-444. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.

[2] Camacho PM, Petak SM, Binkiey N, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016[J]. Endocr Pract, 2016, 22(Suppl 4): 1-42. DOI: 10.4158/EP161435.GL.

[3] Hodsman A, Papaioannou A, Cranney A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis[J]. CMAJ, 2006, 175(1):48. DOI: 10.1503/cmaj.060624.

[4] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al*. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(19): 1434-1441. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904.

[5] Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, *et al*. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo observational study[J]. Calcif Tissue Int, 2009, 85(6): 484-493. DOI: 10.1007/s00223-009-9299-6.

[6] Niimi R, Kono1 T, Nishihara A, *et al*. Usefulness of daily teriparatide treatment in elderly patients over 80 years of age[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(5): 1869-1874. DOI: 10.1007/s00198-015-3479-1.

[7] Lippuner k. The future of osteoporosis treatment — a research update[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13624. DOI: 10.4414/smw.2012.13624.

(编辑:徐巍)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于 2002 年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址:100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

网址:www.mode301.cn

E-mail:zhlndqg@mode301.cn