

应用糖皮质激素对风湿免疫病患者骨密度的影响研究

程序,倪伟建,张圣雨

(安徽省立医院药剂科,安徽 合肥 230001)

摘要:**目的** 了解某三甲医院风湿免疫病患者用药情况,探讨糖皮质激素对风湿免疫病患者骨密度的影响,从而保障临床应用糖皮质激素治疗风湿免疫病的安全性、有效性、经济性与合理性。**方法** 抽取某院2015年1月—2016年1月150例风湿免疫病患者骨密度调查表,采用回顾性分析法分析患者前臂、股骨、脊柱三处骨密度与糖皮质激素使用量之间的关系,以及使用钙剂对患者骨密度的影响。**结果** 150例患者中男性14例,女性136例,平均病程6年;服用钙剂的人数占总例数的42%,服用糖皮质激素未服用钙剂骨密度下降人数占服用糖皮质激素总人数的32%,服用糖皮质激素并服用钙剂骨密度下降人数占服用糖皮质激素总人数的25%。类风湿关节炎和系统性红斑狼疮患者骨密度与糖皮质激素使用剂量差异有统计学意义($P < 0.05$),强直性脊柱炎、干燥综合征与骨关节炎患者骨密度与糖皮质激素使用剂量不具相关性。**结论** 糖皮质激素对于类风湿关节炎和系统性红斑狼疮患者骨密度的丢失具有一定的影响,钙剂对糖皮质激素使用患者腰椎骨密度减少有预防性作用。

关键词:糖皮质激素;风湿免疫病;骨密度;钙剂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.051

Effect of glucocorticoids on the changes of bone mineral density in patients with rheumatic autoimmune disease

CHENG Xu, NI Weijian, ZHANG Shengyu

(Department of Pharmacy, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract:**Objective** To investigate the medication situation and the effects of glucocorticoids (GCs) on bone mineral density of rheumatology patients of a Grade A, Class Three hospital, so as to guarantee the safe, economic, efficient and rational use of GCs. **Methods** A retrospective cohort study was conducted using data of questionnaires on bone mineral density obtained from 150 rheumatic autoimmune patients between January 2015 and January 2016. We analyzed the relationship between the bone mineral density of forearm, femur, spine and the usage of GCs, and explored the effects of calcium on bone mineral density. **Results** Of 150 patients there were 14 males and 136 females, with an averaged 6-year course of disease. 42% of the patients were taking calcium supplements. The percentage of patients who took corticosteroids but not calcium was 32% of the total, while the percentage of patients who took both corticosteroids and calcium was 25%. There was close relationship between the bone mineral density of the rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) patients and the dosage of GCs, however the bone mineral density of ankylosing spondylitis (AS), sjogren's

通信作者:张圣雨,男,副主任药师,研究方向:临床药学,医院药学, E-mail:1477479795@qq.com

参考文献

- [1] 杨克西,王建东. 口服利奈唑胺在治疗耐药结核中疗效及安全性临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 25-28.
- [2] 李营. 胸腺五肽联合抗结核药物治疗复治涂阳肺结核对机体免疫功能的影响及疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 32-35.
- [3] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程[M]. 北京: 中国教育文化出版社, 2006: 46-52.
- [4] 罗最容. 左氧氟沙星联合抗结核化疗方案治疗复治涂阳肺结核临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(1): 14-15.
- [5] 李显辉. 吉林市肺结核耐药流行情况分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(1): 181-182.
- [6] 陈南晖. 耐药肺结核病患者的临床分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(5): 804-805.
- [7] 鲍方进, 邹铮, 王纪祥, 等. 安徽省结核病定点医院非耐药性肺结核患者诊治现况分析[J]. 安徽医学, 2016, 37(3): 363-365.
- [8] 刘彬彬, 胡培磊, 龚道方, 等. 湖南省涂阳肺结核患者结核分枝杆菌耐药谱及其影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(2): 73-78.
- [9] 张志进. 获得性耐药结核病发病相关危险因素调查[J]. 江苏预防医学, 2016, 27(3): 311-312.
- [10] 胡海娟, 邹圣强. 肺结核合并糖尿病患者的抗结核治疗效果及其影响因素[J]. 中华全科医学, 2016, 14(9): 1504-1505, 1581.
- [11] 刘宏平, 李涛, 刘晓. 焦作市耐药与非耐药肺结核患者的临床特征分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(17): 200-201.
- [12] 高春景, 刘加彬, 张瑞梅, 等. 耐多药肺结核产生的危险因素分析[J]. 江苏医药, 2016, 42(16): 1776-1778.
- [13] 汪全治, 马功燕, 金德兵, 等. 六安市某县结核病细菌学检测及耐药相关因素分析[J]. 安徽医学, 2015, 36(8): 972-975.

(收稿日期:2017-03-17, 修回日期:2017-05-07)

syndrome (SS) and osteoarthritis (OA) patients were not relative to the dosage of GCs. **Conclusions** Intake of GCs is related to the mineral density loss of RA and SLE patients. The application of calcium has a preventive effect on mineral density loss in the lumbar vertebra of the patients.

Key words: Glucocorticoids; Rheumatological disease; Bone mineral density; Calcium

糖皮质激素 (GCs) 是由肾上腺皮质束状带分泌, 具有调节糖、脂肪、蛋白质的生物合成和代谢作用, 通过改变多种组织、器官的功能, 对人体的生理功能和病理状态有显著影响的一类甾体类激素^[1]。由于其作用广泛, GCs 常被应用于多种疾病的治疗, 但在长期应用过程中亦产生许多副作用, 主要表现为对骨质代谢和糖代谢的影响^[2]。研究显示, GCs 诱导的激素性骨质疏松症 (GIOP) 是药物性骨质疏松 (OP) 最常见的原因, GCs 通过影响钙离子的代谢、各种骨组织的细胞功能及细胞因子活性等多个方面, 导致骨量丢失, 不仅会增加治疗难度, 而且会产生严重的不良后果^[3]。本研究对 150 例风湿免疫病住院患者骨密度调查表进行回顾性研究, 将患者基本信息, 长期和临时医嘱药物以及骨密度测定值等指标数据进行统计分析, 探讨临床药师在临床路径中发挥作用, 加强药物与治疗学委员会 (DTC) 作用, 保障临床用药的安全性、有效性、经济性与合理性。

1 资料与方法

1.1 资料来源 研究资料是安徽省立医院病案室及骨密度测定室 2015 年 1 月—2016 年 1 月提供的 150 例患者资料。根据《处方管理办法》等要求设计骨密度调查表格, 收集包括患者姓名、性别、年龄、病历号、病程、家庭收入、饮食习惯、锻炼情况、长短期医嘱用药类别、药物品种数、药物用法用量、用药疗程以及所服用钙剂的情况等。骨密度测定采用 PRODIGY LUNDAR (USA, 1 mw, 635 nm) 的仪器进行测量。

1.2 检测指标 骨密度测定法 (BMD) 是早期诊断 GIOP、预测骨质疏松性骨折的可靠方法, BMD 是指每单位骨组织的骨矿含量。在患有可能降低峰值骨量或加速骨丢失疾病的年青人和骨折危险明显提高的绝经后妇女及老年男性中, 均应测量 BMD^[4]。采用美国 PRODIGY LUNDAR 骨密度仪测量前臂, 股骨, 脊柱 L₃₋₄ 的 BMD 值, 依据 WHO 骨质疏松症诊断标准: BMD 下降 ≤ 1.0 SD 为正常骨量范围; $> 1.0 \sim < 2.5$ SD 为骨量减少; ≥ 2.5 SD 即诊断为 OP, ≥ 2.5 SD 同时伴有骨折为重度 OP^[5]。

1.3 研究方法 研究过程中, 收集患者基本情况、GCs 类药物用法用量、钙剂的使用情况和相应患者

不同部位的骨密度等数据,

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较使用 t 检验。此外对 GCs 的累积剂量与髌骨、腰椎的骨密度丢失程度的相关性使用 Pearson 相关检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 研究过程中共查取病历 150 份, 其中男性 14 例 (9.3%), 女性 136 例 (90.7%)。年龄 15 ~ 81 岁, 类风湿关节炎者平均年龄 (52 ± 5) 岁, 系统性红斑狼疮者平均年龄 (38 ± 6) 岁, 强直性脊柱炎者平均年龄 (40 ± 5) 岁, 骨关节炎者平均年龄 (58 ± 6) 岁, 干燥综合征者平均年龄 (48 ± 6) 岁; 平均病程 6 年, 平均每日锻炼时间 0.6 h。

2.2 GCs 类药物使用情况 强的松用量相对于地塞米松和甲泼尼龙显著增多, 其中泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松抗炎等效剂量比为 5:4:0.75^[6], 将地塞米松, 甲泼尼龙的剂量按等效剂量转化为强的松的剂量, 患者使用 GCs 总的最大剂量为 61.81 g, 总的最小剂量为 0 g, 类风湿关节炎平均剂量 $65 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 系统性红斑狼疮平均剂量为 $84 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。统计 150 份病例中使用 GCs 者 96 例, 未使用 GCs 者 54 例, 使用 GCs 者占总构成比的 64% (96/150)。服用 GCs 后骨密度下降者 63 例, 骨密度下降者占总构成比的 66% (63/150)。服用 GCs 时使用服用钙剂者 63 例, 占总构成比的 42% (63/150), 服用 GCs 并服用钙剂骨密度下降者 24 例, 占服用 GCs 总人数的 25% (24/96), 服用 GCs 未服用钙剂骨密度下降者 31 例, 占服用 GCs 总人数的 32% (31/96)。

2.3 GCs 与骨密度的相关关系 将风湿免疫病患者主要分为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、骨关节炎、干燥综合征和强直性脊柱炎五大类, 骨密度测定值分为前臂、股骨和脊柱三个部位。类风湿关节炎与系统性红斑狼疮患者使用 GCs 治疗时剂量较大, 疗程较长, 骨密度和 GCs 用量方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 强直性脊柱炎、骨关节炎和干燥综合征的患者 GCs 的用量较小, 骨密度和 GCs 用量方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具体数据见表 1。

表 1 不同疾病 GCs 使用量与各部位骨密度的相关性分析

风湿免疫病	GCs 剂量/ (mg · d ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	骨密度值/(g · cm ⁻² , $\bar{x} \pm s$)		
		前臂, 相关系数	股骨, 相关系数	脊柱, 相关系数
类风湿关节炎	65.00 ± 8.90	0.38 ± 0.18, -0.188 ^a	0.46 ± 0.11, -0.310 ^a	0.41 ± 0.14, -0.283 ^a
系统性红斑狼疮	45.32 ± 18.25	0.31 ± 0.08, -0.449 ^a	0.35 ± 0.07, -0.423 ^a	0.42 ± 0.10, -0.423 ^a
强直性脊柱炎	7.80 ± 2.10	0.58 ± 0.20, -0.524 ^a	0.48 ± 0.09, -0.163	0.49 ± 0.12, -0.331
骨关节炎	24.00 ± 9.30	0.62 ± 0.17, -0.450	0.49 ± 0.08, -0.248	0.53 ± 0.09, -0.599
干燥综合征	12.50 ± 5.60	0.54 ± 0.14, 0.139	0.72 ± 0.24, -0.248	0.47 ± 0.15, -0.345

注:相关性检查,^a*P* < 0.05。

3 讨论

OP 是以低骨量和骨组织微结构退变为特征的一种全身性骨骼疾病,是目前世界上发病率、病死率及治疗费用消耗较大的疾病之一^[7]。GIOP 的患病率仅次于绝经后骨质疏松症,为 20 ~ 45 岁人群骨质疏松症最常见病因之一,美国有 0.2% ~ 0.5% 的人使用 GCs,而超过 50% 的 GCs 使用者可合并骨量丢失及骨折^[8]。我院抽样调查中,风湿免疫病患者服用 GCs 的比例为 64%,服用 GCs 后骨密度下降的人数是使用 GCs 人数的 66%,GIOP 患病率与上述结果相符。

研究表明,维生素 D 加钙剂对 GCs 使用患者腰椎骨密度减少有预防性作用,这一举措治疗毒性低、花费少,因此适合在激素治疗开始时使用并可作为 GIOP 的基本治疗药物^[9]。本研究结果显示 150 例患者中服用过钙剂的有 63 例,占总构成比的 42%,服用 GCs 时使用钙剂骨密度下降的人数构成比为 25%,低于使用 GCs 而未使用钙剂骨密度下降的人数构成比 32%,与上述结果吻合。GCs 可抑制肠内钙的吸收,另外促进甲状腺激素的分泌而加强破骨作用,从而导致骨质疏松,因此宜同时应用维生素 D、钙剂等加以预防。

超生理剂量的 GCs 在人体内主要抑制骨形成,在富含松质骨部位如椎骨、髌骨和腕骨部位作用较为明显,导致椎体压缩性骨折的发生率显著升高^[10-11]。研究表明,GCs 使用患者发生髌关节骨折及桡骨远端骨折的危险性是非 GCs 使用患者的 2 倍,而椎体骨折危险性则为非使用患者的 4 倍^[12]。而风湿免疫病患者应用 GCs 发生骨密度降低的可能性则比不用 GCs 患者可能性明显增高^[13]。研究表明,泼尼松用量大于 7.5 mg · d⁻¹时常伴显著的骨丢失,隔日给药并无益处。泼尼松用量 7.5 mg · d⁻¹及以下时,骨丢失和骨折的风险降低。应用 GCs 治疗 6 个月时,骨量丢失最严重(5% ~ 15%),随后以每年 2% 的速率丢失,骨小梁比皮质骨更受影响。

泼尼松 7.5 mg · d⁻¹或者更高的剂量,并且治疗时间 3 个月以上患者骨丢失较为显著^[14]。本研究通过回顾性分析发现,类风湿关节炎与系统性红斑狼疮患者使用 GCs 治疗时剂量较大,疗程较长,骨密度的降低值和 GCs 用量间差异有统计学意义(*P* < 0.05),强直性脊柱炎、骨关节炎和干燥综合征的患者 GCs 的用量一般较小,患者平均年龄较小,骨密度降低值和 GCs 用量差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

Meta 分析研究显示,尽管 GIOP 的危害越来越被人们所认识,但长期应用 GCs 的患者同时进行 GIOP 预防治疗的比例仅为 14%^[15]。鉴于 GCs 在风湿病治疗中的广泛使用,GIOP 的预防和治疗应首先引起风湿病专科医生及临床药师的重视。GCs 抑制免疫系统有助于缓解自身免疫性疾病症状,但不宜单用,以免引起严重不良反应。其治疗类风湿性关节炎的原则是:能小剂量时不大剂量使用;能短期治疗时不长期使用;在治疗过程中,应注意补充钙剂和维生素 D 以防止骨质疏松。关节腔注射使用则有利于减轻关节炎症,改善关节功能,但一年不宜超过 3 次^[16]。通常将 GCs 的使用剂量分为以下四档:小剂量:小于 7.5 mg · d⁻¹;中等剂量:剂量通常为 7.5 ~ 30.0 mg · d⁻¹;大剂量:通常大于 40.0 mg · d⁻¹;超大剂量:250 ~ 1 000 mg · d⁻¹,GCs 冲击疗法剂量多在此范围^[17]。在口服 GCs 的临床效果方面差异无统计学意义,但一般倾向泼尼松,这与泼尼松具有较短的半衰期存在密切的关系。

临床中应用 GCs 类药物时还应特别注意以下问题:(1) 每日剂量 1 ~ 5 mg 的泼尼松对类风湿性关节炎患者的治疗具有较好的疗效;(2) 大剂量 GCs(泼尼松 60 ~ 80 mg · d⁻¹)可以挽救急性爆发性系统性红斑狼疮、多肌炎和血管炎等疾病患者的生命。但是,剂量必须在 6 ~ 10 周内降至 30 mg · d⁻¹或更低,并以 15 mg · d⁻¹或更低的剂量维持治疗;