

骨质疏松及骨矿盐疾病诊疗指南(讨论稿)

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治指南

一、概述

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病(世界卫生组织,WHO)。2001年美国国立卫生研究院(NIH)提出骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病,骨强度反映了骨骼的两个主要方面,即骨密度和骨质量。该病可发生于不同性别和任何年龄,但多见于绝经后妇女和老年男性。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症(I型)、老年性骨质疏松症(II型)和特发性骨质疏松(包括青少年型)3种。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后5~10年内;老年性骨质疏松症一般指70岁后发生的骨质疏松;而特发性骨质疏松主要发生在青少年,病因尚不明。

骨质疏松症是一个具有明确的病理生理、社会心理和经济后果的健康问题。骨质疏松症的严重后果是发生骨质疏松性骨折(脆性骨折),这是由于骨强度下降,在受到轻微创伤或日常活动中即可发生的骨折。骨质疏松性骨折大大增加了老年人的病残率和病死率。

二、危险因素

骨质疏松症的危险因素包括:

(一)不可控制因素:人种(白种人和黄种人患骨质疏松症的危险高于黑人)、老龄、女性绝经、母系家族史。

(二)可控制因素:低体重、性激素低下、吸烟、过度饮酒、咖啡及碳酸饮料等、体力活动缺乏、饮食中钙和(或)维生素D缺乏(光照少或摄入少)、有影响骨代谢的疾病和应用影响骨代谢药物(见继发性骨质疏松部分)。

三、临床表现

疼痛、脊柱变形和发生脆性骨折是骨质疏松症最典型的临床表现。但许多骨质疏松症患者早期常无明显的自觉症状,往往在骨折发生后经X线或骨密度检查时才发现有骨质疏松改变。

(一)疼痛:患者可有腰背酸痛或周身酸痛,负荷增加时疼痛加重或活动受限,严重时翻身、起坐及行走有困难。

(二)脊柱变形:骨质疏松严重者可有身高缩短和驼背。椎体压缩性骨折会导致胸廓畸形,腹部受压,影响心肺功能等。

(三)骨折:轻度外伤或日常活动后发生骨折为脆性骨折。发生脆性骨折的常见部位为胸、腰椎,髌部,桡、尺骨远端和肱骨近端。其他部位亦可发生骨折。发生过一次脆性骨折后,再次发生骨折的风险明显增加。

四、诊断

临床上用于诊断骨质疏松症的通用指标是:发生了脆性骨折和(或)骨密度低下,目前尚缺乏直接测定骨强度的临床手段。

(一)脆性骨折:是骨强度下降的最终体现,曾发生过脆性骨折者,临床上即可诊断骨质疏松症。

(二)骨密度测定:骨密度是目前诊断骨质疏松、预测骨质疏松性骨折风险、监测自然病程以及评价药物干预疗效的最佳定量指标。骨密度仅能反映大约70%的骨强度。骨折发生的危险与低骨密度有关,若同时伴有其他危险因素会增加骨折的危险性。

[骨密度测定方法]

双能X线吸收法(DXA)是目前国际学术界公认的骨密度检查方法,其测定值作为骨质疏松症的诊断金标准。其他骨密度检查方法如各种单光子(SPA)、单能X线(SXA)、定量计算机断层照相术(QCT)等根据具体条件也可用于骨质疏松症的诊断。

[诊断标准]

建议参照WHO推荐的诊断标准。基于DXA测定:骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足1个标准差属正常;降低1~2.5个标准差之间为骨量低下(骨量减少);降低程度等于和大于2.5个标准差为骨质疏松;骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松(资料来源:WHO: Guideline for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis 1998, Geneva)。现在也通常用T-Score(T值)表示,即T值 ≥ -1.0 为正常, $-2.5 < T$ 值 < -1.0 为骨量减少,T值 ≤ -2.5 为骨质疏松。测定部位的骨密度对预测该部位的骨折风险价值最大,如髌部骨折危险用髌部骨密度预测最有意义。DXA骨密度测定值受骨组织退变、损伤、软组织异位钙化和成分变化以及体位差异等影响会产生一定偏差,也受仪器的精确度及操作的规范程度影响。因此,应用DXA测定骨密度要严格按照质量控制要求(参考国际临床骨密度学会ISCD的共识意见)。临床上常用的推荐测量部位是腰椎1~4和股骨颈,诊断时要结合临床情况进行分析。

[骨密度测定临床指征]

1. 女性65岁以上和男性70岁以上,无其他骨质疏松危险因素。2. 女性65岁以下和男性70岁以下,有一个或多个骨质疏松危险因素。3. 有脆性骨折史和(或)脆性骨折家族史的男、女成年人。4. 各种原因引起的性激素水平低下的男、女成年人。5. X线摄片已有骨质疏松改变者。6. 接受骨质疏松治疗进行疗效监测者。7. 有影响骨矿代谢的疾病和药物史(可参考有关章节)。

(三)骨质疏松症的其他评估(筛查)方法

[定量超声测定法(QUS)]

对骨质疏松的诊断也有参考价值,目前尚无统一的诊断标准。在预测骨折的风险性时有类似于DXA的效果,且经济、方便,更适合用于筛查,尤其适用于孕妇和儿童。但监测药物治疗反应尚不能替代对腰椎和髌部骨量(骨矿含量)的直接测定。

[X 线摄片法]

可观察骨组织的形态结构, 是对骨质疏松所致各种骨折进行定性和定位诊断的一种较好的方法, 也是一种将骨质疏松与其他疾病进行鉴别的方法。常用摄片部位包括椎体、髌部、腕部、掌骨、跟骨和管状骨等。受多种技术因素影响, 用 X 线摄片法诊断骨质疏松的敏感性和准确性较低, 只有当骨量下降 30% 才可以在 X 线摄片中显现出来, 故对早期诊断的意义不大。由于骨质疏松症患者常缺乏明显症状, 所以很多人是在体检或因其他目的摄片时才被发现, 如椎体骨折。如果腰痛加重、身高明显缩短时, 应该进行椎体 X 线摄片。

(四) 实验室检查

1. 根据鉴别诊断需要可选择检测血、尿常规, 肝、肾功能, 血糖、钙、磷、碱性磷酸酶、性激素、25(OH)D 和甲状旁腺激素等。2. 根据病情的监测、药物选择、疗效观察和鉴别诊断需要, 有条件的单位可分别选择下列骨代谢和骨转换指标(包括骨形成和骨吸收指标)。这类指标有助于骨转换的分型、骨丢失速率及老年妇女骨折的风险性评估、病情进展和干预措施的选择和评估。临床常用检测指标: 血清钙、磷、25 羟维生素 D₃ 和 1, 25 双羟维生素 D₃。骨形成指标: 血清碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OC)、骨源性碱性磷酸酶(BALP)、I 型前胶原 C 端肽(PICP)、N 端肽(PINP); 骨吸收指标: 空腹 2 h 的尿钙/肌酐比值, 或血浆抗酒石酸酸性磷酸酶(TPACP)及 I 型胶原 C 端肽(S-CTX), 尿吡啶啉(Pyr)和脱氧吡啶啉(d-Pyr), 尿 I 型胶原 C 端肽(U-CTX)和 N 端肽(U-NTX)等。

五、预防及治疗

一旦发生骨质疏松性骨折, 生活质量下降, 出现各种并发症, 可致残或致死, 因此骨质疏松症的预防比治疗更为现实和重要。况且, 骨质疏松症是可以预防的。骨质疏松症初级预防的对象是未发生过骨折但有骨质疏松症危险因素, 或已有骨量减少($-2.5 < T < -1.0$)者, 应防止发展为骨质疏松症。预防的最终目的是避免发生第一次骨折。骨质疏松症的二级预防和治疗指已有骨质疏松症($T \leq -2.5$)或已发生过骨折, 其预防和治疗的最终目的是避免初次骨折和再次骨折。

骨质疏松症的预防和治疗策略包括:

(一) 基础措施:

1. 调整生活方式: (1) 富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡膳食。(2) 注意适当户外活动, 有助于骨健康的体育锻炼和康复治疗。(3) 避免嗜烟、酗酒和慎用影响骨代谢的药物等。(4) 采取防止跌倒的各种措施: 如注意是否有增加跌倒危险的疾病和药物, 加强自身和环境的保护措施(包括各种关节保护器)等。

2. 骨健康基本补充剂: (1) 钙剂: 我国营养学会制定成人每日钙摄入推荐量 800 mg(元素钙量)是获得理想骨峰值、维护骨骼健康的适宜剂量, 如果饮食中钙供给不足可选用钙剂补充, 绝经后妇女和老年人每日钙摄入推荐量为 1000 mg。我国老年人平均每日从饮食中获钙约 400 mg, 故平均每日应补充的元素钙量为 500~600 mg。钙摄入可减缓骨的丢失, 改善骨矿化。用于治疗骨质疏松症时, 应与其他药物联合使用。目前尚无充分证据表明单纯补钙可以替代其他抗骨质疏松药物治疗。钙剂选择要考虑其安全性和有效性。(2) 维生素 D: 有利于钙在胃肠道的吸收。维生素 D 缺乏可导致继发性甲状旁腺功能亢进, 增加骨的吸收, 从而引起或加重骨质疏松。成年人推荐剂量为 200 IU(5 μg)/d, 老年人因缺乏

日照以及摄入和吸收障碍常有维生素 D 缺乏, 故推荐剂量为 400~800 IU(10~20 μg)/d。有研究表明补充维生素 D 能增加老年人肌肉力量和平衡能力, 因此降低了跌倒的危险, 进而降低骨折风险。维生素 D 用于治疗骨质疏松症时, 应与其他药物联合使用。临床应用时应注意个体差异和安全性, 定期监测血钙和尿钙, 酌情调整剂量。

(二) 药物治疗: 药物治疗适应证: 已有骨质疏松症($T \leq -2.5$)或已发生过脆性骨折; 或已有骨量减少($-2.5 < T < -1.0$)并伴有骨质疏松症危险因素。

1. 抗骨吸收药物: (1) 双膦酸盐类: 有效抑制破骨细胞活性、降低骨转换。大样本的随机、双盲、对照临床试验研究表明, 阿仑膦酸盐(Alendronate, 福善美)可明显提高腰椎和髌部骨密度, 显著降低椎体及髌部等部位骨折发生的危险。国内已有阿仑膦酸盐制剂。其他双膦酸盐如羟乙基双膦酸盐(Etidronate)也可探索性地应用(周期用药)。应用时应根据各种制剂的特点, 严格遵照正确的用药方法(如阿仑膦酸钠应在早晨空腹时以 200 ml 清水送服, 进药后 30 min 内不能平卧和进食), 极少数患者发生药物返流或发生食道溃疡。故有食道炎、活动性胃及十二指肠溃疡、返流性食道炎者慎用。目前临床上应用的阿仑膦酸钠有 10 mg/片(每日一次)和 70 mg(每周一次)两种, 后者服用更方便, 对消化道刺激更小, 有效且安全, 因而有更好的依从性。(2) 降钙素类: 能抑制破骨细胞的生物活性和减少破骨细胞的数量。可预防骨量丢失并增加骨量。目前应用于临床的降钙素类制剂有两种: 鲑鱼降钙素和鳗鱼降钙素类似物。随机、双盲、对照临床试验研究证据显示每日 200 IU 合成鲑鱼降钙素鼻喷剂(密盖息), 能降低骨质疏松患者的椎体骨折发生率。降钙素类药物的另一突出特点是能明显缓解骨痛, 对骨质疏松性骨折或骨骼变形所致的慢性疼痛以及骨肿瘤等疾病引起的骨痛均有效, 因而更适合有疼痛症状的骨质疏松症患者。降钙素类制剂应用疗程要视病情及患者的其他条件而定。一般情况下应用剂量为, 鲑鱼降钙素 50 IU/次(皮下或肌肉注射), 根据病情每周 2~5 次, 鳗鱼降钙素鼻喷剂 200 IU/d, 鳗鱼降钙素 20 IU/周(肌肉注射)。应用降钙素, 少数患者可有面部潮红、恶心等不良反应, 偶有过敏现象。(3) 选择性雌激素受体调节剂(SERM): 有效抑制破骨细胞活性, 降低骨转换至妇女绝经前水平。大样本的随机、双盲、对照临床试验研究表明, 每日一片雷诺昔芬(Raloxifene, 60 mg)能阻止骨丢失, 增加骨密度, 明显降低椎体骨折发生率, 是预防和治疗绝经后骨质疏松症的有效药物。该药只用于女性患者, 其特点是选择性地作用于雌激素的靶器官, 对乳房和子宫内膜无不良作用, 能降低雌激素受体阳性浸润性乳腺癌的发生率, 不增加子宫内膜增生及子宫内膜癌的危险。对血脂有调节作用。少数患者服药期间会出现潮热和下肢痉挛症状。潮热症状严重的围绝经期妇女暂时不宜使用。国外研究显示该药轻度增加静脉栓塞的危险性, 故有静脉栓塞病史及有血栓倾向者如长期卧床和久坐期间禁用。(4) 雌激素类: 此类药物只能用于女性患者。雌激素类药物能抑制骨转换, 阻止骨丢失。临床研究已充分证明雌激素或雌孕激素补充疗法(ERT 或 HRT)能降低骨质疏松性骨折的发生危险, 是防治绝经后骨质疏松的有效措施。基于对激素补充治疗利与弊的全面评估, 建议激素补充治疗遵循以下原则: ① 适应证: 有绝经期症状(潮热、出汗等)和(或)骨质疏松症和(或)骨质疏松危险因素的

妇女, 尤其提倡绝经早期开始使用, 收益更大且风险更小。
 ②禁忌证: 雌激素依赖性肿瘤(乳腺癌、子宫内膜癌)、血栓性疾病、不明原因阴道出血及活动性肝病和结缔组织病为绝对禁忌证。子宫肌瘤、子宫内膜异位症、有乳腺癌家族史、胆囊疾病和垂体催乳素瘤者慎用。③有子宫者应用雌激素时应配合适当剂量的孕激素制剂, 以对抗雌激素对子宫内膜的刺激, 已行子宫切除的妇女应只用雌激素, 不加孕激素。④激素治疗的方案、剂量、制剂选择及治疗期限等应根据患者情况个体化。⑤应用最低有效剂量。⑥坚持定期随访和安全性监测(尤其是乳腺和子宫)。⑦是否继续用药应根据每位妇女的特点每年进行利弊评估。

2. 促进骨形成药物: 甲状旁腺激素(PTH); 随机、双盲、对照试验证实, 小剂量重组人 PTH(hPTH)(1-34)有促进骨形成的作用, 能有效地治疗绝经后严重骨质疏松, 增加骨密度, 降低椎体和非椎体骨折发生的危险, 因此适用于严重骨质疏松

症患者。一定要在专业医师指导下应用。治疗时间不宜超过 2 年。一般剂量是 20 g/d, 肌肉注射, 用药期间要监测血钙水平, 防止高钙血症的发生。

3. 其他药物: (1) 活性维生素 D: 适当剂量的活性维生素 D 能促进骨形成和矿化, 并抑制骨吸收。有研究表明, 活性维生素 D 对增加骨密度有益, 能增加老年人肌肉力量和平衡能力, 降低跌倒的危险, 进而降低骨折风险。老年人更适宜选用活性维生素 D, 它包括 1 α 羟维生素 D(α -骨化醇)和 1, 25 双羟维生素 D(骨化三醇)两种, 前者在肝功能正常时才有效, 后者不受肝、肾功能的影响。应在医师指导下使用, 并定期监测血钙和尿钙水平。骨化三醇剂量为 0.25~0.5 μ g/d, α -骨化醇为 0.25~0.75 μ g/d。在治疗骨质疏松症时, 可与其他抗骨质疏松药物联合应用。(2) 中药: 经临床证明有效的中成药亦可按病情选用。(3) 植物雌激素: 尚无有力的临床证据表明目前的植物雌激素制剂对治疗骨质疏松症有效。

骨质疏松性骨折诊疗指南

一、概述

骨质疏松性骨折属脆性骨折, 是骨质疏松症最严重的后果。由于骨强度下降, 轻微创伤或日常活动中即可发生, 且为完全性骨折, 患病率高。常见的骨折部位是脊柱、髋部和桡尺骨远端, 其他部位也易发生骨折。骨折后再次骨折的风险明显增大。内固定的牢固程度差、易松动。骨折愈合缓慢。骨质疏松性骨折已严重威胁老年人的身心健康并影响老年人的生活质量, 其致残率、致死率高。在治疗骨折的同时, 还要积极治疗骨质疏松。

二、临床表现

(一)骨折: 骨折是骨质疏松症的最严重后果, 常是部分骨质疏松患者的首发症状和就诊原因。骨折后在骨折部位出现疼痛、畸形、功能障碍等骨折特有的表现。

(二)身高变矮、驼背: 椎体主要由松质骨组成, 较早出现骨量减少, 发生压缩性骨折, 致身高变矮或驼背畸形。

(三)疼痛: 骨质疏松骨折常导致疼痛或疼痛加重。

三、诊断与鉴别诊断

根据性别、年龄、外伤暴力、骨折史、临床表现以及影像学检查进行诊断。

(一)骨折的病史和体征: 一般为轻微外伤或无明显外伤史, 但有骨折的体征。

(二)影像学检查: 影像学检查是诊断骨折不可缺少的重要手段, 可确定骨折部位、类型、移位的方向和程度, 对骨折诊断和治疗有重要价值。一般要求拍摄正、侧位片, 必要时可加拍特殊位置。需注意, 拍片时应包括损伤部位临近关节, 以免漏诊。合理应用 CT 和 MRI 检查, 对椎体骨折、微细骨折的显示, 尤其在鉴别诊断方面有较大价值; CT 三维成像技术对于关节内或关节周围骨折能清晰显示; MRI 检查对鉴别新鲜和陈旧性骨质疏松性椎体骨折具有较大意义。

(三)骨密度检查: 凡是拟诊骨质疏松性骨折的患者可以进行骨密度检查。见原发性骨质疏松症诊疗指南。

(四)鉴别诊断: 应注意对原发性骨质疏松性骨折和骨肿瘤以

及其他骨病导致的骨折进行鉴别。

四、治疗原则

复位、固定、功能锻炼和抗骨质疏松治疗是治疗骨质疏松性骨折的基本原则。理想的治疗是将四者有机地结合起来, 不加重局部损伤而将骨折整复, 骨折固定应尽可能不妨碍肢体活动。早期功能锻炼以及配合用药, 使骨折愈合和功能恢复达到比较理想的结果。

骨折的整复和固定: 骨折的整复和固定有两种方法, 即手术和非手术治疗, 应根据骨折的具体部位, 损伤程度和患者的全身状况决定。骨折整复和固定的目的是为骨折愈合提供有利条件。无论选择哪种治疗方法都应以不影响骨折愈合为前提。对老年人骨折的整复和固定应以治疗方法简便、安全有效为原则。应选择创伤小、关节功能影响小, 尽早恢复伤前生活质量为目的, 在具体方法上不应强求骨折的解剖复位, 而应着重于功能恢复和组织的修复, 降低病死率, 减少并发症及致残率。

由于老年人骨折的自身修复能力降低, 并存疾病较多, 手术耐受性差, 增加了手术治疗的风险, 但老年骨折患者长期卧床和关节制动, 势必影响关节功能恢复并导致其他全身性并发症, 重者可引起患者死亡。因此对老年骨质疏松性骨折患者必须正确、全面评估全身与局部状况, 权衡手术与非手术治疗利弊, 做出合理选择。

除了防治骨折引起的局部并发症外, 对高龄的骨质疏松性骨折患者还需积极防治下肢深静脉血栓形成(DVT)、脂肪栓塞综合征、坠积性肺炎、泌尿系感染和褥疮等并发症。

在外科治疗的同时, 积极治疗骨质疏松症, 改善骨质量, 减少再次骨折的发生是非常必要的。

五、常见骨折部位、特点及治疗

骨质疏松性骨折常见于脊柱、髋部和桡尺骨远端。

(一)脊柱骨折: 脊柱是骨质疏松性骨折中最为常见的部位, 其中 85% 有疼痛等症状, 而 15% 可无症状。脊柱骨折损伤很轻或无明显外伤病史, 容易误诊为腰部劳损或漏诊。由于胸

腰段脊柱活动度大, 又是脊柱应力集中的部位, 此部位的骨折约占整个脊柱骨折的 90%。

脊柱骨折的治疗: 骨质疏松性脊柱骨折有手术和非手术两种治疗方法, 应根据病情合理选择。如有脊髓、神经根压迫和严重压缩性骨折时, 可考虑手术减压, 并依据骨质量酌情选用内固定术。但由于骨质疏松, 内固定物易松动, 容易产生并发症。在治疗骨折的同时, 应积极治疗骨质疏松症。

脊柱微创技术: 经皮椎体成形术 (vertebral plasty) 和后凸成形术 (kyphoplasty) 适用于新鲜的、不伴有脊髓或神经根症状、疼痛严重的椎体压缩性骨折。可达到减轻疼痛、稳定脊椎和早期活动的目的。应严格选择适应证和考虑手术的风险性, 注意操作技术的规范化, 防止并发症。

(二) 髋部骨折: 包括股骨颈骨折和股骨转子间骨折。

髋部骨折的特点: 1. 死亡率高: 由于患者年龄高, 常伴随多种老年疾病, 伤后容易发生肺炎、泌尿系感染、褥疮、下肢静脉血栓等并发症, 病死率高。2. 骨坏死率及不愈合率高:

股骨颈囊内骨折由于解剖部位的原因, 骨折部位承受的扭转及剪切应力大, 影响骨折复位的稳定性; 又由于股骨头血供的特殊性, 骨折不愈合率高; 骨折后股骨头缺血, 还可造成股骨头缺血坏死, 其发生率约为 20% ~ 40%。3. 致畸致残率高: 髋部转子间骨折常留有髋内翻、下肢外旋、缩短等畸形, 从而影响下肢功能, 其发生率达 50%。4. 康复缓慢: 高龄患者由于体能恢复差, 对康复和护理有较高的要求。

因为以上特点, 髋部骨折的治疗不仅是骨折本身的治疗, 还应针对并发症和伴随疾病进行处理。其治疗可根据患者情况对骨折采取手术或非手术治疗。手术治疗包括内固定、人工关节置换和外固定器等。在治疗骨折的同时, 应积极治疗骨质疏松症。

(三) 桡尺骨远端骨折: 老年人骨质疏松性桡尺骨远端骨折多为粉碎性骨折, 且累及关节面, 骨折愈合后易残留畸形, 常造成腕关节和手指功能障碍。治疗方法一般采用手法复位, 可用夹板或石膏固定, 或外固定器固定。对于少数不稳定的骨折可考虑手术处理。

继发性骨质疏松症诊疗指南

一、概述

继发性骨质疏松症是由于疾病、药物、器官移植等原因所致的骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。引起继发性骨质疏松症的病因很多, 临床上以内分泌代谢疾病、结缔组织疾病、肾脏疾病、消化道疾病和药物所致者多见。

二、病因

(一) 内分泌代谢疾病: 甲状旁腺功能亢进症、库欣综合征 (Cushing syndrome)、性腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、垂体催乳素瘤、糖尿病 (主要见于 1 型糖尿病及部分 2 型糖尿病)、腺垂体功能减退症等。

(二) 结缔组织疾病: 系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、皮炎、混合性结缔组织病等。

(三) 多种慢性肾脏疾病导致肾性骨营养不良。

(四) 胃肠疾病和营养性疾病: 吸收不良综合征、胃肠大部切除术后、慢性胰腺疾病、慢性肝脏疾患、营养不良症、长期静脉营养支持治疗等。

(五) 血液系统疾病: 白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高原病和骨髓异常增殖综合征等。

(六) 神经肌肉系统疾病: 各种原因所致的偏瘫、截瘫、运动功能障碍、肌营养不良症、僵人综合征和肌直综合征等。

(七) 长期制动或太空旅行。

(八) 器官移植术后。

(九) 药物及毒物: 糖皮质激素、免疫抑制剂、肝素、抗惊厥药、抗癌药、含铝抗酸剂、甲状腺激素、慢性氟中毒、促性腺激素释放激素 (GnRH)-a 或肾衰用透析液等。

三、临床表现

(一) 症状: 视骨质疏松的程度和原发疾病的性质而不同。多数症状较为隐匿, 无诊断特异性, 往往被原发病的表现所掩盖, 不少患者在进行 X 片检查时才发现已经并发骨质疏松症。部分患者诉腰背酸痛、乏力、肢体抽搐或活动困难。病情严重者可以有明显骨骼疼痛, 轻微损伤即易发生脊柱、肋骨或长骨骨折。

(二) 体征: 主要体征与原发性骨质疏松症类似, 可有身高缩短, 严重者发生脊柱后凸、驼背或胸廓畸形。

(三) 原发病的多种临床表现。

四、诊断要点

目前没有直接测定骨强度的临床方法, 常常采用下列诊断指标: 骨密度低下和 (或) 脆性骨折。对于继发性骨质疏松症, 还需要具有引起骨质疏松症的明确病因。

(一) 脆性骨折: 是骨强度下降的最终体现, 故有过相关疾病或药物引起的脆性骨折史即可诊断继发性骨质疏松症。

(二) 骨密度测定: 详见原发性骨质疏松症诊疗指南。

骨密度测定方法: 双能 X 线吸收法是目前国际公认的金标准; 单光子、单能 X 线、定量计算机断层照相术、定量超声检查等对诊断有一定的参考价值, 详见原发性骨质疏松症诊疗指南。分析结果时应更注重 Z 值 (Z 值即为与同年龄、同性别正常人相比较)。

诊断标准: 参照世界卫生组织 (WHO) 的诊断标准。详见原发性骨质疏松症诊疗指南。

(三) X 线平片: 对诊断骨质疏松症的敏感性和准确性较低, 故对骨质疏松的早期诊断帮助不大。但对于发现有无骨折, 与骨肿瘤和关节病变相鉴别, 有较大价值。

(四) 骨转换生化指标测定: 目前尚无一项生化指标可作为骨质疏松的诊断标准。主要用于骨转换分型、判断骨丢失速率、监测病情、评价药物疗效, 各单位可根据条件选用。常用的骨转换生化指标包括反映骨形成指标 (如血清碱性磷酸酶、骨钙素、I 型前胶原羧基末端肽、氨基末端肽等) 和骨吸收的指标 (如尿钙/肌酐比值、血清抗酒石酸酸性磷酸酶、I 型胶原羧基末端肽、氨基末端肽、尿吡啶啉和脱氧吡啶啉等)。

(五) 引起骨质疏松症的原发病相关检查: 如肝肾功能、自身免疫指标、甲状腺功能、甲状旁腺功能、肾上腺皮质功能、性腺功能、肿瘤相关检查等。

五、治疗原则及方法

(一) 原发疾病的治疗: 积极寻找骨质疏松症的病因, 对于有效治疗继发性骨质疏松症具有重要意义。一旦病因明确, 则

应及时对原发病进行治疗。

(二)一般措施:注意进食含钙丰富、低盐和适量蛋白质的均衡膳食,适当户外活动,以增加阳光照射,机体的协调能力、防止摔跤、避免酗酒和嗜烟,慎用可能影响骨骼健康的其他药物。

(三)基础治疗:包括适当补充钙剂、维生素 D 或其活性代谢物等。参考原发性骨质疏松症诊疗指南。特别需注意的是,如果患者伴有高钙血症,如肿瘤或甲状旁腺功能亢进症者,则应该禁忌使用钙剂及维生素 D 制剂。如患者伴有肾结石及高尿钙,则应慎用钙剂及维生素 D 制剂。

(四)药物治疗:必要时给予有效的骨吸收抑制剂治疗。药物用法及注意事项详见原发性骨质疏松症指南。骨形成促进剂(如甲状旁腺素氨基端片段)是否适用于继发性骨质疏松症,有待于今后经验的积累。

(五)几种特殊的继发性骨质疏松症的治疗:1.性激素缺乏性骨质疏松症:积极治疗原发病。对年轻的女性患者需补充适

量的雌激素或雌孕激素,男性患者应补充雄激素。必要时合用其他类抗骨质疏松药物。2.糖皮质激素性骨质疏松症:长期应用糖皮质激素者有可能发生骨质疏松症。如病情允许,主张糖皮质激素采用最小剂量维持。注意适当补充钙剂和维生素 D 制剂,早期选用双膦酸盐类抗骨质疏松药物,有助于防止发生糖皮质激素诱发的骨质疏松。对于骨痛明显的患者,可以加用降钙素类药物。3.制动性(废用性)骨质疏松症:一般性治疗和药物治疗同原发性骨质疏松症,但要特别注意制动部位的运动锻炼和康复治疗。4.长期肠外营养支持性骨质疏松症:一般性治疗和药物治疗同原发性骨质疏松症。由于本症易合并佝偻病或骨软化症,除使用无铝营养支持液外,要积极补充维生素 D 制剂。5.糖尿病性骨质疏松症:主要是严格控制高血糖,同时应用抗骨质疏松药物治疗。6.器官移植后骨质疏松症:同原发性骨质疏松症。7.血液透析性骨质疏松症:防治方法同原发性骨质疏松症。避免使用含铝透析液和低磷低钙透析液。

糖皮质激素性骨质疏松症诊治指南

一、概述

继发性骨质疏松症是由于疾病或药物等原因所致的骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加和易于骨折的代谢性疾病。引起继发性骨质疏松症的病因很多,糖皮质激素性骨质疏松症在药物导致的骨质疏松症中最为常见。糖皮质激素被广泛用于慢性非感染性炎症性疾病(包括结缔组织病)、过敏性疾病及器官移植,骨质疏松为其最严重的副作用之一,即使是生理剂量的糖皮质激素也可引起骨丢失,绝经后妇女及 50 岁以上的男性为高危人群。

糖皮质激素通过促进破骨细胞介导的骨吸收及抑制成骨细胞介导的骨形成引起骨质疏松,其作用机制包括:1.影响钙稳态:糖皮质激素抑制小肠对钙、磷的吸收,增加尿钙排泄,引起继发性甲状旁腺功能亢进症,持续的甲状旁腺素(PTH)水平增高可促进骨吸收。2.对性激素的作用:糖皮质激素可降低内源性垂体促性腺激素水平并抑制肾上腺雄激素合成,促黄体激素(LH)水平的降低引起雌激素及睾酮合成减少,引起骨质疏松。3.抑制骨形成:长期应用糖皮质激素可抑制成骨细胞增殖、与基质结合及其 I 型胶原和非胶原蛋白的合成。4.其他作用:糖皮质激素引起的肌病及肌力下降也可导致骨丢失。此外,患者本身的炎症性疾病及合并用药(如环孢素)也可导致骨质疏松。

二、临床表现

(一)症状视骨质疏松程度和原发疾病性质而不同:多数症状隐匿,不少患者在进行 X 片检查时才发现并发骨质疏松症。部分患者主诉腰背酸痛、乏力、肢体抽搐或活动困难,严重者可有骨骼疼痛,轻微损伤即可发生脊柱、肋骨、髌部、长骨或踝部骨折。

已公认中等到大剂量的糖皮质激素与骨丢失及骨折危险性增高显著相关,骨丢失在糖皮质激素治疗 6~12 个月时最为明显,小梁骨受累较皮质骨更为显著。糖皮质激素对骨骼的作用呈剂量和时间依赖性,研究证实全身性应用相当于强的松 7.5 mg/d 以上剂量的糖皮质激素 2~3 个月即可导致显著的骨丢失和骨折危险性增加,长期使用略高于 2.5 mg/d 的强的松也与骨折危险性增高相关。在相同骨密度(BMD)的情况下,糖皮质激素性骨质疏松较绝经后骨质疏松者骨折

危险性更高。

(二)主要体征与原发性骨质疏松症类似,可有身高缩短,严重者发生脊柱后凸、驼背或胸廓畸形。

(三)原发病的临床表现。

三、诊断要点

诊断指标包括 BMD 低下和(或)脆性骨折,有长期使用糖皮质激素的病史。

(一)脆性骨折:是骨强度下降的最终后果,有过由糖皮质激素引起的脆性骨折即可诊断糖皮质激素性骨质疏松症。

(二)BMD 测定:详见原发性骨质疏松症诊疗指南。

(三)BMD 测定方法:详见原发性骨质疏松症诊疗指南,对长期应用糖皮质激素治疗的患者应每 6~12 个月监测 BMD。

(四)诊断标准:参照世界卫生组织(WHO)推荐的诊断标准。详见原发性骨质疏松症诊疗指南。

(五)X 线平片:对骨质疏松早期诊断价值不大,但对于发现有无骨折、与骨肿瘤和关节病变鉴别有较大价值。

(六)实验室检查:详见原发性骨质疏松症诊疗指南。

四、治疗原则及方案

(一)一般措施:尽量减少糖皮质激素用量,更换剂型或给药途径,换用其他免疫抑制剂。保证营养和足够的饮食钙摄入,适当的负重体育活动,戒烟,避免酗酒。

(二)基础药物治疗:单独使用钙剂对于糖皮质激素性骨质疏松症患者并不能预防骨丢失,应将钙剂与维生素 D 制剂联合使用。研究证实钙剂加维生素 D 制剂对于长期应用相当于强的松 15 mg/d 以下剂量的糖皮质激素患者可以保持骨量。用法及剂量参考原发性骨质疏松症诊疗指南。治疗过程中需监测血钙、尿钙水平,调整剂量。

(三)药物治疗:必要时应给予抗骨质疏松药物治疗。用法及剂量详见原发性骨质疏松症诊疗指南。

1. 骨吸收抑制剂:

(1)双膦酸盐:较大规模的临床试验表明阿仑膦酸盐、羟乙膦酸盐、氯甲双膦酸盐、帕米膦酸盐及利塞膦酸盐可增加股骨近端和脊柱 BMD,阿仑膦酸盐、羟乙膦酸盐及利塞膦酸盐能降低椎体骨折危险性,可用于糖皮质激素性骨质疏松症预防及治疗的一线用药。

(2) 性激素替代治疗(HRT): 对于长期接受糖皮质激素治疗的患者应评价其性腺功能。有证据表明对于长期服用低、中等剂量糖皮质激素的绝经后妇女, HRT 可阻止骨丢失, 增加脊柱和髌部的 BMD。小规模临床试验证实对男性患者补充睾酮可显著增加脊柱 BMD, 但需要充分评价前列腺癌的危险性。

(3) 降钙素类: 对于长期应用糖皮质激素的患者可增加脊柱 BMD, 但不减少影像学诊断的椎体骨折发生的危险性。

对于长期应用糖皮质激素的低骨量患者如应用双膦酸盐有禁忌时可作为二线药物。

2. 骨形成促进剂:

(1) 甲状旁腺素氨基端片段 (PTH-34): 对于长期应用糖皮质激素的绝经后妇女能显著增加脊柱和髌部 BMD, 尚缺乏对骨折危险性效果的数据。

(2) 氟制剂: 小规模临床试验证实可增加脊柱 BMD, 尚须进一步的验证。

骨软化症与佝偻病诊治指南

骨软化症和佝偻病是指新形成的骨基质不能正常矿化的一种代谢性骨病。发生在成人骨骺生长板闭合以后者称为骨软化症, 发生在婴幼儿和儿童骨骺生长板闭合以前者称为佝偻病, 两者的病因和发病机制基本相同。

一、病因

病因分为以下几类, 可以一种或数种合并存在: 1. 饮食中摄入维生素 D 不足或日照缺乏。2. 维生素 D 需要量增加而未及时补充(如妊娠、哺乳)。3. 维生素 D 吸收和代谢障碍(如胃肠大部切除术后, 慢性肝、胆、胰疾病, 肝硬化, 先天性 1α 羟化酶缺陷和维生素 D 受体突变等)。4. 某些肿瘤。5. 重金属中毒。6. 遗传性、获得性或肿瘤性低磷血症。7. 肾病综合征、慢性肾功能衰竭和肾小管性酸中毒、Fanconi 综合征。8. 其他: 钙缺乏、骨基质生成障碍、高氟摄入及某些药物等。

二、临床表现

(一) 症状: 骨软化症的典型表现为骨痛、骨畸形和假性骨折。除腰腿痛、肌无力、行走困难等外, 负重后疼痛加重特别明显, 轻微损伤碰撞或跌倒后易引起肋骨、脊椎和骨盆骨折。严重病例可有长骨畸形、胸廓和骨盆畸形、驼背。部分患者有手足搐搦和麻木。

根据病因不同, 佝偻病患儿的临床表现和严重程度会有差别。主要表现为骨骼疼痛、畸形、骨折、骨骺增大和生长缓慢。佝偻病患儿的早期表现为情绪异常和发育延迟、继发性身材矮小和畸形, 伴多汗、腹胀和便秘, 严重者不能站立和行走。低磷性佝偻病常会表现肌无力和肌张力减低等症状; 低钙血症明显时常有手足搐搦; 维生素 D 依赖性佝偻病 II 型常有秃发。

(二) 体征: 主要体征为骨畸形, 发生部位以头部、胸部、骨盆和四肢多见。儿童典型体征为方颅、枕秃、鸡胸、串珠肋、亨利氏沟、腕部增大呈手镯样、“O”形或“X”形腿。身材较矮小, 可伴贫血和肝肿大。

三、辅助检查

(一) X 线摄片: 1. 骨软化症: 表现为全身普遍性骨密度降低、畸形(椎体双凹变形、妇女骨盆呈三角形等)和假性骨折(Looser 线), 其中以特征性骨畸形和 Looser 线的诊断意义较大, 部分病例有指骨骨膜下吸收等继发性甲状旁腺功能亢进症表现。2. 佝偻病: 主要表现为骨干和骨骺的普通性骨质疏松、皮质变薄, 伴病理性骨折、骨骺骨化中心小、边缘模糊、骨骺生长板增厚, 干骺边缘模糊呈毛刷状, 可出现杯口状凹陷。长骨呈弯曲畸形、常伴膝内翻或外翻。

(二) 骨密度测量: 可发现骨密度普遍降低, 皮质骨更为明显。

(三) 骨代谢生化指标测定: 不同原因所致的骨软化症和佝偻病的改变各异。

1. 以钙和维生素 D 代谢异常为病因者: (1) 血清钙水平明显降低, 同时血磷水平也可能降低, 并可继发甲状旁腺功能亢进症, 因此血甲状旁腺激素(PTH)水平增高。(2) 营

养缺乏佝偻病常有血清 25 羟维生素 D 水平降低。(3) 维生素 D 代谢异常(1α 羟化酶缺乏)常会出现单纯 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平降低, 维生素 D 抵抗者 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平升高。

2. 以磷代谢异常为病因者: (1) 血钙水平通常在正常范围, 而特征性的改变为血磷水平显著降低。(2) 血清 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平和 PTH 水平可能在正常范围, 但也有部分患者血清 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平可能会低于正常范围。几乎所有的佝偻病或骨软化症患者的血清碱性磷酸酶水平会显著升高。

四、骨软化症(佝偻病)的病因诊断

主要根据病史、临床表现、实验室检查确定。肝肾功能检查、血气分析等有助于诊断。怀疑为遗传性疾病或维生素 D 受体突变时, 有条件者可作相应基因的突变分析, 明确其分子病因。

五、预防和治疗

(一) 维生素 D: 摄入富含维生素 D 的食物, 增加日照, 补充适量维生素 D 制剂等。维生素 D 缺乏的预防剂量依年龄而定, 一般为 $400 \sim 800 \text{ IU/d}$ 。妊娠及哺乳期可酌情增加, 一般的预防时间为 $3 \sim 6$ 个月。治疗佝偻病: 每日口服维生素 D $2000 \sim 4000 \text{ IU}$, 待病情明显好转后可减为预防量。不能口服者或严重患者可肌肉注射 $20 \text{ 万} \sim 30 \text{ 万 IU}$ 一次, 3 个月后改预防量。必须注意在口服或肌注大剂量维生素 D 前和治疗中, 补充钙剂 $800 \sim 1000 \text{ mg/d}$ 并定期检测血钙、磷和碱性磷酸酶水平, 注意随时调整钙剂和维生素 D 用量。如病情不见恢复, 应与抗维生素 D 佝偻病相鉴别。选用的制剂可为维生素 D_2 胶丸、维生素 D_2 片剂、维生素 AD 胶丸、维生素 AD 滴剂、维生素 D_2 胶性钙注射液、骨化三醇、阿法骨化醇等。

(二) 钙剂: 婴儿 $0 \sim 1$ 岁, 母乳喂养可摄入钙 225 mg/d 适宜摄入量(AI)为 400 mg/d 人工喂养往往食物含钙更低, 更应补钙使 AI 达到 400 mg/d 。儿童 $1 \text{ 岁} \sim 4 \text{ 岁} \sim 7 \text{ 岁} \sim$ 的 AI 分别为 600 mg/d , 800 mg/d , 800 mg/d 。如能早、晚各喝牛奶 250 ml (含钙 $300 \text{ mg} \times 2$), 加上其他食物含钙, 可达 AI。青少年 $11 \sim 14$ 岁, AI 为 1000 mg/d 。成人 $18 \text{ 岁} \sim$ AI 为 800 mg/d 。老年 $50 \text{ 岁} \sim$ AI 为 1000 mg/d 。孕中期 AI 1000 mg/d 孕晚期及乳母 AI 为 1200 mg/d 。成人饮食每日含钙量仅 $400 \sim 500 \text{ mg}$, 应补钙剂(按钙元素量)达 AI。

(三) 其他营养素: 骨软化症(或佝偻病)患者往往同时伴有营养不良症及各种维生素缺乏症, 可视需要, 补充足够蛋白质及多种维生素等。

(四) 其他治疗: 积极治疗原发病。肿瘤所致者, 尽早摘除肿瘤; 高氟摄入者应隔离氟源并行驱氟治疗; 药物引起者应停用相应药物; 低磷抗维生素 D 软骨病或佝偻病, 除补充活性维生素 D 和钙剂外, 还应口服中性磷制剂。肾小管酸中毒者, 需要给机体提供足够的 HCO_3^- 对抗过多的 H^+ , 纠正酸中毒。可予以 NaHCO_3 或者 Shohl 合剂, 有严重骨骼畸形者在病情控制的前提下可考虑行矫形手术治疗。

原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南

一、概述

甲状旁腺功能亢进症(Hyperparathyroidism)可分为原发性、继发性、三发性和假性 4 种。原发性甲状旁腺功能亢进症(以下简称甲旁亢, PHPT)是由于甲状旁腺本身病变引起的甲状旁腺素(PTH)合成、分泌过多。继发性甲旁亢是由于各种原因所致的低钙血症, 刺激甲状旁腺, 使之增生肥大, 分泌过多的 PTH, 见于肾功能不全、骨质软化症和小肠吸收不良等。三发性甲旁亢是在继发性甲旁亢的基础上, 由于腺体受到持久和强烈的刺激, 部分增生组织转变为腺瘤, 自主地分泌过多的 PTH, 主要见于肾功能衰竭和长期补充中性磷后。假性甲旁亢是由于某些器官如肺、肾和卵巢等的恶性肿瘤, 分泌 PTH 或 PTHrP, 致血钙水平增高。

少数为多发性内分泌腺瘤 I 型或 II 型。

原发性甲旁亢是甲状旁腺分泌过多的 PTH 引起的钙、磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病。表现为骨吸收增加的骨骼病变、肾结石、高钙血症和低磷血症等。病理有腺瘤、增生和腺癌 3 种。

二、临床表现

主要有高血钙、骨骼病变和泌尿系统等 3 组症状, 可单独出现或合并存在, 一般进展缓慢, 数月或数年才引起患者的注意而就诊。

(一)高钙血症的症状: 血钙水平增高所引起的症状可影响多个系统。(1)中枢神经系统: 淡漠、消沉、性格改变、智力迟钝、记忆力减退、烦躁、过敏、多疑多虑、失眠、情绪不稳定和突然衰老等。偶见明显的精神病, 幻觉、狂躁, 严重者甚至昏迷。(2)神经肌肉系统: 易疲劳、四肢肌肉软弱, 近端肌肉尤甚, 重者发生肌肉萎缩。可伴有肌电图异常。这种肌肉软弱和萎缩在甲旁亢手术治疗后可获纠正。(3)消化系统: 高血钙致神经肌肉激惹性降低, 胃肠道平滑肌张力降低, 胃肠蠕动缓慢, 引起食欲不振、腹胀、便秘, 严重高钙血症可有恶心、呕吐、反酸、上腹痛。高血钙可刺激胃泌素分泌, 胃酸增多, 溃疡病较多见, 随着甲旁亢的手术治疗, 高钙血症被纠正的同时, 高胃酸、高胃泌素血症和溃疡病均可得到纠正。(4)钙离子易沉着于有碱性胰液的胰管和胰腺内, 激活胰蛋白酶原和胰蛋白酶, 约 5% 左右的患者有急性或慢性胰腺炎发作。临床上慢性胰腺炎为 PHPT 的一个重要诊断线索, 一般胰腺炎时血钙值降低, 如患者血钙值正常或增高, 应除外 PHPT。

(二)骨骼病变: 典型病变是广泛骨丢失、纤维性囊性骨炎、囊肿棕色瘤形成、病理性骨折和骨畸形。主要表现为广泛的骨关节疼痛, 伴明显压痛。多由下肢和腰部开始, 逐渐发展至全身, 以致活动受限, 卧床不起, 翻身亦困难。重者有骨畸形, 如胸廓塌陷变窄、椎体变形、骨盆畸形、四肢弯曲和身材变矮。约 30% 的患者有自发性病理性骨折和纤维性囊性骨炎, 有囊样改变的骨常呈局限性膨隆并有压痛, 好发于颌骨、肋骨、锁骨外 1/3 端及长骨, 易被误诊为骨巨细胞肉瘤, 该处常易发生骨折。骨髓被纤维结缔组织填充而出现继发性贫血和白细胞减少等。国内报道的病例 80% 以骨骼病变表现为主或与泌尿系结石同时存在。

(三)泌尿系症状: 长期高钙血症可影响肾小管的浓缩功能, 同时尿钙和磷排出量增多, 因此患者常有烦渴、多饮和多尿。可发生反复的肾脏或输尿管结石, 表现为肾绞痛或输尿管管挛的症状, 血尿、乳白尿或尿砂石等, 也可有肾钙盐沉着症。

容易并有泌尿系感染, 晚期则发生肾功能不全。PHPT 患者肾结石的发生率为 40% 左右。在肾结石患者中, PHPT 为其病因者占 2.5% 左右。国内仅有单纯肾结石而无骨 X 线骨病变的甲旁亢患者少见。

(四)高血钙危象: 严重病例可出现重度高钙血症, 伴明显脱水、威胁生命, 应紧急处理(详见高钙血症)。

(五)其他症状: 软组织钙化影响肌腱和软骨等处, 可引起非特异性关节痛, 累及手指关节, 有时主要在近端指间关节。皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。新生儿出现低钙性手足抽搐要追查其母有无甲旁亢的可能。

(六)体征: 多数病例无特殊体征, 在颈部可触及肿物者约 10% ~ 30%。骨骼有压痛、畸形、局部隆起和身材缩短等。少数患者钙沉积在角膜。早期需用裂隙灯方能查出。心电图示心动过速, Q-T 间期缩短, 有时伴心律失常。肾脏受损可有继发性高血压。

(七)实验室检查

1. 血清钙: 正常人血总钙值为 2.2 ~ 2.7 mmol/L (8.8 ~ 10.9 mg/dl), 血游离钙值为 (1.18 ± 0.05) mmol/L。甲旁亢时血清总钙值呈现持续性增高或波动性增高, 少数患者血清总钙值持续正常, 因此需多测几次较为可靠。血游离钙测定结果较血总钙测定对诊断更为敏感和正确。如多次测定血清钙值正常, 要注意合并维生素 D 缺乏, 骨质软化症、肾功能不全、胰腺炎、甲状旁腺腺瘤栓塞和低蛋白血症等因素, 血清总钙值正常, 但游离钙值常增高。

2. 血清磷: 正常值成人 0.97 ~ 1.45 mmol/L (3 ~ 4.5 mg/dl)、儿童为 1.29 ~ 2.10 mmol/L (4 ~ 6.5 mg/dl)。甲旁亢时, 近端小管排酸能力受损, 造成轻度高氯性酸中毒, 有报告 96% 的甲旁亢患者 Cl/P 比值 > 33; 而其他原因引起的高钙血症患者 92% Cl/P 比值 < 33。

3. 血清碱性磷酸酶: 正常值: Bodansky 婴儿 < 30 U, 儿童 5 ~ 14 U, 成人 1.5 ~ 4 U; King-Armstrong 儿童 3 ~ 13 金氏单位 (106 ~ 213 IU/L) 和成人 5 ~ 28 金氏单位 (32 ~ 107 IU/L)。儿童的骨骼生长活跃, 其正常值较成人高 2 ~ 3 倍。有骨病变时, 血清碱性磷酸酶升高, 它反映骨组织成骨细胞活跃程度, 而成骨细胞活动与破骨细胞活动常相偶联。因此原发性甲旁亢时, 排除了存在肝胆系统的疾病, 则血清碱性磷酸酶增高反映骨病变的存在, 骨病变愈严重, 血清碱性磷酸酶值愈高。

4. PTH: 测定血 PTH 水平可直接了解甲状旁腺功能, 有氨基端、中间段和羧基端的放射免疫分析法和全分子 PTH1-84 的免疫放射法 (IRMA) 以及免疫化学发光法 (ICMA), 血 PTH 水平增高。结合血钙值一起分析有利于鉴别原发性和继发性甲旁亢, 前者血钙浓度增高或正常高限, 后者血钙降低或正常低限, 再结合尿钙和肾功能及骨骼的特征性改变等临床全面情况, 一般对两者不难作出鉴别。因肿瘤或维生素 D 过量等非甲旁亢引起的高钙血症, 由于 PTH 分泌受抑制, 血 PTH 低于正常或测不到。

5. X 线检查: X 线表现和病变的严重程度相关, 典型的表现为普遍性骨质稀疏, 常为全身性, 表现为密度减低, 骨小梁稀少, 皮质变薄呈不均匀板层状, 或骨小梁粗糙呈网状结构, 这是由于骨小梁被吸收后, 为纤维组织代替, 并有不规则新骨形成所致。头颅相显示毛玻璃样或颗粒状, 少数见局限性透亮区。指趾骨有骨膜下吸收, 皮质外缘呈花边样改变以中

指桡侧更为明显和常见。软骨下也可有类似表现,称为软骨下骨吸收,见于耻骨联合、髌膝关节和锁骨的两端。牙周膜下牙槽骨硬板消失。纤维性囊性骨炎在骨局部形成大小不等的透亮区,长骨骨干多见,也可见于骨盆、肋骨、锁骨和掌骨等部位。骨破坏区内有大量的破骨细胞,纤维组织和继发的粘液变性,与出血形成囊肿,可融合膨大,内含棕色液体,即棕色瘤。囊肿部位或承重部位好发生病理性骨折,常为多发性。腹部平片示肾或输尿管结石、肾钙化。

6. 骨密度测定和骨超声速率检查:显示骨量丢失和骨强度减低。皮质骨骨量丢失早于松质骨,且丢失程度更为明显。

三、诊断

原发性甲旁亢的诊断分为两个步骤。第一定性诊断;第二定位诊断。

(一)甲旁亢的定性诊断:凡具有骨骼病变、泌尿系结石和高钙血症的临床表现,单独存在或二、三个征象复合并存时,血钙、碱性磷酸酶和 PTH 增高,血磷值降低,尿钙排量增多支持甲旁亢的诊断。骨 X 线有骨吸收增加的特征性表现,因此典型的甲旁亢临床不难诊断。

(二)甲状旁腺的定位诊断

1. 颈部超声检查:诊断符合率约 70%。如第一次颈部手术失败,但相当部分患者的病变甲状旁腺仍在颈部,因此重复 B 超检查,仍属必要。

2. 放射性核素检查:①核素^{99m}Tc-MIBI 扫描显像符合率 90%以上,也能检出异位纵隔的病变。②¹²⁵I 和⁷⁵Se 蛋氨酸计算机减影技术,有报道可发现 82%的病变。③铈(Tc-99m)和铈(Tl-201)双重同位素减影扫描:与手术符合率有报道达 92%,可检出直径 1 cm 以上的病变。

3. 颈部和纵隔 CT 扫描:对颈部的病变甲状旁腺定位意义不大。对位于前上纵隔腺瘤的诊断符合率 67%。可检出直径 1 cm 以上的病变。

(三)鉴别诊断:应与下列两类疾病相鉴别。

1. 高钙血症

(1)多发性骨髓瘤:可有局部和全身骨痛,骨质破坏,高钙血症。通常球蛋白、特异的免疫球蛋白增高、血沉增快、尿中本-周蛋白(Bence-Jones)阳性,血尿轻链 Kap 和 Lam 增高,骨髓可见瘤细胞。

(2)恶性肿瘤:①肺、肝、甲状腺、肾、肾上腺、前列腺、乳腺和卵巢肿瘤溶骨性转移。②假性甲旁亢(包括异源性 PTH 综合征),患者不存在溶骨性的骨转移癌,但肿瘤(非甲状旁腺)能分泌体液因素引起高钙血症。假性甲旁亢的病情进展快、症状严重、常见有贫血。体液因素包括 PTH 类物质、前列腺素和破骨细胞刺激因子等。

(3)结节病:有高血钙、高尿钙、低血磷和碱性磷酸酶增高(累及肝引起),与甲旁亢相似。但无普遍性脱钙。有血浆球蛋白升高。鉴别可摄胸片,血 PTH 正常或降低。类固醇抑制试验有鉴别意义。

(4)维生素 A、D 过量:有明确的病史可供帮助,此症有轻度碱中毒,而甲旁亢有轻度酸中毒。皮质醇抑制试验可以帮助鉴别。

(5)甲状腺功能亢进症:由于过多的甲状腺激素,使骨吸收增加,约 20%左右的患者有高钙血症(轻度),尿钙亦增多,伴有骨质疏松。鉴别时甲状腺功能亢进症临床表现容易辨认。

2. 代谢性骨病

(1)骨质疏松症:血清钙、磷和碱性磷酸酶都正常,为普遍性脱钙和骨质疏松。(2)骨质软化症:血钙、磷正常或降低,血碱性磷酸酶和 PTH 均可增高,尿钙和磷排量减少。骨 X 线有椎体双凹变形、假骨折等特征性表现。(3)肾性骨营养不良:骨骼病变有纤维性囊性骨炎、骨硬化、骨软化和骨质疏松 4 种。血钙值降低或正常,血磷增高,尿钙排量减少或正常,有明显的肾功能损害。

四、治疗和预后

(一)治疗

1. 有症状或有并发症的原发性甲旁亢患者应手术治疗。对无症状的甲旁亢患者,当有以下情况考虑手术治疗:①年龄 < 50 岁。②不能定期随访。③血钙水平较正常高限增高 1 mg/dl 或 0.25 mmol/L 以上。④同时尿钙排量明显增多 (> 10 mmol/24 h 或 4 mg/24 h)。⑤肾功能降低 30%。⑥有甲旁亢并发症,包括肾钙化、骨质疏松、骨密度降低,低于同性别、同年龄平均值的 2 个标准差,或低于同性别青年人平均值的 2.5 个标准差(腰椎、髌部和腕部)或严重的神经精神障碍。PHPT 多数为腺瘤,大多为 1 个,少数呈 2 个或 2 个以上。少数患者为 4 个甲状旁腺均增生肥大。因此,在手术中无论肿瘤或增生,均应探查所有的甲状旁腺,如为腺瘤,作腺瘤摘除;如为增生,则主张切除 $3\frac{1}{2}$ 个腺体,也有采用 4 个腺体全部切除,然后取小部分作甲状旁腺自体移植,埋藏在肌肉中;如为腺癌,则宜作根治手术。一般有经验的外科医师第一次颈部手术的成功率达 90%左右。手术遗漏、病变的甲状旁腺异位、增生的甲状旁腺切除不足或复发约 10%,则需考虑再次手术,应仔细复习第一次手术记录和病理所见,除非非甲状旁腺的高钙血症,如认为需再次手术,应做术前定位检查,在纵隔的机会约 2%~20%,大部分可颈部低位切口手术切除之,少数需剖开胸骨。手术并发症约 1%,永久性甲状旁腺功能减退症 < 0.5%。

2. 无症状而仅有轻度高钙血症的甲旁亢病例需随访观察,如有以下情况则需手术治疗:①骨吸收病变的 X 线表现。②肾功能减退。③活动性尿路结石。④血钙水平 ≥ 3 mmol/L (12 mg/dl)。⑤血 iPTH 较正常增高 2 倍以上。⑥严重的精神病、溃疡病、胰腺炎和高血压等。

3. 术后低钙血症:甲状旁腺手术后可出现低钙血症,手术后数小时至 7 d。轻者手、足、唇和面部发麻,重则手足搐搦。一般术前碱性磷酸酶很高,又有纤维性囊性骨炎者术后会有严重的低钙血症,口服碳酸钙、乳酸钙或葡萄糖酸钙,相当于元素钙 1~3 g。手足抽搐明显者可以静脉推注 10% 葡萄糖酸钙 10~20 ml,缓慢推入。难治顽固性低钙血症可以静脉点滴葡萄糖酸钙溶于 5% 或 10% 葡萄糖液内,常可缓解症状和体征,同时补充维生素 D₂ 或 D₃, 开始剂量 3 万 IU/d~5 万 IU/d 以后酌情减少用量。近年常服活性维生素 D₃ 奏效迅速和明显。1 α (OH)D₃ 和 1,25(OH)₂D₃ 可在 24~96 h 内使血钙水平上升,3~6 d 血钙升至正常,当合并有肾功能损害时,应优先采用此类药物。

(二)预后:手术切除病变的甲状旁腺组织后 1~2 周,骨痛开始减轻,6~12 个月明显改善。骨结构修复需 2~4 年或更久。如术前活动受限者,大都术后 1~2 年可以正常活动。手术切除后高钙血症和高 PTH 血症被纠正,不再形成新的泌尿系结石,但已形成的泌尿系结石不会消失,已造成的肾功能损害和高血压也不易恢复。

(未完待续)