

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泼尼松 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 的泼尼松也与骨折危险性增高相关。在相同骨矿密度(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 低下及(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 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泼尼松 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可降低椎体骨折危险性,可作为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,增加脊柱和髋部的 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(PTH1-34):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髋部 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。

(收稿日期:2006-06-09)

(本文编辑:朱丽琳)

原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南(讨论稿)

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

一、概述

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism,以下简称甲旁亢)可分为原发性、继发性和三发性 3 种。原发性甲旁亢(PHPT)是由于甲状旁腺本身病变引起的甲状旁腺素(parathyroid hormone, 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、骨质疏松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。

部分原发性甲旁亢为多发性内分泌腺瘤 I 型或 II a 型中的组成部分。

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,常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原发性甲旁亢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,应除外原发性甲旁亢。

(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:PTH 的生理作用为增加肾远曲小管中钙的重吸收率,并抑制肾近及远曲小管中磷的重吸收。在 PTH 过多时,尿磷排出量增多,为血磷偏低的原因。PTH 的主要全身性作用为提高血钙浓度,在 PTH 过量时,高血钙使肾小球滤过的钙量大为增加,超过了 PTH 增加肾远曲小管重吸收钙的效果,故尿钙排量增多。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痉挛的症状,血尿、乳白尿或尿砂石等,也可有肾钙盐沉着症。容易并发泌尿感染,晚期则发生肾功能不全。原发性甲旁亢患者肾结石的发生率为 40% 左右。在肾结石患者中,原发性甲旁亢为其病因者占 2.5% 左右。国内报道仅有单纯肾结石而无骨 X 线骨病变的甲旁亢患者较少见。

(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。

(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) 多发性内分泌肿瘤 I 型或 II a 型:甲旁亢的临床表现相对较轻,病理以增生者居多,可在不同的病程期间出现。I 型常伴有胰腺内分泌腺瘤(胰岛细胞瘤、胃泌素瘤或胰高血糖素瘤)和垂体腺瘤;II a 型常伴有甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤。

(七) 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。

(八) 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),血清游离钙值为 (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 (3.0 ~ 4.5 mg/dl)、儿童为 1.29 ~ 2.10 mmol/L (4.0 ~ 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% 的甲旁亢患者氯/磷 (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 法: 婴儿 < 30 U, 儿童 5 ~ 14 U, 成人 1.5 ~ 4 U; King-Armstrong 法: 儿童 3 ~ 13 金氏单位 (106 ~ 213 U/L) 和成人 5 ~ 28 金氏单位 (32 ~ 107 U/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,排除了肝胆系统的疾病存在,则血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. 血 PTH:测定血 PTH 水平可直接了解甲状旁腺功能,有氨基端片段、中间段和羧基端片段的放射免疫分析法和全分子 PTH1-84 的免疫放射法 (immunoradiometric assay, IRMA) 以及免疫化学发光法 (immunochemiluminometric assay, 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、骶髂关节和锁骨的两端。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, 纤维组织和继发的黏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。皮质骨的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, 单独存在或两三个征象复合并存时, 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上不难诊断。

(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, 相当一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^{99m}锝-甲氧基异丁基异腓(^{99m}Tc-MIBI)扫描显象符合率在 90% 以上, 也能检出迷走于纵隔的病变。②¹²⁵碘(¹²⁵I)和硒(⁷⁵Se)蛋氨酸计算机减影技术, 有报道可发现 82% 的病变。③锝(^{99m}Tc)和铊(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为 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) 恶性肿瘤: ①局部溶骨性高钙血症(LOH): 原发性血液系统肿瘤或非血液肿瘤伴骨骼转移, 最常见为多发性骨髓瘤[可有局部和全身骨痛、骨质破坏、特异的免疫球蛋白增高、红细胞沉降率增快、尿本周蛋白(Bence Jones protein)阳性, 血尿酸链 Kap 和 Lam 增高, 骨髓可见瘤细胞], 也常见于淋巴瘤和乳腺癌。②恶性肿瘤体液性高钙血症: 以往曾称

为假性甲旁亢、异位性甲旁亢, 现已明确于绝大多数病例是由于肿瘤释放甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)入血, 作用于 PTH/PTHrP 受体所致, 由多种鳞癌、腺癌、内分泌肿瘤等所引起。③肿瘤产生过量 1, 25 双羟维生素 D: 为多种不同病理类型的淋巴瘤。④肿瘤伴真正的异位 PTH 分泌: 经敏感而特异的 PTH 测试法及 PTH、PTHrP 分子探针检查等证实。甚少见, 为小细胞肺癌、肺鳞癌、胸腺癌、未分化神经内分泌瘤、卵巢腺癌、甲状腺乳头状癌。在原发性甲旁亢的鉴别诊断中需注意此种可能性。

(2) 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), 与甲旁亢颇相似。但无普遍性脱钙。有血浆球蛋白升高。鉴别可摄胸片, 血 PTH 是正常或降低。类固醇抑制试验有鉴别意义。

(3) 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。

(4) 甲状腺功能亢进(简称甲亢): 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。鉴别时甲亢临床表现容易辨认。

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: 血清钙、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。原发性甲旁亢多数为腺瘤, 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, 做腺瘤摘除; 如为增生, 则主张切除 $3\frac{1}{2}$ 个腺体, 也有采用 4 个腺体全部切除的方法, 然后取小部分做甲状旁腺自体移植, 埋藏在肌肉中。如为腺瘤, 则宜做根治手术。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, 除外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, 病变在纵隔的机会约 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发生率 < 0.5%。

2. 无症状而仅有轻度高钙血症的甲旁亢病例需随诊观察, 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血完整甲状旁腺激素(iPTH)较正常增高 2 倍以上;⑥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);⑦严重的精神病、溃疡病、胰腺炎和高血压等。

3. 甲状旁腺手术后可出现低钙血症,多在手术后数小时至 7 d 发生。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则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 万~5 万 U/d,以后酌情减少用量。近年常服活性维生素 D,奏效迅速而明显。1 α 羟维生素 D₃ 和 1,25 双羟维生素 D₃ 可在 24~96 h 内使血钙水平上升,3~6 d 血钙升达正常,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。

(收稿日期:2006-06-09)

(本文编辑:朱丽琳)

骨软化症与佝偻病诊疗指南(讨论稿)

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

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 1 α 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为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:可发现普遍性骨密度降低,以皮质骨更为明显。

(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,并可伴继发性甲状旁腺功能亢进,因此血甲状旁腺素(PTH)