

心脏移植术后的骨质疏松症

李裕明 M.J.Seibel C.Kasperk R.Ziegler

【摘要】 目的 研究心脏移植后患者的骨质疏松症的发病情况。方法 采用双能 X 线吸收扫描仪(DXA)测定 53 例心脏移植患者和 22 例准备接受心脏移植患者的腰椎和股骨颈的骨矿密度(BMD)。结果 22 例未手术者的腰椎和股骨颈的 BMD 基本正常, 其 Z 值均匀紧密地分布在 0 值周围。53 例心脏移植患者术后腰椎和股骨颈的 BMD 下降, 其 Z 值出现明显的左移, 8 例患者出现腰椎骨质疏松, 他们的股骨颈的 BMD 也同时下降。术后患者的 BMD 降低主要在术后 2 年以内。结论 心脏移植术后患者可出现 BMD 下降, 严重者可出现骨质疏松症, 其发病主要与术后长期使用肾上腺皮质激素和环孢素 A 有密切关系。

【关键词】 心脏/移植 骨质疏松 肾上腺皮质激素类 环孢素类

Osteoporosis after cardiac transplantation LI Yuming*, M.J. Seibel, C. Kasperk, et al. *Xiehe Hospital, Tongji Medical University, Wuhan 430022

【Abstract】 **Objective** To study the prevalence of osteoporosis in patients undergoing cardiac transplantation. **Methods** By using dual-energy X-ray absorptiometry, bone mineral density(BMD) in lumbar spine and femoral neck was measured in 53 adult patients after cardiac transplantation and 22 patients prior to heart transplantation. **Results** Mean BMD in lumbar spine and femoral neck was roughly one standard deviation below the mean for age-matched and sex-matched subjects both for men and women. Eight patients(15.1%) had densitometric evidence of osteopenia defined as a Z score of -2.0 SD or less. The mean BMD in lumbar spine and femoral neck was normal in 22 patients without undergoing cardiac transplantation. The most rapid drop in vertebral BMD occurred during the first 2 years following cardiac transplantation. **Conclusion** Osteopenia are common in the patients after cardiac transplantation, which might be related to the immunosuppressive therapy—glucocorticoid and cyclosporine A.

【Key words】 Heart/transplantation Osteoporosis Adrenal cortex hormones Cyclosporins

有文献报道, 心脏移植术后受者骨质疏松症及其导致骨折的发生率为 $15\% \sim 50\%$ ^[1,2]。如果这些早期观察结果能够进一步证实, 那么骨质疏松症及骨质疏松性骨折可能成为影响患者术后生活质量的严重疾病。为了对这个问题进行进一步研究, 我们收集了 53 例已接受心脏移植术和 22 例准备接受心脏移植术的晚期心功能衰竭(简称“心衰”)患者的资料, 采用双能 X 线吸收扫描仪(DXA)测量患者的骨矿密度(BMD)。报告如下。

资料与方法

一、一般资料

53 例心脏移植患者, 男性 45 例, 女性 8 例, 年

龄 $22 \sim 74$ 岁, 平均 (54.92 ± 10.62) 岁。术后时间为 $9 \sim 114$ 个月, 平均 (42.85 ± 23) 个月。绝大部分病例的原发病为肥厚性心肌病, 所有病例均排除了原发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进及多发性骨髓瘤的可能, 术前血钙、血磷、血硷性磷酸酶、肝功能、肾功能、尿钙、尿磷等均无明显异常。术后所有病例均常规长期服用糖皮质激素(泼尼松)及环孢素 A(CsA)抗排斥治疗, 部分病例加用硫唑嘌呤。激素的用法为: 术中静脉滴注甲泼尼龙 500 mg, 术后第 1 天为 125 mg 每 8 小时 1 次, 静脉滴注, 然后改为泼尼松口服, 100 mg/d, 2 周内调整至 30 mg/d, 4~6 个月后为 10 mg/d。CsA 术后维持其血浓度为 $200 \sim 300 \mu\text{g/L}$, 3 个月后用量为 $2 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。所有病例均同时服用钙剂及维生

~57岁,平均(50.05±10.51)岁,均为肥厚性心肌病所致心功能不全。

二、方法

骨矿密度(BMD)的测定采用DXA仪(Hologic 1000或Lunar)。BMD的测定部位为腰椎L₂~L₄及左侧股骨颈。BMD的测量结果用g/cm²表示,标准化分析(Z值)是每个个体骨密度测定值与相应年龄的正常对照值比较所得的值。所得的全部数据用t检验进行统计学分析。

结 果

施行心脏移植术的患者其腰椎和股骨颈的平均BMD与相应年龄及性别的正常对照值比较,其Z值较低,但差值不超过1.0。本组手术患者中,男、女之间不论是BMD或Z值,差异均无显著性。腰椎的BMD与股骨颈的BMD无相关性。腰椎BMD或股骨颈BMD与心脏移植后的时间无相关性。

当腰椎BMD的Z值(L-Z) < -2.0时被视为发生骨质疏松症。本组手术患者中共有8例(男性7例,女性1例)发生骨质疏松。若将手术患者分成骨质疏松组和非骨质疏松组进行比较(表1),发现患者的年龄及心脏移植后的时间,两组间差异不显著(P>0.05),但是骨质疏松组的年龄比非骨质疏松组平均低5岁,说明合并骨质疏松的患者趋向于年青化。两组患者股骨颈BMD的差异无显著性,但Z值骨质疏松组明显降低(P<0.02),差异有显著性。

表1 手术组发生椎体骨质疏松者与未发生者的比较

比较项目	骨质疏松组	非骨质疏松组
例数	8	45
年龄(岁)	50.75±13.41	55.67±9.86
术后时间(月)	39.5±21.37	43.44±23.23
腰椎BMD(g/cm ²)	0.861±0.07	1.125±0.15
L-Z值	-2.39±0.46	-0.04±1.24
股骨颈BMD(g/cm ²)	0.759±0.07	0.826±0.12(n=31)
F-Z值*	-1.56±0.93	-0.55±1.04(n=31)

注: *两组比较, P<0.02

将准备接受心脏移植术的患者与手术后的患者进行比较(表2),年龄的差异无显著性,而股骨颈BMD及其Z值(F-Z)手术组均明显低于非手术组(P<0.01)。腰椎BMD及其Z值,两组比较差异虽无显著性,但手术组的平均BMD及Z值均低于非手术组。将两组患者的L-Z值和F-Z值画成分布图(图1)。可见非手术组的Z值平均分布在0值周围,

现明显的左移,L-Z值为33±20,F-Z值为30±9。上述结果均表明,非手术组的骨含量基本在正常范围,不存在明显的骨质丢失。而接受心脏移植术的患者表现为不同程度的骨质丢失,甚至出现骨质疏松症。另外,将接受手术的患者按术后时间分成<2年、2~5年及>5年3个组(表3),其Z值在<2年组下降最明显,以后逐渐上升,说明术后患者的骨质丢失在心脏移植后2年之内表现最明显,发生骨质疏松症的可能性及骨质疏松性骨折的危险性在这段时间内最大。

表2 手术者与非手术者的BMD比较

比较项目	非手术组	手术组
腰椎BMD(g/cm ²)	1.129±0.17	1.058±0.17
L-Z值	-0.06±1.15	-0.39±1.43
股骨颈BMD(g/cm ²)	0.938±0.17(n=19)	0.820±0.12(n=39)
F-Z值	0.09±1.14(n=19)	-0.85±1.04(n=39)

表3 手术后患者椎体、股骨颈Z值的变化

术后时间(年)	腰椎BMD的Z值	股骨颈BMD的Z值
0	-0.06±1.15(22)	0.09±1.14(19)
<2	-0.55±1.23(14)	-1.13±1.09(10)
2~5	-0.46±1.36(24)	-0.93±0.83(17)
>5	-0.15±1.66(15)	-0.51±1.18(12)

注:表中括号内的数值为例数

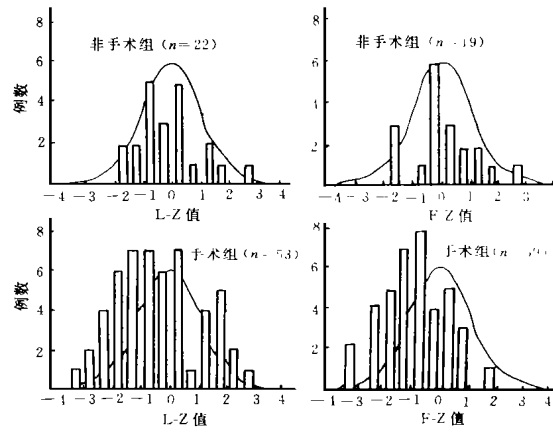


图1 手术组与非手术组患者腰椎及股骨颈BMD的Z值分布情况

讨 论

器官移植术后骨质疏松症的研究近几年有许多报道,但是大多数研究对象都是肾移植和肝移植的患者^[3,4],在这些患者中,由于原发病的关系,手术前就已经存在一些严重的骨疾病。关于心脏疾病的晚期患者是否存在严重的骨病及心脏移植术后患者的骨代谢情况报道不多。本研究显示,心脏移植

疏松症(15.1%)，骨质丢失在男女之间的差异没有显著性，与 Negri 等^[5]报道一致，但 Shane 等^[6]认为术后骨含量下降女性明显多于男性，其发生骨质疏松的危险性更大。

心脏移植术前患者是否存在骨质疏松症，目前还有许多争论^[6,7]。我们所测定的 22 例准备行心脏移植术的患者的腰椎 BMD 和股骨颈 BMD，其 Z 值均 > -2.0 ，且均匀地分布在 0 值周围，平均 Z 值为 -0.06 ± 1.15 ，基本上在正常范围，提示术前患者并不存在明显的骨质疏松。另外，许多研究提示，术后快速骨质丢失主要发生在术后半年至 1 年期间^[5,7]。我们的结论是在术后 2 年之内患者的骨质丢失最明显，以后逐渐减少，与文献报道基本相符，原因可能与术后体内代谢的改变和术后早期大剂量使用免疫抑制剂有关。

心脏移植术后骨质疏松症的发病机理还不清楚，但是肯定与使用免疫抑制剂有关。所有移植术后的患者都要用糖皮质激素抗排斥反应，而糖皮质激素可引起骨质丢失已被公认^[8]。每日 7.5 mg 的泼尼松摄入可导致椎体骨质丢失，甚至 50% 的患者可能有骨折的危险^[8]。但是，许多观察显示，糖皮质激素并不是导致骨质疏松的唯一因素。首先，泼尼松的用量在术后患者是很低的；第二，术后患者接受大剂量泼尼松治疗的时间较短（平均 < 5 个月）；第三，患者的骨钙素水平在术后提高^[2,9]，这种生化改变与糖皮质激素所致的骨质疏松症不相符；第四，椎体骨折虽然是糖皮质激素所致骨质疏松症的典型表现，但是它们的出现并不与泼尼松的积累相关^[6]。虽然我们不怀疑泼尼松在发病机理中的主要潜在性作用，但是术后骨质丢失一定还存在着其它因素。骨活检对于阐明心脏移植后导致骨质疏松症的原因可能有帮助。

CsA 现已常规用于心脏移植术后的患者，它也可能导致骨丢失。CsA 可导致患者的肾功能下降，从而引起继发性甲状旁腺激素 (PTH) 增高和 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 下降，而表现为骨含量下降^[9]。但是，大多数患者术后肾功能保持基本正常，不足以引起骨质丢失，不支持此观点。而且大多数患者也没有继发性 PTH 增高的生化改变。CsA 在骨代谢方面的直接作用现已阐明，当给大鼠服用 CsA 后，骨转换增加，随之出现严重的骨质疏松^[10,11]，这些都是

加^[10,11]。这些观察提示，CsA 在术后骨质疏松的发病过程中起着重要作用。有人通过组织学检查也证实，肾移植患者用 CsA 治疗与用硫唑嘌呤治疗相比较，CsA 能明显促进骨转换^[4]。

关于 CsA 与泼尼松的联合使用对骨代谢的影响还不清楚，两者合用或许能避免或减弱单独应用的副作用，因为两者对骨代谢的影响正好相反。CsA 促进骨转换，而糖皮质激素能抑制骨转换，短期合用可能产生相对保护作用，但长期使用很难想象能有一个正常的骨转换^[12]。许多观察显示，器官移植术后的骨质疏松可能既不是“纯”的糖皮质激素性骨质疏松，又不是“纯”的 CsA 所致的骨质疏松。

器官移植术后骨质疏松的处理是非常复杂的，有规律的活动、Ca 剂和维生素 D 的应用对于骨质疏松的预防是有益的，新一代的二磷酸盐制剂对于由糖皮质激素或 CsA 所致的骨含量下降也有预防作用^[12]。

参 考 文 献

- Meunier PJ, Terreaux F, Dureau G, et al. Bone status after cardiac transplantation: effects of fluoride, calcium and vitamin D [abstract]. J Bone Miner Res. 1989; 4: 768.
- Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, et al. Cyclosporine A and prednisone associated osteoporosis in cardiac transplant recipients [abstract]. J Bone Miner Res. 1990; 5: 439.
- Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG, et al. Bone disease after orthotopic liver transplantation. J Hepatol. 1988; 6: 94-100.
- Aubia J, Masramon J, Serrano S, et al. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporine. Lancet. 1988; 1: 1048-1049.
- Negri AL, Perrone S, Gallo R, et al. Osteoporosis following heart transplantation. Transplant Proc. 1993; 28: 3321-3324.
- Shane E, Rivas MDC, Silverberg SJ, et al. Osteoporosis after cardiac transplantation. Am J Med. 1993; 94: 257-264.
- Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, et al. Loss of vertebral bone density in cardiac transplant patients. Transplant Proc. 1991; 23: 118-124.
- Lukert BP, Raisz LG, Glu C. Corticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med. 1990; 112: 352-364.
- Kelly PH, Sambrook PN, Eisman JA, et al. Potential protection by cyclosporine against glucocorticoid effects on bone [letter]. Lancet. 1989; 2: 1388.
- Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, et al. Cyclosporine A in the nephrectomized rat; unexpected severe bone resorption. J Bone Miner Res. 1989; 4: 393-398.
- Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, et al. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. Endocrinology. 1989; 124: 2179-2184.
- Katz JA, Epstein S. Perspectives: post-transplantation bone disease. J Bone Miner Res. 1992; 7: 123-126.