

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002

• 指南 •

原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

一、概述

(一) 定义和分类

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是最常见的骨骼疾病, 是一种以骨量低, 骨组织微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。2001年美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 将其定义为以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病, 提示骨量降低是骨质疏松性骨折的主要危险因素, 但还存在其他危险因素^[2]。骨质疏松症可发生于任何年龄, 但多见于绝经后女性和老年男性。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症 (I型)、老年骨质疏松症 (II型) 和特发性骨质疏松症 (包括青少年型)。绝经后骨质疏松症一般发生在女性绝经后 5~10 年内; 老年骨质疏松症一般指 70 岁以后发生的骨质疏松; 特发性骨质疏松症主要发生在青少年, 病因尚未明^[3-4]。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病和/或药物及其他明确病因导致的骨质疏松。本指南主要针对原发性骨质疏松症。

(二) 流行病学

骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病。目前我国 60 岁以上人口已超过 2.1 亿 (约占总人口的 15.5%), 65 岁以上人口近 1.4 亿 (约占总人口的 10.1%)^[5], 是世界上老年人口绝对数最大的国家。随着人口老龄化日趋严重, 骨质疏松症已成为我国面临的重要公共健康问题。早期流行病学调查显示: 我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率女性为 20.7%, 男性为 14.4%; 60 岁以上人群骨质疏松症患病率明显增高, 女性尤为突出。据估算 2006 年我国骨质疏松症患者近 7 000 万, 骨量减少

者已超过 2 亿人^[6]。尽管缺乏新近的流行病学数据, 但估测我国骨质疏松症和骨量减少人数已远超过以上数字。

骨质疏松性骨折 (或称脆性骨折) 指受到轻微创伤或日常活动中即发生的骨折, 是骨质疏松症的严重后果。骨质疏松性骨折的常见部位是椎体、髌部、前臂远端、肱骨近端和骨盆等^[7], 其中最常见的是椎体骨折。国内基于影像学的流行病学调查显示, 50 岁以上女性椎体骨折患病率约为 15%, 50 岁以后椎体骨折的患病率随增龄而渐增, 80 岁以上女性椎体骨折患病率可高达 36.6%^[8]。髌部骨折是最严重的骨质疏松性骨折, 近年来我国髌部骨折的发生率呈显著上升趋势。研究表明: 1990-1992 年间, 50 岁以上髌部骨折发生率男性为 83/10 万, 女性为 80/10 万^[9]; 2002-2006 年间, 此发生率增长为男性 129/10 万和女性 229/10 万, 分别增加了 1.61 倍和 2.76 倍^[10-12]。预计在未来几十年中国人髌部骨折发生率仍将处于增长期。据估计, 2015 年我国主要骨质疏松性骨折 (腕部、椎体和髌部) 约为 269 万例次, 2035 年约为 483 万例次, 到 2050 年约达 599 万例次^[13]。女性一生发生骨质疏松性骨折的危险性 (40%) 高于乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的总和, 男性一生发生骨质疏松性骨折的危险性 (13%) 高于前列腺癌^[14-15]。

骨质疏松性骨折的危害巨大, 是老年患者致残和致死的主要原因之一。发生髌部骨折后 1 年之内, 20% 患者会死于各种并发症, 约 50% 患者致残, 生活质量明显下降^[16-17]。而且, 骨质疏松症及骨折的医疗和护理, 需要投入大量的人力、物力和财力, 造成沉重的家庭和社会负担。据 2015 年预测, 我国 2015、2035 和 2050 年用于主要骨质疏松性骨折 (腕部、椎体和髌部) 的医疗

费用将分别高达 720 亿元、1320 亿元和 1630 亿元^[13]。

然而, 必须强调骨质疏松症可防、可治。需加强对危险人群的早期筛查与识别, 即使已经发生过脆性骨折的患者, 经过适当的治疗, 可有效降低再次骨折的风险。目前我国骨质疏松症诊疗率在地区间、城乡间还存在显著差异, 整体诊治率均较低。即使患者发生了脆性骨折(椎体骨折和髌部骨折), 骨质疏松症的诊断率仅为 2/3 左右, 接受有效抗骨质疏松药物治疗者尚不足 1/4^[18]。鉴于我国目前骨质疏松症诊治率过低的严峻现实, 本指南建议在医疗卫生工作中重视骨质疏松症及其骨折的防治, 注意识别高危人群, 给予及时诊断和合理治疗。

二、骨质疏松症发病机制

骨骼需有足够的刚度和韧性维持骨强度, 以承载外力, 避免骨折。为此, 要求骨骼具备完整的层级结构, 包括 I 型胶原的三股螺旋结构、非胶原蛋白及沉积于其中的羟基磷灰石。骨骼的完整性由不断重复、时空偶联的骨吸收和骨形成过程维持, 此过程称为“骨重建”。骨重建由成骨细胞、破骨细胞和骨细胞等组成的骨骼基本多细胞单位(basic multicellular unit, BMU) 实施。成年前骨骼不断构建、塑形和重建, 骨形成和骨吸收的正平衡使骨量增加, 并达到骨峰值; 成年期骨重建平衡, 维持骨量; 此后随年龄增加, 骨形成与骨吸收呈负平衡, 骨重建失衡造成骨丢失。

适当的力学刺激和负重有利于维持骨重建, 修复骨骼微损伤, 避免微损伤累积和骨折。分布于哈佛管周围的骨细胞(占骨骼细胞的 90%~95%) 可感受骨骼的微损伤和力学刺激, 并直接与邻近骨细胞, 或通过内分泌、自分泌和旁分泌的方式与其他骨细胞联系^[19]。力学刺激变化或微损伤贯通板层骨或微管系统, 通过影响骨细胞的信号转导, 诱导破骨细胞前体的迁移和分化。破骨细胞占骨骼细胞的 1%~2%, 由单核巨噬细胞前体分化形成, 主司骨吸收。破骨细胞生成的关键调节步骤包括成骨细胞产生的核因子- κ B 受体活化体配体 [receptor activator of nuclear factor- κ B (NF- κ B) ligand, RANKL] 与破

骨细胞前体细胞上的 RANK 结合, 从而激活 NF- κ B, 促进破骨细胞分化。破骨细胞的增生和生存有赖于成骨细胞源性的巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 与破骨细胞的受体 c-fms 相结合。成骨细胞分泌的护骨素 (osteoprotegerin, OPG), 也作为可溶性 RANKL 的受体, 与 RANK 竞争性结合 RANKL, 从而抑制破骨细胞的生成。RANKL/OPG 的比值决定了骨吸收的程度, 该比值受甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)、1, 25 双羟维生素 D [1, 25-dihydroxyvitamin D, 1, 25(OH)₂D]、前列腺素和细胞因子等的影响^[20-21]。骨吸收后, 成骨细胞的前体细胞能感知转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的梯度变化而被募集。成骨细胞由间充质干细胞分化而成, 主司骨形成, 并可随骨基质的矿化而成为包埋于骨组织中的骨细胞或停留在骨表面的骨衬细胞。成骨细胞分泌富含蛋白质的骨基质, 包括 I 型胶原和一些非胶原的蛋白质(如骨钙素) 等; 再经过数周至数月, 羟基磷灰石沉积于骨基质上完成矿化^[22]。

绝经后骨质疏松症主要是由于绝经后雌激素水平降低, 雌激素对破骨细胞的抑制作用减弱, 破骨细胞的数量增加、凋亡减少、寿命延长, 导致其骨吸收功能增强。尽管成骨细胞介导的骨形成亦有增加, 但不足以代偿过度骨吸收, 骨重建活跃和失衡致使小梁骨变细或断裂, 皮质骨孔隙度增加, 导致骨强度下降。雌激素减少降低骨骼对力学刺激的敏感性, 使骨骼呈现类似于废用性骨丢失的病理变化^[23]。

老年性骨质疏松症一方面由于增龄造成骨重建失衡, 骨吸收/骨形成比值升高, 导致进行性骨丢失; 另一方面, 增龄和雌激素缺乏使免疫系统持续低度活化, 处于促炎性反应状态。炎症反应介质肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL) -1、IL-6、IL-7、IL-17 及前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 均诱导 M-CSF 和 RANKL 的表达, 刺激破骨细胞, 并抑制成骨细胞, 造成骨量减少。雌激素和雄激素在体内均具有对抗氧化应激的作用, 老年人性激素结合球蛋白持续增加, 使睾酮和雌二醇的生物利用度下

降,体内的活性氧类(reactive oxidative species, ROS)堆积,促使间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞凋亡,使骨形成减少。老年人常见维生素D缺乏及慢性负钙平衡,导致继发性甲状旁腺功能亢进。年龄相关的肾上腺源性雄激素生成减少、生长激素-胰岛素样生长因子轴功能下降、肌少症和体力活动减少造成骨骼负荷减少,也会使骨吸收增加。此外,随增龄和生活方式相关疾病引起的氧化应激及糖基化增加,使骨基质中的胶原分子发生非酶促交联,也会导致骨强度降低^[24-25]。

骨质疏松症及其骨折的发生是遗传因素和非遗传因素交互作用的结果(图1)。遗传因素主要影响骨骼大小、骨量、结构、微结构和内部特性。峰值骨量的60%至80%由遗传因素决定,多种基因的遗传变异被证实与骨量调节相关。非遗传因素主要包括环境因素、生活方式、疾病、药物、跌倒相关因素等。骨质疏松症是由多种基因-环境因素等

微小作用积累的共同结果。

三、骨质疏松症危险因素及风险评估

(一) 骨质疏松症危险因素

骨质疏松症是一种受多重危险因素影响的复杂疾病,危险因素包括遗传因素和环境因素等多方面。骨折是骨质疏松症的严重后果,也有多种骨骼外的危险因素与骨折相关。因此,临床上需注意识别骨质疏松症及其并发症骨折的危险因素,筛查高危人群,尽早诊断和防治骨质疏松症,减少骨折的发生。

骨质疏松症的危险因素分为不可控因素与可控因素,后者包括不健康生活方式、疾病、药物等(表1)。

1. 不可控因素

主要有种族(患骨质疏松症的风险:白种人高于黄种人,而黄种人高于黑种人)、老龄化、女性绝经、脆性骨折家族史。

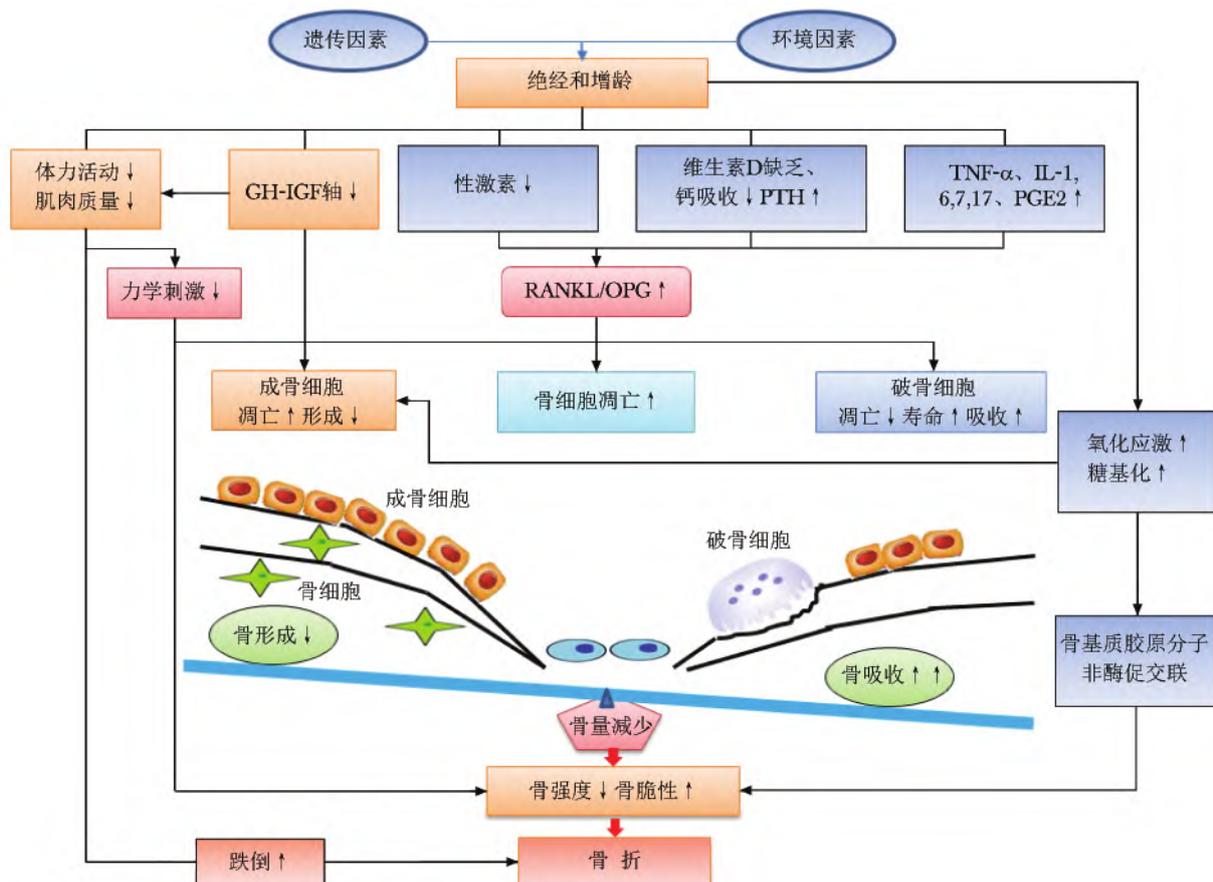


图1 原发性骨质疏松症的发病机制

表1 骨质疏松症的主要危险因素^[26]

不健康生活方式		
体力活动少	过量饮酒	吸烟
饮过多含咖啡因的饮料	营养失衡	蛋白质摄入不足
钙和/或维生素D缺乏	高钠饮食	低体质量
内分泌系统疾病		
甲状旁腺功能亢进症	垂体前叶功能减退症	早绝经(绝经年龄<40岁)
库欣综合征	性腺功能减退症	糖尿病(1型及2型)
甲状腺功能亢进症	神经性厌食	雄激素抵抗综合征
高钙尿症		
胃肠道疾病		
炎性肠病	胃肠道旁路或其他手术	原发性胆汁性肝硬化
胰腺疾病	乳糜泻	吸收不良
血液系统疾病		
多发性骨髓瘤	白血病	淋巴瘤
单克隆免疫球蛋白病	血友病	镰状细胞贫血
系统性肥大细胞增多症	珠蛋白生成障碍性贫血	
风湿免疫性疾病		
类风湿关节炎	系统性红斑狼疮	强直性脊柱炎
其他风湿免疫性疾病		
神经肌肉疾病		
癫痫	卒中	肌萎缩
帕金森病	脊髓损伤	多发性硬化
其他疾病		
慢性代谢性酸中毒	终末期肾病	器官移植后
慢性阻塞性肺病	充血性心衰	结节病
特发性脊柱侧凸	抑郁	肠外营养
淀粉样变	艾滋病	
药物		
糖皮质激素	抗癫痫药	芳香化酶抑制剂
促性腺激素释放激素类似物	肿瘤化疗药	质子泵抑制剂
甲状腺激素	噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂	抗凝剂(肝素)
铝剂(抑酸剂)	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	抗病毒药物
环孢霉素A	他克莫司	

2. 可控因素

不健康生活方式: 包括体力活动少、吸烟、过量饮酒、过多饮用含咖啡因的饮料、营养失衡、蛋白质摄入过多或不足、钙和/或维生素D缺乏、高钠饮食、体质量过低等。

影响骨代谢的疾病: 包括性腺功能减退症等多种内分泌系统疾病、风湿免疫性疾病、胃肠道疾病、血液系统疾病、神经肌肉疾病、慢性肾脏及心肺疾病等。

影响骨代谢的药物: 包括糖皮质激素、抗癫

痫药物、芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素类似物、抗病毒药物、噻唑烷二酮类药物、质子泵抑制剂和过量甲状腺激素等。

(二) 骨质疏松症风险评估工具

骨质疏松症是受多因素影响的复杂疾病,对个体进行骨质疏松症风险评估,能为疾病早期防治提供有益帮助。临床上评估骨质疏松风险的方法较多,这里推荐国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)骨质疏松风险一分钟测试题^[27]和亚洲人骨质疏松自

我筛查工具 (osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA), 作为疾病风险的初筛工具。

1. IOF 骨质疏松风险一分钟测试题

IOF 骨质疏松风险一分钟测试题是根据患者简单病史, 从中选择与骨质疏松相关的问题, 由患者判断是与否, 从而初步筛选出可能具有骨质疏松风险的患者。该测试题简单快速, 易于操作, 但仅能作为初步筛查疾病风险, 不能用于骨质疏松症的诊断, 具体测试题见表 2。

2. 亚洲人骨质疏松自我筛查工具^[28]

OSTA 基于亚洲 8 个国家和地区绝经后妇女

的研究, 收集多项骨质疏松危险因素, 并进行骨密度测定, 从中筛选出 11 项与骨密度显著相关的危险因素, 再经多变量回归模型分析, 得出能较好体现敏感度和特异度的两项简易筛查指标, 即年龄和体质量。计算方法是:

OSTA 指数 = [体质量 (kg) - 年龄 (岁)] × 0.2, 结果评定见表 3。也可以通过简图 (图 2) 根据年龄和体质量进行快速查对评估。

OSTA 主要是根据年龄和体质量筛查骨质疏松症的风险, 但需要指出, OSTA 所选用的指标过少, 其特异性不高, 需结合其他危险因素进行判断, 且仅适用于绝经后妇女。

表 2 国际骨质疏松基金会 (IOF) 骨质疏松症风险一分钟测试题^[27]

编号	问题	回答
不可控因素	1 父母曾被诊断有骨质疏松或曾在轻摔后骨折?	是□否□
	2 父母中一人有驼背?	是□否□
	3 实际年龄超过 40 岁?	是□否□
	4 是否成年后因为轻摔后发生骨折?	是□否□
	5 是否经常摔倒 (去年超过一次), 或因为身体较虚弱而担心摔倒?	是□否□
	6 40 岁后的身高是否减少超过 3 cm 以上?	是□否□
	7 是否体质量过轻? (BMI 值少于 19 kg/m ²)	是□否□
	8 是否曾服用类固醇激素 (例如可的松, 泼尼松) 连续超过 3 个月? (可的松通常用于治疗哮喘、类风湿关节炎和某些炎症性疾病)	是□否□
	9 是否患有类风湿关节炎?	是□否□
	10 是否被诊断出有甲状腺功能亢进或是甲状旁腺功能亢进、1 型糖尿病、克罗恩病或乳糜泻等胃肠疾病或营养不良?	是□否□
生活方式 (可控因素)	11 女士回答: 是否在 45 岁或以前就停经?	是□否□
	12 女士回答: 除了怀孕、绝经或子宫切除外, 是否曾停经超过 12 个月?	是□否□
	13 女士回答: 是否在 50 岁前切除卵巢又没有服用雌/孕激素补充剂?	是□否□
	14 男性回答: 是否出现过阳痿、性欲减退或其他雄激素过低的相关症状?	是□否□
生活方式 (可控因素)	15 是否经常大量饮酒 (每天饮用超过两单位的乙醇, 相当于啤酒 1 斤、葡萄酒 3 两或烈性酒 1 两)?	是□否□
	16 目前习惯吸烟, 或曾经吸烟?	是□否□
	17 每天运动量少于 30 min? (包括做家务、走路和跑步等)	是□否□
	18 是否不能食用乳制品, 又没有服用钙片?	是□否□
	19 每天从事户外活动时间是否少于 10 min, 又没有服用维生素 D?	是□否□
结果判断	上述问题, 只要其中有一题回答结果为“是”, 即为阳性, 提示存在骨质疏松症的风险, 并建议进行骨密度检查或 FRAX [®] 风险评估	

BMI: 体质量指数; FRAX: 骨折风险评估工具

表 3 OSTA 指数评价骨质疏松风险级别

风险级别	OSTA 指数
低	>-1
中	-1~-4
高	<-4

OSTA: 亚洲人骨质疏松自我筛查工具

3. 骨质疏松性骨折的风险预测

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐的骨折风险预测工具 (fracture risk assessment tool, FRAX[®])^[29-31], 根据患者的临床危险因素及股骨颈骨密度建立模型, 用于评估患者

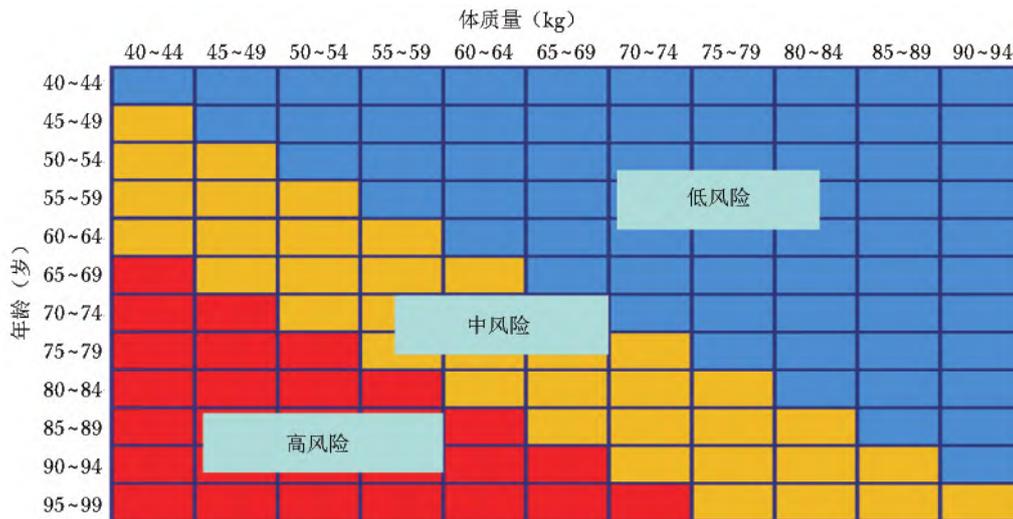


图2 年龄、体质量与骨质疏松风险级别的关系 (OSTA)

OSTA: 亚洲人骨质疏松自我筛查工具

未来10年髌部骨折及主要骨质疏松性骨折(椎体、前臂、髌部或肩部)的概率。针对中国人群的FRAX®可通过登陆以下网址获得: <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=2>。

FRAX®工具的计算参数主要包括部分临床危险因素和股骨颈骨密度^[29](表4)。FRAX®工

具应用中存在的问题与局限:

(1) 应用人群: 不需FRAX®评估者: 临床上已诊断骨质疏松症(即骨密度T值≤-2.5)或已发生脆性骨折者, 不必再用FRAX®评估骨折风险, 应及时开始治疗。

需要FRAX®评估风险者: 具有一个或多个

表4 FRAX®计算依据的主要临床危险因素、骨密度值及结果判断

危险因素	解释
年龄	模型计算的年龄是40~90岁, 低于或超过此年龄段, 按照40或90岁计算
性别	选择男性或女性
体质量	填写单位是kg
身高	填写单位是cm
既往骨折史	指成年期自然发生或轻微外力下发生的骨折, 选择是与否
父母髌部骨折史	选择是与否
吸烟	根据患者现在是否吸烟, 选择是与否
糖皮质激素	如果患者正在接受糖皮质激素治疗或接受过相当于泼尼松>5 mg/d超过3个月, 选择是
类风湿关节炎	选择是与否
继发性骨质疏松	如果患者具有与骨质疏松症密切关联的疾病, 选择是 这些疾病包括1型糖尿病、成骨不全症的成人患者、长期未治疗的甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症或早绝经(<45岁)、慢性营养不良或吸收不良、慢性肝病
过量饮酒	乙醇摄入量大于等于3单位/d为过量饮酒 一个单位的相当于8~10 g乙醇, 相当于285 ml啤酒, 120 ml葡萄酒, 30 ml烈性酒
骨密度	先选择测量骨密度的仪器, 然后填写股骨颈骨密度的实际测量值(g/cm ²), 如果患者没有测量骨密度, 可以不填此项, 系统将根据临床危险因素进行计算
结果判断	FRAX®预测的髌部骨折概率≥3%或任何主要骨质疏松性骨折概率≥20%时, 为骨质疏松性骨折高危患者, 建议给予治疗; FRAX®预测的任何主要骨质疏松性骨折概率为10%~20%时, 为骨质疏松性骨折中风险; FRAX®预测的任何主要骨质疏松性骨折概率<10%, 为骨质疏松性骨折低风险

FRAX: 骨折风险评估工具

骨质疏松性骨折临床危险因素, 未发生骨折且骨量减少者(骨密度为 T -值 $-1.0 \sim -2.5$), 可通过 FRAX[®] 计算患者未来 10 年发生主要骨质疏松性骨折及髌部骨折的概率。对于 FRAX[®] 评估阈值为骨折高风险者, 建议进行骨密度测量, 并考虑给予治疗^[31]。

FRAX[®] 工具不适用于已接受有效抗骨质疏松药物治疗的人群。

(2) 地区、人种差异问题: FRAX[®] 的骨折相关危险因素基于来自欧洲、北美、亚洲、澳大利亚等多个独立大样本前瞻性人群研究和大样本的荟萃分析, 因此有一定的代表性。由于针对我国骨质疏松性骨折发病率及其影响因素的大样本流行病学研究正在进行中, 初步研究提示目前 FRAX[®] 预测结果可能低估了中国人群的骨折风险^[32]。

(3) 判断是否需要治疗的阈值: 建议给予患者治疗的 FRAX[®] 阈值, 尚存争议, 有研究认为不同国家、性别、不同年龄段应有不同的干预阈值^[31-35]。美国指南建议 FRAX[®] 预测的髌部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何主要骨质疏松性骨折概率 $\geq 20\%$ 时, 为骨质疏松性骨折高危患者, 建议给予治疗; 而欧洲部分国家建议 FRAX[®] 预测的髌部骨折概率 $\geq 5\%$ 为治疗阈值。鉴于 FRAX[®] 可能低估中国人群的骨折风险, 本指南建议 FRAX[®] 预测的髌部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何主要骨质疏松性骨折概率 $\geq 20\%$ 时, 为骨质疏松性骨折高危患者, 建议给予治疗。

(4) FRAX[®] 的其他不足: 除 FRAX[®] 包括的骨折危险因素, 还有其他因素也与骨折发生相关^[29-30]。如跌倒是诱发骨折的重要危险因素, 但 FRAX[®] 计算中没有包括跌倒。FRAX[®] 的危险因素纳入了糖皮质激素使用史, 但没有涉及糖皮质激素的治疗剂量及疗程。FRAX[®] 也没有纳入与骨质疏松症相关的多种其他药物。FRAX[®] 尽管列入了部分与骨质疏松症相关的疾病, 包括类风湿关节炎、糖尿病、成骨不全症等, 但有待进一步完善。

4. 跌倒及其危险因素

跌倒是骨质疏松性骨折的独立危险因素, 跌倒的危险因素包括环境因素和自身因素等^[36-37], 应重视对下列跌倒相关危险因素的评估及干预。

环境因素: 包括光线昏暗、路面湿滑、地面障碍物、地毯松动、卫生间未安装扶手等。

自身因素: 包括年龄老化、肌少症、视觉异常、感觉迟钝、神经肌肉疾病、缺乏运动、平衡能力差、步态异常、既往跌倒史、维生素 D 不足、营养不良、心脏疾病、体位性低血压、抑郁症、精神和认知疾患、药物(如安眠药、抗癫痫药及治疗精神疾病药物)等。

四、骨质疏松症临床表现

骨质疏松症初期通常没有明显的临床表现, 因而被称为“寂静的疾病”或“静悄悄的流行病”。但随着病情进展, 骨量不断丢失, 骨微结构破坏, 患者会出现骨痛, 脊柱变形, 甚至发生骨质疏松性骨折等后果。部分患者可没有临床症状, 仅在发生骨质疏松性骨折等严重并发症后才被诊断为骨质疏松症。

(一) 疼痛

骨质疏松症患者, 可出现腰背疼痛或全身骨痛。疼痛通常在翻身时、起坐时及长时间行走后出现, 夜间或负重活动时疼痛加重, 并可能伴有肌肉痉挛, 甚至活动受限。

(二) 脊柱变形

严重骨质疏松症患者, 因椎体压缩性骨折, 可出现身高变矮或驼背等脊柱畸形。多发性胸椎压缩性骨折可导致胸廓畸形, 甚至影响心肺功能; 严重的腰椎压缩性骨折可能会导致腹部脏器功能异常, 引起便秘、腹痛、腹胀、食欲减低等不适。

(三) 骨折

骨质疏松性骨折属于脆性骨折, 通常指在日常生活中受到轻微外力时发生的骨折。骨折发生的常见部位为椎体(胸、腰椎), 髌部(股骨近端), 前臂远端和肱骨近端; 其他部位如肋骨、跖骨、腓骨、骨盆等部位亦可发生骨折。骨质疏松性骨折发生后, 再骨折的风险显著增加。

(四) 对心理状态及生活质量的影响

骨质疏松症及其相关骨折对患者心理状态的危害常被忽略, 主要的心理异常包括恐惧、焦虑、抑郁、自信心丧失等。老年患者自主生活能力下降, 以及骨折后缺少与外界接触和交流, 均会给

患者造成巨大的心理负担^[38-40]。应重视和关注骨质疏松症患者的心理异常,并予以必要的治疗。

五、骨质疏松症诊断及鉴别诊断

骨质疏松症的诊断基于全面的病史采集、体格检查、骨密度测定、影像学检查及必要的生化测定。临床上诊断原发性骨质疏松症应包括两方面:确定是否为骨质疏松症和排除继发性骨质疏松症。

(一) 常用骨密度及骨测量方法

骨密度是指单位体积(体积密度)或者是单位面积(面积密度)所含的骨量。骨密度及骨测量方法较多,不同方法在骨质疏松症的诊断、疗效监测以及骨折危险性评估中的作用有所不同。目前临床和科研常用的骨密度测量方法有双能X线吸收检测法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、定量计算机断层照相术(quantitative computed tomography, QCT)、外周QCT(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)和定量超声(quantitative ultrasound, QUS)等。目前公认的骨质疏松症诊断标准是基于DXA测量的结果。

我国已经将骨密度检测项目纳入40岁以上人群常规体检内容^[41],临床上为诊治骨质疏松症的骨密度测定指征见表5。

表5 骨密度测量的临床指征

符合以下任何一条,建议行骨密度测定
• 女性65岁以上和男性70岁以上者
• 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者
• 有脆性骨折史的成年人
• 各种原因引起的性激素水平低下的成年人
• X线影像已有骨质疏松改变者
• 接受骨质疏松治疗、进行疗效监测者
• 患有影响骨代谢疾病或使用影响骨代谢药物史者
• IOF骨质疏松症一分钟测试题回答结果阳性者
• OSTA结果 ≤ -1 者

IOF: 国际骨质疏松基金会; OSTA: 亚洲人骨质疏松自我筛查工具

1. DXA 检测骨密度

DXA 骨密度测量是临床和科研最常用的骨密

度测量方法,可用于骨质疏松症的诊断、骨折危险性预测和药物疗效评估,也是流行病学研究常用的骨骼评估方法。其主要测量部位是中轴骨,包括:腰椎和股骨近端,如腰椎和股骨近端测量受限,可选择非优势侧桡骨远端1/3(33%)。DXA 正位腰椎测量感兴趣区包括椎体及其后方的附件结构,故其测量结果受腰椎的退行性改变(如椎体和椎小关节的骨质增生硬化等)和腹主动脉钙化影响。DXA 股骨近端测量感兴趣区分别为股骨颈、大粗隆、全髌和 Wards 三角区的骨密度,其中用于骨质疏松症诊断感兴趣区是股骨颈和全髌。另外,不同 DXA 机器的测量结果如未行横向质控,不能相互比较。新型 DXA 测量仪所采集的胸腰椎椎体侧位影像,可用于椎体形态评估及其骨折判定(vertebral fracture assessment, VFA)。

2. 定量 CT

QCT 是在 CT 设备上,应用已知密度的体模(phantom)和相应的测量分析软件测量骨密度的方法。该方法可分别测量松质骨和皮质骨的体积密度,可较早地反映骨质疏松早期松质骨的丢失状况。QCT 通常测量的是腰椎和/或股骨近端的松质骨骨密度。QCT 腰椎测量结果预测绝经后妇女椎体骨折风险的能力类似于 DXA 腰椎测量的评估。QCT 测量也可用于骨质疏松药物疗效观察^[42-43]。

3. 外周骨定量 CT

pQCT 测量部位多为桡骨远端和胫骨。该部位测量结果主要反映的是皮质骨骨密度,可用于评估绝经后妇女髌部骨折的风险。因目前无诊断标准,尚不能用于骨质疏松的诊断及临床药物疗效判断。另外,高分辨 pQCT 除测量骨密度外,还可显示骨微结构及计算骨力学性能参数^[42-43]。

4. 定量超声

QUS 定量超声测量的主要是感兴趣区(包括软组织、骨组织、骨髓组织)结构对声波的反射和吸收所造成超声信号的衰减结果,通常测量部位为跟骨。QUS 测量结果不仅与骨密度有不同程度的相关,还可提供有关骨应力、结构等方面的信息。目前主要用于骨质疏松风险人群的筛查和骨质疏松性骨折的风险评估,但

还不能用于骨质疏松症的诊断和药物疗效判断。目前国内外尚无统一的 QUS 筛查判定标准,可参考 QUS 设备厂家提供的信息,如结果怀疑骨质疏松,应进一步行 DXA 测量。

(二) 胸腰椎 X 线侧位影像及其骨折判定

椎体骨折常因无明显临床症状被漏诊,需要在骨质疏松性骨折的危险人群中开展椎体骨折的筛查。胸腰椎 X 线侧位影像可作为判定骨质疏松性椎体压缩性骨折首选的检查方法。常规胸腰椎 X 线侧位摄片的范围应分别包括胸 4 至腰 1 和胸 12 至腰 5 椎体。基于胸腰椎侧位 X 线影像并采用 Genant 目视半定量判定方法^[44] (图 3),椎体压缩性骨折的程度可以分为 I、II、III 度或称轻、中、重度。该判定方法分度是依据压缩椎体最明

显处的上下高度与同一椎体后高之比;若全椎体压缩,则压缩最明显处的上下高度与其邻近上一椎体后高之比;椎体压缩性骨折的轻、中、重度判定标准分别为椎体压缩 20%~25%、25%~40% 及 40% 以上。

另外,DXA 胸腰椎的侧位椎体成像和脊椎 CT 侧位重建影像的椎体压缩骨折的判定也可参照上述标准。如在胸腰椎 X 线侧位影像评估椎体压缩性骨折时见到其他异常 X 线征象时,应进一步选择适宜的影像学检查,进行影像诊断和鉴别诊断。

建议存在以下情况时,行胸腰椎侧位 X 线影像或 DXA 侧位椎体骨折评估 (VFA),以了解是否存在椎体骨折 (表 6)。

椎体骨折形态类型			椎体骨折程度
			正常
楔形变形	双凹变形	压缩变形	
			I 度: 轻度骨折,与相同或相邻的椎骨相比,椎骨前、中、后部的高度下降 20%~25%
			II 度: 中度骨折,与相同或相邻的椎骨相比,椎骨前、中、后部的高度下降 25%~40%
			III 度: 重度骨折,与相同或相邻的椎骨相比,椎骨前、中、后部的高度下降 40% 以上

图 3 Genant 目视半定量判定方法^[44]

表 6 进行椎体骨折评估的指征

符合以下任何一条,建议行胸腰椎 X 线侧位影像及其骨折判定
• 女性 70 岁以上和男性 80 岁以上,椎体、全髌或股骨颈骨密度 T-值 ≤ -1.0
• 女性 65~69 岁和男性 70~79 岁,椎体、全髌或股骨颈骨密度 T-值 ≤ -1.5
• 绝经后女性及 50 岁以上男性,具有以下任一特殊危险因素: -成年期 (≥50 岁) 非暴力性骨折 -较年轻时最高身高缩短 ≥ 4 cm -1 年内身高进行性缩短 ≥ 2 cm -近期或正在使用长程 (>3 个月) 糖皮质激素治疗

(三) 骨转换标志物

骨转换标志物 (bone turnover markers, BTMs), 是骨组织本身的代谢 (分解与合成) 产物,简称骨标志物。骨转换标志物分为骨形成标志物和骨吸收标志物 (表 7),前者反映成骨细胞活性及骨形成状态,后者代表破骨细胞活性及骨吸收水平。在正常人不同年龄段,以及不同疾病状态时,血液循环或尿液中的骨转换标志物水平会发生不同程度的变化,代表了全身骨骼代谢的动态状况^[45-48]。这些标志物的测定有助于鉴别原发性和继发性骨质疏松、判断骨转换类型、预测骨丢失

表7 骨转换生化标志物

骨形成标志物	骨吸收标志物
血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)	空腹2h尿钙/肌酐比值 (ratio of urinary calcium to creatinine, UCa/Cr)
血清骨钙素 (osteocalcin, OC)	血清抗酒石酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)
血清骨特异性碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP)	血清I型胶原C-末端肽交联 (serum C-terminal telopeptide of type 1 collagen, S-CTX)
血清I型原胶原C-端前肽 (procollagen type 1 C-peptide, P1CP)	尿吡啶啉 (urinary pyridinoline, Pyr)
血清I型原胶原N-端前肽 (procollagen type 1 N-peptide, P1NP)	尿脱氧吡啶啉 (urinary deoxypyridinoline, D-Pyr)
	尿I型胶原C-末端肽交联 (urinary C-terminal telopeptide of type 1 collagen, U-CTX)
	尿I型胶原N-末端肽交联 (urinary N-terminal telopeptide of type 1 collagen, U-NTX)

速率、评估骨折风险、了解病情进展、选择干预措施,监测药物疗效及依从性等。原发性骨质疏松患者的骨转换标志物水平往往正常或轻度升高。如果骨转换生化标志物水平明显升高,需排除高转换型继发性骨质疏松症或其他疾病的可能性,如原发性甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎及某些恶性肿瘤骨转移等。

在以上诸多标志物中,推荐空腹血清I型原胶原N-端前肽 (procollagen type 1 N-peptide, P1NP) 和空腹血清I型胶原C-末端肽交联 (serum C-terminal telopeptide of type 1 collagen, S-CTX) 分别为反映骨形成和骨吸收敏感性较高的标志物。

(四) 骨质疏松症诊断

骨质疏松症的诊断主要基于DXA骨密度测量结果和/或脆性骨折。

1. 基于骨密度测定的诊断

DXA测量的骨密度是目前通用的骨质疏松症诊断指标。对于绝经后女性、50岁及以上男性,建议参照WHO推荐的诊断标准,基于DXA测量结果(表8):骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值1个标准差及以内属正常;降低1~2.5个标准差为骨量低下(或低骨量);降低等于和超过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脆性骨折为严重骨质疏松。骨密度通常用T-值(T-Score)表示, T-值 = (实测值 - 同种族同性别正

常青年人峰值骨密度) / 同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差。基于DXA测量的中轴骨(腰椎1-4、股骨颈或全髌)骨密度或桡骨远端1/3骨密度对骨质疏松症的诊断标准是T-值 ≤ -2.5。

表8 基于DXA测定骨密度分类标准

分类	T-值
正常	T-值 ≥ -1.0
低骨量	-2.5 < T-值 < -1.0
骨质疏松	T-值 ≤ -2.5
严重骨质疏松	T-值 ≤ -2.5 + 脆性骨折

T-值 = (实测值 - 同种族同性别正常青年人峰值骨密度) / 同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差; DXA: 双能X线吸收检测法

对于儿童、绝经前女性和50岁以下男性,其骨密度水平的判断建议用同种族的Z-值表示, Z-值 = (骨密度测定值 - 同种族同性别同龄人骨密度均值) / 同种族同性别同龄人骨密度标准差。将Z-值 ≤ -2.0视为“低于同年龄段预期范围”或低骨量。

2. 基于脆性骨折的诊断

脆性骨折是指受到轻微创伤或日常活动中即发生的骨折。如髌部或椎体发生脆性骨折,不依赖于骨密度测定,临床上即可诊断骨质疏松症。而在肱骨近端、骨盆或前臂远端发生的脆性骨折,即使骨密度测定显示低骨量(-2.5 < T-值 < -1.0),也可诊断骨质疏松症。骨质疏松症的诊断标准见表9。骨质疏松症诊疗流程见图4。

表9 骨质疏松症诊断标准

骨质疏松症的诊断标准 (符合以下三条中之一者)
• 髌部或椎体脆性骨折
• DXA 测量的中轴骨骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度的 T -值 ≤ -2.5
• 骨密度测量符合低骨量 ($-2.5 < T$ -值 < -1.0) + 桡骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折

DXA: 双能 X 线吸收检测法

(五) 骨质疏松症鉴别诊断及实验室检查

1. 骨质疏松症鉴别诊断

骨质疏松可由多种病因所致。在诊断原发性骨质疏松症之前，一定要重视和排除其他影响骨代谢的疾病，以免发生漏诊或误诊。需详细了解病史，评价可能导致骨质疏松症的各种病因、危险因素及药物，特别强调部分导致继发性骨质疏松症疾病可能缺少特异的症状和体征，有赖于进一步辅助检查。需要鉴别的病因参见表1，主要包括：影响骨代谢的内分泌疾病（甲状旁腺疾病、性腺疾病、肾

上腺疾病和甲状腺疾病等），类风湿关节炎等免疫性疾病，影响钙和维生素 D 吸收和代谢的消化系统和肾脏疾病，神经肌肉疾病，多发性骨髓瘤等恶性疾病，多种先天和获得性骨代谢异常疾病，长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢药物等。

2. 基本检查项目

对已诊断和临床怀疑骨质疏松症的患者至少应做以下几项基本检查，以助诊断和鉴别诊断。

(1) 基本实验室检查：血常规，尿常规，肝、肾功能，血钙、磷和碱性磷酸酶水平，血清蛋白电泳，尿钙、钠、肌酐和骨转换标志物等。

原发性骨质疏松症患者通常血钙、磷和碱性磷酸酶值在正常范围，当有骨折时血碱性磷酸酶水平可有轻度升高。如以上检查发现异常，需要进一步检查，或转至相关专科做进一步鉴别诊断。

(2) 骨骼 X 线影像：虽可根据常规 X 线影像骨结构稀疏评估骨质疏松，但 X 线影像显示骨质疏松时其骨质已丢失达 30% 以上。胸腰椎侧位 X

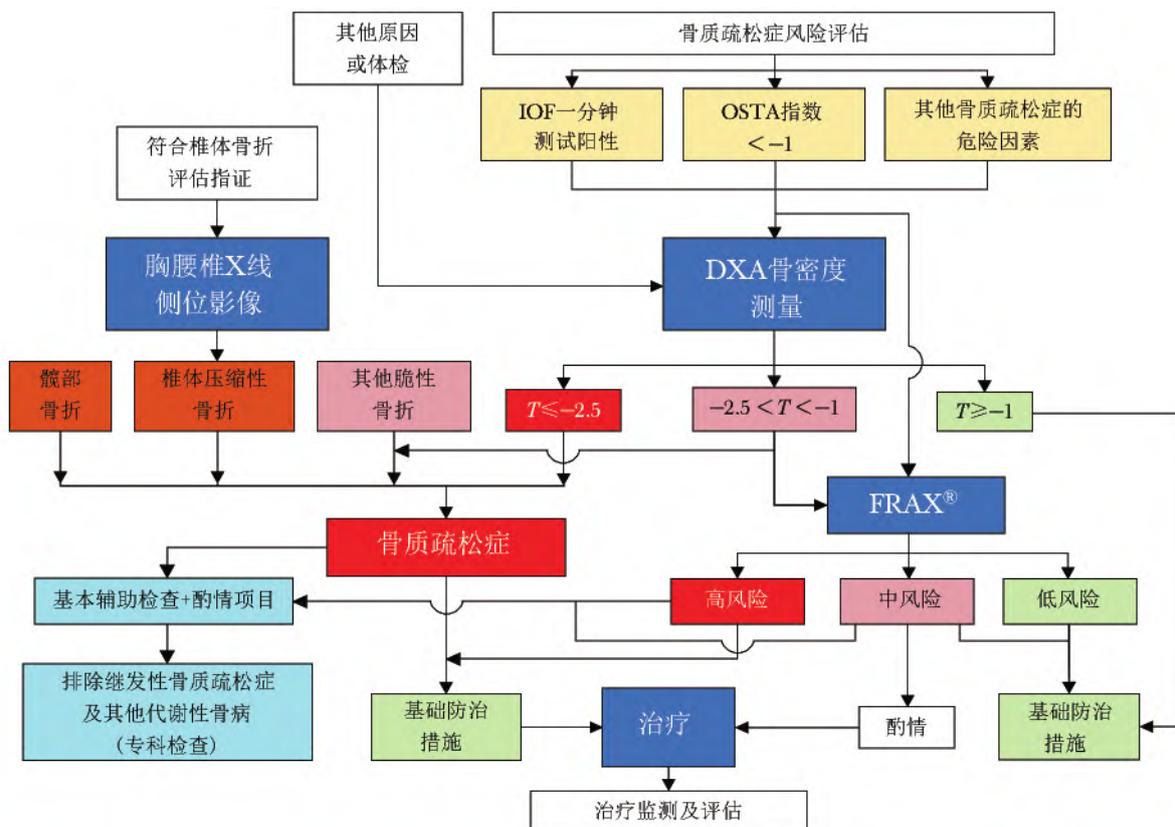


图4 骨质疏松症诊疗流程

线影像可作为骨质疏松椎体压缩性骨折及其程度判定的首选方法。另外, X 线影像所示的骨质密度受投照条件和阅片者主观等因素的影响, 且不易量化评估, 故 X 线影像不用于骨质疏松症的早期诊断。但根据临床症状和体征选择性进行相关部位的骨骼 X 线影像检查, 可反映骨骼的病理变化, 为骨质疏松症的诊断和鉴别诊断提供依据。

3. 酌情检查项目

为进一步鉴别诊断的需要, 可酌情选择性进行以下检查, 如血沉、C-反应蛋白、性腺激素、血清泌乳素、25 羟维生素 D (25-hydroxy-vitamin D, 25OHD)、甲状旁腺激素、甲状腺功能、尿游离皮质醇或小剂量地塞米松抑制试验、血气分析、尿本周蛋白、血尿轻链, 甚至放射性核素骨扫描、骨髓穿刺或骨活检等检查。

六、骨质疏松症防治

骨骼强壮是维持人体健康的关键, 骨质疏松症的防治应贯穿于生命全过程, 骨质疏松性骨折会增加致残率或致死率, 因此骨质疏松症的预防与治疗同等重要。骨质疏松症的主要防治目标包括改善骨骼生长发育, 促进成年期达到理想的峰值骨量; 维持骨量和骨质量, 预防增龄性骨丢失; 避免跌倒和骨折。骨质疏松症初级预防: 指尚无骨质疏松但具有骨质疏松症危险因素者, 应防止或延缓其发展为骨质疏松症并避免发生第一次骨折; 骨质疏松症二级预防和治疗: 指已有骨质疏松症或已经发生过脆性骨折, 防治目的是避免发生骨折或再次骨折。

骨质疏松症的防治措施主要包括基础措施、药物干预和康复治疗。

(一) 基础措施^[35]

包括调整生活方式和骨健康基本补充剂。

1. 调整生活方式

(1) 加强营养, 均衡膳食: 建议摄入富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡膳食, 推荐每日蛋白质摄入量为 0.8~1.0 g/kg 体质量, 并每天摄入牛奶 300 ml 或相当量的奶制品^[49]。

(2) 充足日照: 建议上午 11:00 到下午 3:00 间, 尽可能多地暴露皮肤于阳光下晒 15~30 min (取决于日照时间、纬度、季节等因素),

每周两次, 以促进体内维生素 D 的合成^[50], 尽量不涂抹防晒霜, 以免影响日照效果。但需注意避免强烈阳光照射, 以防灼伤皮肤。

(3) 规律运动: 建议进行有助于骨健康的体育锻炼和康复治疗。运动可改善机体敏捷性、力量、姿势及平衡等, 减少跌倒风险。运动还有助于增加骨密度。适合于骨质疏松症患者的运动包括负重运动及抗阻运动, 推荐规律的负重及肌肉力量练习, 以减少跌倒和骨折风险。肌肉力量练习包括重量训练, 其他抗阻运动及行走、慢跑、太极拳、瑜伽、舞蹈和乒乓球等。运动应循序渐进、持之以恒。骨质疏松症患者开始新的运动训练前应咨询临床医生, 进行相关评估。

(4) 戒烟。

(5) 限酒。

(6) 避免过量饮用咖啡。

(7) 避免过量饮用碳酸饮料。

(8) 尽量避免或少用影响骨代谢的药物。

2. 骨健康基本补充剂

(1) 钙剂: 充足的钙摄入对获得理想骨峰值、减缓骨丢失、改善骨矿化和维护骨骼健康有益。2013 版中国居民膳食营养素参考摄入量 (附件表 S1) 建议, 成人每日钙推荐摄入量为 800 mg (元素钙), 50 岁及以上人群每日钙推荐摄入量为 1 000~1 200 mg^[51]。尽可能通过饮食摄入充足的钙^[26], 饮食中钙摄入不足时, 可给予钙剂补充。营养调查显示我国居民每日膳食约摄入元素钙 400 mg, 故尚需补充元素钙约 500~600 mg/d。钙剂选择需考虑其钙元素含量、安全性和有效性。不同种类钙剂中的元素钙含量见附件表 S2, 其中碳酸钙含钙量高, 吸收率高, 易溶于胃酸, 常见不良反应为上腹不适和便秘等。枸橼酸钙含钙量较低, 但水溶性较好, 胃肠道不良反应小, 且枸橼酸有可能减少肾结石的发生, 适用于胃酸缺乏和有肾结石风险的患者。高钙血症和高钙尿症时应避免使用钙剂。补充钙剂需适量, 超大剂量补充钙剂可能增加肾结石和心血管疾病的风险。在骨质疏松症的防治中, 钙剂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。

(2) 维生素 D: 充足的维生素 D 可增加肠钙吸收、促进骨骼矿化、保持肌力、改善平衡能力和降低跌倒风险。维生素 D 不足可导致继发性甲状旁腺功能亢进, 增加骨吸收, 从而引起或加重骨质疏松症。同时补充钙剂和维生素 D 可降低骨质疏松性骨折风险^[52]。维生素 D 不足还会影响其他抗骨质疏松药物的疗效。在我国维生素 D 不足状况普遍存在^[53-55], 7 个省份的调查报告显示: 55 岁以上女性血清 25OHD 平均浓度为 18 μg/L, 61.0% 绝经后女性存在维生素 D 缺乏^[48]。2013 版中国居民膳食营养素参考摄入量 (附件表 S3) 建议, 成人推荐维生素 D 摄入量为 400 IU (10 μg) /d; 65 岁及以上老年人因缺乏日照、以及摄入和吸收障碍常有维生素 D 缺乏, 推荐摄入量为 600 IU (15 μg) /d; 可耐受最高摄入量为 2 000 IU (50 μg) /d^[50]; 维生素 D 用于骨质疏松症防治时, 剂量可为 800 ~ 1 200 IU/d。对于日光暴露不足和老年人等维生素 D 缺乏的高危人群, 建议酌情检测血清 25OHD 水平, 以了解患者维生素 D 的营养状态, 指导维生素 D 的补充。有研究建议老年人血清 25OHD 水平应达到或高于 75 nmol/L (30 μg/L), 以降低跌倒和骨折风险。临床应用维生素 D 制剂时应注意个体差异和安全性, 定期监测血钙和尿钙浓度。不推荐使用活性维生素 D 纠正维生素 D 缺乏, 不建议 1 年单次较大剂量普通维生素 D 的补充^[56-57]。

(二) 抗骨质疏松症药物

有效的抗骨质疏松症药物可以增加骨密度, 改善骨质量, 显著降低骨折的发生风险, 本指南推荐抗骨质疏松症药物治疗的适应证 (表 10): 主要包括经骨密度检查确诊为骨质疏松症的患者; 已经发生过椎体和髋部等部位脆性骨折者; 骨量减少但具有高骨折风险的患者。

表 10 抗骨质疏松症药物治疗适应证

抗骨质疏松症药物治疗适应证
• 发生椎体脆性骨折 (临床或无症状) 或髋部脆性骨折者
• DXA 骨密度 (腰椎、股骨颈、全髋部或桡骨远端 1/3) T-值 ≤ -2.5 , 无论是否有过骨折
• 骨量低下者 (骨密度: $-2.5 < T\text{-值} < -1.0$), 具备以下情况之一: -发生过某些部位的脆性骨折 (肱骨上段、前臂远端或骨盆) -FRAX® 工具计算出未来 10 年髋部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何主要骨质疏松性骨折发生概率 $\geq 20\%$

DXA: 双能 X 线吸收检测法; FRAX: 骨折风险评估工具

抗骨质疏松症药物按作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物及传统中药 (表 11)。通常首选使用具有较广抗骨折谱的药物 (如阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠和迪诺塞麦等)。对低、中度骨折风险者 (如年轻的绝经后妇女, 骨密度水平较低但无骨折史) 首选口服药物治疗。对口服不能耐受、禁忌、依从性欠佳及高骨折风险者 (如多发椎体骨折或髋部骨折的老年患者、骨密度极低的患者) 可考虑使用注射制剂 (如唑来膦酸、特立帕肽或迪诺塞麦等)。如仅椎体骨折高风险, 而髋部和非椎体骨折风险不高的患者, 可考虑选用雌激素或选择性雌激素受体调节剂 (selected estrogen receptor modulators, SERMs)。新发骨折伴疼痛的患者可考虑短期使用降钙素。迪诺塞麦 (denosumab) 是 RANKL 的抑制剂, 为单克隆抗体, 国外已经广泛使用, 在国内已经完成三期临床试验^[26], 尽管尚未 (即将) 上市, 亦纳入本指南。中药具有改善临床症状等作用, 但降低骨质疏松性骨折的证据尚不足。现就国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 已经批准的主要抗骨质疏松症药物的特征和应用规范介绍如下 (药物类别按照英文字母排序)。

表 11 防治骨质疏松症主要药物

骨吸收抑制剂	骨形成促进剂	其他机制类药物	中药
双膦酸盐	甲状旁腺激素类似物	活性维生素 D 及其类似物	骨碎补总黄酮制剂
降钙素		维生素 K2 类	淫羊藿苷类制剂
雌激素		锶盐	人工虎骨粉制剂
选择性雌激素受体调节剂			
RANKL 抑制剂 (国内尚未上市)			

1. 双膦酸盐类

双膦酸盐 (bisphosphonates) 是焦磷酸盐的稳定类似物,其特征为含有 P-C-P 基团。是目前临床上应用最为广泛的抗骨质疏松症药物。双膦酸盐与骨骼羟磷灰石的亲和力高,能够特异性结合到骨重建活跃的骨表面,抑制破骨细胞功能,从而抑制骨吸收。不同双膦酸盐抑制骨吸收的效力差别很大^[58],因此临床上不同双膦酸盐药物使用剂量及用法也有所差异^[58-59]。目前用于防治骨质疏松症的双膦酸盐主要包括阿仑膦酸钠 (表 12)、唑来膦酸 (表 13)、

利塞膦酸钠 (表 14)、伊班膦酸钠 (表 15)、依替膦酸二钠 (表 16) 和氯膦酸二钠 (表 17) 等^[58-66]。

双膦酸盐类药物总体安全性较好,但以下几点值得关注^[26, 67-71]:

(1) 胃肠道不良反应:口服双膦酸盐后少数患者可能发生轻度胃肠道反应,包括上腹疼痛、反酸等症状。故除严格按说明书提示的方法服用外,有活动性胃及十二指肠溃疡、返流性食管炎者、功能性食管活动障碍者慎用。若存在肠吸收不良,可能影响双膦酸盐的吸收。

表 12 阿仑膦酸钠

阿仑膦酸钠	
适应证	CFDA 批准治疗绝经后骨质疏松症和男性骨质疏松症,有些国家还批准治疗糖皮质激素诱发的骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度,降低发生椎体、非椎体和髌部骨折的风险。
用法	阿仑膦酸钠片剂,70 mg/片,口服每次 1 片,每周 1 次; 10 mg/片,口服每次 1 片,每日 1 次; 阿仑膦酸钠肠溶片,70 mg/片,口服每次 1 片,每周 1 次; 10 mg/片,口服每次 1 片,每日 1 次; 阿仑膦酸钠 D ₃ 片:阿仑膦酸钠 70 mg + 维生素 D ₃ 2 800 IU 或 5 600 IU 的复合片剂,口服每次 1 片,每周 1 次。
服用方法	空腹服用,用 200 ~ 300 mL 白水送服,服药后 30 min 内避免平卧,应保持直立体位 (站立或坐立);此期间应避免进食牛奶、果汁等任何食品和药品。
注意事项	胃及十二指肠溃疡、返流性食管炎者慎用。
禁忌证	导致食管排空延迟的食管疾病,例如食管狭窄或迟缓不能;不能站立或坐直 30 min 者;对本品任何成分过敏者;肌酐清除率小于 35 mL/min 者;孕妇及哺乳期妇女。

CFDA: 国家食品药品监督管理总局

表 13 唑来膦酸

唑来膦酸	
适应证	CFDA 批准治疗绝经后骨质疏松症,有些国家还批准治疗男性骨质疏松症和糖皮质激素诱发的骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度,降低发生椎体、非椎体和髌部骨折的风险。
用法	唑来膦酸静脉注射剂,5 mg/瓶,静脉滴注,每年 1 次。
输注方法	静脉滴注至少 15 min 以上,药物使用前应充分水化。
注意事项	低钙血症者慎用,严重维生素 D 缺乏者需注意补充足量的维生素 D;患者在首次输注药物后可能出现一过性发热、肌肉关节疼痛等流感样症状,多数在 1~3 d 内缓解,严重者可予以非甾体类解热镇痛药对症处理;不建议预防性使用。
禁忌证	对本品或其他双膦酸盐类药物过敏者;肌酐清除率小于 35 mL/min 者;孕妇及哺乳期妇女。

CFDA: 国家食品药品监督管理总局

表 14 利塞膦酸钠

利塞膦酸钠	
适应证	CFDA 批准治疗绝经后骨质疏松症和糖皮质激素诱发的骨质疏松症,有些国家还批准治疗男性骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度,降低发生椎体、非椎体和髌部骨折的风险。
用法	利塞膦酸钠片剂,35 mg/片,口服每次 1 片,每周 1 次; 5 mg/片,口服每次 1 片,每日 1 次。
服用方法	空腹服用,用 200 ~ 300 mL 白水送服,服药后 30 min 内避免平卧,应保持直立体位 (站立或坐立),此期间应避免进食牛奶、果汁等任何食品和药品。
注意事项	胃及十二指肠溃疡、返流性食管炎者慎用。
禁忌证	导致食管排空延迟的食管异物,例如食管狭窄或迟缓不能;不能站立或坐直 30 min 者;对本品任何成分过敏者;肌酐清除率小于 35 mL/min 者;孕妇及哺乳期妇女。

CFDA: 国家食品药品监督管理总局

表 15 伊班膦酸钠

伊班膦酸钠	
适应证	CFDA 批准治疗绝经后骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体及非椎体骨折的风险。
用法	伊班膦酸钠静脉注射剂，1 mg/安瓿，2 mg 静脉滴注，每 3 个月 1 次；国外已有伊班膦酸钠口服片剂上市，150 mg/片，每月口服 1 片。
输注或服用方法	静脉滴注药物前注意充分水化，2 mg 加入 250 mL 0.9% 氯化钠溶液静脉滴注 2 h 以上，嘱患者多喝水；口服片剂应空腹服用，用 200~300 mL 白水送服，服药后 30 min 内避免平卧，应保持直立体位（站立或坐立），此期间应避免进食牛奶、果汁等任何食品和药品。
注意事项	低钙血症者慎用，严重维生素 D 缺乏者需注意补充充足的维生素 D；患者在首次输注药物后可能出现发热、肌肉疼痛等流感样症状，多数在 1~3 d 内缓解，严重者可予以非甾体类解热镇痛药对症处理。
禁忌证	肌酐清除率小于 35 mL/min 或血肌酐 > 5 mg/dL (或 > 442 μmol/L) 者；对本品或其他双膦酸类药物过敏者；孕妇及哺乳期妇女。
CFDA: 国家食品药品监督管理局	

表 16 依替膦酸二钠

依替膦酸二钠	
适应证	CFDA 批准治疗绝经后骨质疏松症和增龄性骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度、降低椎体骨折的风险。
用法	依替膦酸二钠片剂，0.2 g/片，口服每次 1 片，每日 2 次。 依替膦酸二钠胶囊，0.2 g/粒，口服每次 1 粒，每日 2 次。
服用方法	两餐间服用，本品需间断、周期性服药，即服药两周，停药 11 周，然后再开始第 2 周期服药，停药期间可补充钙剂及维生素 D；服药 2 h 内，避免食用高钙食品（例如牛奶或奶制品）、含矿物质的维生素、抗酸药。
注意事项	肾功能损害者慎用。
禁忌证	肌酐清除率小于 35 mL/min 者；骨软化者；对本品或其他双膦酸类药物过敏者；孕妇及哺乳期妇女。
CFDA: 国家食品药品监督管理局	

表 17 氯膦酸二钠

氯膦酸二钠	
适应证	CFDA 批准治疗各种类型骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低发生椎体、非椎体骨折的风险。
用法	氯膦酸二钠胶囊，200 mg/粒，口服每次 2 或 4 粒，每日 1 或 2 次。
服用方法	空腹服用。服药 1 h 内，避免进食牛奶、食物或含钙和其他二价阳离子的药物。
注意事项	肝肾功能损害者慎用。开始治疗时，可能会出现腹泻，该反应通常是轻度的。
禁忌证	肌酐清除率小于 35 mL/min 者；骨软化者；对本品或其他双膦酸类药物过敏者；孕妇及哺乳期妇女。
CFDA: 国家食品药品监督管理局	

(2) 一过性“流感样”症状: 首次口服或静脉输注含氮双膦酸盐可出现一过性发热、骨痛和肌痛等类流感样不良反应，多在用药 3 d 内明显缓解，症状明显者可用非甾体抗炎药或其他解热镇痛药对症治疗^[71]。

(3) 肾脏毒性: 进入血液的双膦酸盐类药物约 60% 以原形从肾脏排泄，对于肾功能异常的患者，应慎用此类药物或酌情减少药物剂量。特别是静脉输注的双膦酸盐类药物，每次给药前应检测肾功能，肌酐清除率 < 35 mL/min 患者禁用。尽可能使患者水化，静脉输注唑来膦酸的时间应不少于

15 min，伊班膦酸钠静脉输注时间不少于 2 h。

(4) 下颌骨坏死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ): 双膦酸盐相关的 ONJ 罕见。绝大多数 (超过 90%) 发生于恶性肿瘤患者应用大剂量注射双膦酸盐以后，以及存在严重口腔疾病的患者，如严重牙周病或多次牙科手术等。ONJ 主要见于使用静脉注射双膦酸盐的肿瘤患者，发生率不等，约 1%~15%^[67-70]。而在骨质疏松症患者中，ONJ 发病率仅为 0.001%~0.01%，略高于正常人群 (<0.001%)。对患有严重口腔疾病或需要接受牙科手术的患者，不建议使用该类药物。降低 ONJ

发生风险的措施: 在开始抗骨吸收治疗前完成必要的口腔手术, 在口腔手术前后使用抗生素, 采用抗菌漱口水, 拔牙后正确闭合创面, 保持良好的口腔卫生。对存在 ONJ 高风险患者 (伴有糖尿病、牙周病、使用糖皮质激素、免疫缺陷、吸烟等) 需要复杂侵入性口腔手术时, 建议暂停双膦酸盐治疗 3~6 个月后, 再实施口腔手术, 术后 3 个月如无口腔特殊情况, 可恢复使用双膦酸盐。

(5) 非典型股骨骨折 (atypical femur fracture, AFF): 即在低暴力下发生在股骨小转子以下到股骨髓上之间的骨折, AFF 可能与长期应用双膦酸盐类药物有关。对于长期使用双膦酸盐患者 (3 年以上), 一旦出现大腿或者腹股沟部位疼痛, 应进行双股骨 X 线摄片检查, 明确是否存在 AFF, MRI 或核素骨扫描均有助于 AFF 的确诊。长期使用双膦酸盐的患者中 (通常 3 年以上, 中位治疗时间 7 年), AFF 风险轻微增加, 停用双膦酸盐以后, 风险随之下降。AFF 在使用双膦酸盐患者中绝对风险非常低 (3.2~50 例/10 万人年), 一旦发生 AFF, 应立即停止使用双膦酸盐等抗骨吸收药物。

2. 降钙素类

降钙素 (calcitonin) 是一种钙调节激素, 能抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量,

减少骨量丢失并增加骨量^[72-75]。降钙素类药物的另一突出特点是能明显缓解骨痛, 对骨质疏松症及其骨折引起的骨痛有效^[76-77]。目前应用于临床的降钙素类制剂有两种: 鳗鱼降钙素类似物 (表 18) 和鲑降钙素 (表 19)。

降钙素总体安全性良好, 少数患者使用后出现面部潮红、恶心等不良反应, 偶有过敏现象, 可按照药品说明书的要求, 确定是否做过敏试验。降钙素类制剂应用疗程要视病情及患者的其他条件而定。

2012 年欧洲药品管理局人用药机构委员会通过 Meta 分析发现, 长期使用 (6 个月或更长时间) 鲑降钙素口服或鼻喷剂型与恶性肿瘤风险轻微增加相关, 但无法肯定该药物与恶性肿瘤之间的确切关系^[78]; 鉴于鼻喷剂型鲑降钙素具有潜在增加肿瘤风险的可能, 鲑降钙素连续使用时间一般不超过 3 个月^[79]。

3. 绝经激素治疗

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT)^[80-85] 类药物 (表 20) 能抑制骨转换, 减少骨丢失。临床研究已证明 MHT 包括雌激素补充疗法 (estrogen therapy, ET) 和雌、孕激素补充疗法 (estrogen plus progestogen therapy, EPT), 能减少骨丢失, 降低骨质疏松性椎体、非椎体及髌部骨折的

表 18 依降钙素

依降钙素	
适应证	CFDA 批准治疗骨质疏松症和骨质疏松引起的疼痛等。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度, 降低椎体骨折的风险。
用法	依降钙素注射剂, 20 U/支, 20 U 肌肉注射, 每周 1 次; 依降钙素注射剂, 10 U/支, 10 U 肌肉注射, 每周 2 次。
注意事项	少数患者注射药物后出现面部潮红、恶心等不良反应, 偶有过敏现象, 可按照药品说明书的要求, 确定是否做过敏试验。
禁忌证	对本品过敏者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

表 19 鲑降钙素

鲑降钙素	
适应证	CFDA 批准预防因突然制动引起的急性骨丢失和由于骨质溶解、骨质减少引起的骨痛, 其他药物治疗无效的骨质疏松症等。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度, 降低椎体及非椎体 (不包括髌部) 骨折的风险。
用法	鲑降钙素鼻喷剂, 2 mL (4 400 IU) /瓶, 200 IU 鼻喷, 每日或隔日 1 次; 鲑降钙素注射剂, 50 IU/支, 50 IU 或 100 IU 皮下或肌肉注射, 每日 1 次。
注意事项	少数患者使用药物后出现面部潮红、恶心等不良反应, 偶有过敏现象, 可按照药品说明书的要求确定是否做过敏试验。
禁忌证	对鲑降钙素或本品中任何赋形剂过敏者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

表 20 绝经激素治疗类药物

雌/孕激素	
适应证	围绝经期和绝经后女性, 特别是有绝经相关症状(如潮热、出汗等)、泌尿生殖道萎缩症状, 以及希望预防绝经后骨质疏松症的妇女。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髋部骨密度、降低发生椎体、髋部及非椎体骨折的风险, 明显缓解更年期症状。
用法	有口服、经皮和阴道用药多种制剂。激素治疗的方案、剂量、制剂选择及治疗期限等, 应根据患者个体情况而定。
注意事项	严格掌握实施激素治疗的适应证和禁忌证, 绝经早期开始用(60岁以前或绝经不到10年)受益更大。使用最低有效剂量, 定期进行(每年)安全性评估, 特别是乳腺和子宫。
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、胆囊疾病和垂体泌乳素瘤者属酌情慎用。

风险, 是防治绝经后骨质疏松症的有效措施。

绝经妇女正确使用绝经激素治疗, 总体是安全的, 以下几点为人们特别关注的问题。

(1) 子宫内膜癌: 对有子宫的妇女长期只补充雌激素, 证实可能增加子宫内膜癌的风险。自20世纪70年代以来, 研究表明对有子宫妇女补充雌激素的同时适当补充孕激素, 子宫内膜癌的风险不再增加。所以, 有子宫的妇女应用雌激素治疗时必须联合应用孕激素。

(2) 乳腺癌: 国际绝经学会最新推荐: 乳腺癌的相关因素很多, 与绝经激素治疗相关的乳腺癌风险很低, 小于每年1/1 000, 且应用5年内没有发现乳腺癌风险增加。美国妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI) 研究中, 单用雌激素超过7年, 乳腺癌风险也没有增加, 但雌激素加孕激素组5年后乳腺癌风险有所增加^[80-81]。关于绝经激素治疗的全球共识指出, 激素治疗与乳腺癌的关系主要取决于孕激素及其应用时间长短。与合成的孕激素相比, 微粒化黄体酮和地屈孕酮与雌二醇联用, 乳腺癌的风险更低。乳腺癌是绝经激素治疗的禁忌症。

(3) 心血管病疾病: 绝经激素治疗不用于心血管疾病的预防。无心血管病危险因素的女性, 60岁以前或绝经不到10年开始激素治疗, 可能对其心血管有一定的保护作用; 已有心血管损害, 或60岁后再开始激素治疗, 则没有此保护作用。

(4) 血栓: 绝经激素治疗轻度增加血栓风险。血栓是激素治疗的禁忌证。非口服雌激素因没有肝脏首过效应, 其血栓风险更低。

(5) 体质量增加: 雌激素为非同化激素, 常

规剂量没有增加体质量的作用。只有当大剂量使用时才会引起水钠潴留、体质量增加。绝经后激素治疗使用的低剂量一般不会引起水钠潴留。雌激素对血脂代谢和脂肪分布都有一定的有利影响。

鉴于对上述问题的考虑, 建议激素补充治疗遵循以下原则: ①明确治疗的利与弊; ②绝经早期开始用(<60岁或绝经10年之内), 收益更大, 风险更小; ③应用最低有效剂量; ④治疗方案个体化; ⑤局部问题局部治疗; 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。

4. 选择性雌激素受体调节剂类

选择性雌激素受体调节剂类(selective estrogen receptor modulators, SERMs), SERMs不是雌激素, 而是与雌激素受体结合后, 在不同靶组织导致受体空间构象发生不同改变, 从而在不同组织发挥类似或拮抗雌激素的不同生物效应。如SERMs制剂雷洛昔芬(表21)在骨骼与雌激素受体结合, 发挥类雌激素的作用, 抑制骨吸收, 增加骨密度, 降低椎体骨折发生的风险; 而在乳腺和子宫则发挥拮抗雌激素的作用, 因而不刺激乳腺和子宫, 有研究表明其能够降低雌激素受体阳性浸润性乳腺癌的发生率^[86-88]。

雷洛昔芬药物总体安全性良好。国外研究报告该药轻度增加静脉栓塞的危险性, 国内尚未见类似报道。故有静脉栓塞病史及有血栓倾向者, 如长期卧床和久坐者禁用。对心血管疾病高风险的绝经后女性的研究显示, 雷洛昔芬并不增加冠状动脉疾病和卒中风险。雷洛昔芬不适用于男性骨质疏松症患者。

表 21 雷洛昔芬

雷洛昔芬	
适应证	CFDA 批准的适应证为预防和治疗绝经后骨质疏松症。
疗效	降低骨转换至女性绝经前水平, 阻止骨丢失, 增加骨密度, 降低发生椎体骨折的风险。
用法	雷洛昔芬片剂, 60 mg/片, 口服每次 60 mg, 每日 1 次。
注意事项	少数患者服药期间会出现潮热和下肢痠痛症状, 潮热症状严重的围绝经期妇女暂时不宜用。
禁忌证	正在或既往患有静脉血栓栓塞性疾病者, 包括深静脉血栓、肺栓塞和视网膜静脉血栓者; 肝功能减退包括胆汁淤积, 肌酐清除率小于 35 mL/min 者; 难以解释的子宫出血者, 以及有子宫内膜癌症状和体征者; 对雷洛昔芬或任何赋形剂成份过敏者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

5. 甲状旁腺素类似物

甲状旁腺素类似物 (parathyroid hormone analogue, PTHa) 是当前促骨形成的代表性药物, 国内已上市的特立帕肽 (表 22) 是重组人甲状旁腺素氨基端 1-34 活性片段 (recombinant human parathyroid hormone 1-34, rhPTH1-34)。间断使用小剂量 PTHa 能刺激成骨细胞活性, 促进骨形成, 增加骨密度, 改善骨质量, 降低椎体和非椎体骨折的发生风险^[89-90]。

表 22 特立帕肽

特立帕肽	
适应证	CFDA 批准用于有骨折高风险的绝经后骨质疏松症的治疗; 国外还批准用于男性骨质疏松症和糖皮质激素性骨质疏松症的治疗。
疗效	能有效地治疗绝经后严重骨质疏松, 提高骨密度, 降低椎体和非椎体骨折发生的危险。
用法	特立帕肽注射制剂, 20 μg/次, 皮下注射, 每日 1 次。
注意事项	少数患者注射特立帕肽后血钙浓度有一过性轻度升高, 并在 16 到 24 h 内回到基线水平。用药期间应监测血钙水平, 防止高钙血症的发生; 治疗时间不超过 2 年。
禁忌证	并发畸形性骨炎、骨骼疾病放射治疗史、肿瘤骨转移及并发高钙血症者; 肌酐清除率小于 35 mL/min 者; 小于 18 岁的青少年和骨骺未闭合的青少年; 对本品过敏者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

患者对 rhPTH1-34 的总体耐受性良好。临床常见的不良反应为恶心、肢体疼痛、头痛和眩晕。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^[91-92]。但该药在美国上市后 7 年骨肉瘤监测研究中, 未发现特立帕肽和人骨肉瘤存在因果关系^[93]。特立帕肽治疗时间不宜超过 24 个月, 停药后应序贯使用抗骨吸收药物治疗, 以维持或增加骨密度, 持续降低骨折风险。

6. 锶盐

锶 (strontium) 是人体必需的微量元素之一, 参与人体多种生理功能和生化效应。锶的化学结构与钙和镁相似, 在正常人体软组织、血液、骨骼和牙齿中存在少量的锶。雷奈酸锶 (表 23) 是合成锶盐, 体外实验和临床研究均证实雷奈酸锶可同时作用于成骨细胞和破骨细胞, 具有抑制骨吸收和促进骨形成的双重作用, 可降低椎体和非椎体骨折的发生风险^[94]。

表 23 雷奈酸锶

雷奈酸锶	
适应证	CFDA 批准用于治疗绝经后骨质疏松症。
疗效	能显著提高骨密度, 改善骨微结构, 降低发生椎体和非椎体骨折的风险。
用法	雷奈酸锶干混悬剂, 2 g/袋, 口服每次 2 g, 睡前服用, 最好在进食 2 h 之后服用。
注意事项	不宜与钙和食物同时服用, 以免影响药物吸收。
禁忌证	伴有已确诊的缺血性心脏病、外周血管病和/或脑血管疾病者, 或伴有未控制的高血压者; 肌酐清除率 < 30 mL/min 的重度肾功能损害者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

雷奈酸锶药物总体安全性良好。常见的不良反应包括恶心、腹泻、头痛、皮炎和湿疹, 一般在治疗初始时发生, 程度较轻, 多为暂时性, 可耐受。罕见的不良反应为药物疹伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)^[95-96]。具有高静脉血栓风险的患者, 包括既往有静脉血栓病史的患者, 以及有药物过敏史者, 应慎用雷奈酸锶。同时, 需要关注该药物可能引起心脑血管严重不良反应,

2014年欧洲药品管理局发布了对雷奈酸锶的评估公告: 在保持雷奈酸锶上市许可的情况下限制该药物的使用, 雷奈酸锶仅用于无法使用其他获批药物以治疗严重骨质疏松症患者。用药期间应对这些患者进行定期评估, 如果患者出现了心脏或循环系统问题, 例如发生了缺血性心脏病、外周血管病或脑血管疾病, 或高血压未得到控制, 应停用雷奈酸锶。存在某些心脏或循环系统问题, 例如卒中和心脏病发作史的患者不得使用本药物^[97-98]。

7. 活性维生素 D 及其类似物

目前国内上市用于治疗骨质疏松症的活性维生素 D 及其类似物 (vitamin D analogue) 有 1 α 羟维生素 D₃ (α -骨化醇) (表 24) 和 1, 25 双羟维生素 D₃ (骨化三醇) (表 25) 两种, 国外上市的尚有艾迪骨化醇。因不需要肾脏 1 α 羟化酶羟化就有活性, 故得名为活性维生素 D 及其类似物。活性维生素 D 及其类似物更适用于老年人、肾功能减退以及 1 α 羟化酶缺乏或减少的患者, 具有提高骨密度, 减少跌倒, 降低骨折风险的作用^[99]。

治疗骨质疏松症时, 应用上述剂量的活性维生素 D 总体是安全的。长期使用, 应在医师指导下使用, 不宜同时补充较大剂量的钙剂, 并建议定期监测患者血钙和尿钙水平。在治疗骨质疏松症时, 可与其他抗骨质疏松药物联合应用。

表 24 α -骨化醇

α -骨化醇	
适应证	CFDA 批准的适应证为绝经后及老年性骨质疏松症等。
疗效	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。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, 减少跌倒的发生率, 进而降低骨折风险。
用法	α -骨化醇胶囊, 0.25 μ g/粒、0.5 μ g/粒或 1.0 μ g/粒, 口服每次 0.25~1.0 μ g, 每日 1 次。
注意事项	治疗期间应注意监测血钙和尿钙, 特别是同时补充钙剂者; 肾结石患者慎用。
禁忌证	高钙血症者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

表 25 骨化三醇

骨化三醇	
适应证	CFDA 批准的适应证为绝经后及老年性骨质疏松症等。
疗效	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, 降低跌倒风险, 进而降低骨折风险。
用法	骨化三醇胶囊, 0.25 μ g/粒、0.5 μ g/粒, 口服每次 0.25 μ g, 每日 1 次或 2 次或 0.5 μ g/次, 每日 1 次。
注意事项	治疗期间注意监测血钙和尿钙, 特别是同时补充钙剂者; 肾结石患者慎用。
禁忌证	高钙血症者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

8. 维生素 K 类 (四烯甲萘醌)

四烯甲萘醌 (menatetrenone) (表 26) 是维生素 K₂ 的一种同型物, 是 γ -羧化酶的辅酶, 在 γ -羧基谷氨酸的形成过程中起着重要作用。 γ -羧基谷氨酸是骨钙素发挥正常生理功能所必需的, 具有提高骨量的作用^[100]。

表 26 四烯甲萘醌

四烯甲萘醌	
适应证	CFDA 批准的适应证为提高骨质疏松症患者的骨量。
疗效	促进骨形成, 并有一定抑制骨吸收的作用, 能够轻度增加骨质疏松症患者的骨量。
用法	四烯甲萘醌胶囊, 15 mg/粒, 口服每次 15 mg, 每日 3 次。
注意事项	主要不良反应包括胃部不适、腹痛、皮肤瘙痒、水肿和转氨酶轻度升高。
禁忌证	服用华法林的患者。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

9. RANKL 抑制剂

迪诺塞麦 (denosumab) (表 27) 是一种核因子 kappa-B 受体活化因子配体 (RANKL) 抑制剂, 为特异性 RANKL 的完全人源化单克隆抗体, 能够抑制 RANKL 与其受体 RANK 的结合, 减少破骨细胞形成、功能和存活, 从而降低骨吸收、增加骨量、改善皮质骨或松质骨的强度。现已被美国 FDA 批准治疗有较高骨折风险的绝经后骨质疏松症^[26, 101]。

表 27 迪诺塞麦

迪诺塞麦	
适应证	国外批准的适应证为较高骨折风险的绝经后骨质疏松症。
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度,降低椎体、非椎体和髌部骨折风险。
用法	迪诺塞麦注射剂,规格 60 mg/1 mL,每半年使用 60 mg,皮下注射。
注意事项	治疗前必须纠正低钙血症,治疗前后需补充充足的钙剂和维生素 D; 主要不良反应包括低钙血症、严重感染(膀胱炎、上呼吸道感染、肺炎、皮肤蜂窝组织炎等)、皮疹、皮肤瘙痒、肌肉或骨痛等; 长期应用可能会过度抑制骨吸收,而出现下颌骨坏死或非典型性股骨骨折。
禁忌证	低钙血症者。

(三) 使用抗骨质疏松药物临床关注问题

1. 关于疗程的建议

抗骨质疏松药物治疗的成功标志是骨密度保持稳定或增加,而且没有新发骨折或骨折进展的证据。对于正在使用抑制骨吸收药物的患者,治疗成功的目标是骨转换指标值维持在或低于绝经前妇女水平。患者在治疗期间如发生再次骨折或显著的骨量丢失,则需考虑换药或评估继发性骨质疏松的病因; 如果治疗期间发生一次骨折,并不能表明药物治疗失败,但提示该患者骨折风险高^[102]。

除双膦酸盐药物外,其他抗骨质疏松药物一旦停止应用,疗效就会快速下降,双膦酸盐类药物停用后,其抗骨质疏松性骨折的作用可能会保持数年^[26]。另外,由于双膦酸盐类药物治疗超过 5 年的获益证据有限,而且使用超过 5 年,可能会增加罕见不良反应(如下颌骨坏死或非典型性股骨骨折)的风险^[26, 102], 建议双膦酸盐治疗 3~5 年后需考虑药物假期。目前建议口服双膦酸盐治疗 5 年,静脉双膦酸盐治疗 3 年,应对骨折风险进行评估,如为低风险,可考虑实施药物假期停用双膦酸盐; 如骨折风险仍高,可以继续使用双膦酸盐或换用其他抗骨质疏松药物(如特立帕肽或雷洛昔芬)^[26, 102]。特立帕肽疗程不应超过两年。

抗骨质疏松药物疗程应个体化,所有治疗应至少坚持 1 年,在最初 3~5 年治疗期后,应该全面评估患者发生骨质疏松性骨折的风险,包括骨折史、新出现的慢性疾病或用药情况、身高变化、骨密度

变化、骨转换生化指标水平等。如患者治疗期间身高仍下降,则须进行胸腰椎 X 线摄片检查^[26, 102]。

2. 关于骨折后应用抗骨质疏松药物

骨质疏松性骨折后应重视积极给予抗骨质疏松药物治疗,包括骨吸收抑制剂或骨形成促进剂等^[103-107]。迄今很多证据表明使用常规剂量的抗骨吸收药物,包括口服或静脉双膦酸盐类药物,对骨折愈合无明显不良影响^[103-104]。骨质疏松性骨折后,应建议开展骨折联络服务(fracture liaison service, FLS) 管理项目,促进多学科联合诊治骨质疏松性骨折,及时合理使用治疗骨质疏松症的药物,以降低再发骨折的风险。

3. 抗骨质疏松药物联合和序贯治疗

骨质疏松症如同其他慢性疾病一样,不仅要长期、个体化治疗,也需药物联合或序贯治疗^[108]。甲状旁腺素类似物等骨形成促进剂获准使用后,药物的序贯或联合治疗更为普遍。目前已有的骨质疏松联合治疗方案,大多以骨密度变化为终点,其抗骨折疗效,尚有待进一步研究^[109]。总体来说,联合使用骨质疏松症治疗药物,应评价潜在的不良反应和治疗获益,此外,还应充分考虑药物经济学的影响^[110]。联合治疗方案包括同时联合方案及序贯联合方案。根据药物作用机制和特点,对联合用药暂做以下建议。

(1) 同时联合方案: 钙剂及维生素 D 作为基础治疗药物,可以与骨吸收抑制剂或骨形成促进剂联合使用^[101]。

不建议联合应用相同作用机制的药物。个别情况为防止快速骨丢失,可考虑两种骨吸收抑制剂短期联合使用,如绝经后妇女短期使用小剂量雌/孕激素替代与雷洛昔芬,降钙素与双膦酸盐短期联合使用^[110]。

联合使用甲状旁腺素类似物等骨形成促进剂和骨吸收抑制剂,可增加骨密度,改善骨转换水平,但缺少对骨折疗效的证据^[111-114], 考虑到治疗的成本和获益,通常不推荐。仅用于骨吸收抑制剂治疗失败,或多次骨折需积极给予强有效治疗时^[110]。

(2) 序贯联合方案: 尚无明确证据指出禁忌各种抗骨质疏松药物序贯应用。特别是如下情况要考虑药物序贯治疗: ①某些骨吸收抑制剂治疗失

效、疗程过长或存在不良反应时; ②骨形成促进剂(PTH类似物)的推荐疗程仅为18~24个月^[110], 此类药物停药后应序贯治疗。推荐在使用甲状旁腺激素类似物等骨形成促进剂后序贯使用骨吸收抑制剂, 以维持骨形成促进剂所取得的疗效^[115]。

(四) 中医中药治疗

中医学文献中无骨质疏松之名, 按骨质疏松症主要临床表现, 中医学中相近的病症有骨痿, 见于没有明显的临床表现, 或仅感觉腰背酸软无力的骨质疏松患者(“腰背不举, 骨枯而髓减”); 骨痹, 症见“腰背疼痛, 全身骨痛, 身重、四肢沉重难举”的患者。根据中医药“肾主骨”, “脾主肌肉”及“气血不通则痛”的理论, 治疗骨质疏松症以补肾益精、健脾益气、活血祛瘀为基本治法。中药治疗骨质疏松症多以改善症状为主, 经临床证明有效的中成药可按病情选用。可能改善本病证候的, 且药物有效成分较明确的中成药主要包括骨碎补总黄酮^[116-118](表28), 淫羊藿苷^[119-123](表29)和人工虎骨粉(表30)。

此外, 中药古方青娥丸^[124-126]、六味地黄丸、左归丸、右归丸及CFDA批准具有改善骨质疏松症候的中成药临床上均可根据中医辨证施治的原则运用。根据2015年12月CFDA发布的《中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则》, 中药可以与钙剂和维生素D联用^[127]。

近年来, 有关服用含有补骨质成分的中药制剂导致肝损伤的报告较多, 故建议有肝病的骨质疏松症患者禁用该类制剂。

表28 骨碎补总黄酮

骨碎补总黄酮制剂	
适应证	CFDA批准治疗原发性骨质疏松症、骨量减少, 症见骨脆易折、腰背或四肢关节疼痛、畏寒肢冷或抽筋、下肢无力、夜尿频多。
功效	补肾、强骨、止痛。
用法	见CFDA批准的以骨碎补总黄酮为主要成分的中药制剂药物说明书。
不良反应	偶见口干, 便秘, 一般不影响继续治疗。
注意事项	1. 忌辛辣、生冷、油腻食物; 2. 感冒发热患者不宜服用; 3. 有高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等慢性病严重者, 应在医师指导下服用。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

表29 淫羊藿苷

淫羊藿苷制剂	
适应证	CFDA批准治疗骨质疏松症, 症见腰脊疼痛, 足膝酸软, 乏力。
功效	滋补肝肾、活血通络、强筋壮骨。
用法	见CFDA批准的以淫羊藿苷为主要成分的中药制剂药物说明书。
不良反应	尚不明确。
注意事项	1. 忌食生冷、油腻食物; 2. 感冒时不宜服用; 3. 高血压、心脏病、糖尿病、肝病、肾病等慢性病严重者, 应在医师指导下服用; 4. 孕妇禁用。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

表30 人工虎骨粉

人工虎骨粉制剂	
适应证	CFDA批准用于腰背疼痛、腰膝酸软、下肢痿弱、步履艰难等症状的改善。
功效	具有健骨作用
用法	见CFDA批准的以人工虎骨粉为主要成分的中药制剂药物说明书。
不良反应	未发现明显不良反应, 偶见个别患者服药后出现口干。
注意事项	服药期间多饮水。

CFDA: 国家食品药品监督管理局

(五) 康复治疗

针对骨质疏松症的康复治疗主要包括运动疗法、物理因子治疗、作业疗法及康复工程等。

1. 运动疗法

运动疗法简单实用, 不仅可增强肌力与肌耐力, 改善平衡、协调性与步行能力, 还可改善骨密度、维持骨结构, 降低跌倒与脆性骨折风险等, 发挥综合防治作用。运动疗法需遵循个体化、循序渐进、长期坚持的原则。治疗性运动包括有氧运动(如慢跑、游泳)、抗阻运动(如负重练习)、冲击性运动(如体操、跳绳)、振动运动(如全身振动训练)等^[128]。我国传统健身方法太极拳等可增加髌部及腰椎骨密度, 增强肌肉力量, 改善韧带及肌肉、肌腱的柔韧性, 提高本体感觉, 加强平衡能力, 降低跌倒风险。运动锻炼要注意少做躯干屈曲、旋转动作。骨质疏松性骨折早期应在保证骨折

断端稳定性的前提下,加强骨折邻近关节被动运动(如关节屈伸等)及骨折周围肌肉的等长收缩训练等,以预防肺部感染、关节挛缩、肌肉萎缩及废用性骨质疏松;后期应以主动运动、渐进性抗阻运动及平衡协调与核心肌力训练为主。

2. 物理因子治疗

脉冲电磁场、体外冲击波、全身振动、紫外线等物理因子治疗可增加骨量^[129-131];超短波、微波、经皮神经电刺激、中频脉冲等治疗可减轻疼痛;对骨质疏松骨折或者骨折延迟愈合可选择低强度脉冲超声波、体外冲击波等治疗以促进骨折愈合^[130,132]。神经肌肉电刺激、针灸等治疗可增强肌力、促进神经修复,改善肢体功能。联合治疗方式与治疗剂量需依据患者病情与自身耐受程度选择。

3. 作业疗法

作业疗法以针对骨质疏松症患者的康复宣教为主,包括指导患者正确的姿势,改变不良生活习惯,提高安全性。作业疗法还可分散患者注意力,减少对疼痛的关注,缓解由骨质疏松症引起的焦虑、抑郁等不利情绪。

4. 康复工程

行动不便者可选用拐杖、助行架等辅助器具,以提高行动能力,减少跌倒发生。此外,可进行适当的环境改造如将楼梯改为坡道,浴室增加扶手等,以增加安全性。骨质疏松性骨折患者可佩戴矫形器,以缓解疼痛,矫正姿势,预防再次骨折等。

总之,骨质疏松症是慢性病,涉及骨骼、肌肉等多种组织、器官,需要综合防治。在常规药物、手术等治疗的同时,积极、规范、综合的康复治疗除可改善骨强度、降低骨折发生外,还可促进患者生活、工作能力的恢复。

(六) 骨质疏松症防治监测

骨质疏松症是一种慢性疾病,其治疗是一个长期的过程,在接受治疗期间应对如下情况进行监测:疗效,钙和维生素D的摄入是否充足,药物的不良反应,对治疗的依从性和新出现的可能改变治疗预期效果的共患病。骨质疏松症药物治疗的目的是显著提高骨强度,从而降低骨折风险。临床上,对疗效的监测受限于缺少直接检测“骨强度”的临床工具,目前可使用替代指标监测疗

效,如骨密度和骨转换标志物及脊椎影像学检查。

1. 治疗依从性监测

依从性差是骨质疏松症治疗中普遍存在的问题,提高依从性是防治诸如骨质疏松症等慢性无症状性疾病所面临的挑战。因为患者对疾病危害的认知度低,坚持治疗的积极性不够。时间愈久,愈易忽视,依从性越低,影响骨质疏松症的治疗效果。

提高骨质疏松症治疗的依从性需要有效的医患沟通,密切监测,及早发现存在的问题。树立有效治疗可降低骨折风险的信念,有助于维持患者良好的依从性;及时告知患者骨转换生化标志物和骨密度结果,并解释其与骨折风险下降相关,可鼓励患者坚持治疗;应用简便的治疗方案也有助于改善依从性^[133-134]。

2. 骨密度检测在疗效监测中的作用

尽管抗骨质疏松药物的长期抗骨折效力是否取决于其增加和维持骨密度的能力仍存有争议^[135]。但临床试验研究已经广泛采用DXA检测骨密度作为疗效判断的指标。连续检测骨密度已经成为临床实践中监测疗效的重要手段^[136]。

必须强调,使用抗骨吸收药物治疗时,骨密度的变化并非是预测骨折风险下降的敏感指标。研究显示,骨密度增加仅能解释双膦酸盐治疗相关的骨折风险下降的7%~18%^[137]和雷诺昔芬治疗相关的脊椎骨折风险下降的4%^[138];而迪诺塞麦治疗36个月全髋骨密度变化可解释其降低新发椎体骨折风险的35%和降低非椎体骨折风险的84%^[139]。提示骨密度变化对解释骨折风险的下降在不同的药物是不同的,这也表明骨密度以外的其他因素对骨折风险下降可能更重要。早期监测骨密度的变化对预测抗骨吸收药物治疗反应的价值有限。而促骨形成药物治疗时,骨密度的增加对解释临床骨折风险的下降占有更大比重,如特立帕肽引起脊椎骨密度增加可解释脊椎骨折风险下降的30%~41%^[140],骨密度的监测对促骨形成药物治疗疗效评估比抗骨吸收治疗有更大价值。

在治疗期间精确地发现骨密度变化,要求其变化大于测定的精确度误差(precision error)。从严格的统计学观点看,需监测95%置信区间的最小有意义变化值(least significant change, LSC),骨密

度的变化值至少应为精确度误差的 2.77 倍^[141]。为了将精确度误差降至最低,连续骨密度测量最好在同一台仪器由同一技术员实施。如何评估精确度误差和计算 LSC 可参见网站 (www.ISCD.org)。尽管将骨密度变化作为监测疗效的指标仍有争议,但美国国家骨质疏松基金会 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 和国际临床骨密度测量学会 (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) 均推荐骨密度测量为治疗的常规监测指标^[26, 142]。NOF 建议应每两年进行一次重复测量骨密度^[26], 而 ISCD 提倡首次随访测定应在启动治疗或改变治疗后 1 年进行。但本指南仍推荐在药物首次治疗或改变治疗后每年、效果稳定后每 1~2 年重复骨密度测量,以监测疗效^[26, 133, 142]。

QCT 测量的腰椎体积骨密度 (vBMD) 可用于监测男女两性衰老、疾病和治疗相关的骨密度变化,但应根据体模数据建立其精确度^[26]。

pDXA、pQCT 和 QUS 测量的外周骨骼并不能如脊椎和髌部对治疗有相同幅度的反应,故目前还不宜用于监测治疗反应^[26]。

3. 骨转换标志物在治疗监测中的作用

在抗骨质疏松药物治疗中, BTMs 的变化明显早于骨密度。当用强效的抗骨吸收治疗时, BTMs 快速下降,并于几个月内降至较低平台期^[143], 这种 BTMs 短期的下降与后续持久的骨密度变化和骨折风险的下降相关^[143-146]。而对促骨形成药物如特立帕肽,早期的骨形成标志物的升高预示着随后骨密度增加^[140]。监测中当患者 BTMs 的变化超过 LSC 时,才具临床意义。LSC 是将 BTMs 测定的“精确度误差”乘以 2.77 得到的。为避免 BTMs 生物变异的影响,应采集禁食过夜标本。如重复测定,应在相同时间采集标本并在同一实验室检测^[26]。

4. 脊椎影像学检查

每年进行精确的身高测定对于判断骨质疏松症治疗疗效非常重要。当患者身高缩短 2 cm 以上,无论是急性还是渐进,均应进行脊椎影像学检查,以明确是否有新脊椎骨折发生。在为明确是否有椎体骨折而行首次脊椎影像学检查后,若再次出现提示新发椎体骨折的状况,如身高变矮、出现新的腰

背痛、形体变化或在作胸 X 线检查时偶然发现新的脊椎畸形时,应再次行相应的脊椎影像学检查。若患者考虑短暫停药 (药物假期),应重复进行脊椎影像学检查以明确有无新发椎体骨折;若治疗期间仍有新发椎体骨折,则表明需要更强的治疗或继续治疗,而不是考虑停药^[26]。

(七) 分级诊疗

骨质疏松症的分级诊疗,即按照疾病的轻、重、缓、急及治疗难易程度进行分级,不同级别的医疗机构承担不同疾病状况的治疗,实现基层首诊和双向转诊,以有效利用卫生资源,做好骨质疏松症的防控和管理,同时提高医疗卫生机构开展骨质疏松症预防控制的能力^[147-149]。

1. 骨质疏松症分级诊疗服务目标

以基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动作为骨质疏松症分级诊疗的基本诊疗模式,逐步实现不同级别、不同类别医疗机构之间的有序转诊。指导患者合理就医、规范治疗,从而降低骨质疏松症及骨质疏松性骨折的发病率及其所致病死率^[149-150]。

2. 不同医疗机构骨质疏松症分级诊疗流程及分工^[151]

分级诊疗流程如图 5 所示,各级医疗机构在骨质疏松症诊疗中分工如下:

一级医院: 乡镇卫生院、村卫生室、社区卫生服务机构等基层医疗卫生机构,通过建立居民健康档案、组织居民健康检查等多种方式开展骨质疏松症高危人群筛查,登记确诊的骨质疏松症患者。开展社区人群骨质疏松症及相关危险因素的健康教育;开展患者随访、基本治疗及康复治疗;对诊断不明者、严重并发症者及时转往上级医院诊疗^[147, 149, 152-154]。

二级医院: 负责骨质疏松症临床初步诊断,按照诊疗指南、制定个体化治疗方案;诊断不明及重症者尽快转诊到三级医院诊治,对病情稳定者进行随访^[147, 149, 152-154]。

三级医院: 负责骨质疏松症确诊,根据需要完善相关检查,明确病因。开展综合及规范的治疗。治疗后病情稳定者可以转诊到一、二级医疗机构进行后续治疗、随访及康复^[147, 149, 152-154]。

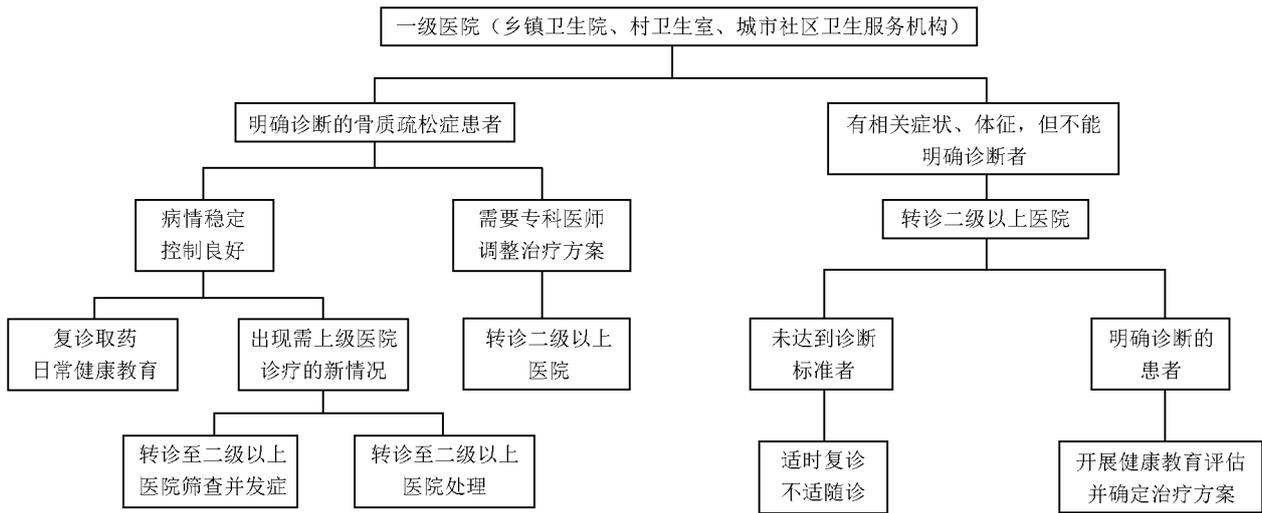


图5 分级诊疗流程

附件：

表 S1 中国营养学会膳食钙参考摄入量

年龄段	膳食钙参考摄入量 (mg/d)
<6 月	200
7~12 月	250
1~3 岁	600
4~6 岁	800
7~10 岁	1 000
11~13 岁	1 200
14~17 岁	1 000
18~49 岁	800
>50 岁	1 000
孕早期	800
孕中晚期、哺乳期	1 000

(引自中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册，中国标准出版社，2014)

表 S2 不同钙剂元素钙含量

化学名	元素钙含量 (%)
碳酸钙	40.00
磷酸钙	38.76
氯化钙	36.00
醋酸钙	25.34
枸橼酸钙	21.00
乳酸钙	18.37
葡萄糖酸钙	9.30
氨基酸螯合钙	~20.00

表 S3 中国营养学会膳食维生素 D 参考摄入量

年龄段	维生素 D 推荐摄入量 (IU/d)
<65 岁	400
≥65 岁	600
孕期、哺乳期	400

(引自中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册，中国标准出版社，2014)

参 考 文 献

- [1] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. Am J Med, 1993, 94: 646-650.
- [2] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: Highlights of the Conference [J]. South Med J, 2001, 94: 569-573.
- [3] Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22: 12S-16S.
- [4] Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis [J]. J Clin Invest, 1981, 67: 328-335.
- [5] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社 2015.
- [6] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委

- 会. 骨质疏松症中国白皮书 [J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3: 148-154.
- [7] Siris ES, Adler R, Bilezikian J, *et al.* The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 1439-1443.
- [8] Xu L, Cummings SR, Qin MW, *et al.* Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing Osteoporosis Project [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 2019-2025.
- [9] Xu L, Lu A, Zhao X, *et al.* Very low rates of hip fracture in Beijing, People's Republic of China the Beijing Osteoporosis Project [J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 144: 901-907.
- [10] Xia WB, He SL, Xu L, *et al.* Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 125-129.
- [11] Tian FM, Zhang L, Zhao HY, *et al.* An increase in the incidence of hip fractures in Tangshan, China [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 1321-1325.
- [12] Wang J, Wang Y, Liu WD, *et al.* Hip fractures in Hefei, China: the Hefei osteoporosis project [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32: 206-214.
- [13] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, *et al.* Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 1929-1937.
- [14] Melton LR, Chrischilles EA, Cooper C, *et al.* Perspective. How many women have osteoporosis? [J]. *J Bone Miner Res*, 1992, 7: 1005-1010.
- [15] Cauley JA. The determinants of fracture in men [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2002, 2: 220-221.
- [16] Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures [J]. *BMJ*, 1993, 307: 1248-1250.
- [17] Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, *et al.* Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 567-574.
- [18] Wang O, Hu Y, Gong S, *et al.* A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 2631-2640.
- [19] Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, *et al.* Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2015, 15: s92-s96.
- [20] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.
- [21] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69: S4-S9.
- [22] Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: diabetes and osteoporosis: cause for concern? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173: R93-R99.
- [23] Feng J, Liu S, Ma S, *et al.* Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF-kappa B signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46: 1024-1033.
- [24] Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, *et al.* Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary [J]. *Arch Osteoporos*, 2012, 7: 3-20.
- [25] Schulman RC, Weiss AJ, Mechanick JL. Nutrition, bone, and aging: an integrative physiology approach [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2011, 9: 184-195.
- [26] Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, *et al.* Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 2359-2381.
- [27] International Osteoporosis Foundation. IOF One-minute osteoporosis risk test [EB/OL]. [2017-08-25]. <https://www.iofbonehealth.org/iof-one-minute-osteoporosis-risk-test>.
- [28] Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 1543-1554.
- [29] Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. Fracture risk assessment tool [EB/OL]. Sheffield, SYT: [2017-08-25]. <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=2>.
- [30] Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, *et al.* A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation [J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11: 25.
- [31] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 23-57.

- [32] Zhang ZM, Qu YN, Sheng ZF, *et al.* How to decide intervention thresholds based on FRAX in central south Chinese postmenopausal women [J]. *Endocrine*, 2014, 45: 195–197.
- [33] Lin J, Yang Y, Fei Q, *et al.* Validation of three tools for identifying painful new osteoporotic vertebral fractures in older Chinese men: bone mineral density, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians, and fracture risk assessment tool [J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 461–469.
- [34] Cheung E, Cheung CL, Kung AW, *et al.* Possible FRAX-based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 1017–1023.
- [35] 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(2011年) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4: 2–17.
- [36] Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly [J]. *Bone*, 1996, 18: 87S–101S.
- [37] Li F, Eckstrom E, Harmer P, *et al.* Exercise and Fall Prevention: Narrowing the Research-to-Practice Gap and Enhancing Integration of Clinical and Community Practice [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64: 425–431.
- [38] Borgstrom F, Lekander I, Ivergard M, *et al.* The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS) — quality of life during the first 4 months after fracture [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 811–823.
- [39] Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, *et al.* An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20: 853–868.
- [40] Marques A, Lourenco O, Da SJ. The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, health related quality of life and mortality [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 2623–2630.
- [41] 国务院办公厅. 中国防治慢性病中长期规划(2017—2025年) [EB/OL]. (2017-02-14) [2017-08-25]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/14/content_5167886.htm.
- [42] Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, *et al.* Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD [J]. *J Clin Densitom*, 2015, 18: 274–286.
- [43] Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, *et al.* Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions [J]. *J Clin Densitom*, 2008, 11: 123–162.
- [44] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, *et al.* Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique [J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: 1137–1148.
- [45] Hu WW, Zhang Z, He JW, *et al.* Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 513925. doi: 10.1155/2013/513925.
- [46] Gao C, Qiao J, Li SS, *et al.* The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28: 211–218.
- [47] Li M, Li Y, Deng WM, *et al.* Chinese Bone Turnover Marker Study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e103841. doi: 10.1371/journal.pone.0103841.
- [48] Li M, Lv F, Zhang ZL, *et al.* Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 1907–1916.
- [49] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [50] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *New Engl J Med*, 2007, 357: 266–281.
- [51] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [52] Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 370–378.
- [53] Lu H, Zhang Z, Ke Y, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turn-

- over [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e47264. doi: 10.1371/journal.pone.0047264.
- [54] Ning Z, Song S, Miao L, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35: 859–863.
- [55] Zhao J, Xia W, Nie M, *et al.* The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture Study [J]. *Menopause*, 2011, 18: 1237–1243.
- [56] Smith H, Anderson F, Raphael H, *et al.* Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 1852–1857.
- [57] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2010, 303: 1815–1822.
- [58] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, *et al.* Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 733–759.
- [59] Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years [J]. *Bone*, 2011, 49: 2–19.
- [60] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, *et al.* Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women [J]. *New Engl J Med*, 2004, 350: 1189–1199.
- [61] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, *et al.* Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture [J]. *New Engl J Med*, 2007, 357: 1799–1809.
- [62] Mcclung MR, Geusens P, Miller PD, *et al.* Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group [J]. *New Engl J Med*, 2001, 344: 333–340.
- [63] Chesnut CR, Skag A, Christiansen C, *et al.* Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 1241–1249.
- [64] Harris ST, Watts NB, Jackson RD, *et al.* Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [J]. *Am J Med*, 1993, 95: 557–567.
- [65] Gu JM, Wang L, Lin H, *et al.* The efficacy and safety of weekly 35-mg risedronate dosing regimen for Chinese postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia: 1-year data [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36: 841–846.
- [66] Zhang ZL, Liao EY, Xia WB, *et al.* Alendronate sodium/vitamin D₃ combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 2365–2374.
- [67] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30: 3–23.
- [68] Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67: 2–12.
- [69] Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, *et al.* Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs [J]. *J Am Dent Assoc*, 2011, 142: 1243–1251.
- [70] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, *et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29: 1–23.
- [71] Ding Y, Zeng JC, Yin F, *et al.* Multicenter study on observation of acute-phase responses after infusion of Zoledronic Acid 5 mg in Chinese women with postmenopausal osteoporosis [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9: 282–287.
- [72] Chesnut CR, Silverman S, Andriano K, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group [J]. *Am J Med*, 2000, 109: 267–276.
- [73] Chesnut CR, Azria M, Silverman S, *et al.* Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 479–491.

- [74] Karachalios T, Lyritis GP, Kaloudis J, *et al.* The effects of calcitonin on acute bone loss after pertrochanteric fractures. A prospective, randomised trial [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86: 350–358.
- [75] Tsakalakos N, Magiasis B, Tsekoura M, *et al.* The effect of short-term calcitonin administration on biochemical bone markers in patients with acute immobilization following hip fracture [J]. *Osteoporos Int*, 1993, 3: 337–340.
- [76] Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, *et al.* Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study [J]. *Clin J Pain*, 1999, 15: 284–289.
- [77] Knopp JA, Diner BM, Blitz M, *et al.* Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 1281–1290.
- [78] Food and Drug Administration. Questions and answers: Changes to the indicated population for micalcin (calcitonin-salmon) [EB/OL]. (2013-03-11) <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm388641.htm>
- [79] 朱汉民, 廖二元. 鲑鱼降钙素专家讨论会纪实 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6: 370–372.
- [80] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290: 1729–1738.
- [81] Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 289: 2663–2672.
- [82] Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 289: 2525–2533.
- [83] Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21: 817–828.
- [84] Qaseem A, Forciea MA, Mclean RM, *et al.* Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166: 818–839.
- [85] Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 2762–2767.
- [86] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators [J]. *JAMA*, 1999, 282: 637–645.
- [87] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [J]. *JAMA*, 1999, 281: 2189–2197.
- [88] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, *et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial [J]. *JAMA*, 2006, 295: 2727–2741.
- [89] 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]. *New Engl J Med*, 2001, 344: 1434–1441.
- [90] Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, *et al.* Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 1932–1941.
- [91] Vahle JL, Long GG, Sandusky G, *et al.* Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1–34)] are dependent on duration of treatment and dose [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32: 426–438.
- [92] Vahle JL, Sato M, Long GG, *et al.* Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30:

- 312-321.
- [93] Andrews EB, Gilsean AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 2429-2437.
- [94] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis [J]. *New Engl J Med*, 2004, 350: 459-468.
- [95] European Medicines Agency. EMEA recommends changes in the product information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions [EB/OL]. [2017-08-25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015592.pdf.
- [96] Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 1811-1812.
- [97] European Medicines Agency. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate) [EB/OL]. [2017-08-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774.jsp&mid=WC0b01ac058001d126.
- [98] Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 757-762.
- [99] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2009, 339: b3692.
- [100] Jiang Y, Zhang ZL, Zhang ZL, et al. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 121-127.
- [101] Cummings SR, San MJ, Mcclung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *New Engl J Med*, 2009, 361: 756-765.
- [102] Camacho PM, Petak SM, Binkley 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: 1-42.
- [103] Goldhahn J, Feron JM, Kanis J, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90: 343-353.
- [104] Li YT, Cai HF, Zhang ZL. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 431-441.
- [105] Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23: 2141-2150.
- [106] Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis [J]. *New Engl J Med*, 2003, 349: 1216-1226.
- [107] McGuire R. AAOS Clinical Practice Guideline: the treatment of symptomatic osteoporotic spinal compression fractures [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2011, 19: 183-184.
- [108] Palacios S, Mejia A. Antiresorptives and anabolic therapy in sequence or combination for postmenopausal osteoporosis [J]. *Climacteric*, 2015, 18: 453-455.
- [109] 夏维波. 骨质疏松症的联合治疗与序贯治疗 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4: 73-81.
- [110] Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approaches [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12: 385-395.
- [111] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1838-1845.
- [112] Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26: 503-511.
- [113] Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2005,

- 20: 1905–1911.
- [114] Cosman F, Nieves J, Woelfert L, *et al.* Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 925–931.
- [115] Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, *et al.* Enhancement of bonemass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate [J]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2129–2134.
- [116] Shi XL, Li CW, Wan QZ, *et al.* Drynaria total flavonoids decrease cathepsin K expression in ovariectomized rats [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13: 4311–4319.
- [117] Ang ES, Yang X, Chen H, *et al.* Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- κ B and ERK activation [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585: 2755–2762.
- [118] Xu T, Wang L, Tao Y, *et al.* The Function of Naringin in Inducing Secretion of Osteoprotegerin and Inhibiting Formation of Osteoclasts [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8981650.
- [119] Mok SK, Chen WF, Lai WP, *et al.* Icaritin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor-dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159: 939–949.
- [120] Zhu HM, Qin L, Garnero P, *et al.* The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23: 1317–1327.
- [121] Liu M, Zhong C, He RX, *et al.* Icaritin associated with exercise therapy is an effective treatment for postmenopausal osteoporosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125: 1784–1789.
- [122] Ouyang L, Zhang Q, Ruan X, *et al.* Treatment effect of Bushen Huayu extract on postmenopausal osteoporosis *in vivo* [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7: 1687–1690.
- [123] Chen G, Wang C, Wang J, *et al.* Antiosteoporotic effect of icaritin in ovariectomized rats is mediated via the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12: 279–287.
- [124] Yang YP, Shuai B, Shen L, *et al.* Effect of Qing'e formula on circulating sclerostin levels in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35: 525–530.
- [125] Shuai B, Shen L, Zhu R, *et al.* Effect of Qing'e formula on the *in vitro* differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from proximal femurs of postmenopausal osteoporotic mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 250.
- [126] Shuai B, Zhu R, Yang YP, *et al.* Positive effects of Qing'e Pill on trabecular microarchitecture and its mechanical properties in osteopenic ovariectomized mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, Epub ahead of print. doi: 10.1007/s11655-016-2604-0.
- [127] 国家食品药品监督管理局药品评审中心. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 100.
- [128] Roghani T, Torkaman G, Movasaghe S, *et al.* Effects of short-term aerobic exercise with and without external loading on bone metabolism and balance in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33: 291–298.
- [129] Rubin CT, Donahue HJ, Rubin JE, *et al.* Optimization of electric field parameters for the control of bone remodeling: exploitation of an indigenous mechanism for the prevention of osteopenia [J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: S573–S581.
- [130] Saggini R, Di Stefano A, Saggini A, *et al.* Clinical application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: part I [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29: 533–545.
- [131] Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 2913–2933.
- [132] Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvyn L, *et al.* Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials [J]. *BMJ*, 2017, 356: j656.
- [133] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, *et al.* The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 1003–1008.
- [134] Rabenda V, Reginster JY. Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2010, 10: 677–689.
- [135] Rabenda V, Bruyere O, Reginster JY. Relationship

- between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 893-901.
- [136] Compston J. Monitoring osteoporosis treatment [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23: 781-788.
- [137] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs [J]. *Am J Med*, 2002, 112: 281-289.
- [138] Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 1-10.
- [139] Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 687-693.
- [140] Chen P, Miller PD, Delmas PD, et al. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21: 1785-1790.
- [141] Gluer CC, Blake G, Lu Y, et al. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques [J]. *Osteoporos Int*, 1995, 5: 262-270.
- [142] ISCD. 2007 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry [EB/OL]. [2017-08-25]. <http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm>.
- [143] Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs [J]. *Osteoporos Int*, 2000, 11: S66-S76.
- [144] Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 1051-1056.
- [145] Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 1250-1258.
- [146] Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 394-401.
- [147] 张雪, 杨柠溪. 英美分级诊疗实践及对我国的启示 [J]. *医学与哲学*, 2015, 36: 78-81.
- [148] Brixi H, Mu Y, Targa B, et al. Engaging sub-national governments in addressing health equities: challenges and opportunities in China's health system reform [J]. *Health Policy Plan*, 2013, 28: 809-824.
- [149] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于推进分级诊疗制度建设的指导意见 [EB/OL]. [2016-10-31]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-09/11/content_10158.htm
- [150] 方少华. 全民医保背景下实现分级诊疗的路径研究 [J]. *卫生经济研究*, 2014, 34: 18-21.
- [151] 国家卫生和计划生育委员会. 糖尿病分级诊疗技术方案 [EB/OL]. [2016-10-31]. <http://www.nhfpc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2015/12/20151201154944649.doc>.
- [152] 余红星, 冯友梅, 付旻, 等. 医疗机构分工协作的国际经验及启示—基于英国、德国、新加坡和美国的分析 [J]. *中国卫生政策研究*, 2014, 7: 10-15.
- [153] IOF: Clinical Guidance on Management of Osteoporosis 2012 [S/OL]. [2017-08-25]. http://www.iof-bonehealth.org/sites/default/files/PDFs/National%20Guidelines/Malaysia_CG_Mgmt_Osteoporosis_2012-0912-final.pdf.
- [154] Yip WC, Hsiao WC, Chen W, et al. Early appraisal of China's huge and complex health-care reforms [J]. *Lancet*, 2012, 379: 833-842.

(收稿日期: 2017-09-09)