

骨质疏松症中西医结合诊疗指南

中国中西医结合学会骨伤科专业委员会

通信作者:童培建,浙江中医药大学附属第一医院骨伤科,杭州 310006, Email:

tongpeijian@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.45.002

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种与增龄相关的骨骼疾病,严重影响患者生活质量^[1]。根据 2018 年国家卫生健康委员会发布的首个中国 OP 流行病学调查显示,我国 65 岁以上人群 OP 患病率达 32.0%,其中男性为 10.7%,女性为 51.6%,城市地区为 25.6%,农村地区为 35.3%。OP 最严重的后果是 OP 性骨折,它是老年患者致残和致死的主要原因之一。据估计,到 2050 年我国常见 OP 性骨折(椎体、髋部和腕部)的医疗支出将达 1 745 亿元^[2]。中西医在 OP 的诊疗中各有优势,为明确中西医结合在 OP 诊疗中的作用,提高中西医结合诊疗水平,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会组织专家,根据近年来 OP 最新诊疗进展,参考国内外指南和最新循证医学证据,结合临床经验,经过多次讨论制定本指南。本指南仅为学术性意见,实施时应结合患者和医疗具体情况。

一、定义

传统中医学并无“骨质疏松症”概念,而属“骨痿”、“骨枯”、“骨痹”等范畴,病变在骨,其本在肾,病因以肾虚为主,与肝、脾、痰等密切相关,证属本虚标实^[3-4]。世界卫生组织(WHO)将 OP 定义为一种以骨量减低、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^[5]。OP 分原

发性和继发性两大类,原发性 OP 包括绝经后 OP(I 型)、老年 OP(II 型)和特发性 OP(包括青少年型),继发性 OP 指由任何影响骨代谢疾病和(或)药物及其他明确病因导致的 OP。本指南主要针对原发性 OP。

二、危险因素与风险评估

(一)危险因素

OP 的危险因素包括遗传和环境等多方面因素,主要分为不可控因素与可控因素,后者包括生活方式、疾病、药物等(表 1)^[6-7]。

(二)风险评估

OP 受多因素影响,对个体进行 OP 风险评估,筛查高危人群,可为早期防治提供有益帮助。临床上风险评估工具较多,基于易于操作、省时经济、适合国情的考虑,本指南推荐国际骨质疏松基金会(IOF)的 OP 风险 1 min 测试题、亚洲人 OP 自我筛查工具(OSTA)和骨折风险预测工具(FRAX)作为疾病风险评估工具。

定量超声(QUS)是评估 OP 的一种简单、经济、有效的方法。联合使用 QUS 与 OSTA 筛查 OP 可获得满意的敏感度和特异度^[8]。同时参考《中医体质分类与判定》^[9]将中医体质纳入 OP 的风险评估。以中医体质学理论^[10-11]为指导,评估 OP 的易感性,

表 1 骨质疏松的危险因素

因素类别	内容
不可控因素	种族;年龄;过早停经史(<45 岁);脆性骨折史;家族脆性骨折史
可控因素	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、低骨密度、跌倒 疾病:(1)内分泌疾病:糖尿病、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、原发性甲状旁腺功能亢进、垂体前叶功能减退症、性功能减退症、库欣综合征、神经性厌食、雄激素抵抗综合征、高钙尿症等;(2)风湿免疫性疾病:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、其他风湿免疫性疾病等;(3)消化系统疾病:炎症性肠病、吸收不良、慢性肝病、胃肠道旁路或其他手术、胰腺疾病、乳糜泻等;(4)神经肌肉疾病:癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、卒中、脊髓损伤、肌萎缩等;(5)血液系统疾病:多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、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等;(6)其他疾病:中度至重度慢性肾脏疾病、哮喘、慢性代谢性酸中毒、慢性阻塞性肺病、器官移植后、充血性心力衰竭、抑郁、艾滋病、淀粉样变等 药物:促性腺激素受体激动剂、糖皮质激素、抗凝剂(肝素)、质子泵抑制剂、长期抗抑郁药物、抗癫痫药、噻唑烷二酮类增敏剂、芳香化酶抑制剂、肿瘤化疗药、巴比妥类药物、铝剂(抑酸剂)、环孢霉素 A、他克莫司、甲状腺激素、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、抗病毒药

合并其他危险因素进行判断。具体如下:阴虚型、气虚型、阳虚型易感性均为+++，血瘀型为++，气郁型及平和型为+，痰湿型和湿热型均为+-，特禀型为-。说明:+++为高，++为较高，+为正常，+-为较低，-为低。

三、临床表现与诊断

(一) 临床表现

OP 早期常无明显自觉症状。随着骨量丢失、骨微结构破坏进展，患者可有疼痛、脊柱变形和身高短缩等临床症状。多数患者可无临床症状，仅在行骨密度检查或发生骨折后才被诊断为 OP。

1. 疼痛: OP 患者可在翻身、坐起及行走后出现腰背部或周身酸痛，夜间或负荷增加时疼痛加重甚至伴有肌肉痉挛、活动受限。

2. 脊柱变形: 严重 OP 患者因胸、腰椎椎体压缩性骨折可导致胸廓畸形、腹部受压，从而影响心肺及腹部脏器功能。

3. OP 性骨折: OP 患者日常活动中受到轻微外伤而发生的骨折称为 OP 性骨折，属于脆性骨折。骨折常见部位为胸、腰椎，髌部，桡、尺骨远端和肱骨近端。发生 OP 性骨折后，再发骨折的风险明显增加。

4. 心理症状: 主要包括恐惧、焦虑、抑郁、自信心丧失等。老年患者常因自主生活能力下降，及骨折后缺少与外界接触和交流而产生心理负担。

5. 肌少症: 表现为全身肌量减少和(或)肌强度下降或肌肉生理功能减退，肌少症可使 OP 的风险明显增加，容易引起跌倒及骨折，同时 OP 又使得肌少症患病率增加。

(二) 中医辨证

本指南参考现有分型^[12-15]，结合专家讨论，将 OP 分为肾阳虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚和血瘀气滞四型(表 2)。

(三) 临床诊断

OP 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。

1. 骨密度: 指单位体积(体积密度)或单位面积(面积密度)所含骨量。骨密度测量方法较多，不同

方法在 OP 的诊断、疗效监测及骨折危险评估中的作用各异。目前临床和科研常用的骨密度测量方法有双能 X 线(DXA)、定量计算机断层照相术(QCT)和外周骨 QCT(pQCT)等。

(1) DXA: 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 检查采用 T 值进行诊断，其测量的 T 值是将受试者骨密度值与正常参考人群的平均峰值骨密度和标准差比较。WHO 发布的 OP 诊断标准为: 绝经后女性和 50 岁以上男性使用 DXA 测量结果，参照同性别、同种族健康成人峰值骨量减少 2.5 标准差(-2.5 SD)及以上(表 3)。

表 3 WHO 骨质疏松骨密度标准差诊断法

分级	诊断法
正常	≥ -1.0 SD
骨量减少	$-1.0 \sim -2.5$ SD
骨质疏松	≤ -2.5 SD
严重骨质疏松	≤ -2.5 SD 并发生一处或多处骨折

(2) QCT: QCT 测量的骨密度是真正的体积骨密度(vBMD, 单位 mg/cm^3)，其测量结果不受测量感兴趣区周围组织影响。基于腰椎 QCT 的 OP 诊断标准如下^[16]: $v\text{BMD} \geq 120 \text{ mg}/\text{cm}^3$ 为正常， $80 \text{ mg}/\text{cm}^3 < v\text{BMD} < 120 \text{ mg}/\text{cm}^3$ 为骨量减少， $v\text{BMD} \leq 80 \text{ mg}/\text{cm}^3$ 为骨质疏松。

(3) pQCT 是一种专门用于四肢(桡骨或胫骨远端)的 QCT 骨密度测量方法，只能做前臂和小腿的骨密度测量，其优点是辐射剂量比常规 CT 小。

2. 骨转换标志物(BTM): 是骨组织分解与合成代谢的产物，其水平变化代表全身骨骼代谢的动态状况^[17-20]。BTM 有助于鉴别原发性和继发性 OP、判断骨转换类型、预测骨丢失速率、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。

3. 脆性骨折: 是诊断 OP 的标准之一(无需依赖骨密度测定)。脆性骨折的诊断需具备以下条件:

(1) 无明确暴力损伤史或具有低能量损伤史; (2) 骨

表 2 骨质疏松中医分型及其主、次症

分型	主症	次症
肾阳虚型	腰背冷痛，酸软乏力	畏寒喜暖，遇冷加重，小便频多，舌淡苔白，脉沉细或沉弦
脾肾阳虚型	腰膝冷痛，食少便溏	畏寒喜暖，腹胀，面色萎黄，舌淡胖苔白滑，脉沉迟无力
肝肾阴虚型	腰膝酸痛，手足心热	两目干涩，眩晕耳鸣，潮热盗汗，失眠多梦，舌红少苔，脉沉细数
血瘀气滞型	骨节刺痛，痛有定处	痛处拒按，多有外伤或久病史，舌质紫黯，有瘀点或瘀斑，脉涩或弦

折影像学检查证据;(3)排除肿瘤等其他原因造成的骨折^[21]。

胸腰椎侧位 X 线片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 线侧位片的范围应分别包括 T₄-L₁ 和 T₁₂-L₅ 椎体。MRI 可显示椎体骨髓水肿,可区分是否为新鲜骨折,从而指导治疗。对于无法接受 MRI 检查者,全身骨显像可用于区分是否为新鲜骨折。

四、治疗

OP 是需要长期规范化管理的慢性疾病,临床治疗中应遵循药食同源、动静结合、筋骨并重、内外兼治、医患合作、长期坚持的原则,结合患者具体情况,给予个体化的中西医结合多模式诊疗。

(一)基础干预

1. 健康教育:通过讲座、宣传册、电话访问、支持团队及网站等途径,向患者解释 OP 的发生机制和疾病转归,指导患者管理生活方式、运动习惯和情绪心态。

2. 中医养生:中医养生是古人根据我国国民体质和独特饮食、环境等总结而来。基于中医“顺应四时,起居有常,劳逸适度,饮食有节,房事有度,调畅情志,形神共养,动静适宜”的养生原则^[22],OP 患者应作息规律、动静结合,视个体情况进行太极、五禽戏、八段锦等健身活动,同时根据其寒、热、虚、实的体质特点,食用相宜、适量的食物、药茶,并保持心情舒畅,使人体阴阳平衡、气血畅通,达到防治和延缓 OP 发生的目的。

3. 调整生活方式:(1)均衡营养: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 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。戒烟、限酒、避免过量饮用咖啡、避免过量饮用碳酸饮料及避免或少用影响骨代谢的药物。

(2)充足日照:每周 2 次日晒 15~30 min,以促进体内维生素 D 合成。注意避免强烈阳光照射灼伤皮肤,但尽量不涂抹防晒霜,以免影响日照效果。

(3)规律运动:运动可增加患者肌肉力量和耐力,改善姿势平衡和协调性,使步行能力提高,跌倒与脆性骨折风险降低。运动还可改善骨密度、维持骨结构。运动形式包括有氧运动、渐进抗阻训练、冲击性运动、负重运动及以太极、五禽戏、八段锦等为代表的民族传统健身运动,这些运动单独或联合能显著提高参与者骨密度,有效预防 OP。开始新的运动训练前应咨询临床医生,进行相关评估,遵

循个体化、循序渐进、长期坚持的原则选择适合的运动方式。

4. 作业疗法:指导患者日常生活采用正确的姿势,提高活动安全性。还可分散患者注意力,减少对疼痛的关注,缓解焦虑、抑郁等负面情绪。

5. 康复疗法: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。OP 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。

(二)非药物治疗

1. 食疗:依据中医“药食同源、药食同功、药食同理”观点^[23],食物兼具营养和药物价值。其中羊肉、枸杞、乌鸡、海参、龙眼、韭菜、生姜等可补益肾阳,银耳、猪肝、黑豆、玫瑰花茶等可养肝疏肝,山药、薏米、山楂、牛肉、大枣等可健脾益胃^[24],常配伍食用。研究表明,单纯或配合食疗膳食,可明显改善 OP 患者骨代谢指标,提高骨密度,缓解疼痛症状^[25-26]。

推荐通过食疗防治 OP,但需注意食物配伍禁忌及食用量。

2. 导引:“导”即导气令和,“引”即引体以柔,导引是呼吸吐纳与肢体运动相结合的一种运动方式。OP 常骨病及筋,筋失濡养,而筋病致气血瘀阻,加重骨病。导引遵循“动静结合、筋骨并重”的思想,对体质虚弱、OP 性骨折高风险及不能耐受较高强度运动者,选择太极拳、八段锦、五禽戏及易筋经等^[27-30],可增强骨质代谢,提高骨密度,改善肌力和平衡能力,降低跌倒风险。太极拳以意识指导动作,调节脏腑功能,被证实相对安全^[31-32];八段锦以肌肉等长收缩为主,动作轻柔、缓慢;易筋经作为全方位的运动,动作舒缓、柔中带刚;五禽戏中腰部运动贯穿始终,故对腰椎骨量增加尤为明显。导引过程需动作轻柔,循序渐进,防止跌倒。

推荐使用导引疗法,但对伴有新发骨折者应谨慎。

3. 推拿:通过手法作用于体表局部,可疏经通络,促进血液循环,滋养神经和免疫系统^[33],具有改善骨质代谢、缓解疼痛及改善功能活动的疗效^[33-35]。但伴 OP 性骨折或严重 OP 者,因注意手法力度,掌握量与度^[35-36]。

谨慎使用推拿疗法。

4. 针灸:针刺选穴以足三里、肾俞、脾俞、关元、

太溪、三阴交、大椎、太白为主,配以痛处所属经络穴,配合针刺补泻手法,达到补肾、健脾和活血目的,可减少骨质流失,缓解患者疼痛^[37],针刺可每日 1 次,每次留针 20 min,1 个疗程 10 d。灸法采用补肾填精、温阳壮骨、疏通经络等中药,通过直接灸、隔药灸等方法,借助热力刺激大椎、大杼、肝俞、中脘、膻中、足三里、脾俞、肾俞、命门、神阙、关元等穴位,起调节机体脏腑功能之功效,灸法可每日 1 组穴,每穴灸 5 壮,1 个疗程 15 d。研究表明,针灸可增加骨密度、血清钙、雌二醇水平和降低血清碱性磷酸酶水平^[38-39]。

可使用针灸疗法。

5. 物理疗法:多波段光谱治疗仪、紫外线、脉冲电磁场、体外冲击波等物理因子治疗可增加骨量和(或)防治维生素 D 缺乏症及原发性 OP^[40-41];对于不能自主运动者,有研究表明累积高剂量和低量级全身振动可改善腰椎骨密度^[42]。多波段光谱治疗仪、超短波、微波、经皮神经电刺激、中频脉冲等治疗可减轻疼痛。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。

推荐使用物理疗法。

(三)药物治疗

1. 中药外用:(1)中药熏蒸:中药熏蒸将药力与热力结合,可透皮触骨,直达病灶,起化瘀活血、疏通腠理、调气活血、通络镇痛的功效,所用药物多以活血化瘀、散寒止痛和祛风除湿通络药为主^[43]。研究表明,熏蒸温度可影响 OP 的临床疗效,可根据不同中医证型选择合适的熏蒸温度^[44]。有皮肤条件不良或过敏、心脑血管疾病等情况者应谨慎使用。

选择性使用中药熏蒸疗法,可根据患者中医证型选择熏蒸的温度。

(2)中药贴敷:外用中药制剂贴敷于局部或穴位处,在不断的刺激中缓解 OP 引发的疼痛和痉挛,提高骨密度,改善人体平衡功能^[45-48]。而穴位选择、贴敷药物和选穴时辰等均可能影响临床疗效,但有待进一步研究。中药贴敷治疗时应注意皮肤过敏等不良反应的发生。

选择性使用中药贴敷疗法。

2. 中药内服:(1)肾阳虚型:素体阳虚或年老肾亏,温煦失职,骨髓生化无源,宜以补肾壮阳,强筋健骨为主。研究表明,补肾壮阳类中药具有诱导骨髓间充质干细胞成骨分化、刺激成骨细胞增殖、抑制破骨细胞成熟的作用^[49-51]。

推荐右归丸(《景岳全书》)加减:熟地黄、附子

(制)、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲等;中成药:如续断壮骨胶囊、仙灵骨葆胶囊、金天格胶囊等。

(2)脾肾阳虚型:肾为“先天之本”,脾为“后天之本”,脾虚不健,气血生化无源,则精亏髓空、骨髓失养,四肢痿废,宜补益脾肾,强筋壮骨。研究表明,补肾兼顾健脾以温补养气血,有助于增强脏腑功能,增加肠道钙、磷吸收,促进成骨细胞增殖,整体改善骨代谢^[52]。

推荐补中益气汤(《脾胃论》)合金匱肾气丸(《金匱要略》)加减:黄芪、白术、陈皮、升麻、柴胡、人参、甘草、当归等;中成药:如仙灵骨葆胶囊、金天格胶囊、续断壮骨胶囊、恒古骨伤愈合剂等。

(3)肝肾阴虚型:肝藏血,肾藏精,肝血不足则精失所养,肝肾精亏,宜滋补肝肾,填精壮骨。研究表明,补益肝肾类中药有助于维持骨髓造血微环境,促进成骨细胞的生长、增殖分化^[53-54]。

推荐六味地黄汤(《小儿药证直诀》)加减:熟地、山茱萸肉、丹皮、泽泻、山药、茯苓等;中成药:如恒古骨伤愈合剂、金天格胶囊等。

(4)血瘀气滞型:年老体衰或外伤闪挫,致气血运行不畅,骨失血养,宜理气活血,化瘀止痛。研究表明,活血化瘀类中药可改善骨组织的血流状态,促进骨骼代谢和机体对钙、磷的吸收,减轻疼痛等不适^[55-56]。

推荐身痛逐瘀汤(《医林改错》)加减:秦艽、川芎、桃仁、红花、甘草、羌活、没药、当归、灵脂、香附、牛膝、地龙等;中成药:如恒古骨伤愈合剂、续断壮骨胶囊等。

中药汤剂用法:水煎服,每日 1 剂,分 2 次服用,部分中药需谨慎使用(表 4),中成药用法详见药品说明书。研究表明,部分中药单体可改善骨质代谢(表 5)。

3. 骨健康基本补充剂:包括钙剂和普通维生素 D,是 OP 的基础治疗措施。对于 >50 岁人群,增加膳食来源的钙摄入量或服用钙剂可增加骨密度^[57]。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 OP。OP 患者或 OP 性骨折高风险患者补充钙剂和维生素 D 是必要且安全的。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钙摄入推荐量为 1 000 mg/d,维生素 D 推荐剂量为 400~800 U/d。

表 4 本指南中涉及的部分中药存在以下注意事项

中药	注意事项
白术	阴虚内热、津液亏耗者不宜使用
柴胡	阴虚阳亢、肝风内动、阴虚火旺及气机上逆者忌用或慎用
川芎	阴虚阳亢之头痛,阴虚火旺、舌红口干,多汗,月经过多及出血性疾病,不宜使用;孕妇慎用
当归	湿盛中满、大便溏泻者忌服
附子	孕妇慎用,阴虚阳亢者忌用;不宜与半夏、贝母、白及、白蔹、瓜蒌同用,内服应炮制,若内服过量,或炮制、煎煮不当,可引起中毒
甘草	不宜与京大戟、芫花、甘遂、海藻同用,大剂量久服可导致水钠潴留,引起浮肿
红花	有出血倾向者慎用
黄芪	凡表实邪盛,内有积滞,阴虚阳亢,疮疡初起或溃后热毒尚盛等证,均不宜用
鹿角胶	本品宜从小量开始,缓慢增加,不可骤用大量,以免阳升风动,头晕目赤,或伤阴动血。凡热证、阴虚阳亢者忌服
羌活	用量过多易致呕吐
人参	不宜与藜芦、五灵脂同用
肉桂	有出血倾向者及孕妇慎用,不宜与赤石脂同用
升麻	麻疹已透、阴虚火旺及阴虚阳亢者忌用
山药	湿盛中满或有积滞者不宜使用
山茱萸	素有湿热而致小便淋涩者不宜服用
菟丝子	阴虚火旺、大便秘结、小便短赤者不宜服用
桃仁	便溏者慎用,且本品有毒,不可过量
五灵脂	不宜与人参同用
淫羊藿	阴虚火旺者不宜使用

表 5 本指南中涉及的部分中药单体成分,可能存在的作用机制

单体	中药药性	现代药理机制
淫羊藿	滋补肝肾、活血通络、强筋壮	诱导骨保护素分泌,抑制破骨细胞生成
鹿角胶	温肾壮阳,益精补血	促进钙吸收,增加成骨细胞数量
熟地	填骨髓,长肌肉,生精血,补五脏	促进骨形成,抑制骨量丢失
川芎	活血行气,祛风止痛	抑制破骨细胞生成

推荐补充钙剂和维生素D作为基础措施。

4. 骨吸收抑制剂: (1) 双膦酸类药物: 双膦酸盐为焦膦酸盐的稳定类似物, 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, 从而减少骨吸收。目前用于防治 OP 的双膦酸盐主要包括阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、依替膦酸二钠和氯膦酸二钠等。由于这些双膦酸盐抑制骨吸收的效力差别很大, 因此临床上使用剂量及用法也有所差异。研究表明双膦酸类药物可有效降低 OP 性骨折的风险^[58-59], 提高骨密度^[60]。心血管和胃肠道安全性高^[61-64], 多个国外指南将其列为防治 OP 一线药物^[58, 65-67]。长时间使用双膦酸盐类药物会增加非典型性股骨骨折风险^[68-69], 故不建议长期使用; 口服双膦酸盐 5 年或静脉唑来膦酸钠用药 3 年后, 要重新评估病情^[70]。

推荐双膦酸类药物作为 OP 治疗药物。口服

双膦酸盐 5 年或静脉唑来膦酸用药 3 年后, 推荐重新评估患者病情。

(2) 降钙素类: 降钙素是一种钙调节激素, 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, 同时具有缓解 OP 骨痛的作用。降钙素连续使用一般不超过 3 个月^[65, 71-72]。

降钙素类药物可用于中重度 OP 骨痛和 OP 性骨折围手术期, 使用时间不超过 3 个月。

(3) 雌激素: 临床研究已证明雌激素补充疗法 (ET) 和雌、孕激素补充疗法 (EPT), 能减少骨丢失, 降低 OP 性椎体、非椎体及髋部骨折的风险, 是防治绝经后 OP 的有效措施。有研究表明, 雌激素替代治疗和心血管疾病风险增加相关。未切除子宫的妇女应用雌激素治疗时必须联合应用孕激素, 否则子宫内膜癌的风险会增加。

使用雌激素治疗 OP 需要明确治疗的利弊, 坚持定期随访和安全性监测 (尤其是乳腺和子宫)。

(4) 选择性雌激素受体调节剂类 (SERMs): SERMs 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, 从而发挥类似或拮抗雌激素的不同生物效应^[73]。SERMs 制剂雷洛昔芬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, 降低椎体骨折发生风险^[74]。

雷洛昔芬可用于治疗绝经后 OP, 降低椎体骨

折风险,但用药前应严格评估患者血栓栓塞风险。

5. 骨形成促进药:甲状旁腺素类似物(PTHa)是促骨形成的代表性药物,国内已上市的是特立帕肽。针对 PTHa 改善绝经后 OP 骨密度及降低骨折发生率的有效性方面的系统评价显示其优于阿仑膦酸钠^[75]。分析不同抗 OP 治疗药物治疗绝经后 OP 的有效性及安全性的网状 Meta 分析显示,PTHa 在降低椎体和非椎体骨折方面有效^[76]。关于抗 OP 药物序贯治疗的系统评价结果显示,由促骨形成药物转换成抑制骨吸收药物,似乎能够更有效地升高腰椎及全髌骨密度^[77]。在动物实验中,大剂量、长时间使用特立帕肽会增加大鼠骨肉瘤的发生率^[78-79],因此目前该药物使用说明书明确规定治疗时间不超过 2 年。

对于椎体或非椎体骨折高风险且骨吸收抑制剂疗效不佳、禁忌或不耐受的 OP 患者,可选用 PTHa,以提高骨密度及降低骨折风险。治疗时间不超过 2 年。

6. 其他:(1)活性维生素 D:活性维生素 D 较普通维生素 D 在预防骨量流失和降低骨折发生率方面更有优势^[80]。活性维生素 D 及其类似物不需要肾脏 1 α 羟化酶羟化就有活性,更适用于老年人、肾功能减退及 1 α 羟化酶缺乏或减少者。

老年人、肾功能减退及 1 α 羟化酶缺乏或减少者可使用活性维生素 D。

(2)维生素 K2:四烯甲萘醌是维生素 K2 的一种同型物,是 γ -羧化酶的辅酶,在 γ -羧基谷氨酸的形成中起重要作用。 γ -羧基谷氨酸为骨钙素发挥正常生理功能所必需,具有提高骨量的作用^[81-82]。四烯甲萘醌促进骨形成,并有一定抑制骨吸收的作用,可增加骨量。

可使用四烯甲萘醌治疗 OP。

(四)联合和序贯用药

中医药治疗 OP 时,应做到“四诊合参、药随症施、随症易方”,结合患者病情和证候特点,使用中药熏洗、贴敷和内服等中医药疗法,积极配合食疗、导引、日照、针灸、推拿等非药物方式。临床可根据患者特点和 OP 类型,联合相应的西药治疗,包括钙剂、维生素 D 和其他抗 OP 药物。钙剂及维生素 D 作为基础治疗药物,常与骨吸收抑制药物或骨形成促进药物联合使用。有研究观察到,联合使用抗吸收药物和骨形成促进药物对骨密度和骨转换具有累加效应^[15]。目前没有研究表明使用两种或更多种 OP 药物的联合治疗可减少骨折风险^[83]。联合治

疗大大增加了成本,并可能增加副作用。

中医药疗程根据患者病情而定,大多为 6~12 月,中医养生方式、食疗、导引等可长期坚持,针灸、推拿等非药物疗法视患者病情可适当延长,外用与内服中药在常规疗程结束后,应结合病情与骨密度变化决定下一步方案,必要时可联合西药。PTHa 的推荐疗程不超过 2 年,停药后骨密度迅速下降^[84]。在停药后使用双膦酸盐可抑制骨密度下降甚至进一步提升骨密度^[85]。某些骨吸收抑制药物使用疗程过长时存在不良反应,在停药时可采用中医药治疗。

(五)不良反应监测

中西医联合用药需充分考虑药物间可能存在的相互影响,以及联用后带来的疗效和安全问题。服药期建议行血常规、肝肾功能等必要的、有针对性的检查,排除明确的用药禁忌。服药期间需定期监测血常规、肝肾功能等,每半年至少 1 次,如有必要应缩短复查周期。出现安全性问题后,积极予以相应处理,如对症处理、停药、随访等。

(六)OP 性骨折的治疗

OP 性骨折治疗原则:复位、固定、功能锻炼、促进骨折愈合及抗骨质疏松治疗。OP 性骨折治疗目标可分为两个部分:近期目标是改善临床症状、减少并发症;远期目标是促进骨折愈合、功能康复、预防再骨折。OP 性骨折骨科治疗应强调动静结合、筋骨并重、内外兼治、医患合作,在综合评估患者全身状况、骨折部位、骨折类型、OP 程度后选择手术或非手术治疗。

五、疗效监测

1. 中医证候:中药内服应根据病情变化随证加减,对症治疗后可根据《中药新药临床研究指导原则》评价患者治疗前后疼痛、中医临床症状、体征改善情况及证候积分系数,判定 OP 疗效及控制情况。

2. 新发骨折:研究显示,抗 OP 药物治疗能降低 40%~70% 的骨折风险,但不能完全消除^[86],绝大多数患者可从中受益。新发骨折的出现,常意味着再发骨折的风险显著增加^[87]。一旦发生,应首先评估药物依从性、继发性骨丢失因素及其他药物或疾病的影响^[88],再考虑调整治疗方案。

3. 骨密度:骨密度作为应用最广泛的疗效监测和评估方法,首选中轴骨 DXA 或腰椎松质骨 QCT。建议每年检测 1 次骨密度,病情发生变化或为调整方案可 6 个月复查 1 次^[21]。需注意的是,DXA 需在药物治疗至少 1~2 年后才能观察到变化^[89],且相比

于 QCT,可能存在更大的测量误差^[90]。

4. BTM: BTM 在起始治疗数日至 3 个月后即可快速反映治疗效果,并能早期发现对于治疗无应答者^[91]。IOF 推荐空腹血清 I 型原胶原 N-端前肽(P1NP)和空腹血清 I 型胶原 C-末端肽交联(S-CTX)作为反映骨形成和骨吸收敏感标志物。在治疗前检测基线值,并在促骨形成药物治疗 3 个月或抑制骨吸收药物治疗 3~6 个月后再检测^[92]。

六、预防

“治未病”理论作为中医药防治原发性 OP 的核心理论,注重中医整体观念,贯穿于疾病发生前后渐进性全程,对 OP 的预防具有深远意义。

1. 未病先防:关注 OP 易感体质,早筛查、早诊断。遵循“慎起居、调饮食、畅情志”的养生原则,提倡健康的生活方式,保证日常钙质摄入,补充蛋白质、维生素及微量元素,戒除或减少吸烟、过量饮酒等不良生活方式^[93-94]。顺应天时,遵“四时”安排户外活动、练功与日照,预防跌倒。

2. 既病防变:对于骨量减少者,应早期干预。对于 OP 患者,应尽早、正规化、阶梯性治疗,补充钙剂、维生素 D 或抗 OP 药物。可联合食疗药膳、中药内服、有氧运动^[95](步行、中医导引等)和中医外治法^[14](中药热敷、中药蜡疗、烫熨治疗、磁震热疗等)等,提高骨量,缓解症状,延缓骨量丢失。同时预防跌倒,避免骨折。

3. 已病防复:OP 患者骨折后,应尽快恢复自理能力,降低致残率,同时预防骨折再次发生。可根据年龄、身体状况选择不同的运动方式,老年 OP 患者首选体力消耗小、注重肢体协调性的运动,如中医导引。同时,积极与 OP 患者沟通、交流,必要时早期心理干预,消除其心理负担,坚持服药。OP 需长期治疗,期间应定期复查肝肾功能、骨密度和 BTM 等,及时调整用药方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

《骨质疏松症中西医结合诊疗指南》编写委员会

牵头专家:马信龙(天津市天津医院);万春友(天津市天津医院);邓廉夫(上海交通大学医学院附属瑞金医院上海市伤骨科研究所)

执笔专家:童培建(浙江中医药大学附属第一医院)

学术秘书:吕帅洁(浙江中医药大学附属第一医院);钟滢(浙江中医药大学附属第一医院)

专家组成员(以姓氏拼音排序):蔡明(上海市第十人民医院);陈卫衡(北京中医药大学第三附属医院);陈剑明(宁波市第六医院);董健(复旦大学附属中山医院);樊孝鸿(成都中医药大学附属医院);何伟(广州中医药大学第一附属

医院);侯德才(辽宁中医药大学附属医院);何帮剑(浙江中医药大学附属第一医院);金红婷(浙江中医药大学附属第一医院);蒋国强(宁波大学医学院附属医院);孔西建(河南省洛阳正骨医院);刘效仿(佛山市中医院);刘军(天津市天津医院);刘晓东(同济大学附属杨浦医院);刘又文(河南省洛阳正骨医院);李江伟(贵州医科大学附属医院);李引刚(陕西中医药大学附属医院);林华(南京大学医学院附属鼓楼医院);林定坤(广州中医药大学第二附属医院);林红(复旦大学附属中山医院);莫文(上海中医药大学附属龙华医院);马远征(中国人民解放军总医院第八医学中心);马维(河北医科大学第二医院);孙立(贵州省人民医院);田雅峰(河北中医学院附属医院);田晓滨(贵州医科大学附属医院);陶天遵(哈尔滨医科大学附属第二医院);王万春(中南大学湘雅二医院);王亮(中国人民解放军总医院第八医学中心);王鹏程(河北医科大学第三医院);魏杰(山西省人民医院);邢国胜(天津市天津医院);徐卫国(天津市天津医院);徐又佳(苏州大学附属第二医院);奚小冰(上海交通大学医学院附属瑞金医院);谢兴文(甘肃中医药大学第一附属医院);叶川(贵州医科大学附属医院);曾玉红(西安市红会医院);詹红生(上海中医药大学附属曙光医院);张开伟(贵州中医药大学第一附属医院);张克勤(同济大学附属上海同济医院)

参 考 文 献

- [1] Serio B, Paolino S, Casabella A, et al. Osteoporosis in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2013, 25 Suppl 1:S27-29. DOI: 10.1007/s40520-013-0107-9.
- [2] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7): 1929-1937. DOI: 10.1007/s00198-015-3093-2.
- [3] 顾从德. 黄帝内经·素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956.
- [4] 邓昶, 周明旺, 付志斌, 等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1105-1111. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.08.027.
- [5] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med, 1993, 94(6): 646-650. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
- [6] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》工作组, 马远征, 王以朋, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中华健康管理学杂志, 2018, 12(6): 484-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2018.06.002.
- [7] 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疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
- [8] 张彦, 刘和菊, 李春海, 等. 跟骨定量超声联合亚洲人骨质疏松自我评价工具在筛查社区绝经后妇女骨质疏松症中的应用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(2): 143-148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2016.02.007.
- [9] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [10] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 近五年来中医体质类型与骨

- 质疏松症相关性研究的现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1229-1235. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2018.09.021.
- [11] 匡调元. 人体体质学: 中医学个性化诊疗原理[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003.
- [12] 谢雁鸣, 宇文亚, 董福慧, 等. 原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录)[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1886-1890.
- [13] 浙江省中西医结合学会骨质疏松专业委员会, 姚新苗, 史晓林, 等. 浙江省中医药防治原发性骨质疏松症分级诊疗专家共识(2017)[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(4): 237-241. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2018.04.002.
- [14] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.09.001.
- [15] 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.
- [16] Engelke K, Adams JE, Armbrecht 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(1): 123-162. DOI: 10.1016/j.joed.2007.12.010.
- [17] 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.
- [18] 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(1): 211-218. DOI: 10.1007/s00198-016-3692-6.
- [19] Li M, Li Y, Deng W, 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(8): e103841. DOI: 10.1371/journal.pone.0103841.
- [20] Li M, Lv F, Zhang Z, 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(5): 1907-1916. DOI: 10.1007/s00198-015-3475-5.
- [21] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿-2014版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.001.
- [22] 夏婧, 李洋, 王志红. 从《黄帝内经》禁忌看中医养生之道[J]. 河南中医, 2018, 38(6): 821-824. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2018.06.0219.
- [23] 王会梅, 徐桂华, 王丹文. 中医食疗的理论与应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(4): 69-71. DOI: 10.3969/j.issn.1673-842X.2008.04.036.
- [24] 韩冰. 中国分科食疗大全[M]. 天津: 天津大学出版社, 1995.
- [25] 翁绳和, 丁宗平, 马小燕, 等. 补肾壮骨药膳治疗原发性骨质疏松症 50 例[J]. 江西中医药, 2015, 46(7): 40-42.
- [26] 李燕燕, 韩继红. 中医食疗对老年骨质疏松症患者临床症状和骨密度的影响研究[J]. 护士进修杂志, 2010, 33(6): 101-102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2010.06.003
- [27] Sun Z, Chen H, Berger MR, et al. Effects of tai chi exercise on bone health in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 2901-2911. DOI: 10.1007/s00198-016-3626-3.
- [28] 成磊, 雷云, 胡燕, 等. 八段锦锻炼对社区围绝经期女性骨密度影响[J]. 中外医学研究, 2017, 15(1): 135-137. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2017.1.076.
- [29] 李静伟, 潘定权, 何康宏, 等. 五禽戏防治原发性骨质疏松症的研究探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(7): 849-853. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.07.027.
- [30] 沈志方, 朱高峰, 沈清河, 等. 易筋经锻炼配合推拿治疗肩关节周围炎的临床观察[J]. 针灸推拿医学(英文版), 2017, 15(4): 285-289. DOI: 10.1007/s11726-017-1015-x.
- [31] Wolf SL, Sattin RW, Kutner M, et al. Intense tai chi exercise training and fall occurrences in older, transitionally frail adults: a randomized, controlled trial[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(12): 1693-1701. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51552.x.
- [32] Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH, et al. Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial[J]. Am J Med, 2004, 117(8): 541-548. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.04.016.
- [33] Dong Y, Zhao R, Wang C, et al. Tuina for osteoporosis: a systematic review protocol[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(8): e9974. DOI: 10.1097/MD.0000000000009974.
- [34] Dong YK, Wang C, Jiang YW. Clinical observation on combined tuina and calcitonin in treating primary osteoporosis[J]. Acupunct Tuina Sci, 2011, 9(6): 376-379. DOI: 10.1007/s11726-011-0555-8.
- [35] 李建国, 谢兴文, 李宁, 等. 中医非药物治疗原发性骨质疏松症的临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1250-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2018.09.025.
- [36] 范炳华. 推拿学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010.
- [37] Yan DD, Wang J, Hou XH, et al. Association of serum uric acid levels with osteoporosis and bone turnover markers in a Chinese population[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(4): 626-632. DOI: 10.1038/aps.2017.165.
- [38] Pan H, Jin R, Li M, et al. The effectiveness of acupuncture for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(3): 489-513. DOI: 10.1142/S0192415X18500258.
- [39] Xu F, Huang M, Jin Y, et al. Moxibustion treatment for primary osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178688. DOI: 10.1371/journal.pone.0178688.
- [40] 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 Suppl 2: S573-581. DOI: 10.1002/jbmr.5650081327.
- [41] Saggini R, Di Stefano A, Saggini A, et al. Clinical application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: part II related to myofascial and nerve apparatus[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2015, 29(4): 771-785.
- [42] 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(10): 2913-2933. DOI: 10.1007/s00198-016-3618-3.
- [43] 郑扬康, 刘海全, 侯蕾, 等. 原发性骨质疏松疼痛症的中医药治疗新进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(8): 1080-1087. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2018.08.019.
- [44] 席世珍, 李海婷, 邢林波. 中药熏蒸对不同证型骨质疏松所致下腰痛护理研究[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(4): 565-567. DOI: 10.16448/j.cjctm.2016.0203.

- [45] 王京菊, 赵翠萍, 温蓓, 等. 穴位贴敷缓解骨质疏松性疼痛的护理[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(2): 85-86.
- [46] 阚丽君, 李静伟, 潘定权, 等. 改良五禽戏配合穴位敷贴治疗骨质疏松性椎体骨折的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(8): 924-926. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.08.013.
- [47] 胡阳, 金宇. 老年性骨质疏松症患者施用子午流注纳支法穴位敷贴的疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 768-771, 777. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.06.014.
- [48] 马俊义, 施振宇, 史晓林. 穴位贴敷疗法对绝经后骨质疏松患者血清 OPG、RANKL 和髌部骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 921-925. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.07.017.
- [49] 武密山, 赵素芝, 任立中, 等. 川续断皂苷 VI 诱导大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞方向分化的研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 222-226. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.02.017.
- [50] Niu Y, Li Y, Huang H, et al. Asperosaponin VI, a saponin component from *Dipsacus asper* wall, induces osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein-2/p38 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(11): 1700-1706. DOI: 10.1002/ptr.3414.
- [51] 刘钊, 刘和娣, 李恩. 肾虚与骨质疏松及补肾中药的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(4): 83-86. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2000.04.029.
- [52] 李涯松, 童培建, 马红珍, 等. 健脾、补肾方药对老龄大鼠骨质疏松防治作用的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(2): 167-170. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2003.02.023.
- [53] Ge JR, Xie LH, Chen J, et al. Liuwei Dihuang Pill treats postmenopausal osteoporosis with Shen(Kidney) Yin deficiency via janus kinase/signal transducer and activator of transcription signal pathway by up-regulating cardiotrophin-like cytokine factor 1 expression[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, (6): 415-422. DOI: 10.1007/s11655-016-2744-2.
- [54] 朱丽华. 浅谈从肝肾阴虚论治绝经后妇女原发性骨质疏松症[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(1): 63-64.
- [55] 任之强, 庄洪, 晋大祥. 活血化痰法在治疗原发性骨质疏松症中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(5): 569-574. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.05.024.
- [56] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller M, et al. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13601. DOI: 10.1038/ncomms13601.
- [57] Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2015, 351: h4183. DOI: 10.1136/bmj.h4183.
- [58] 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(Suppl 4): 1-42. DOI: 10.4158/EP161435.GL.
- [59] Byun JH, Jang S, Lee S, et al. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis [J]. *J Bone Metab*, 2017, 24(1): 37-49. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.1.37.
- [60] Loures M, Zerbini C, Danowski JS, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57 Suppl 2 : 497-514. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.07.003.
- [61] Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, et al. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122646. DOI: 10.1371/journal.pone.0122646.
- [62] Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 106-115. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039.
- [63] Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: a systematic review[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(9): 1493-1502. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.05.028.
- [64] Zhou M, Zheng Y, Li J, et al. Upper gastrointestinal safety and tolerability of oral alendronate: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 289-296. DOI: 10.3892/etm.2015.2848.
- [65] OSHK Task Group for Formulation of 2013 OSHK Guideline for Clinical Management of Postmenopausal Osteoporosis in Hong Kong, Ip TP, Cheung SK, et al. The Osteoporosis Society of Hong Kong (OSHK): 2013 OSHK guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong[J]. *Hong Kong Med J*, 2013, 19 Suppl 2 : 1-40.
- [66] Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013[J]. *Maturitas*, 2013, 75(4): 392-396. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.05.013.
- [67] Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57 Suppl 2 : 452-466. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.07.001.
- [68] Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(7): 841-856. DOI: 10.4158/EP161678.RA.
- [69] Lee S, Yin RV, Hirpara H, et al. Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use[J]. *Fam Pract*, 2015, 32(3): 276-281. DOI: 10.1093/fampra/cmu088.
- [70] Yeap SS, Hew FL, Lee JK, et al. The Malaysian Clinical Guidance on the management of postmenopausal osteoporosis, 2012: a summary[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(1): 30-40. DOI: 10.1111/1756-185x.12037.
- [71] 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(4): 370-372. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2013.04.018.
- [72] Forciea MA, McLean RM, Qaseem A. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(12): 904. DOI: 10.7326/L17-0490.
- [73] Um MJ, Cho EA, Jung H. Combination therapy of raloxifene and alendronate for treatment of osteoporosis in elderly women [J]. *J Menopausal Med*, 2017, 23(1): 56-62. DOI: 10.6118/jmm.2017.23.1.56.
- [74] Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial[J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(11): 1747-1754. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.11.1747.
- [75] Wang YK, Qin SQ, Ma T, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6970. DOI: 10.1097/MD.

- 000000000006970.
- [76] Chen LX, Zhou ZR, Li YL, et al. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128032. DOI: 10.1371/journal.pone.0128032.
- [77] Lou S, Lv H, Wang G, et al. The effect of sequential therapy for postmenopausal women with osteoporosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5496. DOI: 10.1097/MD.0000000000005496.
- [78] 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(4): 426-438. DOI: 10.1080/01926230490462138.
- [79] 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(3): 312-321. DOI: 10.1080/01926230252929882.
- [80] Richey F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(3): 176-186. DOI: 10.1007/s00223-004-0005-4.
- [81] Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study[J]. *J Bone Miner Metab*, 1998, 16(2): 106-112. DOI: 10.1007/s007740050034.
- [82] Iwamoto J, Sato Y. Menatetrenone for the treatment of osteoporosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(4): 449-458. DOI: 10.1517/14656566.2013.763796.
- [83] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13): 1207-1215. DOI: 10.1056/NEJMoa031975.
- [84] Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(18): 2024-2030. DOI: 10.1001/archinte.164.18.2024.
- [85] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(6): 555-565. DOI: 10.1056/NEJMoa050336.
- [86] Confavreux CB, Paccou J, David C, et al. Defining treatment failure in severe osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77 Suppl 2: S128-132. DOI: 10.1016/S1297-319X(10)70008-7.
- [87] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(4): 721-739. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721.
- [88] Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(4): 636-646. DOI: 10.4158/EP.17.S4.1.
- [89] Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. Italian Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases Society [J]. *Minerva Endocrinol*, 2013, 38(1 Suppl 1): 1-30.
- [90] Warden SJ, Hurst JA, Sanders MS, et al. Bone adaptation to a mechanical loading program significantly increases skeletal fatigue resistance[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(5): 809-816. DOI: 10.1359/JBMR.041222.
- [91] 骨转换标志物助力骨质疏松症疗效监测[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(8): 874-875.
- [92] 廖二元, 徐苓, 朱汉民, 等. 原发性骨质疏松症干预的疗效监测与评估专家意见[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.01.001.
- [93] Eleftheriou KI, Rawal JS, James LE, et al. Bone structure and geometry in young men: the influence of smoking, alcohol intake and physical activity[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 17-26. DOI: 10.1016/j.bone.2012.09.003.
- [94] Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, et al. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women[J]. *Public Health Nutr*, 2013, 16(4): 704-712. DOI: 10.1017/S136898001200331X.
- [95] 邹军, 章岚, 任弘, 等. 运动防治骨质疏松专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(11): 1291-1302, 1306. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.11.001.

(收稿日期: 2019-10-08)

(本文编辑: 霍永丰)