DOI:10.12289/j.issn.1008-0392.23330

·指南解读·

《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022 版)》解读

袁玲丹[1,2,3], 宋利格[1,2]

(1. 同济大学附属同济医院内分泌代谢科,上海 200065;2. 同济大学医学院骨质疏松和代谢性骨病研究所,上海 200065;
3. 同济大学医学院,上海 200092)

【摘要】由中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定的《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》已于近期公布。该指南在 2017 版指南的基础上,整合了近 5 年来国内外关于原发性骨质疏松症的流行病学、发病机制、疾病诊断、治疗手段等方面的新进展,为原发性骨质疏松症的诊疗提供指导。本文就新指南的更新要点进行解读。

【关键词】骨质疏松;骨质疏松性骨折;诊疗指南;骨折风险;药物疗法

【中图分类号】R681 【文献标志码】A 【文章编号】1008-0392(2023)06-0777-08

Interpretation of the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis(2022)

YUAN Lingdan[1,2,3], *SONG Lige*[1,2]

(1. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China;
2. Institute of Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China;
3. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China)

【Abstract】 Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis(2022) developed by the Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research have been recently released. On the basis of the 2017 version, the current version of guidelines have incorporated the latest developments in the epidemiology, pathogenesis, disease diagnosis and treatment options for primary osteoporosis from both domestic and international sources over the past five years to provide guidance for clinical practice. This article interprets the main updates of the new guidelines.

【Key words】 osteoporosis; osteoporotic fractures; guidelines for diagnosis and treatment; fracture risk; drug therapy

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以骨量低下、骨组织微结构损坏,导致骨骼脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病[1],按病因分类可分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症。该病最大的危害为骨质疏松性骨折,发生后导致残疾甚至死亡的风险明显增加,严重危害患者的生命健康和生活质量,给社会和家庭带来沉重的负担。目前,我国骨质疏松症及骨质疏松性骨折的发病率处于急速增长阶段,但我国居民对骨质疏松症的重视程度却远远不够,该状况将为我国防治骨质疏松带来严峻的挑战。基于我国骨质疏松症的防治现状,2022 年 12 月,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定并颁布了《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》(以下简称新版指南)。新版指南在《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》(以下简称 2017 版指南)的基础上,结合国内外研究新进展和最新国际指南共识,更新我国

收稿日期:2023-10-07
作者简介:袁玲丹(1999—),女,硕士研究生. E-mail:1851471@tongji.edu.cn
通信作者:宋利格(1980—),女,博士,主任医师、副教授,博士生导师,上海市骨质疏松分会委员兼秘书,上海市内分泌学会委员兼骨质疏松学组组长,国际华人骨研学会终身会员,同济大学医学院骨质疏松与代谢性骨病研究所副所长. E-mail:6songlige@tongji.edu.cn

骨质疏松症的流行病学数据,完善骨质疏松症的发病机制,强调骨质疏松症及骨质疏松性骨折的筛查,增加抗骨质疏松症的新型药物,指导药物的序贯和联合使用,并提出根据骨折风险分层治疗策略,旨在为临床医生的诊疗工作提供切实可行的指导。本文就新指南的更新要点进行解读。

1　我国骨质疏松症的流行病学

新版指南更新了我国骨质疏松症及骨质疏松性骨折的流行病学数据。关于中国居民骨质疏松症的流行病学调查结果显示,我国 50 岁及以上人群中骨质疏松症患病率为 19.2%,其中女性为 32.1%,男性为 6.9%;65 岁及以上人群中骨质疏松症患病率为 32%患有,其中女性高达 51.6%,男性为 10.7%[2]。据此,我国现有骨质疏松症患者已达 9 000 万人,该数据较 2017 版指南中估算的 2006 年骨质疏松症患病人数显著增加[2]。骨质疏松性骨折的发病率同样快速增长,尤其是髋部骨折,新版指南指出我国 2016 年髋部骨折总数较 2012 年增长 3 倍[3]。髋部骨折被称为“人生最后一次骨折”,髋部骨折 1 年后,致残率高达 50%,致死率约为 20%,因此髋部骨折是最严重的骨质疏松症骨折[4-5]。椎体骨折是最常见的骨质疏松性骨折,总体上椎体骨折患病率处于稳定趋势。而新版指南总结了全国及部分地区关于椎体骨折患病率的调查,还发现男性椎体骨折患病率与女性相当[4-5]。骨质疏松症的患病率具有显著性别差异,以女性居多,往往忽视了对男性骨质疏松症的防治,而事实证明骨质疏松症最终导致的椎体骨折并无显著性别差异,因此,新版指南强调椎体骨折的防治对男性和女性同样重要。骨质疏松性骨折不仅严重影响生命健康,还会造成巨大的医用支出,据预测,至 2035 年我国将花费 1 320 亿元用于主要脆性骨折的医疗,而至 2050 年相应的费用将增至 1 630 亿元,因此积极预防骨折的发生将极大地减轻个人、家庭及社会的负担。

目前我国骨质疏松症防治的形势严峻,面临“三高一低”的困境,即我国骨质疏松症患病率高,但我国居民对骨质疏松症的知晓率(7.4%)、诊断率(6.4%)均偏低,在脆性骨折发生后骨质疏松症的治疗率也很低(仅为 30%)[2,6]。走出“三高一低”的困境,必须健全我国骨质疏松症防治管理体系,提高公众对骨质疏松症的认知程度和就医意识,通过早期筛查和识别高危人群并积极干预,以减少骨质疏松性骨折发生为目的,降低骨质疏松症及骨质疏松性骨折的流行。

2　骨质疏松症发病机制

2017 版指南阐述了绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症的发病机制,新版指南在此基础上新增了关于原发性骨质疏松症发病机制的研究新进展。越来越多的研究认为骨质疏松症与肠道菌群密切相关,肠道菌群紊乱造成骨免疫失衡,进一步影响骨代谢,促进骨质疏松症的发生[7-10]。细胞衰老也被认为是参与骨质疏松症的重要机制,衰老细胞分泌衰老相关表型,诱导衰老细胞形成,促进炎性衰老,破坏骨重建[11-18]。近年来,有学者在骨吸收-骨形成的二元调控理论的基础上,提出了骨血管生成-骨吸收-骨形成偶联的三元调控理论,补充和完善了骨质疏松症发病机制[19]。

骨质疏松症是环境因素和遗传因素相互作用的结果,而人类个体间骨量的差异 50%~80%由遗传因素决定[20]。近年来,为了探索骨质疏松症及其表型的遗传变异,开展了大量全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)研究,发现了近 600 个相关基因座位[21]。这些已知功能的易感基因主要分布在 WNT 信号通路、RANK 信号通路、维生素 D 信号通路和雌激素信号通路这 4 条骨代谢生物学通路上[22-25]。尽管目前 GWAS 发现的遗传数据并不能完全解释人类骨密度差异,但有望揭示更多骨代谢的新生物通路,并为新药物靶点的筛选、疾病预测、精准治疗等方面提供有力支持。

3　骨质疏松症及骨质疏松性骨折筛查

多数骨质疏松症早期不易察觉,往往出现骨折等骨质疏松症并发症时才会被患者重视,对健康产生严重危害。因此新版指南更强调对骨质疏松症及骨质疏松性骨折高危人群的早期筛查,提倡早诊断,早治疗,减少骨质疏松症带来的不良后果。

新版指南与 2017 版指南均纳入了初步评估骨质疏松症风险工具:基于亚洲人骨质疏松症自我筛查工具(osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA)和国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)骨质疏松症风险一分钟测试题。需要注意的是,新版指南更新了 IOF 测试题。

新版指南同样也推荐骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)用于预测骨质疏松症患者未来 10 年发生脆性骨折的概率。将任何主要骨质疏松性骨折预测发生率≥20%或髋部骨折预测发生率≥3% 定义为骨质疏松性骨折高风险,并

建议对其进行治疗干预[26]。任何主要骨质疏松性骨折预测发生率在 10%~20%者评估为中风险,低于 10%者评估为低风险。然而,FRAX 并不完善,其预测结果可能低估了我国人群的骨折风险,在国内使用具有一定局限性[27]。因此符合中国人群的骨质疏松性骨折预测工具仍待建立,并且基于中国人群循证依据的治疗阈值也有待研究。

4　骨质疏松症的辅助检查

骨密度及骨测量方法很多,在 2017 版指南基础上,新版指南中新增了外周双能 X 线吸收仪(pDXA)、单能 X 线骨密度(single energy X-ray absorptiometry, SXA)等外周骨密度测量方法,同时增加了双能 X 线吸收检测法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)的衍生指标骨小梁分数(trabecular bone score, TBS)检测,对各个检测方法的总结比较见表 1。目前 DXA 仍是国际公认的用于骨质疏松症诊断的检查,DXA 测定的中轴骨骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度 T-值≤-2.5 者可诊断为骨质疏松症。除此之外,定量计算机断层照相术(quantitative computed tomography, QCT)也可用于诊断骨质疏松症,美国放射学会提出的腰椎 QCT 诊断骨质疏松症的标准,已在中国人群中得到验证,据此,新版指南将腰椎 QCT 骨密度<80 mg/cm^3 者定义为骨质疏松症、腰椎 QCT 骨密度在 80~120 mg/cm^3 者定义为骨量减少,腰椎 QCT 骨密度>120 mg/cm^3 者定义为骨量正常[28],但目前国际上尚无统一的 QCT 诊断标准。

除了基于骨密度测量的诊断方法外,临床上也可根据脆性骨折的情况进行骨质疏松症的诊断。脆性骨折是骨质疏松症的严重并发症,其中椎体骨折最为常见。X 线检查仍是胸椎和腰椎脆性骨折的首选检测方法。只要发生髋部或椎体脆性骨折,即可诊断骨质疏松症,骨量减少患者(-2.5<T-值<-1.0)出现其他部位骨折(肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折),也可诊断为骨质疏松症。

原发性骨质疏松症的诊断不仅需要符合骨质疏松症的诊断标准,还需排除继发性骨质疏松症。影像学方面,新版指南强调了 CT、MRI、核医学检查在鉴别诊断骨质疏松症与其他骨骼疾病上的价值。实验室检查方面,骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)也有助于原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症的鉴别,同时还有助于预测骨折风险、判断骨转换类型、评估药物疗效、监测治疗依从性等[29]。目前国际上没有统一的 BTMs 正常参考范围,经过我国学者不断研究,新版指南列出了主要骨转换生化标志参考范围,见表 2[29-33]。

表 1　骨密度测量方法

Tab. 1　Bone mineral density measurement

骨密度测量方法	优势	局限性
双能 X 线吸收检测法(DXA)	(1) 用于骨质疏松症的诊断 (2) 用于骨折风险性预测 (3) 用于药物疗效评估	(1) 有待建立统一的中国人群骨密度参考数据库,实现不同品牌骨密度和 T-值的标准化 (2) 测量结果受腰椎退行性改变和腹主动脉钙化等影响
定量计算机断层照相术(QCT)	(1) 用于骨质疏松症的诊断 (2) 区别皮质骨和松质骨,并分别测量其体积密度 (3) 敏感反映骨质疏松症早期松质骨的丢失状况 (4) 对肥胖、脊柱退变或腹主动脉钙化等患者的检测更准确	(1) 能否用于抗骨质疏松症药物疗效评估、骨质疏松性骨折风险预测仍需进一步研究 (2) 有待建立统一的 QCT 诊断标准
外周骨密度测量	(1) 主要反映皮质骨骨密度,可用于评价骨微结构 (2) 用于骨质疏松症及骨质疏松性骨折的筛查和评估	(1) 不能用于骨质疏松症诊断 (2) 不能用于抗骨质疏松症药物疗效评估
定量超声(QUS)	(1) 用于骨质疏松症及骨质疏松性骨折的筛查和评估 (2) 便携且无辐射	(1) 不能用于骨质疏松症诊断 (2) 不能用于抗骨质疏松症药物疗效评估
骨小梁分数(TBS)	(1) DXA 的衍生指标,用于评估骨骼微观结构 (2) 可用于评估骨折风险,也可作为 FRAX 的校正因素,提高其预测能力	(1) 不建议用于治疗药物的推荐和对骨吸收抑制剂疗效的监测 (2) 临床研究数据少,其临床应用价值尚待开发

5　骨质疏松症治疗

5.1　骨健康基础补充剂

骨骼健康离不开钙和维生素 D 的摄入。新版指南根据 2022 年发布的中国居民膳食指南调整了钙推荐摄入量,推荐中青年钙摄入量为 800 mg/d,哺乳期、妊娠中晚期及 50 岁以上人群钙摄入量为 1 000~1 200 mg/d,最高不超过 2 000 mg/d[34]。同时,新版指南对维生素 D 补充剂及其剂量的选择进行了详细说明,新版指南建议维生素 D 缺乏或不足者可首先尝试口服维生素 D_3 1 000~2 000 U/d[35-36],消化道吸收障碍者可肌内注射维生素 D[37]。补充维生素 D 2~3 个月后血清 25-OH D≤30 μg/L 者,可以适当增加剂量。补充维生素 D 和钙剂的过程需定期检测血清钙及 25-OH D 的水平,个体化调整用法用量,谨防高钙血症的发生[38-39]。

表 2 主要骨转换生化指标参考值

Tab. 2 Reference values of the main bone turnover biochemical markers

指标	国家	男性	女性	方法	发表单位
P1NP	中国		17.83~88.77 ng/mL (30~44 岁绝经前)	罗氏电化学发光法	四川大学华西医院
		16.89~65.49 ng/mL (35~45 岁)	13.72~58.67 ng/mL (35~45 岁)	罗氏电化学发光法	上海交通大学医学院附属第六人民医院
		20.29~110.53 ng/mL (30~50 岁)	17.10~102.15 ng/mL (30 岁至绝经前)	罗氏电化学发光法	北京协和医院
	西方国家		16.3~78.2 ng/mL (30~39 岁)	罗氏自动分析仪	谢菲尔德大学等
β-CTX	中国		0.04~0.67 ng/mL (30~44 岁绝经前)	酶联免疫吸附法	四川大学华西医院
		0.100~0.612 ng/mL (35~45 岁)	0.112~0.497 ng/mL (35~45 岁)	罗氏电化学发光法	上海交通大学医学院附属第六人民医院
		0.11~0.83 ng/mL (30~50 岁)	0.08~0.72 ng/mL (30 岁至绝经前)	罗氏电化学发光法	北京协和医院
	西方国家		0.114~0.628 ng/mL (30~39 岁)	罗氏自动分析仪	谢菲尔德大学等
OC	中国	5.58~28.62 ng/mL (35~45 岁)	4.91~22.31 ng/mL (35~45 岁)	罗氏电化学发光法	上海交通大学医学院附属第六人民医院

P1NP=1 型原胶原 N-端前肽,CTX=1 型胶原交联 C-末端肽;OC=骨钙素

5.2 抗骨质疏松症药物

抗骨质疏松药物包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、双重作用药物、其他机制药物和中成药,可以有效增加骨密度,改善骨质量,降低骨折风险。骨吸收抑制剂包括双膦酸盐类药物(bisphosphonates)、RANKL 单克隆抗体、降钙素(calcitonin)、雌激素(estrogens)、选择性雌激素受体调节剂。骨形成促进剂主要为甲状旁腺类似物,如特立帕肽。双重作用药物是指同时具有抑制骨吸收和促进骨形成双重作用的药物,如罗莫佐单抗(romosozumab)。新版指南纳入了更多国家药品监督管理局(NMPA)批准的新型抗骨质疏松药物,如米诺膦酸(minodronic acid)、地舒单抗(denosumab)、艾地骨化三醇(eldecalcitol)等。

新版指南中删除了第一代双膦酸盐类药物依替膦酸钠及氯膦酸二钠,增加了第三代双膦酸盐米诺膦酸,米诺膦酸已获得 NMPA 批准用于治疗绝经后骨质疏松症。与同为口服双膦酸盐类药物的阿仑膦酸钠相比,米诺膦酸的使用剂量低于阿仑膦酸钠(米诺膦酸的使用剂量为 1 mg/d,阿仑膦酸钠的使用剂量为 10 mg/d),因此显著减少了胃肠道不良反应的发生[40]。米诺膦酸可增加患者腰椎和髋部骨密度,降低椎体和非椎体骨折风险,但是对髋部骨折风险的影响尚不清楚。

地舒单抗是 2020 年 6 月获得 NMPA 批准,用于治疗高骨折风险的绝经后骨质疏松症的 RNAKL 抑制剂,推荐每半年皮下注射 1 次,60 mg/次。一项持续 3 年的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验显示,地舒单抗有效降低绝经后骨质疏松症患者椎体、非椎体和髋部骨折风险,继续用药并随访 7 年发现地舒单抗能增加腰椎和髋部骨密度[41-42]。值得注意的是,2023 年 2 月,地舒单抗再次获得 NMPA 批准,用于治疗骨折高风险的男性骨质疏松症,成为中国首个用于男性骨质疏松症的抗 RANKL 单抗类药物。美国食品药品监督管理局(FDA)还批准地舒单抗用于糖皮质激素诱发的骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)。

艾迪骨化醇是新型活性维生素 D 类似物,更适用于肾功能减退、老年人及 1α 羟化酶缺乏或减少的患者。推荐每天口服 0.5 μg 或 0.75 μg。艾迪骨化醇具有增加骨密度、降低椎体和非椎体骨折风险的功效,目前已批准用于绝经后骨质疏松症的治疗。相较于阿法骨化醇,研究发现即使在不额外补充维生素 D 或钙的情况下,艾地骨化醇更能增加腰椎、全髋和股骨颈骨密度[43]。

目前,罗莫佐单抗是唯一具有促进骨形成和抑制骨吸收双重作用的药物,具备独特的治疗优势,能有效增加骨密度,降低椎体及髋部骨折风险。2019 年,FDA 和欧洲药品监管局(European Medicines

Agency, EMA)批准罗莫佐单抗上市,用于存在高骨折风险的绝经后女性。但目前罗莫佐单抗尚未在我国获得批准上市,仍处于Ⅲ期临床试验阶段。罗莫佐单抗总体安全性良好,但是可能会增加心肌梗死(心脏病发作)、卒中和心血管疾病死亡的风险,因此 FDA 对罗莫佐单抗发出了黑框警告[44]。

5.3　依据骨折风险分层选择药物

近年来,多个国际权威性的《原发性骨质疏松症诊疗指南》相继引入了“极高骨折风险”的概念。新版指南结合骨质疏松性骨折风险评估工具和重要危险因素,如脆性骨折史、跌倒史、低骨密度、长期使用糖皮质激素等,对“极高骨折风险”作出了定义[36]。同时,新版指南首次提出依据骨折风险分层选择治疗药物的策略,对于骨折高风险患者建议首选口服双膦酸盐,口服不耐受者可选择静脉注射唑来膦酸或皮下注射地舒单抗;对于极高骨折风险者,可选择特立帕肽、唑来膦酸、地舒单抗、罗莫佐单抗作为初始用药;而对于髋部骨折极高风险者,推荐唑来膦酸或地舒单抗。该分层治疗策略的目的是尽早识别“极高骨折风险”患者,采取积极有效的抗骨质疏松症治疗,减少骨折的发生,做到精准预防。

5.4　抗骨质疏松症药物的疗程

抗骨质疏松症药物疗程应遵循个体化、长期化的原则。在抗骨质疏松症药物中,双膦酸盐类药物在使用中需要考虑药物假期,常规情况下口服双膦酸盐类药物 5 年或静脉注射唑来膦酸 3 年后,经评估骨密度改善或骨折风险为低危(全髋部或股骨颈骨密度 T-值>-2.5 且治疗期间未再发生骨折),可考虑暂时停药。因为现有研究表明,在双膦酸盐类药物使用 3~5 年后停药,除椎体骨折外其他骨折风险没有增加,而继续使用双膦酸盐类不仅没有增加获益,反而会增加颌骨坏死、非典型性股骨骨折等不良事件的发生[45-46]。2010 年 AACE 指南首先提出了双膦酸盐类的药物假期,国内外指南相继引入药物假期治疗策略。新版指南推荐双膦酸盐的药物假期治疗策略:(1)口服双膦酸盐类药物治疗 5 年后,静脉注射唑来膦酸 3 年后,骨折风险不高者可进入药物假期[46-50]。(2)口服双膦酸盐类药物治疗 5 年后,高骨折风险者适当延长治疗时间至 10 年,极高骨折风险者酌情延长药物治疗时间,再考虑是否进入药物假期;静脉注射唑来膦酸 3 年后,极高骨折风险者,可以延长药物治疗至 6 年,再酌情考虑是否进入药物假期[46-50]。(3)已达到双膦酸盐类药物的最大疗程且骨折风险仍高者,推荐其他机制类抗骨质疏松症药物序贯治疗。需要注意的是,药物假期期间需定期评估骨折风险,一旦出现骨密度显著降低或股骨颈骨密度 T-值≤-2.5、骨转换标志物显著升高、新发骨质疏松性骨折等,提示骨折风险升高,应停止药物假期,恢复双膦酸盐类药物或其他抗骨质疏松症药物治疗[36]。目前,对于双膦酸盐药物假期的获益和风险仍有争议,有待大样本研究的验证。因此,对于药物假期的选择应遵循个体化原则,平衡利弊后制定治疗方案。

除双膦酸盐类以外的其他抗骨质疏松症的药物无药物假期,新版指南推荐地舒单抗的疗程为 5~10 年,特立帕肽的疗程为 24 个月,罗莫佐单抗的使用疗程为 12 个月[51]。其中,部分国家对特立帕肽的使用疗程并不限制在 24 个月内。既往大鼠毒性研究发现,连续 2 年使用特立帕肽会增加骨肉瘤的发生风险[52-53]。但特立帕肽上市后并未在人类上发现特立帕肽与骨肉瘤之间的相关性[54]。因此,FDA 已于 2020 年 11 月取消了该药物导致骨肉瘤的黑框警示及 24 个月疗程限制。以上短效药物停药后,均会导致骨密度下降和骨折风险增加,因此序贯治疗十分必要。

5.5　抗骨质疏松症药物的序贯和联合治疗

目前,多种抗骨质疏松症药物存在疗程限制,不能单药贯穿治疗始终,因此需要采取抗骨质疏松症药物的联合或序贯治疗,达到长期稳定骨密度的目的,同时增加药物经济学价值[55-56]。

与 2017 版指南相比,新版指南详细列举了序贯治疗的方案。对于地舒单抗的序贯治疗,新版指南推荐地舒单抗序贯唑来膦酸用于地舒单抗停药的患者,酌情推荐地舒单抗序贯特立帕肽用于地舒单抗使用时间过长或产生副反应的患者[57-58]。对于特立帕肽的序贯治疗,新版指南推荐特立帕肽序贯双膦酸盐类药物或地舒单抗治疗[59-60]。对于罗莫佐单抗的序贯治疗,新版指南推荐罗莫佐单抗序贯双膦酸盐类药物或地舒单抗,以达到稳定腰椎和髋部骨密度、降低骨折风险的目标[44]。尽管双膦酸盐类药物具有药物假期,但特殊情形下,仍需进行序贯治疗。对于口服双膦酸盐类药物效果不佳的高骨折风险或极高骨折风险患者、无法耐受者,新版指南推荐序贯唑来膦酸或地舒单抗治疗。与序贯唑来膦酸比较,序贯地舒单抗增加骨密度效果更显著[61-62]。同时,新版指南继续建议将维生素 D 与钙剂作为骨健

康补充剂,在抗骨质疏松症疗程中联合应用。在抗骨质疏松症药物的联用时,不建议联合使用作用机制相同的药物,但酌情考虑特立帕肽可与唑来膦酸或地舒单抗作用机制不同的药物联用,用于骨折极高风险者[58,63]。

6 展 望

随着我国老龄化加剧,骨质疏松症患病率急剧增加,我国骨质疏松症防治形势逐渐严峻。新版指南结合国内外研究新进展和本国循证医学依据,制定了符合我国国情的诊疗策略。强调应重视骨质疏松性骨折,早期筛查高骨折风险和极高骨折风险患者,依据骨折风险分层予以治疗。抗骨质疏松症药物治疗,应遵循个体化和长期化原则,可采取序贯和联合治疗,避免疗程过长和不良反应发生。同时,期待完善并建立中国人群的骨折预测工具和骨密度参考数据库,验证新型抗骨质疏松药物的疗效、疗程和安全性,为未来骨质疏松症的诊疗提供可靠依据。

【参考文献】

[1] 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(2022)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(6):573-611.

[2] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查报告(2018)[M]. 北京:人民卫生出版社,2021.

[3] ZHANG C G, FENG J N, WANG S F, et al. Incidence of and trends in hip fracture among adults in urban China: A nationwide retrospective cohort study[J]. PLoS Med, 2020,17(8):e1003180.

[4] 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(11):2631-2640.

[5] KEENE G S, PARKER M J, PRYOR G A. Mortality and morbidity after hip fractures[J]. BMJ, 1993,307(6914):1248-1250.

[6] WANG L H, YU W, YIN X J, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study[J]. JAMA Netw Open, 2021,4(8):e2121106.

[7] LOCANTORE P, DEL G V, GELLI S, et al. The interplay between immune system and microbiota in osteoporosis[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:3686749.

[8] LUCAS S, OMATA Y, HOFMANN J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss[J]. Nat Commun, 2018,9(1):55.

[9] TYAGI A M, YU M, DARBY T M, et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via T regulatory cell-mediated regulation of WNT10B expression[J]. Immunity, 2018,49(6):1116-1131.

[10] SATO K, SUEMATSU A, OKAMOTO K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction[J]. J Exp Med, 2006,203(12):2673-2682.

[11] FARR J N, FRASER D G, WANG H T, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment[J]. J Bone Miner Res, 2016,31(11):1920-1929.

[12] FARR J N, XU M, WEIVODA M M, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice[J]. Nat Med, 2017,23(9):1072-1079.

[13] LIU X N, WAN M. A tale of the good and bad: cell senescence in bone homeostasis and disease[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2019,346:97-128.

[14] FARR J N, ROWSEY J L, ECKHARDT B A, et al. Independent roles of estrogen deficiency and cellular senescence in the pathogenesis of osteoporosis: evidence in young adult mice and older humans[J]. J Bone Miner Res, 2019,34(8):1407-1418.

[15] FARR J N, KHOSLA S. Cellular senescence in bone[J]. Bone, 2019,121:121-133.

[16] XIAO Y Z, YANG M, XIAO Y, et al. Reducing hypothalamic stem cell senescence protects against aging-associated physiological decline[J]. Cell Metab, 2020,31(3):534-548.

[17] LIU F, YUAN Y J, BAI L, et al. LRRc17 controls BMSC senescence via mitophagy and inhibits the therapeutic effect of BMSCs on ovariectomy-induced bone loss[J]. Redox Biol, 2021,43:101963.

[18] LI C J, XIAO Y, SUN Y C, et al. Senescent immune cells release grancalcin to promote skeletal aging[J]. Cell Metab, 2021,33(10):1957-1973.

[19] XIE H, CUI Z, WANG L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis[J]. Nat Med, 2014,20(11):1270-1278.

[20] ARDEN N K, BAKER J, HOGG C, et al. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calca-

neus and hip axis length: a study of postmenopausal twins[J]. J Bone Miner Res, 1996,11(4):530-534.

[21] ZHU X W, BAI W Y, ZHENG H F. Twelve years of GWAS discoveries for osteoporosis and related traits: advances, challenges and applications[J]. Bone Res, 2021,9(1):23.

[22] LIU J M, ZHANG M J, ZHAO L, et al. Analysis of recently identified osteoporosis susceptibility genes in Han Chinese women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95(9):E112-E120.

[23] KUNG A W, XIAO S M, CHERNY S, et al. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies[J]. Am J Hum Genet, 2010,86(2):229-239.

[24] ZHENG H F, SPECTOR T D, RICHARDS J B. Insights into the genetics of osteoporosis from recent genome-wide association studies[J]. Expert Rev Mol Med, 2011,13:e28.

[25] WANG C, ZHANG Z, ZHANG H, et al. Susceptibility genes for osteoporotic fracture in postmenopausal Chinese women[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(12):2582-2591.

[26] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2019,30(1):3-44.

[27] ZHANG Z M, OU Y N, SHENG Z F, et al. How to decide intervention thresholds based on FRAX in central south Chinese postmenopausal women[J]. Endocrine, 2014,45(2):195-197.

[28] CHENG X G, ZHAO K P, ZHA X J, et al. Opportunistic screening using low-dose CT and the prevalence of osteoporosis in China: A nationwide, multicenter study[J]. J Bone Miner Res, 2021,36(3):427-435.

[29] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨转换生化标志物临床应用指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(4):321-336.

[30] HU W W, ZHANG Z, HE J W, 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.

[31] 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.

[32] 李梅,章振林,李艳,等. 健康汉族男女性血清骨转换生化指标 P1NP 和 β-CTX 浓度范围再分析[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(1):7-13.

[33] 范翩翩,王覃,卢春燕,等. 中国西部地区健康绝经前女性骨转换标志物参考范围研究[J]. 中国全科医学,2017,20(8):896-902.

[34] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2022)[M]. 北京:人民卫生出版社,2022.

[35] SACHECK J M, VAN ROMPAY M I, CHOMITZ V R, et al. Impact of three doses of Vitamin D3 on serum 25(OH)D deficiency and insufficiency in at-risk schoolchildren[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(12):4496-4505.

[36] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update[J]. Endocr Pract, 2020,26(Suppl 1):1-46.

[37] XU F, DAI D, SUN R, et al. Long-term bioavailability of single doses of intramuscular vitamin D_2[J]. Endocr Pract, 2020,26(11):1244-1254.

[38] 夏维波,章振林,林华,等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(1):1-19.

[39] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-1930.

[40] LIU Q, CHEN D, YE Z, et al. Minodronate in the treatment of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2020,99(40):e22542.

[41] CUMMINGS S R, SAN M J, MCCLUNG M R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009,361(8):756-765.

[42] BONE H G, WAGMAN R B, BRANDI M L, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017,5(7):513-523.

[43] JIANG Y, TANG H, MA X L, et al. Eldecalcitol increases bone mineral density in Chinese osteoporotic patients without vitamin D or calcium supplementation

[J]. J Bone Miner Metab, 2019,37(6): 1036-1047.
[44] SAAG K G, PETERSEN J, BRANDI M L, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1417-1427.
[45] BLACK D M, SCHWARTZ A V, ENSRUD K E, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension(FLEX): a randomized trial[J]. JAMA, 2006,296(24): 2927-2938.
[46] BLACK D M, REID I R, CAULEY J A, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial(PFT)[J]. J Bone Miner Res, 2015,30(5): 934-944.
[47] ADLER R A, EL-HAJJ F G, BAUER D C, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research[J]. J Bone Miner Res, 2016,31(1): 16-35.
[48] COSMAN F, CAULEY J A, EASTELL R, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014,99(12): 4546-4554.
[49] BLACK D M, REID I R, BOONEN S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial(PFT)[J]. J Bone Miner Res, 2012,27(2): 243-254.
[50] SCHWARTZ A V, BAUER D C, CUMMINGS S R, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial[J]. J Bone Miner Res, 2010,25(5): 976-982.
[51] 夏维波. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020,13(6): 499-508.
[52] VAHLE J L, SATO M, LONG G G, 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.
[53] VAHLE J L, LONG G G, 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.
[54] ANDREWS E B, GILSENAN A W, 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(12): 2429-2437.
[55] 李梅,章振林,夏维波. 骨质疏松症药物治疗的必由之路:长程序贯治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(5): 441-446.
[56] SIU A, ALLORE H, BROWN D, et al. National institutes of health pathways to prevention workshop: research gaps for long-term drug therapies for osteoporotic fracture prevention[J]. Ann Intern Med, 2019,171(1): 51-57.
[57] ANASTASILAKIS A D, PAPAPOULOS S E, POLYZOS S A, et al. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial[J]. J Bone Miner Res, 2019,34(12): 2220-2228.
[58] COSMAN F, ERIKSEN E F, 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(3): 503-511.
[59] TSAI J N, UIHLEIN A V, LEE H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial[J]. Lancet, 2013,382(9886): 50-56.
[60] BLACK D M, BILEZIKIAN J P, ENSRUD K E, 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.
[61] MILLER P D, PANNACCIULLI N, BROWN J P, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8): 3163-3170.
[62] 郭轶铭,胡云秋,李淼,等. 阿仑膦酸钠序贯唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的疗效:2 年回顾性研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(4): 337-344.
[63] LEDER B Z, TSAI J N, UIHLEIN A V, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis(the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(9999): 1147-1155.