

2022年8月 第10卷 第2期

ISSN 1369-7137 (print)

International Menopause Society

# Climacteric

The Journal of Adult Women's Health and Medicine

Editor-in-Chief:  
Rodney J. Baber

## 更年期 (中文版)

主编：郁琦



Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

更年期 (中文版)

编辑委员会

Editorial Board of

Chinese Edition

名誉顾问:

郎景和 林守清 刘建力

Rodney J. Baber

主 编:

郁 琦

副主编 (以姓氏笔画为序):

狄 文 张绍芬 张淑兰

陈 蓉 徐 苓

编委 (以姓氏笔画为序):

丁 岩 马 颖 王世宣

王 琳 王惠兰 方超英

史惠蓉 吕淑兰 任慕兰

朱 瑾 阮祥燕 阴春霞

杨 欣 李东红 李佩玲

吴 洁 张治芬 张学红

张雪玉 林 元 罗 敏

金敏娟 周红林 徐克惠

徐春琳 郭雪桃 唐良茜

黄 薇 曹 媛 常 青

符书馨 惠 英 舒宽勇

谢梅青 雷小敏 蔡金凤

穆玉兰

更年期 (中文版) 编辑部地址

北京市西城区阜外大街2号

万通金融中心B座1504室, 100037

联系电话:

86(0)10-6801 5996

邮 箱:

Maggie.meng@contentednet.com

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

更 年 期 (中文版)

This Excerpts Edition is compiled and published by Content Ed Net LLC and consists of a collection of articles selected by the Editorial Board Members of this Excerpts Edition and edited by Content Ed Net LLC, with permission from the International Menopause Society. The articles reproduced in the Chinese edition were originally published in the *Climacteric* Journal by Informa UK Limited in the English Language. The copyright in the journal is vested in the International Menopause Society. Content Ed Net LLC has received permission from the International Menopause Society to publish this Excerpts Edition and distribute it to medical professionals within China.

© 2022 by International Menopause Society.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of Content Ed Net LLC in respect of the translation and the International Menopause Society in respect of the underlying rights, or as expressly permitted by law.

Content Ed Net LLC is solely responsible for the translations published in this Excerpts Edition. The International Menopause Society played no role in the reproduction of this publication and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction of the reprint.

All reasonable precautions were taken by the International Menopause Society and the original editors to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in *Climacteric*. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in *Climacteric* and reproduced in this Excerpts Edition, and in interpretation of published material, lies with the medical practitioner. The International Menopause Society cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom. Please inform Content Ed Net LLC of any errors.

The opinions expressed in *Climacteric* articles reproduced in this Excerpts Edition are those of the original authors and do not necessarily reflect those of the International Menopause Society.

Although all advertising material published in this publication is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement by the International Menopause Society or Content Ed Net LLC of the quality or value of such product or of the claim made of it by its manufacturer.

版权所有。经国际绝经学会 (International Menopause Society) 授权, 同意在中国创建更年期中文版。中文版的选文和翻译审校工作由专设的编辑委员会负责, Content Ed Net 有限责任公司负责刊物的编辑和发行。中文版的文章源自 Informa UK Limited 的 *Climacteric* 英文版杂志, 版权归国际绝经学会所有。

未经国际绝经学会同意, 严禁以任何语言、形式或途径复制本刊物的内容, 包括利用电子、机械、影印等方式对此刊物文字或插图作全部或部分之抄袭、复制或传播; 或将此出版物储存于任何检索库存系统内。

Content Ed Net 有限责任公司对本刊翻译文字负责, 对于本刊翻译文字中出现的错误、遗漏和其他缺陷, 国际绝经学会不承担任何责任。

除非明确声明, 本刊发表的观点仅代表作者本人, 而不代表本刊观点。因产品责任、疏忽或使用文章内介绍的方法、产品及观点等对个人或财产所造成的伤害或损失, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司均不承担任何责任。

所有刊登在本刊的广告均应符合伦理 (医学) 标准, 国际绝经学会或 Content Ed Net 有限责任公司并不保证相关产品的质量、价值或厂家的主张。

# CLIMACTERIC

THE JOURNAL OF ADULT WOMEN'S HEALTH & MEDICINE

## Editorial Board

### EDITOR-IN-CHIEF

Rod Baber Australia

### ASSOCIATE EDITORS

Robin Bell Australia

Peter Chedraui Ecuador

Tim Hillard UK

Jim Pickar USA

Tevfik Yoldemir Turkey

Qi Yu China

### EDITORIAL BOARD

Farook Al-Azzawi UK

Peter Alexandersen Denmark

Henry Burger Australia

Camil Castelo-Branco Spain

Aila Collins Sweden

Susan Davis Australia

Tobie de Villiers South Africa

Anna Fenton New Zealand

Marco Gambacciani Italy

Ulysse Gaspard Belgium

Andrea Genazzani Italy

Steve Goldstein USA

Anne Gompel France

Franco Guidozzi South Africa

Chris Haines Australia

Victor Henderson USA

Rakibul Islam Australia

Elaine Jolly Canada

Jessica Kasza Australia

Sheryl Kingsberg USA

Beverly Lawton New Zealand

Marc L'Hermite Belgium

Roger Lobo USA

Mary Ann Lumsden UK

Jo Marsden UK

Tomi Mikkola Finland

Alfred Mueck Germany

Rossella Nappi Italy

Santiago Palacios Spain

Nick Panay UK

Faustino Perez-Lopez Spain

Amos Pines Israel

JoAnn Pinkerton USA

Giuseppe Rosano Italy

Serge Rozenberg Belgium

Hermann Schneider Germany

Duru Shah India

Marla Shapiro Canada

Lee Shulman USA

Frank Stanczyk USA

John Stevenson UK

John Studd UK

Cynthia Stuenkel USA

David Sturdee UK

Delfin Tan Philippines

Lian Ulrich Denmark

Wulf Utian USA

Paulina Villaseca Chile

Amanda Vincent Australia

Salvatore Vitale Italy

### 目录 2022年8月 第10卷 第2期

#### 社论

骨骼健康2022: 更新

Bone health 2022 an update

CLIMACTERIC 2022;25:1-3.....林思婷 赖晓英 译 林元 校..... 1

中老年女性健康

Women's health at midlife and beyond

CLIMACTERIC 2022;25:107-108.....吴庆华 译 史惠蓉 校..... 4

#### 综述

基于FRAX模型的骨折风险评估

Fracture risk assessment by the FRAX model

CLIMACTERIC 2022;25:22-28.....龙生根 译 舒宽勇 校..... 6

治疗适应证和干预阈值: 骨质疏松症的共识和争议

Treatment indications and thresholds of intervention: consensus and controversies in osteoporosis

CLIMACTERIC 2022;25:29-36.....吴琼 译 穆玉兰 校..... 14

对骨骼有益的生活方式和补充钙或维生素D的作用

Bone-friendly lifestyle and the role of calcium or vitamin D supplementation

CLIMACTERIC 2022;25:37-42.....雷小敏 译校..... 22

骨质疏松症的药物治疗

Medical treatment of osteoporosis

CLIMACTERIC 2022;25:43-49.....李佩玲 译校..... 29

激素治疗绝经后骨质疏松症的管理

Hormone therapy for postmenopausal osteoporosis management

CLIMACTERIC 2022;25:50-55.....王新颖 译 吕淑兰 校..... 36

#### 摘要

选择性雌激素受体调节剂与骨健康

CLIMACTERIC 2022;25:56-59.....贺笑 译 符书馨 校..... 43

女性骨质疏松症的骨代谢治疗

CLIMACTERIC 2022;25:60-66.....阴春霞 译..... 43

绝经前骨质疏松症

CLIMACTERIC 2022;25:73-80.....解富 译 郭雪桃 校..... 44

雌激素在肌少-骨质疏松症中的作用: 从生物学到潜在的双重治疗效果

CLIMACTERIC 2022;25:81-87.....谢梅青 译..... 44

骨质疏松症和肌少症共病: 肌少-骨质疏松症

CLIMACTERIC 2022;25:88-95.....罗敏 译..... 45

绝经后女性早期肌肉量和骨量的减少: 一项横断面研究

CLIMACTERIC 2022;25:96-102.....熊英 徐克惠 译..... 45

双侧卵巢切除术和绝经激素治疗与轻度认知功能障碍的关系: REDLINC X研究

CLIMACTERIC 2022;25:195-202.....兰娇 傅璟 译..... 46



## 社论

# 骨骼健康2022: 更新

## Bone health 2022: an update

T. J. de Villiers<sup>a</sup> and S. R. Goldstein<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Gynecology, Stellenbosch University and Mediclinic Panorama, Cape Town, South Africa; <sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, New York University, Grossman School of Medicine, New York, USA

林思婷 赖晓英 译 林元 校

如果研究骨质疏松症和脆性骨折的流行病学,就可以理解为什么国际绝经学会(International Menopause Society, IMS)决定将骨骼健康作为2021的主题。在世界更年期日,协会的年度白皮书主题是骨骼健康。本期《更年期》(*Climacteric*)专栏进一步深入探讨这一主题。

在世界范围内,骨质疏松每年可导致超过890万例的骨折,平均每3秒就发生一例骨质疏松性骨折<sup>[1]</sup>。据估计,全球共有2亿女性患有骨质疏松症。1/10的60岁女性,1/5的70岁女性,2/5的80岁女性,以及实际上2/3的90岁女性有这一诊断<sup>[2]</sup>。全球50岁以上女性中有1/3经历骨质疏松性骨折。骨骼和肌肉都是激素敏感器官<sup>[3]</sup>,雌激素的降低对更年期女性的影响比同龄男性大得多。女性骨质疏松性骨折约为男性的1.6倍,80%的前臂骨折、75%的肱骨骨折、70%的髌部骨折和58%的脊柱骨折发生在女性身上<sup>[1]</sup>,既往有骨折病史的女性后续骨折风险增加86%<sup>[4]</sup>。脆性骨折是导致慢性病发病的一个主要原因。例如在欧洲,脆性骨折是继缺血性心脏病、痴呆和肺癌之后的第四大原因,而且高于慢性阻塞性肺疾病和缺血性脑卒中<sup>[5]</sup>。既往居住在社区的患者经历一次髌部骨折后,10%~20%的患者需要长期护理<sup>[6]</sup>。总的来说,髌部骨折的发病率最高,且髌部骨折后1年内报告的死亡率高达20%~24%<sup>[7]</sup>。幸存者严重丧失功能和独立能力,其中40%不能独立行走,60%在一年后仍需要帮助行走<sup>[8]</sup>。

这与癌症的早期发现形成了对比。根据美国SEER(监测、流行病学和最终结果)数据库,在没有迹象表明癌症已扩散到乳腺以外的局限性乳腺癌中,5年生存率为99%<sup>[9]</sup>!即使是区域性乳腺癌,定义为乳腺外扩散至附近结构或淋巴结的,也有86%的5年生存率。在发达国家,女性可以通过成像技术定期进行有效的乳腺筛查,而对许多人来说,局限性乳腺癌的诊断及心理影响实际上可能超过了身体表现。与上述关于骨质疏松症和脆性骨折的统计数据相比,

显而易见为什么作为IMS代表的我们在这个极其重要的*Climacteric*特刊中选择了骨骼健康作为这期主题。

在本期杂志中,Lorentzon等<sup>[10]</sup>进一步阐述了年龄相关性骨质疏松及相关骨折增加所导致的疾病负担的细节。值得注意的是,全球每10万名女性髌骨骨折的年龄标准化率各不相同,斯堪的纳维亚国家最高,非洲最低。

既往对无骨折者的骨折风险评估是基于对已知危险因素的个体评估。在本期中,McCloskey等<sup>[11]</sup>描述了FRAX算法如何在未来10年内,使用整合的已验证骨折风险因素的互联网工具进行骨折风险评估,无论其是否应用骨密度检测。目前已有73个国家可以使用国家特定的、基于髌部骨折的国家流行病学和死亡率的FRAX模型。

但是,FRAX算法不能告诉我们何时进行治疗。而Chandran和Kwee<sup>[12]</sup>解释了设置干预阈值(intervention thresholds, IT)的困难。理想情况下,应对每个国家计算这些数据,以反映当地流行病学、成本和药物可及性,以确定何时适合治疗。使用固定的IT,例如基于FRAX的美国阈值,在不同的国家可能完全不合适。应采用以患者为中心的方法,解决个人问题和偏好。

Reid<sup>[13]</sup>强调在开始进行骨特异性药物治疗之前,必须重视有利于骨骼的生活方式,优化饮食,以及钙和维生素D状态。这包括戒烟,限制饮酒每天摄入量 $\leq 2$ 杯,定期进行中-高强度运动,保持身体质量指数(body mass index, BMI)在25 kg/m<sup>2</sup>左右,饮食中的蛋白质摄入量为1 g/kg·d,总钙摄入量 $> 500$  mg/d,对于日光照射不足或25-羟基维生素D水平 $< 30$  nmol/L的人,需补充维生素D。

在2002年妇女健康倡议发表之前,绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)是预防和治疗骨质疏松症的一线方法。然而,尽管有确凿的疗效证据,但由于对获益/风险比的理解不足导致MHT被降级为二线治疗。Jiang和Kagan<sup>[14]</sup>非常详细地解释了出现这种情况的原因,

并提出了最新证据,说明如何以安全和科学的方式重拾骨质疏松症的MHT治疗选择。

除激素治疗外,非激素药物治疗在降低骨质疏松性骨折的策略中起主要作用。Palacios<sup>[15]</sup>概述了目前可用的治疗方案,包括疗效、副作用和适应证。Goldstein<sup>[16]</sup>详细介绍了各种选择性雌激素受体调节剂,以及每种调节剂如何影响骨骼的证据,尤其是根据每种调节剂的不同适应证。与抗吸收剂不同,骨合成代谢药物在某些个体的治疗中有其独特的作用。McClung和Clark<sup>[17]</sup>提出了其相关使用以及一些新的可用选择和建议。

Conradie和de Villiers<sup>[18]</sup>将绝经前骨质疏松症与绝经后骨质疏松症区分开来。该诊断并非仅基于骨密度,世界卫生组织的分类也不适用。它适用于那些有证据表明脆性骨折的人,也可以考虑用在低骨量和正在发生的继发性骨质疏松女性中。对继发性骨质疏松的治疗是至关重要的。骨特异性治疗的安全性,特别是长期和妊娠期治疗,仍不确定。骨特异性治疗可增加绝经前骨质疏松女性的骨密度,但没有研究数据证实使用这些药物可以短期预防骨折。

乳腺癌的治疗通常会导致雌激素缺乏,从而增加骨折风险。Stevens和Hellig<sup>[19]</sup>建议同时进行抗骨吸收剂治疗的补救措施。此外,这也可作为中、高危乳腺癌的辅助治疗,防止疾病复发。

Vasanwala, Gani和Ang<sup>[20]</sup>描述了宫内生长、儿童期和青少年期的经历如何影响余生后期的峰值骨密度和骨健康。据估计,峰值骨量增加10%将使女性骨质疏松症发病时间推迟13年。

到目前为止,我们只关注骨骼本身因素。然而,越来越多的证据表明,肌肉力量和功能也可能是一个重要的风险因素,相反,当人们看到脆性骨折时,肌肉力量和功能可能是一个保护因素。肌少症是一种以进行性和全身性肌肉质量和力量丧失为特征的综合征<sup>[7]</sup>。这已进一步被细化到包括肌肉功能表现,如肌少症前期的低肌肉质量尚未影响肌肉力量或功能表现,而严重的肌少症则会导致三种表现紊乱。肌少症本身是低肌肉质量,伴有低肌肉力量或低肌肉生理功能,但并非两者都有<sup>[21]</sup>。

因此,在这个问题上,Mandelli等<sup>[22]</sup>发现一个非常有趣的论点,雌激素发挥的作用对象不仅是众所周知的骨骼,还包括肌肉的发育和维持。最后,Laskou等<sup>[23]</sup>讨论了骨骼肌肉减少症的新概念,其中两种疾病同时存在时可能加速

并增加跌倒、骨折和残疾的风险、发病率甚至死亡率。

作为特邀编辑,我们希望您不仅能喜欢这期关于骨骼健康的特刊,更重要的是应用我们杰出作者所呈述的信息,改变我们所服务患者的生活质量。

*Source of funding* Nil.

## 参考文献

- [1] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726–1733.
- [2] Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–2256.
- [3] Adult Official Positions of the ISCD as updated in 2019. [www.iscd.org](http://www.iscd.org). Last assessed July 2021.
- [4] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.
- [5] Kanis JA, Johansson H, Strom O, National Osteoporosis Guideline Group, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395–1408.
- [6] Bone HG, Wagman RG, Brandi ML, et al. 10 Years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–523.
- [7] Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059–1064.
- [8] Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514.
- [9] American Cancer Society. Survival Rates for Breast Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>.
- [10] Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, et al. Osteoporosis and fractures in women: the burden of disease. *Climacteric.* 2022;25(1):4–10.
- [11] McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, et al. Fracture risk assessment by the FRAX model. *Climacteric.* 2022;25(1):22–28.
- [12] Chandran M, Kwee A. Treatment indications and thresholds of intervention: consensus and controversies in osteoporosis. *Climacteric.* 2022;25(1):29–36.
- [13] Reid IR. Bone-friendly lifestyle and the role of calcium or vitamin D supplementation. *Climacteric.* 2022;25(1):37–42.
- [14] Jiang X, Kagan R. Hormone therapy for postmenopausal osteoporosis management. *Climacteric.* 2022;25(1):50–55.
- [15] Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric.* 2022;25(1):43–49.
- [16] Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators and bone health. *Climacteric.* 2022;25(1):56–59.
- [17] McClung MR, Clark AL. Osteoanabolic therapy for osteoporosis in women. *Climacteric.* 2022;25(1):60–66.
- [18] Conradie M, de Villiers T. Premenopausal osteoporosis. *Climacteric.* 2022;25(1):73–80.
- [19] Stevens Z, Hellig J. Breast cancer therapy and bone. *Climacteric.* 2022;25(1):67–72.

- [20] Vasawala RF, Gani L, Ang SB. It starts from the womb: maximizing bone health. *Climacteric*. 2022;25(1):11–21.
- [21] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis—report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423.
- [22] Mandelli A, Tacconi E, Levinger I, et al. The role of estrogens in osteosarcopenia: from biology to potential dual therapeutic effects. *Climacteric*. 2022;25(1):81–87.
- [23] Laskou F, Patel HP, Cooper C, et al. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia. *Climacteric*. 2022;25(1):88–95.

### 文后点评

全球骨质疏松症患病率明显上升,尤其是更年期女性,已经成为威胁中老年人群生命的隐性杀手。骨质疏松性骨折的危害巨大,是患者致残和致死的主要原因之一。如何预防女性骨质疏松及骨质疏松性骨折的发病,治疗骨质疏松,保护骨骼健康成为了全世界瞩目的一个问题。本文介绍了*Climacteric*特刊中的一系列特色文章,包括利用FRAX算法评估评估骨折风险;设置干预阈值确定何时进行骨质疏松治疗;生活方式及钙状态对骨骼健康的重要性;激素与非激素药物治疗骨质疏松的适应证及使用困惑等,还探索了宫内生长、儿童期和青少年期的经历与晚年的峰值骨密度和骨健康的关系,此外提出了肌肉力量及其功能表现可能也会影响骨骼健康,希望临床医生重视更年期骨质疏松及骨质疏松性骨折的预防和治疗,保护骨骼健康,以改进患者的生活质量。

(福建省妇幼保健院 林元)

## 社论

# 中老年女性健康

## Women's health at midlife and beyond

Rod Baber

EDITOR-IN-CHIEF

吴庆华 译 史惠蓉 校

国际绝经学会 (the International Menopause Society, IMS) 成立于1978年, 当时生殖内分泌学 and 不孕不育症 (reproductive endocrinology and infertility, REI) 专科建立即使不能称为刚刚起步, 却也只能算得上初入正道。

REI的最初突破性发展起于20世纪60年代的复方口服避孕药的出现, 这是一个具有非凡意义地融合了自由主义抱负 (Margaret Sanger, 自由主义者)、财政支持 (Katherine McCormick, 妇女参政权论者)、科学 (Gregory Pincus, 动物学家), 最后, 但并非最不重要的是患者, 和医生的奉献及个人牺牲 (John Rock, 妇科医生) 的创举。第二个重大突破是体外受精 (In Vitro Fertilization, IVF) 技术, IVF于1978年开始应用, 但直至1980年第一个通过该技术孕育成功的婴儿出生后才正式宣布。

口服避孕药将女性从对意外怀孕的恐惧中解放出来, 且经过多年来的技术优化, 已为全世界数百万女性提供了更多的安全保障和无数的“非避孕”益处。而IVF则给大约15%的之前被认为不孕的夫妇带来了生育希望, 如今, 全球每20个婴儿中就有1个是通过IVF孕育获得的<sup>[1]</sup>。这两项成就改变了全世界女性的生活, 绝大多数都是带来了益处, 但尽管如此, 其影响也并非没有争议。

科学探索和医学一直在考验我们更广泛的社会信念以及平衡“进步”与伦理, 同时也需要维护公共利益。

1978年, IMS的创始人包括生物学家、社会学家和临床医生, 许多人与REI的其他领域有联系, 就像现在的情形一样, 但他们把大部分时间都致力于已育人群和中年女性健康领域<sup>[2]</sup>。

自成立伊始, IMS的使命声明就有广阔的基础, 反映创始成员们的广泛认识范围, 今天也是如此。IMS在2022年的使命声明是“在全球范围内努力促进和支持绝经过渡期和生育后女性获得最佳的临床保健和福祉”。IMS的主旨是确保世界各地的所有女性都能够容易和公平地获得循证医学知识和健康保健, 赋予她们充分知情的中年女性健康选择的权力。

IMS是一个社会团体, 绝大多数成员为做好女性保健相关的科学研究贡献良多, IMS写作小组编写了大量的临床实践指南和建议<sup>[3]</sup>, IMS由全球多个协会的支持, 经前任主席Tobie de Villiers主持完成了绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的全球共识<sup>[4]</sup>, 后者尤为重要, 因人们对MHT仍存有疑问包括对于其应用于中年女性的相关争议, 特别是在妇女健康倡议 (the Women's Health Initiative, WHI) 随机临床试验数据发表后<sup>[5]</sup>。MHT强有力的应用证据是IMS强烈支持并建议对有适应证的中年女性使用MHT的基石, 尽管有大量争议围绕原始WHI数据的公布及长期随访问题, 但正在进行的研究清楚地表明IMS的观点是正确的。WHI随机临床试验是了不起的试验, 教会了我们很多, 尤其是不应该在老年绝经后女性中启动MHT, 要避免使用合成的雌激素、孕激素, 选择有利于身体的天然的或接近天然的药物等。而这些随机临床试验结论并没有教我们去避免使用MHT。

然而, 把IMS归为一个主要关注MHT的学会的认识是错误的。事实上, 目前的IMS建议指出, “MHT的应用是包括了维持围绝经期和绝经后女性的健康生活方式建议在内的总体战略的一部分”。MHT并不适合每位女性, 关于全面管理中年女性健康的治疗选择在不同的个体、临床医师、地区和国家应有差异。IMS是一个大家庭, 成员分布于世界上大多数国家, 并有附属更年期协会理事会的46名成员。学会杂志“*Climacteric*”在过去的2年里已经发表了来自58个国家的作者的论文, 内容涉及与中年女性健康有关的临床和社会科学领域的广泛主题。本期杂志就包括了来自10个不同国家作者的贡献。论文以英文出版, 此外, 摘要也以西班牙语和中文出版。

医学期刊搜索引擎清楚地表明, “绝经医学”已经发展成为一个详细的亚专业, 需要在多学科的专家参与下了解和评估中年女性的健康。无论我们在何地生活和工作, 在为患者尽可能提供最好的医疗保健的同时, 我们也必须

利用这些信息,不断更新并掌握新进展。IMS致力于通过“*Climacteric*”杂志、网络研讨会、专业资源,IMPART教育课程以及我们定期举办的世界绝经大会来为大家提供掌握更新认识的机会。

第18届IMS世界绝经大会将于2022年10月26日至29日在葡萄牙里斯本举行。大会的主题是“庆祝中老年女性健康”,将全面涵盖所有国家中年女性健康的所有领域。如果您还没有行动起来,建议您提交一个摘要来参与本次会议。如果您正在考虑向“*Climacteric*”杂志投稿,这正是一个绝好的机会展现您的研究成果,如果您渴望发表但需要帮助,本次会议也给大家准备了一个关于“如何发表您的论文”的议题。

最重要的是,鼓励大家都来参加会议!过去的两年对我们所有人来说都很不易,第18届IMS世界绝经大会将为

我们所有人提供了一个极好的机会来学习更多的知识,精进我们的技能,让我们的老情谊焕发新的光彩并建立新的友谊。

希望能在大会上见到大家!

## 参考文献

- [1] Baber R. Treating menopausal women: Have we lost our way? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021;61(4):493–495.
- [2] Baber RJ, Wright J. A brief history of the international menopause society. *Climacteric.* 2017;20(2):85–90.
- [3] Baber R, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150.
- [4] De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton J, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2016; 19(4):313–315.
- [5] The Writing Group for The Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin therapy in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288:321–333.

## 文后点评

得益于生命科学领域的重大技术突破如复方口服避孕药的出现和辅助生育技术的成功,女性生殖内分泌学和生殖医学在过去的60年里得到了迅速的发展,同时也促进了医学、社会学、心理学的巨大变革,把对女性健康安全、女性自由解放及人类主动掌控生殖的能力引领至更高及更深的层次。

这些新治疗和新技术的应用在人口控制、征服不孕不育、保障人口健康等方面仍存在巨大的挑战和机遇,与此同时,技术带来益处的同时,也伴随潜在风险和伦理影响等。尽管人们对绝经激素治疗(MHT)应用于中年女性中仍有疑虑,但妇女健康倡议(WHI)的研究结果让我们对MHT疗法获益和风险的了解更多,多年临床实践和观察提示合理应用MHT的利大于弊,因此对于有适应证的中年女性,临床医生结合个体的治疗目标、个人意愿和安全性,个体化应用MHT的方向是正确的。

国际绝经学会汇集了世界顶尖的绝经和成年女性健康领域基础研究或临床工作的科学家、卫生专业人员以及对该领域感兴趣的人员,共同研究和分享有关女性健康管理各方面的知识,学习、研究并倡导以循证医学为依据的治疗方案,并向全球的卫生保健专业人员和女性推广妇女保健方面的最优方案。本年度10月18日即将在葡萄牙里斯本举办的国际绝经年会,以关注中老年女性健康、提高生育后女性和中年女性的健康管理为主要议题,该会议将是一场学术盛宴,必将在大家更新相关知识的同时,让全世界的同道们进一步加强友谊,再创新辉煌!


(郑州大学第一附属医院 史惠蓉 吴庆华)



## 综述

# 基于FRAX模型的骨折风险评估

## Fracture risk assessment by the FRAX model

E. V. McCloskey<sup>a,b</sup> , N. C. Harvey<sup>c,d</sup>, H. Johansson<sup>a,e</sup>, M. Lorentzon<sup>f,g</sup>, E. Liu<sup>e</sup>, L. Vandenput<sup>e,g</sup>, W. D. Leslie<sup>h</sup> and J. A. Kanis<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup>Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK; <sup>b</sup>Centre for Integrated research in Musculoskeletal Ageing (CIMA), Mellanby Centre for Musculoskeletal Research, University of Sheffield, Sheffield, UK; <sup>c</sup>MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>d</sup>NIHR Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK; <sup>e</sup>Mary McKillop Health Institute, Australian Catholic University, Melbourne, VIC, Australia; <sup>f</sup>Centre for Bone and Arthritis Research (CBAR), Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; <sup>g</sup>Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Sweden; <sup>h</sup>Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

龙生根 译 舒宽勇 校

### 摘要

骨折风险评估工具 (fracture risk assessment tool, FRAX) 促进了骨折概率的风险评估。无论是否使用骨密度, FRAX综合了一些经过充分验证的骨折风险因素的影响。由于世界各地特定年龄段的骨折率和死亡率不同, FRAX模型是根据髌部骨折的流行病学 (最好来自国家性资料) 和死亡率 (通常来自联合国资料) 进行校准的。目前有73个国家或地区模型, 覆盖世界人口的80%以上。尽管用法性质不同, FRAX已被纳入全球80多个指南中。FRAX的局限性也被广泛研究, 为了解决其中的一些局限性, 已经提出了计算程序应用于传统的FRAX评估, 涉及糖皮质激素剂量暴露情况、腰椎骨密度的同步数据、骨小梁评分、髌部轴长、跌倒史、2型糖尿病、移居状态和近期既往骨折等因素。

### ARTICLE HISTORY

Received 3 May 2021  
Accepted 26 May 2021  
Published online 28 June 2021

### 关键词

FRAX; 骨折概率; 临床风险因素; 干预阈值; 风险评估

### 引言

骨质疏松症的定义是基于双能X线吸收测定法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 对骨密度 (bonemineral density, BMD) 的评估, 目前对描述的改进侧重于股骨颈测量作为参考标准<sup>[1]</sup>。世界卫生组织 (the World Health Organization, WHO) 定义的T评分为-2.5标准差 (standard deviation, SD) 或更低, 最初是为流行病学研究中的分类而设计的, 此后被广泛用作诊断和干预阈值。骨折风险评估的主要困难在于尽管这个阈值具有很高的特异性, 但它的敏感性较低, 例如大多数脆性骨折发生在BMD值高于骨质疏松症阈值的个体中<sup>[2]</sup>。在过去的二十年里, 许多危险因素被确定为骨折风险的因素, 有部分因素不是完全独立于DXA BMD, 这些因素包括年龄、性别、既往骨折史、骨折家族史和生活方式危险因素, 如缺乏体力活动和吸烟<sup>[3]</sup>。在对个人队列研究的分析中, 这些因素和其他因素被结合起来以改善算法和评分并在个人水平上预测未来骨折风险。这些独立的危险因素与BMD联合使用可以提高骨折风险

评估; 此外, 还纳入了与BMD相关的危险因素如: 年龄、骨折、体质指数 (body mass index, BMI), 这也有助于在没有DXA的情况下进行骨折风险评估。这些都是开发FRAX工具时考虑的基本因素, 该工具是由谢菲尔德大学前世界卫生组织合作中心设计的<sup>[4]</sup>。

### FRAX组成

治疗骨质疏松症的主要目的是降低脆性骨折的风险。因此, 评估骨折风险的能力对于确定哪些患者需要接受治疗干预至关重要。FRAX是一种骨折风险评估工具, 用于评估个体10年内可能发生髌部骨折和主要部位骨质疏松性骨折 (髌部、脊柱、前臂远端或肱骨近端) <sup>[3,5]</sup> 的概率, 并整合了8个临床风险因素 (clinical risk factors, CRF): 既往脆性骨折、双亲髌部骨折、吸烟、全身使用糖皮质激素、过量饮酒、BMI、类风湿关节炎和其他导致继发性骨质疏松的原因。这些因素, 加上年龄和性别, 有助于独立于BMD进行10年骨折风险评估。股骨颈的BMD是一个可选的输入变量。

与其他骨折风险计算不同, FRAX计算骨折概率同时考虑骨折风险和死亡风险。这一点很重要, 因为一些风险因素如年龄增加、低BMI、低BMD、糖皮质激素和吸烟等会影响骨折和死亡风险。其他的风险评估系统在评估临床事件风险时并未考虑到死亡的可能性<sup>[6-8]</sup>。

## FRAX建模和利用

世界各地内和地区间的骨折概率差异显著<sup>[9,10]</sup>, 因此FRAX模型根据不同国家的骨折流行病学和死亡率进行了校准。目前, 该模型适用于73个国家或地区, 覆盖全球80%以上的人口<sup>[11]</sup>。FRAX网站 (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) 的年访问量约为300万次, 并有35种语言版本。网站使用率明显低估了FRAX的使用量, 因为这并不是使用FRAX工具计算骨折概率的唯一门户。例如, FRAX可用于BMD设备和智能手机, 在一些国家甚至还可用于手持计算器。然而, 访问该网站可以很好地概述该工具的全球使用情况<sup>[12]</sup>及其在日常实践中的作用, 如严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒2型引起的新肺炎大流行的影响证明了这一点<sup>[13]</sup>。

## 性能特征

就风险评估而言, FRAX工具最重要的性能是能正确预测新骨折的发生, 该性能传统上表示为风险分数每增加一个SD单位的相对风险增加, 即风险梯度。表1显示仅使用股骨颈BMD、CRF或两者组合的风险梯度<sup>[14]</sup>。总体而言, 预测值与其他风险评估系统相比非常有利, 例如乳腺癌的Gail评分<sup>[15]</sup>。

表1 仅使用股骨颈骨密度 (BMD)、临床风险因素 (CRF) 及两者组合的风险梯度<sup>[14]</sup>。

年龄 (岁)	风险梯度		
	BMD	CRF	BMD+CRF
髌部骨折			
50	3.68 (2.61-5.19)	2.05 (1.58-2.65)	4.23 (3.12-5.73)
60	3.07 (2.42-3.89)	1.95 (1.63-2.33)	3.51 (2.85-4.33)
70	2.78 (2.39-3.23)	1.84 (1.65-2.05)	2.91 (2.56-3.31)
80	2.28 (2.09-2.50)	1.75 (1.62-1.90)	2.42 (2.18-2.69)
90	1.70 (1.50-1.93)	1.66 (1.47-1.87)	2.02 (1.71-2.38)
其他骨质疏松性骨折			
50	1.19 (1.05-1.34)	1.41 (1.28-1.56)	1.44 (1.30-1.59)
60	1.28 (1.18-1.39)	1.48 (1.39-1.58)	1.52 (1.42-1.62)
70	1.39 (1.30-1.48)	1.55 (1.48-1.62)	1.61 (1.54-1.68)
80	1.54 (1.44-1.65)	1.63 (1.54-1.72)	1.71 (1.62-1.80)
90	1.56 (1.40-1.75)	1.72 (1.58-1.88)	1.81 (1.67-1.97)

数据以每个标准差变化的相对风险 (95%置信区间) 表示。该表格的生成使用得到Springer Science和Business Media BV的许可。

虽然BMD和CRF均提供了显著的风险梯度, 但当BMD纳入FRAX模型时, 可以观察到最佳的表现 (最高的风险梯度)。重要的是, CRF和BMD的影响不是单纯叠加, 它们之间存在相互依存关系 ( $r=-0.25$ )。这一结果的重要性在于对不清楚BMD时选择FRAX概率高将优先选择BMD低的患者, 而且骨折概率越高, BMD将越低<sup>[16,17]</sup>。这些研究发现一致表明, 在不使用DXA的基础上, 根据FRAX对高危患者进行分类来选择BMD低的患者, 并且概率越高, BMD越低。这对于在无法获得DXA扫描的情况下发现病例具有明显的意义。

## 验证

FRAX的性能特征已经在11个没有参与模型合成的独立队列中进行了评估。在所有的验证队列中, 单独使用CRF或与BMD联合使用所得到的骨折风险梯度显著不同, 并与用于模型建立的原始队列中的相当 (表1)<sup>[14]</sup>。

## 校准

由于世界各地特定年龄的骨折和死亡率不同, 所有FRAX模型都根据髌部骨折的流行病学 (最好来自国家性资料) 和死亡率 (通常来自联合国资料) 进行了校准。因此, 如果每个国家的人口都是“FRAXed”的, 估计的髌部骨折和死亡人数将与真实数据显示的数字相匹配。FRAX算法校准是少有的与流行病学一致结论的工具。此外, 任何验证工作主要取决于是否代表该国测试人口。有几项研究考察了具有全国代表性的人群。第一项研究是基于英国的一项前瞻性开放队列研究, 研究对象为200多万名年龄在30~85岁之间的男性和女性, 使用常规收集的357项一般数据<sup>[8]</sup>。FRAX算法预测髌部骨折的受试者工作特征曲线下面积女性为0.85, 男性为0.82。鉴于FRAX假设的髌部骨折发生率与队列中观察到的髌部骨折发生率之间的微小差异, FRAX似乎对英国的髌部骨折进行了很好的校准。挪威也报告了类似的结果: 髌部骨折的受试者工作特征曲线下面积女性为0.81[95%可信区间 (confidence index, CI): 0.78~0.83], 男性为0.79 (95% CI: 0.76~0.83)<sup>[18]</sup>。在两项来自以色列的独立研究中, 髌部骨折受试者工作特征曲线下面积均为0.82 (95% CI: 0.81~0.82)<sup>[19,20]</sup>。

对加拿大FRAX工具的骨折概率 (无BMD和有BMD) 与加拿大CaMOS研究中观察到的男性和女性10年的骨折发生率 (分别为 $n=1919$ 和 $n=4778$ ) 进行了比较<sup>[21]</sup>。FRAX估

计的10年内发生主要部位骨质疏松性骨折的概率与男性的发病率(分别为5.4% vs. 6.4%)没有差别,而女性的发病率差异很小(10.8% vs. 12.0%)。髌部骨折风险的结果是相似的。在马尼托巴省的一大批加拿大人BMD转诊人群中也报告了类似的发现<sup>[22]</sup>(图1)。这些研究的优势是收集了10年以上的骨折发生率,且只考虑首次主要部位骨折。然而,请注意,发病率是与概率进行比较的,因此,正如从发病率和概率的比较中预期的那样,发病率值高于概率值,因为它们没有考虑相互竞争的死亡危险。然而,FRAX似乎为加拿大进行了很好的校准。

### FRAX在评估指南中的使用

FRAX已被纳入全球80多个指南<sup>[23]</sup>,尽管这一应用的性质各不相同。有几个指南已经将FRAX纳入了既存指南。例如在美国,无论FRAX概率如何,接受治疗的途径要么包括既往骨折(髌部或脊柱骨折),要么包括BMD T评分低于-2.5 SD<sup>[24]</sup>。FRAX适用于T评分在骨量减少范围内的患者,如果主要部位骨折的概率≥20%,髌部骨折的概率≥3%,则建议进行治疗。同样在日本,FRAX的使用仅限于无骨折史且BMD的T评分介于-1.8 SD和-2.7 SD之间的个体,如果发生主要部位骨折的概率≥15%,则建议进行治疗<sup>[25]</sup>(图2)。

观察到的骨折发生率 (%)

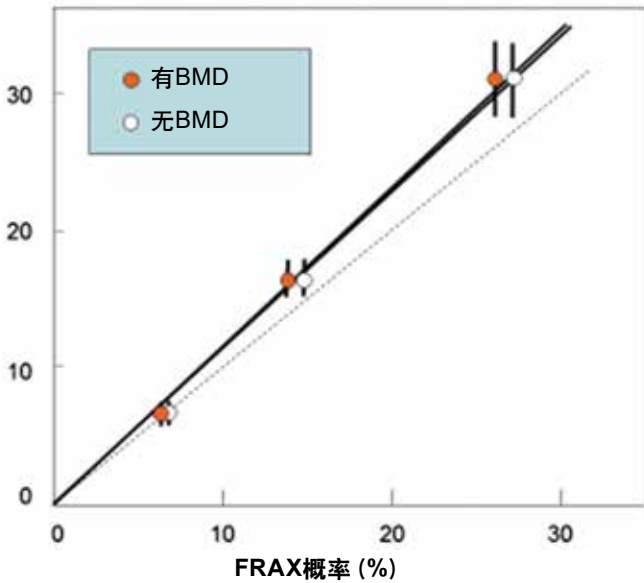


图1.根据风险类别(低, <10%; 中等, 10%~20%; 高, >20%)有BMD(实心圆)和无BMD(空心圆)的加拿大FRAX工具得出的10年主要部位骨折概率与观察到的10年骨折发生率(95% CI)相比较。虚线表示标识线。参考Leslie等重新绘制<sup>[22]</sup>。

干预阈值的设置是复杂的,并以各种方式进行(有关详细论述见Kanis等<sup>[23]</sup>)。例如,在美国的阈值(主要部位骨质疏松性骨折为20%,髌部骨折概率为3%)基于经济分析<sup>[26]</sup>,这既取决于时间,也取决于卫生保健系统(治疗费用随着时间的推移而变化,有时变化很快,卫生保健系统将有不同的骨折风险、骨折费用、支付意愿和需要考虑的无数其他因素)。其他国家(如芬兰、瑞士、瑞典)已经确定了更适合当地卫生保健环境的干预阈值<sup>[23]</sup>。其他方法已确定不适当地使用骨折风险评估工具,如FRAX作为识别BMD定义的骨质疏松症患者的手段,这一目的最初并不是为此类工具所设计的<sup>[27-29]</sup>。

正如最近回顾的那样,单独使用BMD或有骨折史的BMD作为评估的方法并非没有问题<sup>[30]</sup>。首先,尽管骨量减少很容易量化,并且与骨折风险密切相关,但大多数脆性骨折发生在BMD的T评分高于骨质疏松手术阈值的个体<sup>[2]</sup>。其次,任何给定的T评分阈值的意义都因年龄而不同。例如,在65岁时,与没有CRF且没有测量BMD的女性相比,T评分-2.5 SD使骨折的概率略有增加。随着年龄的增长,普通人群和T评分为-2.5 SD的人群之间骨折概率的差异减小;事实上在美国,从78岁开始,骨折概率逐渐低于年龄和性别匹配的普通人群(图3)<sup>[30]</sup>。因此,在美国,相对于普通人群,T评分为-2.5 SD从78岁开始成为一个保护性因素。第三,不同国家的骨折发生率差异很大,远不能用BMD差

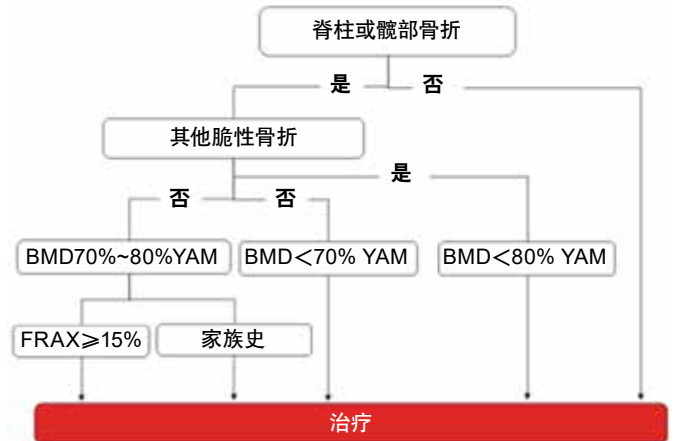


图2.日本患者评估的算法。根据美国国家健康与营养调查(the National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) III关于20~29岁高加索女性股骨颈有BMD和无BMD的加拿大FRAX工具得出的主要部位骨折的概率参考,年轻人平均值70%和80%相当于T评分分别为-2.7 SD和-1.8 SD (FRAX使用的国际T评分参照)。改编自Orimo等<sup>[25]</sup>。



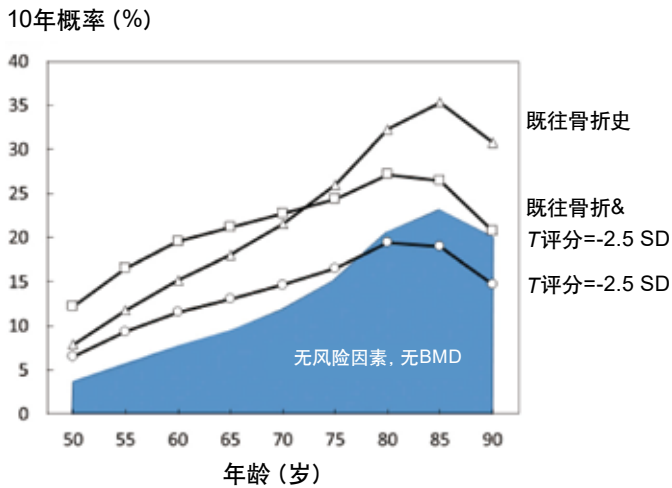


图3.美国白人女性患严重骨质疏松性骨折的10年概率 (%)，根据T评分为-2.0 SD (圆形)、既往骨折 (三角形) 或组合 (正方形) (BMI设为24 kg/m<sup>2</sup>) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)。请注意，85岁以后由于死亡率的竞争效应而降低概率。参考Kanis等重新绘制<sup>[30]</sup>。

异来解释<sup>[9]</sup>。因此，在给定概率下的T评分将因国家不同而异；例如，对于设置为65岁女性发生主要部位骨折的10年概率为20%的干预阈值，股骨颈T评分的范围从委内瑞拉的-4.6 SD到冰岛的-2.0 SD不等<sup>[30]</sup>。

基于上述原因，越来越多地使用FRAX而不是BMD作为评估的主要途径。图4总结了该方法<sup>[5]</sup>。管理流程为首先评估骨折概率，并根据年龄、性别、BMI和CRF对骨折风险进行分类。仅利用这些信息，一些骨折风险较高的患者可以在不进行BMD测试的情况下接受治疗 (例如，既往骨折)。还有其他可能性非常低的情况，可以在没有BMD的情况下做出不治疗的决定。一个例子可能是绝经期没有CRF的健康女性。因此，并不是所有的人都需要DXA扫描，因此被排除在图4的中间类别之外。

后一类的规模在不同的国家会有所不同。在美国，这将是一个大类别，而在许多国家，获得DXA的机会有限或无法获得，中间组的规模必然很小。在其他国家 (例如英国)，提供BMD测试不理想的地方，中间类别将介于这两个极端之间。据保守估计，每百万人口至少需要10台DXA，而全球只有不到20个国家可提供这种装置<sup>[31]</sup>。

定义中间组的第一步是建立一个干预阈值，并将DXA扫描的目标针对那些位于该阈值周边的人，以便使DXA扫描对制定决策的影响最大化。国际上几乎所有的指南都建议，应考虑对既往有脆性骨折的女性进行干预，且不

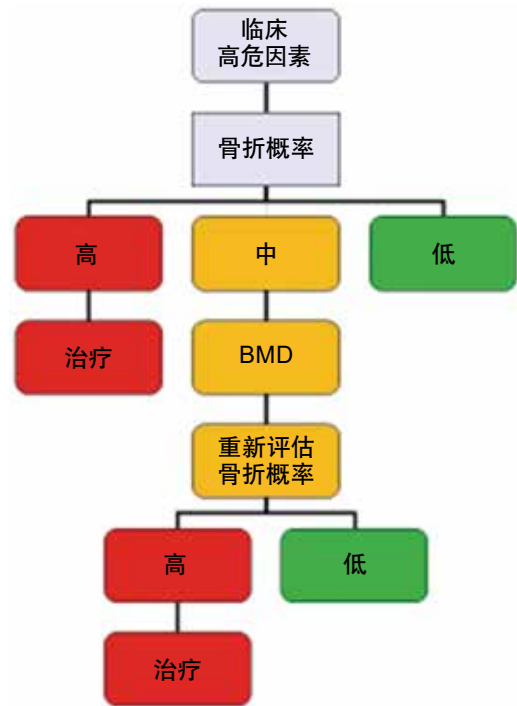


图4.骨折风险个人评估的管理算法。BMD, 骨密度; CRF, 临床风险因素。改编自Kanis等<sup>[5]</sup>并获得Springer Science 和 Business Media BV的许可。

需要进行DXA扫描 (监测治疗除外)。由于既往骨折的女性存在足够的骨折风险，建议治疗，无骨折史女性的干预阈值可设为与有脆性骨折史女性相同的年龄特定骨折概率，随着年龄的增长而上升，例如在英国，10年概率从8%上升到33%<sup>[5]</sup>。这可以被称为“骨折阈值”。这种干预阈值的方法首先由英国国家骨质疏松症指南小组 (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG) <sup>[32]</sup>使用，后来被欧洲和其他国家指南采用<sup>[23,33,34]</sup>。同样的干预阈值也适用于男性，因为在同等风险下，男性干预的效果和成本效益与女性大致相似。在英国，随后的一项修订将阈值向70岁以上拉平，解决了那些在选择治疗时可能出现的老年骨折和无骨折的不平等问题<sup>[35]</sup>。最近，来自合成代谢药物治疗与抗吸收剂治疗的头对头试验的新证据<sup>[36-39]</sup>导致了高风险进行分层的概念，用以描述一个非常高风险的类别，其考虑因素可能包括一线合成代谢药物治疗<sup>[40,41]</sup>。

### FRAX与干预效果

治疗原发性骨质疏松症的欧洲药品评价指南强调对骨折风险较高的患者进行研究<sup>[42]</sup>。因此，FRAX已被应用于几

表2 通过相对风险降低率 (relative risk reduction, RRR) 的疗效与FRAX无关或基于FRAX的干预对挽救骨折数量的对比效果。

骨折率 (%)	与FRAX无关		基于FRAX	
	RRR (%)	挽救骨折数量 (n)	RRR (%)	挽救骨折数量 (n)
0	40	0	0	0
5	40	2	14	1
10	40	4	27	3
15	40	6	40	6
20	40	8	54	11
25	40	10	68	17
30	40	12	80	24
总计		42		62

平均RRR设定为40%。

项III期研究的事后分析,以确定入组患者的信息特征。这些信息也被用来确定治疗效果是否根据基线骨折风险而变化。研究的干预措施包括阿巴拉肽、雷洛昔芬、巴多昔芬、氯屈肼、每日和每周的特立帕特、地诺单抗、阿仑膦酸、雷尼酸锶,以及最近的洛莫索珠单抗<sup>[43-53]</sup>。

已经证明,在高危人群中,使用氯膦酸盐、地诺单抗、巴多昔芬或洛莫索珠单抗治疗骨折更有效。这种对FRAX的依赖有显著的经济效果,表2显示了两种假想的治疗方法,两种治疗方法对骨折风险的总体效果相似,但其中一种方法在基线骨折概率较高的女性(治疗B)中的有效性增加。相反,在研究的骨折概率范围内,其他治疗方法的相对风险降低是恒定的(治疗A)(表2)。因此,在低骨折概率下挽救骨折方面,治疗A具有更好的成本效益,而在高基线骨折概率时,治疗B具有更好的成本效益<sup>[54]</sup>。

这些结果具有许多重要意义。首先,他们消除了根据FRAX CRF确诊的患者对药物干预无反应的担忧。事实上,这些研究结果表明,即使没有用BMD来预测风险,FRAX的高概率也与疗效有关。其次,他们支持监管机构的观点,即治疗应该优先针对骨折风险较高的男性和女性。第三,一些干预措施在骨折概率较高的情况下显示出更大的疗效,这对卫生技术评估具有重要意义,并对当前的荟萃分析方法提出了挑战;在高风险人群中取得更高的疗效将进一步改善干预的预算影响和成本效益。

FRAX广泛应用于病历发现及其易操作性引发了FRAX是否可用于基础人群筛查的问题。最近发表了3项关于潜在人群筛选策略的大型随机前瞻性研究<sup>[55-57]</sup>。尽管在研究设计和达到干预阈值的方法上有重要差异,但其中两项研究显示髌部骨折的发生率显著下降<sup>[55,56]</sup>。虽然第三项研究没有显示出这样的效果,但对所有三项研究的荟萃分

析显示髌部骨折减少了20%,主要部位骨质疏松性骨折和所有骨质疏松性骨折的发生率减少较小但显著,尽管治疗对象是研究人群中相对较小的比例<sup>[57,58]</sup>。在英国的SCOOP研究中使用的方法已被证明是非常具有成本效益或节省成本的<sup>[59,60]</sup>。

## 应对FRAX的局限性

FRAX的局限性已被广泛审查,在此仅作简要介绍<sup>[23,61]</sup>。FRAX中包含的风险因素经过精心选择,以限制复杂性,便于输入,且仅包括公认独立的骨折风险促成因素。此外,重要的是所使用的因素确定了一种可以接受干预的风险。虽然FRAX因其简单性而受到赞赏,但也因同样的原因而受到批评,因为它没有考虑暴露反应。例如,骨折的风险随着接触糖皮质激素的增加而增加,但FRAX只对相关问题做出是或否的回答,其他经过充分研究的“剂量-反应”例子包括既往骨折的数量和饮酒情况,还有令人担忧的问题是缺乏腰椎BMD测量(这是治疗指南中通常建议的),以及缺乏对骨质或结构特性的测量。然而,对治疗可能使FRAX评分失效的担忧似乎没有必要<sup>[62]</sup>。

这些因素没有纳入FRAX的原因是缺乏能够确认这些因素被纳入的国际数据,包括它们与其他FRAX风险因素的相互作用。尽管如此,已经提出了算法调整来解决其中一些限制,这些限制可以应用于传统的FRAX概率估计。其中包括对以下知识的探索性调整:高、中、低剂量糖皮质激素暴露<sup>[63]</sup>、腰椎BMD的并发数据<sup>[64,65]</sup>、关于骨小梁评分的信息<sup>[66,67]</sup>、髌轴长度<sup>[68]</sup>、跌倒病史<sup>[69]</sup>、2型糖尿病<sup>[70]</sup>、移民状况<sup>[71]</sup>以及既往骨折的近期情况<sup>[72]</sup>。

这样的分析可以告诉临床医生如何应对现有FRAX模型输出的临床判断。

## 总结

FRAX骨折风险评估工具于2008年推出,为评估髌部和主要部位骨质疏松性骨折(髌部、临床脊柱、前臂远端或肱骨近端)的个性化10年概率提供了特定国家的算法<sup>[73]</sup>。FRAX已被纳入全球80多项指南,采用不同的方法设定干预阈值。骨折的FRAX概率和干预效果之间的关系现在已经确定,预计将进一步影响未来的治疗指南。

## Acknowledgements

Some text is reproduced from Kanis et al. [54,73,74].

**Potential conflict of interest** Prof. Kanis led the team that developed FRAX as director of the WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; he has no financial interest in FRAX. Prof. McCloskey, Prof. Harvey, Dr Johansson, Dr Vandenput and Dr Liu are members of the FRAX team. Prof. Kanis, Prof. Harvey and Prof. McCloskey are members of the advisory body to the NOGG, UK. W. D. Leslie declares no competing interests.

**Source of funding** Nil.

## ORCID

E. V. McCloskey  <http://orcid.org/0000-0003-0177-8140>

## 参考文献

- [1] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(3):467–475.
- [2] World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.
- [3] Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield: WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK; 2008.
- [4] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):118.
- [5] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385–397.
- [6] Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1109–1117.
- [7] Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3427.
- [8] Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QfractureScores. *BMJ*. 2009;339:b4229.
- [9] Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239–2256.
- [10] Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, et al. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):338–351.
- [11] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2014;9:166.
- [12] Chotiyarnwong P, Harvey NC, Johansson H, et al. Temporal changes in access to FRAXI in Thailand between 2010 and 2018. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):66.
- [13] McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, et al. Global impact of COVID-19 on non-communicable disease management: descriptive analysis of access to FRAX fracture risk online tool for prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2021;32(1):39–46.
- [14] Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033–1046.
- [15] Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, et al. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(22):1695–1705.
- [16] Johansson H, Oden A, Johnell O, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment—a test analysis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):906–913.
- [17] Leslie WD, Morin S, Lix LM, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):75–85.
- [18] Hoff M, Meyer HE, Skurtveit S, et al. Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2935–2944.
- [19] Goldshtein I, Gerber Y, Ish-Shalom S, et al. Fracture risk assessment with FRAX using real-world data in a population-based cohort from Israel. *Am J Epidemiol*. 2018;187(1):94–102.
- [20] Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, et al. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. *BMJ*. 2017;356:i6755.
- [21] Fraser LA, Langsetmo L, Berger C, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):829–837.
- [22] Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2350–2358.
- [23] 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. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):25.
- [24] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–2381.
- [25] Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1):3–20.
- [26] Tosteson AN, Melton LJ, 3rd, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):437–447.
- [27] Nelson HD, Haney EM, Chou R, et al. Screening for osteoporosis: systematic review to update the 2002 U.S. preventive services task force recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010. (Report No.: 10-05145-EF-1).
- [28] US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis to prevent fractures. US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(24):2521–2531.
- [29] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015 [March 2015; Updated 2021]. <https://www.sign.ac.uk/media/1812/sign-142-osteoporosis-v3.pdf>. (SIGN publication no 142).
- [30] Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(10):1747–1753.
- [31] Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005;16(3):229–238.
- [32] Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009;62(2):105–108.
- [33] Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2257–2276.
- [34] Clark P, Denova-Gutierrez E, Zerbini C, et al. FRAX-based interven-



- tion and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):707–715.
- [35] McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds—an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015;26(8):2091–2099.
- [36] Body JJ, Marin F, Kendler DL, et al. Efficacy of teriparatide compared with risedronate on FRAX®-defined major osteoporotic fractures: results of the VERO clinical trial. *Osteoporos Int.* 2020;31(10):1935–1942.
- [37] Geusens P, Marin F, Kendler DL, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: the VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):783–794.
- [38] Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230–240.
- [39] Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–1427.
- [40] Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1–12.
- [41] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines. *Osteoporos Int.* 2021. DOI:10.1007/s00198-021-05942-2
- [42] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. London: CHMP; 2006.
- [43] McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. The effect of abaloparatide-SC on fracture risk is independent of baseline FRAX fracture probability: a post hoc analysis of the ACTIVE Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(8):1625–1631.
- [44] McCloskey EV, Fitzpatrick LA, Hu MY, et al. Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):15.
- [45] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone.* 2010;47(4):729–735.
- [46] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone.* 2009;44(6):1049–1054.
- [47] McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy—additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int.* 2009;20(5):811–817.
- [48] Harvey NC, Kanis JA, Oden A, et al. Efficacy of weekly teriparatide does not vary by baseline fracture probability calculated using FRAX. *Osteoporos Int.* 2015;26(9):2347–2353.
- [49] Harvey NC, Kanis JA, Oden A, et al. FRAX and the effect of teriparatide on vertebral and non-vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2677–2684.
- [50] McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res.* 2012;27(7):1480–1486.
- [51] Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, et al. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2012;27(8):1804–1810.
- [52] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX®. *Osteoporos Int.* 2011;22(8):2347–2355.
- [53] McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, et al. Romosozumab efficacy on fracture outcomes is greater in patients at high baseline fracture risk: a post hoc analysis of the first year of the frame study. *Osteoporos Int.* 2021. DOI:10.1007/s00198-020-05815-0
- [54] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44.
- [55] Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):741–747.
- [56] Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, et al. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):567–578.
- [57] Merlijn T, Swart KM, van Schoor NM, et al. The effect of a screening and treatment program for the prevention of fractures in older women: a randomized pragmatic trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(11):1993–2000.
- [58] Merlijn T, Swart KMA, van der Horst HE, et al. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(2):251–257.
- [59] Soreskog E, Borgstrom F, Shepstone L, et al. Long-term cost-effectiveness of screening for fracture risk in a UK primary care setting: the SCOOP study. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1499–1506.
- [60] Turner DA, Khioe RFS, Shepstone L, et al. The cost-effectiveness of screening in the community to reduce osteoporotic fractures in older women in the UK: economic evaluation of the SCOOP Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):845–851.
- [61] Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, et al. FRAX® with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(1):1–13.
- [62] Leslie WD, Lix LM, Johansson HO, et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res.* 2012;27(6):1243–1251.
- [63] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809–816.
- [64] Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):839–847.
- [65] Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al. Impact of femoral neck and lumbar spine BMD discordances on FRAX probabilities in women: a meta-analysis of international cohorts. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(5):428–435.
- [66] McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(6):500–509.
- [67] McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940–948.
- [68] Leslie WD, Lix LM, Morin SN, et al. Adjusting hip fracture probability in men and women using hip axis length: the Manitoba Bone Density Database. *J Clin Densitom.* 2016;19(3):326–331.
- [69] Masud T, Binkley N, Boonen S, et al. Official positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):194–204.
- [70] Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: the Manitoba BMD registry. *J Bone Miner Res.* 2018;33(11):1923–1930.
- [71] Johansson H, Oden A, Lorentzon M, et al. Is the Swedish FRAX

- model appropriate for Swedish immigrants? *Osteoporos Int.* 2015;26(11):2617–2622. [73]
- [72] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(10):1817–1828. [74]
- Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(2):187–196.
- Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX update. *J Clin Densitometry.* 2017;20:360–367.

## 文后点评

随着人类健康事业的进步,人类的平均寿命增加,发生骨折的中老年人群数量增加,预防骨折成为重要的公共卫生问题。骨质疏松症增加脆性骨折的风险,目前主要应用双能X线吸收测定法(DXA)对股骨颈骨密度(BMD)的测量来定义骨质疏松症,同时制定干预阈值,尽管这个阈值具有很高的特异性,但它的敏感性较低,大多数发生脆性骨折时,BMD值高于骨质疏松症阈值。因此仅用BMD来预测骨折风险及制定干预阈值存在不合理因素,还有许多其他危险因素(如年龄、性别、既往骨折史、骨折家族史和生活方式危险因素,如缺乏运动和吸烟)需要被纳入。同时也应该考虑BMD相关的危险因素(如年龄、骨折、体质指数),这也有助于在没有DXA的情况下进行骨折风险评估。

FRAX骨折风险评估工具于2008年推出,考虑了以上基本因素。用于评估个体10年内可能发生髌部和主要部位骨质疏松性骨折的概率,并整合了8个临床风险因素加上年龄和性别,有助于独立于BMD进行10年骨折风险评估。该模型适用于73个国家或地区,覆盖了全球80%以上的人口。无论有无BMD值,FRAX模型都可以很好的预测骨折风险。由于世界各地特定年龄的骨折发生率和死亡率不同,所有FRAX模型都根据髌部骨折的流行病学和死亡率进行了校准,FRAX算法校准后是少有的与流行病学一致结论的工具。FRAX已被纳入全球80多个指南,指导骨折风险干预阈值,同时FRAX应用于干预效果研究分析,期待更大样本的数据支持以待完善。骨折的FRAX概率和干预效果之间的关系现在已经确定,预计将进一步影响未来的治疗指南。

FRAX具有诸多优势,但仍要正视其局限性,例如糖皮质激素暴露持续时间及剂量,骨折的数量和饮酒情况,缺乏腰椎BMD,骨质或结构特性的测量等,FRAX需要兼顾更多的因素来分析,这样的分析更利于指导临床医生的判断和处理。有兴趣的读者可访问这一网站,评估骨折风险,制定干预措施(<https://www.sign.ac.uk/media/1812/sign-142-osteoporosis-v3.pdf>)。

(江西省妇幼保健院 舒宽勇)

## 综述

# 治疗适应证和干预阈值:骨质疏松症的共识和争议

## Treatment indications and thresholds of intervention: consensus and controversies in osteoporosis

M. Chandran  and A. Kwee

Osteoporosis and Bone Metabolism Unit, Department of Endocrinology, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore

吴琼 译 穆玉兰 校

### 摘要

骨质疏松症的一些治疗适应证和干预阈值已经在文献中提出,并在指南中推荐。其中包括骨密度 (bone mineral density, BMD)  $T$ 值 $\leq -2.5$ ,骨折概率评分和脆性骨折的存在。低BMD与骨折风险增加相关。然而单独使用BMD  $T$ 值 $\leq -2.5$ 并不能全面反映骨折的风险。基于临床危险因素的骨折风险评估工具源于对单独使用BMD  $T$ 值来评估骨折风险的担忧,故FRAX、Garvan等算法整合了各种临床危险因素,无论是否有BMD,都可以计算在有限时间内发生髌部骨折或主要部位骨质疏松性骨折的概率。这些概率本身不会产生不同的阈值,需要明智地解释并得到一致采纳。有证据表明,治疗可以降低发生二次骨折的风险。因此,应考虑对脆性骨折患者进行治疗。在本次叙述性访谈中,我们将探讨一些治疗适应证的优势和局限性,并将讨论围绕它们的各种争论点。

### ARTICLE HISTORY

Received 13 May 2021  
Revised 22 June 2021  
Accepted 24 June 2021  
Published online 27 July 2021

### 关键词

干预阈值; 适应证; 治疗; 骨质疏松症; 脆性骨折; FRAX;  $T$ 值; 争议; 共识

### 概述

骨质疏松症是一种广泛流行的疾病,对个人和整个社会都有深远的影响。骨折会造成疼痛,限制活动并影响功能。超过一半的髌部骨折患者不能恢复独立生活<sup>[1]</sup>。髌部骨折患者在骨折后第一年内的死亡率过高(8.4%~36%)<sup>[2]</sup>。椎体骨折也与骨折后持续超过一年的死亡率增加有关<sup>[3]</sup>。此外,骨质疏松性骨折对社会造成了巨大的经济负担。据估计,骨质疏松性骨折在美国和英国的年费用分别约为179亿美元和40亿英镑<sup>[4-6]</sup>。

众所周知,骨骼脆性、跌倒和骨折是一个连续的轨迹。在这条陡峭的下行路径上,存在多点干预机会。然而,尽管了解了这些知识,人们仍然意识到这种疾病会带来巨大的健康经济负担,现在很明显,骨质疏松症可以通过我们现有的大量药物得到明显的治疗,但只有一小部分骨折风险增加的患者得到了适当的评估和管理<sup>[7]</sup>。这种差异在世界范围内都是显而易见的<sup>[4]</sup>。

在弥补骨质疏松症管理这一巨大鸿沟的努力中,有几个关键步骤,包括对骨质疏松风险人群进行适当的筛查,

准确地评估和诊断,最重要的是,制定及时的治疗方案。然而,即使前两种治疗得当,治疗谁以及何时开始治疗的问题仍然存在。骨质疏松性骨折的发生概率在一些国家已经被确定,在此基础上药物干预就变得具有成本效益<sup>[8-11]</sup>。然而,尽管成本效益在卫生系统和以人口为基础的水平上对于明智地分配财政资源和确定应针对哪些群体进行治疗很重要,它不能也不应该成为个人临床决策的主要因素,也不能成为医生咨询患者时使用的主要工具。因此,确定骨折高危人群的策略至关重要,这样才能针对这些人群采取适当的干预措施。

对现有指南的比较分析显示,指南存在显著的异质性,对于骨质疏松症推荐的干预阈值(intervention threshold, IT)存在意见分歧<sup>[12]</sup>。亚太骨质疏松联盟(Asia Pacific Consortium on Osteoporosis, APCO)<sup>[13]</sup>对亚太地区18项现有指南的分析显示,该指南引用了14种指征/IT,每个指南平均有3种或4种治疗指征<sup>[12]</sup>。所有18项指南都引用了骨密度(bone mineral density, BMD)  $T$ 值 $\leq -2.5$ 作为一个IT。一些指南引用髌部骨折和/或椎体骨折作为治疗指

征,而其他人则认为非髌部、非椎体骨折也应治疗;18项指南中13项建议以FRAX概率为基础进行治疗。在德尔菲法进程中,通过比较分析建立共识,临床专家对推荐何种阈值作为护理标准的意见也存在显著差异。虽然参与APCO德尔菲法进程的25位专家一致同意,椎体和一些非髌部、非椎体骨折是开始进行骨质疏松症特异性治疗的适应证<sup>[12]</sup>,但是调查中的其它12个因素没有达到>75%的共识,尽管每一个因素都有一个或多个支持者使用(表1)。

本综述将重点讨论3个最多提及的治疗指征和IT,即BMD  $T$ 值、基于骨折概率的IT和脆性骨折的存在。我们将探讨这些阈值/指征的优点和局限性,并将梳理围绕它们的各种争论点。

### 骨密度 $T$ 值作为干预阈值

早在1820年,年轻的法国病理学家Johann Lobstein在他的开创性著作《De' l' osteoporosis》中,创造了“骨质疏松症”这个词(来源于希腊语)(from the Greek *osteon* = bone, and *póros* = porous)<sup>[14]</sup>。在此后的两个世纪中,骨质疏松症的定义发生了很大的变化,反映了人们对该疾病的认识水平,在不同时期对其给予了不同的定义,强调了不同的病理、生理和生化致病因素<sup>[15]</sup>。随着20世纪80年代双能X线吸收测量法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)扫描仪的引入,骨质疏松症的定义又增加了一个有趣的维度,骨量丢失的概念也被引入相关讨论中<sup>[16-18]</sup>。上世纪九十年代初,由国家研究中心赞助的关节炎、肌肉骨骼及皮肤病研究所、欧洲骨质疏松及骨骼疾病基金会及国家骨质疏松基金会,在香港主办的国际共识会议上,“骨质疏松”被定义为一种全身骨骼疾病,其特点是骨量减少,微结构恶化,从而导致骨骼脆性增加,骨折易感性也随之增加<sup>[19]</sup>。这一定义意味着,尽管骨密度被认为是骨骼强度的主要决定因素,但其他因素也会导致骨骼脆性增加。该描述进一步认识到骨质疏松症的临床意义在于由此引起的骨折。大约在同一时间,国际世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的一个研究小组也制定了骨质疏松症的可测量的BMD定义,并于1994年提出报告。绝经后女性骨质疏松症被定义为BMD低于健康年轻女性的平均值2.5个标准差(standard deviations, SD)或以上<sup>[20]</sup>。骨质疏松症的这种可操作性定义最初是为女性设想的,后来也被用于男性<sup>[21]</sup>。 $T$ 评分阈值的设置并不是为了成为一个IT,而只是为了帮助进行流行病学分类。然而,随着BMD对骨

折风险评估具有高特异性的进一步认识,人们期望可以制定BMD的临界值,从而帮助对高危人群在骨折发生之前进行直接干预<sup>[22]</sup>。到了20世纪90年代中期,在抗骨质疏松药物的随机对照研究中, $T$ 值 $\leq 2.5$  SD低于年轻成人的平均水平,开始被作为一个切入点<sup>[23,24]</sup>,流行病学证据表明低骨量与骨折风险增加之间存在强有力且一致的关系<sup>[25,26]</sup>。DXA测量的髌部和脊柱的BMD也被证明是使用多种抗骨质疏松药物治疗的患者骨折风险降低的预测因素,这些药物包括双膦酸盐<sup>[27]</sup>、雷奈酸锶<sup>[28]</sup>、地诺单抗<sup>[29]</sup>和特立帕肽<sup>[30]</sup>。

目前的一些指南建议,治疗应在低BMD(即 $T$ 值 $\leq -2.5$ )和/或存在低创伤性骨折时进行<sup>[12]</sup>。单独使用BMD  $T$ 值作为一个IT有一些缺点。首先,用骨密度测定法对骨质疏松定义是不可取的。尽管有多种测量BMD的方法,但黄金标准是DXA<sup>[31]</sup>,因此该方法排除了大量无法使用DXA扫描仪的患者。此外DXA得出的 $T$ 值不能用于从定量计算机断层扫描或定量超声得出的跟骨的 $T$ 值<sup>[32]</sup>。BMD也不包含骨折风险的非骨骼决定因素,如跌倒<sup>[33]</sup>。因此,骨密度低应视为仅是脆性骨折的众多危险因素之一,而不是单独诊断。虽然BMD  $T$ 值预测骨折风险的特异性很好,但其敏感性不是很好<sup>[34]</sup>。将人群分为骨质疏松症人群和非骨质疏松症人群,并使用一个固定的阈值来决定治疗在概念上很简单。然而,必须记住,BMD和骨折风险之间的关系是连续的,因此,不可能准确地将患者分为骨折患者和非骨折患者<sup>[35]</sup>。例如,将骨密度 $T$ 值分为骨质疏松症和非骨质疏松症,这种分层将 $T$ 值接近-2.5的两名女性分成两个不同的组,尽管她们的 $T$ 值有细微差异,而且尽管存在这样一种可能:如果考虑到其他风险因素,这两名女性发生骨折的风险几乎相同。另一方面,这种分层方法使用任何 $T$ 值 $\leq -2.5$ 将两个不同年龄的人分为同一组;也就是说,尽管不同的人基于他们的风险因素可能会有不同的风险情况,就像骨质疏松症, $T$ 评分阈值在不同年龄也有不同的意义<sup>[36]</sup>。虽然BMD  $T$ 值为-2.5 SD的年轻女性骨折的概率高于同龄BMD正常的女性,但这种差异随着年龄的增长而减弱。事实上,在一项对科威特女性的研究中发现,83岁以上的女性,BMD  $T$ 值的骨折概率低于同龄但无危险因素的女性<sup>[37]</sup>。在美国,78岁时可观察到这种现象<sup>[38]</sup>。因此,随着年龄增长,使用BMD固定 $T$ 值的干预标准变得越来越不合适。此外,前瞻性流行病学研究表明,大多数脆性骨折发生在没有BMD定义的骨质疏松症的人群<sup>[39]</sup>。从数字上看,

表1 骨质疏松特异性初始治疗的适应证。

从亚太地区18项现有准则中确定的迹象	德尔菲法调查的回应		
	是	否	一致意见
腕部骨折	24	1	是 (96%)
椎体骨折	24	1	是 (96%)
非腕部非椎体骨折	20	5	是 (80%)
BMD $T$ 值 $\leq -2.5$	18	7	否
骨量减少 + FRAX <sup>®</sup> $\geq 3\%$ 髌部或者 $\geq 20\%$ MOF	11	14	否
骨量减少 + 危险因素或者符合 OSTA 或者 SCORE 的标准	7	18	否
骨量减少 + 绝经后 $\geq 10$ 年	3	23	否
FRAX <sup>®</sup> 或者 Garvan $\geq 3\%$ 髌部或者 $\geq 20\%$ MOF	9	16	否
符合 OSTA、Mores 或者 SCORE 的标准	1	24	否
QCT	2	23	否
身高缩减 $> 4$ cm	11	14	否
雄激素去势疗法	10	6	否
芳香化酶抑制剂治疗	9	16	否
糖皮质激素治疗	17	8	否
国家特定阈值	14	11	否

改编自参考文献<sup>[12]</sup>。本文采用知识共享署名-非商业性4.0国际许可协议并获得许可 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)。BMD, 骨密度; MOF, 主要部位骨质疏松性骨折; Mores, 男性骨质疏松风险估计评分; OSTA, 亚洲人自我评估工具; QCT, 定量计算机断层扫描; SCORE, 简单计算骨质疏松风险估计; SD, 标准差。

骨质减少的 $T$ 值人群要多得多。因此,在这些组中有更多的骨折是合乎逻辑的。BMD以风险梯度(BMD每降低1个SD的相对风险)表示,预测骨折风险增加,在人群中具有可比性<sup>[26,40]</sup>。然而,对于任何给定的骨折风险, $T$ 值在各国不同,反之亦然,对于相同的 $T$ 值,根据研究人群的不同,可能会得到不同的绝对骨折概率<sup>[41]</sup>。例如,在黎巴嫩女性中,即使在 $T$ 值极低的老年人群<sup>[42]</sup>,骨折的绝对风险概率也相对较低,然而在新加坡,类似的绝对骨折风险概率出现在更年轻的人群中,并且 $T$ 值为 $-2.5$ <sup>[43]</sup>,这使得 $T$ 值为 $-2.5$ 在前一个国家不是一个相匹配的IT,而在后一个国家可视为一个潜在的IT(尽管不是单独的)。

其他定量骨微结构的方法也被研究过,例如骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)。TBS对骨折风险预测的影响在很大程度上独立于BMD,其大小足以补充/增强与BMD相关的风险分层。因此,在进行骨折风险评估时,TBS的最大效用可能是那些 $T$ 值接近IT的人群<sup>[44]</sup>。

### 基于绝对骨折风险概率的干预阈值

绝对骨折风险是指在一段时间内发生骨折的概率<sup>[32]</sup>。对绝对骨折风险有一个现实的评估,这有助于向那些不愿开始治疗骨质疏松症的患者解释疾病的严重程度。另一方面,让那些骨折绝对风险很低的人放心,将有助于避免过度治疗。医生和患者可以共同决策制定知情的治疗计划。

利用临床危险因素有或无BMD测量均可提高骨质疏松性骨折风险评估的准确性<sup>[45]</sup>。目前已经开发了几种结合

不同临床危险因素的骨折风险评估工具。一些工具仅以临床危险因素(QFracture)<sup>[46]</sup>为基础,其他工具可结合或不结合BMD测量使用(FRAX<sup>[47]</sup>, Garvan<sup>[48]</sup>)。表2总结了一些风险评估工具(QFracture, Garvan tool和FRAX)的主要特征。QFracture在一个队列中得到验证, Garvan在3个队列中得到验证, FRAX在11个队列(除外开发FRAX的队列)中得到验证<sup>[49-51]</sup>。

世界范围内的一些监管机构、政府健康机构和骨质疏松协会已经制定了基于FRAX的绝对骨折风险概率的IT和评估。这种IT的设置方法多种多样。一个固定的阈值与年龄无关,而一个年龄相关的阈值是根据骨折发生概率与年龄有关的原则来操作的。混合阈值使用固定阈值和与年龄相关的阈值相组合<sup>[33]</sup>。当2016年系统地探索了全球120份包含FRAX的指南和学术论文时,发现38份没有提供关于FRAX概率如何在临床决策中使用的明确声明,58份建议采用固定的IT,22份建议采用与年龄相关的阈值。两份指南建议使用一个混合阈值<sup>[33]</sup>。

### 固定干预阈值(IT)

固定IT的吸引力在于它们易于记忆,因此更容易在临床实践中应用。例如,在美国,如果患者曾有髌部或脊柱骨折或BMD  $T$ 值 $\leq -2.5$ 时<sup>[52]</sup>,建议进行治疗。FRAX只适用于 $T$ 值在骨质减少范围内的人群。10年固定的绝对髌部骨折概率为3%,相当于主要部位骨质疏松性骨折概率(major osteoporotic fracture probability, MOFP) 20%,



表2 骨折风险评估工具特点:FRAX、Garvan和QFracture。

特征	FRAX <sup>a</sup>	Garvan <sup>b</sup>	QFracture <sup>c</sup>
人口数量	来自欧洲、北美、澳大利亚和亚洲(仅日本)的9项队列研究(6万名男性和女性)。	单一研究:澳大利亚达博骨质疏松流行病学研究(DOES), 2500名60岁以上的男性和女性。	英国前瞻性开放队列研究, 研究对象为420名全科医生, 200万以上的30~85岁的男性和女性
风险因素	性别、年龄、种族、既往骨折、BMI、股骨颈BMI、父母髌关节骨折史; 吸烟、酗酒、类固醇、类风湿性关节炎、继发性骨质疏松症	性别、年龄、先前跌倒的次数、过去一年跌倒的次数、股骨颈BMD	性别、年龄、种族、BMI、既往腕、脊柱、髌关节或肩部骨折、跌倒史、吸烟史、饮酒史、1型糖尿病、2型糖尿病、父母骨质疏松/髌部骨折史、定期服用类固醇片、类风湿关节炎、SLE、住在养老院、痴呆、癌症、哮喘、COPD、心脏病发作、心绞痛、卒中、TIA、慢性肝病、慢性肾病(4期或5期)、帕金森病、吸收不良、内分泌问题如: 甲状腺毒症、甲状腺旁腺功能亢进、库欣综合征、癫痫或服用抗惊厥药、服用三环类抗抑郁药、服用三环类以外的抗抑郁药、仅服用雌激素替代治疗
结果	髌部骨折和主要部位骨质疏松性骨折(髌部、手腕、肱骨、临床椎体骨折) 10年骨折概率(考虑到死亡竞争风险)	所有骨折(不包括手指)的5年和10年累积骨折风险发生率	髌部骨折和主要部位骨质疏松性骨折(FRAX)位点加上股骨远端、胫骨/腓骨近端、胫骨/腓骨远端、髌骨、骨盆、肋骨、胸骨、手和脚(不包括手指)的累积1~10年累积发生率指标
基于骨折概率的干预阈值(ITs)	不同国家采用不同方法导出并发表了基于FRAX的各种固定型、依赖年龄的和混合型的主要部位骨质疏松性骨折概率和髌部骨折概率干预阈值(IT)	在澳大利亚, 5年单一骨折病史的2%~5%或髌部骨折风险3%~9%患者和任何骨质疏松/脆性骨折风险的5年病史的3%~8%的或10年14%~26%的都符合药品福利计划的报销条件	没有公认的高风险阈值。根据QResearch数据库中患者的风险, 女性10%最高风险的内部临界值是10年风险为11.1%, 男性为2.6%

BMD, 骨密度; COPD, 慢性阻塞性肺疾病; BMI, 身体质量指数; GP, 全科医生; SLE, 系统性红斑狼疮; TIA, 短暂性脑缺血发作。

<sup>a</sup><https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>

<sup>b</sup><https://www.garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/>

<sup>c</sup><https://qfracture.org/>

这被认为是具有成本效益的IT<sup>[8]</sup>。这些IT是基于2008年在美国进行的成本效益分析而制定的, 成本以2005年的美元为单位来表示<sup>[8]</sup>。美国指南<sup>[53]</sup>继续推荐使用这些阈值, 不幸的是, 其他国家在其指南中不恰当地采用了这些阈值, 而没有对它们自己的成本效益进行分析<sup>[33]</sup>。其他各种MOFP和/或髌部骨折概率的IT在瑞士<sup>[11]</sup>、葡萄牙<sup>[54]</sup>和新加坡<sup>[9,10]</sup>等国家被发现具有成本效益。如果设定基于FRAX的固定阈值, 但不包括对脆性骨折的治疗建议, 那么既往有骨折病史的患者很少有资格在较年轻的年龄接受治疗, 因为他们不太可能达到这种骨折概率。固定阈值的设定也可能导致老年人群过度治疗的风险。

### 与年龄相关的IT

英国国家骨质疏松指南专业组(National Osteoporosis Guideline Group, NOGG)最初推荐的与年龄相关的IT是基于“平移”逻辑, 即如果先前有脆性骨折的女性有资格接受治疗, 那么骨折概率相同但先前没有骨折的同龄人

也应该接受治疗<sup>[55]</sup>。这种依赖年龄的IT法已经在其他国家<sup>[56-58]</sup>和欧洲绝经后骨质疏松指南<sup>[59]</sup>中被探讨和/或被采用。在英国, 当50岁以上的患者开始使用阿仑膦酸钠时, 依赖NOGG年龄的IT具有成本效益<sup>[60]</sup>。由于药物成本、基线时骨折风险、骨折的治疗费用、效用估计和支付意愿的不同, 不同干预措施的成本效益在各国之间存在差异, 因此成本效益的阈值自然会根据各国的具体情况而定。例如, 在新加坡, 基于年龄依赖的FRAX的IT与通用的阿仑膦酸钠被发现只有在60岁以后才具有成本效益<sup>[9,10]</sup>。

### 混合模型

混合模型的概念源于这样一种担忧, 如果单纯推荐依赖年龄的基于FRAX IT, 在治疗上将存在不平等, 年轻人可能会被过度治疗, 而无骨折史的老年人可能会治疗不足<sup>[33]</sup>。黎巴嫩和英国采取了这项策略<sup>[42,60]</sup>。在英国, 依赖年龄的IT一直使用到70岁, 此后采用固定阈值<sup>[60]</sup>。在黎巴嫩, 如果髌部或脊柱脆性骨折, 或者其他部位有两处或两处以上脆性



骨折,建议进行治疗。若无脆性骨折,则需采用 $\geq 10\%$ 的固定MOF阈值,70岁以下的患者才能获得治疗。超过70岁,建议根据年龄设定临界值<sup>[42]</sup>。

对于依据骨折风险概率定义的高风险患者,治疗是否能降低未来发生骨折的风险,目前还缺乏相关数据。一项系统综述和荟萃分析包括3项大型随机人群筛查研究[风险分层骨质疏松策略评估(Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation, ROSE)、老年妇女预防骨折筛查(SCreening of Older wOmen for the Prevention, SCOOP)和SALT骨质疏松研究(SALT Osteoporosis Study, SOS)]将基于FRAX的骨折风险评估和骨密度测定与常规护理进行比较,结果显示筛查组中主要部位骨质疏松性骨折和髌部骨折显著减少<sup>[61]</sup>。SCOOP研究的成本效益分析也表明,与常规护理相比,筛查可节省成本,并可提高质量调整寿命年<sup>[62]</sup>。

虽然骨折风险预测工具提供的长期风险范围和前景是有价值的,但这种方法没有考虑到骨折风险是动态的,并非总是线性的<sup>[63]</sup>。患者跌倒史或跌倒相关风险的变化可能会显著影响其骨折风险。目前所有的骨折风险预测工具模型的精度都很差。还有很大的改进空间。一些建议的改进包括纳入基因分析、使用机器学习方法的预测分析、骨转换标记、考虑风险因素的时变性质和种族特异性骨折风险模型的发展<sup>[35]</sup>。

## 脆性骨折为治疗指征

骨质疏松症是一种隐性疾病,直到出现骨折。随着年龄的增长,BMD  $T$ 值 $\leq -2.5$ 对脆性骨折的影响越来越小。与BMD  $T$ 值不同,既往脆性骨折病史在所有年龄都是一个显著的风险因素<sup>[37]</sup>。

## 需要治疗的骨折类型

一次骨折会导致再次骨折,与没有骨折史的人相比,有骨折史的人发生任何骨折的风险显著增加[相对风险(relative ratio, RR)=1.86, 95%的可信区间(confidence interval, CI) 1.75~1.98]<sup>[64]</sup>,这一现象在世界各地的队列中都有观察到<sup>[64]</sup>。世界上许多指南都建议有髌关节和/或脊柱骨折病史的患者应该接受骨质疏松和骨折风险的进一步评估,许多指南都建议在这种情况下使用抗骨质疏松药物治疗<sup>[53]</sup>。APCO护理标准框架分析的18项指南中有13项明确了脆性骨折的类型,这些骨折值得评估和治疗<sup>[12]</sup>。这些部位最常见的是脊柱、髌关节、股骨近端、手腕、前臂、桡骨远

端、肱骨、骨盆和肋骨。因此,对于哪种类型的骨折值得注意治疗还没有达成共识。这个问题的部分原因在于,目前还没有直接的前瞻性研究来探讨首次非髌部骨折、非椎体骨折后使用抗骨质疏松药物降低骨折风险的问题。

FRAX在其计算器中加入了以前的骨折,但没有区分骨折类型。QFracture计算器会查询髌关节、脊柱、手腕或肩部骨折史(表2)。众所周知,初次骨折的位置对后续骨折风险的大小有重大影响。澳大利亚Dubbo骨质疏松流行病学研究对2245名居住在社区的女性和1760名60岁以上的男性进行了16年的随访,其中女性初次骨折后再次骨折的RR为1.95(95% CI: 1.70~2.25),男性为3.47(95% CI: 2.68~4.48)。在这项研究中,除男性肋骨骨折和女性踝关节骨折外,所有骨折都增加了后续骨折的风险<sup>[65]</sup>。在女性骨质疏松的全球纵向研究(Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women, GLOW)中,脊柱和髌部骨折发生的最强预测因素是既往脊柱和髌部发生过骨折<sup>[66]</sup>。在这项对女性的观察性研究中,先前肋骨骨折与后续椎体骨折的2.8倍风险有关,踝关节骨折与之后负重骨骨折的1.8倍风险相关<sup>[66]</sup>。对现有证据的总结似乎表明,椎体骨折似乎与后续骨折相关的RR最高,在先前发生过临床甚至影像形态学上的椎体骨折后发生再次椎体和髌部骨折的RR分别为4.4(95% CI: 3.6~5.4)和2.3(95% CI: 2~2.8)<sup>[67]</sup>。“椎体骨折级联”现象已经得到了很好的描述<sup>[68]</sup>。然而,只有三分之一的椎体骨折与临床症状和体征相关<sup>[69]</sup>。在FRAX中,形态上的椎体骨折被视为既往骨折。然而,椎体形态骨折的分级普遍存在不确定性,应该认为其与骨折风险的增加相关<sup>[70,71]</sup>。国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)的骨折工作专业组最近发表的立场文件指出,在骨折联络服务系统中纳入基于DXA评估椎体骨折,用于检测无症状椎体骨折患者<sup>[72]</sup>。在检出骨折的情况下,患者的风险类别就会升高,这可能有助于触发治疗的实施。

## 骨折事件后的治疗时间-“迫在眉睫的风险”的概念

后续骨折的发生风险增加,尤其是在指数性骨折后的前2年。在美国发生过一次骨折的377 561名女性医疗保险受益人中,10%的患者1年内再次骨折,18%的患者2年内再次骨折,31%的患者5年内再次骨折<sup>[73]</sup>。这在65~74岁初次临床伴有椎体、髌部、骨盆、股骨或锁骨骨折的女性,以及75岁以上伴有除踝关节和胫骨/腓骨骨折外的任何骨折的女性中均可发现。这种“迫在眉睫的风险”应该是需要早期干

的信号,以防止指数性骨折后再次发生骨折。可以确定一个适当的风险阈值,作为治疗建议的基础。

许多最近的立场声明和指南<sup>[53,74-76]</sup>将骨折风险分层为低风险、高风险和极高风险,即将发生骨折风险的人群也属于极高风险的类别。不同指南对极高分层的处理方法各不相同。FRAX评估在欧洲骨质疏松症临床和经济协会(IOF-European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, ESCEO)指南中认为,极高风险被定义为高于最高评估阈值MOFP(设定为年龄依赖干预阈值IT的1.2倍)<sup>[74]</sup>,而美国指南<sup>[53,75]</sup>提供了更多的固定指征,如过去12个月内发生骨折、多处骨折等,并建议FRAX MOFP概率>30%和/或髌部骨折概率>4.5%,表明风险极高。在瑞士指南<sup>[76]</sup>中,如果通过FRAX计算的10年MOF概率至少比年龄相关阈值高出20%,则认为个体风险极高。

这种风险的分层也有助于告知治疗方法的选择。对于骨折风险极高的患者,建议从合成代谢治疗开始,而不是抗吸收剂治疗,以改善预后<sup>[77]</sup>。

## 结论

目前所有IT的设定方法都不充分。对骨质疏松症的治疗尚未达成共识,可以考虑几种可能的适应证和IT。基于成本效益分析的IT不应成为骨质疏松症治疗决策的唯一决定因素。同样重要的是要记住IT,无论它是基于骨折风险概率还是基于密度评分,充其量只是帮助指导治疗决策,而不是绝对的规则。应采用以患者为中心的方法,并考虑个人关注的问题和偏好。虽然在繁忙、人手不足的诊所不可能总是与患者进行长时间的会诊,但应该仔细考虑进行必要性的沟通,并告知骨折风险和干预措施,而且应该以这样一种方式使患者能够理解不治疗的后果,而不会感到过于照顾或不知所措。患者应该了解基本知识和自我管理技能,这样他们就可以成为共同的决策者。因此,普及卫生知识是管理进程的一个重要方面。应该根据患者的具体情况制定个体化治疗方案,并在详细讨论抗骨质疏松药物的获益和风险后再做出是否治疗高危患者的决定。IT应在相应国家共识和指导方针的背景下应用。最后,还必须认识到骨骼肌减少症——肌肉质量、力量和功能的丧失通常伴有骨质疏松症,它们共同增加了跌倒、骨折和住院的风险。生活方式干预措施,包括强调钙和维生素D摄入的重要性、运动(抵抗和负重)以及避免吸烟和过量饮酒,应成为每例患者整体管理的组成部分。

**Potential conflict of interest** M. Chandran has received honoraria for lectures from Amgen and DKSH, and has served on advisory board meetings of Amgen and UCB. A. Kwee does not have any conflicts of interest to disclose.

**Source of funding** Nil.

## ORCID

M. Chandran  <http://orcid.org/0000-0001-9119-8443>

## 参考文献

- [1] Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103(2A):125-175. discussion 175.
- [2] Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1633-1650.
- [3] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301(5):513-521.
- [4] Liu J, Curtis EM, Cooper C, et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(10):1149-1164.
- [5] Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-2256.
- [6] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):465-475.
- [7] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):136.
- [8] Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):437-447.
- [9] Chandran M, Ganesan G, Tan KB, et al. Cost-effectiveness of FRAX®-based intervention thresholds for management of osteoporosis in Singaporean women. *Osteoporos Int.* 2021;32(1):133-144.
- [10] Chandran M, Ganesan G, Tan KB, et al. Using health-economic evidence to support policy-level decision-making in Singapore-sensitivity analysis that provides further confidence in fracture probability-based cost-effective intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2021;32(4):787-789.
- [11] Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2579-2589.
- [12] Chandran M, Mitchell PJ, Amphansap T, et al. Development of the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO) framework: clinical standards of care for the screening, diagnosis, and management of osteoporosis in the Asia-Pacific region. *Osteoporos Int.* 2021;32(7):1249-1275.
- [13] Chandran M, Bhadada SK, Ebeling PR, et al. IQ driving QI: the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO): an innovative and collaborative initiative to improve osteoporosis care in the Asia Pacific. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2077-2081.

- [14] Lobstein J. *Traité d'anatomie pathologique. Livre II.* F.G. Levrault, Strasbourg; 1820.
- [15] Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int.* 1992;2(4):164–167.
- [16] Mazess RB. Bone measurement in osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1986;105(4):628–629.
- [17] Melton LJ, Wahner HW. Defining osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(5):263–264.
- [18] Nordin BE. The definition and diagnosis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1987;40(2):57–58.
- [19] Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *JAMA.* 1991;90:107–110.
- [20] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):298.
- [21] Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom.* 2004;7(1):17–26.
- [22] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137–1141.
- [23] Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437–1443.
- [24] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077–2082.
- [25] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991;114(11):919–923.
- [26] Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993;8(10):1227–1233.
- [27] Jacques RM, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(8):1627–1634.
- [28] Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3076–3081.
- [29] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756–765.
- [30] 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 Bone Miner Res.* 2006;21(11):1785–1790.
- [31] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(3):467–475.
- [32] Chandran M. Fracture risk assessment in clinical practice: why do it? What to do it with? *J Clin Densitom.* 2017;20(3):274–279.
- [33] 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. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):25.
- [34] Kanis JA, Compston J, Cooper C, et al. SIGN guidelines for Scotland: BMD versus FRAX versus QFracture. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(5):417–425.
- [35] Nguyen TV. Individualized fracture risk assessment: state-of-the-art and room for improvement. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(1):2–10.
- [36] Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(2):187–196.
- [37] Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, et al. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3099–3105.
- [38] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone.* 2000;27(5):585–590.
- [39] Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007;177(6):575–580.
- [40] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254–1259.
- [41] Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1747–1753.
- [42] Chakhtoura M, Leslie WD, McClung M, et al. The FRAX-based Lebanese osteoporosis treatment guidelines: rationale for a hybrid model. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):127–137.
- [43] Appropriate care guide: osteoporosis identification and management in primary care. Ministry of Health, Singapore [Internet]. 2018 Nov 7 [cited 2021 Jun 22]. Available from: [https://www.acehta.gov.sg/healthcare-professionals/ace-clinical-guidances-\(acgs\)/details/osteoporosis-identification-and-management-in-primary-care](https://www.acehta.gov.sg/healthcare-professionals/ace-clinical-guidances-(acgs)/details/osteoporosis-identification-and-management-in-primary-care).
- [44] Hans D, Shevroja E, Lamy O. Use of Trabecular Bone Score as a complementary approach to DXA for fracture risk assessment in clinical practice. *Rev Med Suisse.* 2017;13(559):844–850.
- [45] Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033–1046.
- [46] Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
- [47] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.
- [48] Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1431–1444.
- [49] Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, et al. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. *BMJ.* 2017;356:i6755.
- [50] Langsetmo L, Nguyen TV, Nguyen ND, et al. Independent external validation of nomograms for predicting risk of low-trauma fracture and hip fracture. *CMAJ.* 2011;183(2):E107–E114.
- [51] Ahmed LA, Nguyen ND, Bjørnerem Å, et al. External validation of the Garvan nomograms for predicting absolute fracture risk: the Tromsø study. *PloS One.* 2014;9(9):e107695.
- [52] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–2381.
- [53] Camacho PM, Petak SM, 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. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1–46.
- [54] Marques A, Lourenço Ó, Ortsäter G, et al. Cost-effectiveness of intervention thresholds for the treatment of osteoporosis based on FRAX® in Portugal. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(2):131–141.
- [55] 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. *Maturitas*. 2013;75(4):392–396.
- [56] Kanis JA, Chandran M, Chionh SB, et al. Use of age-dependent FRAX-based intervention thresholds for Singapore. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):104.
- [57] Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int*. 2018;29(3):707–715.
- [58] Chandran M, McCloskey EV, Thu WPP, et al. FRAX<sup>®</sup> based intervention thresholds for management of osteoporosis in Singaporean women. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):130.
- [59] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44.
- [60] McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds—an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2091–2099.
- [61] Merlijn T, Swart KMA, van der Horst HE, et al. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):251–257.
- [62] Söreskog E, Borgström F, Shepstone L, et al. Long-term cost-effectiveness of screening for fracture risk in a UK primary care setting: the SCOOP study. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1499–1506.
- [63] Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):12.
- [64] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375–382.
- [65] Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007;297(4):387–394.
- [66] Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):645–653.
- [67] 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 Bone Miner Res*. 2000;15(4):721–739.
- [68] Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int*. 2007;18(5):575–584.
- [69] Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res*. 1992;7(2):221–227.
- [70] Johansson L, Sundh D, Magnusson P, et al. Grade 1 vertebral fractures identified by densitometric lateral spine imaging predict incident major osteoporotic fracture independently of clinical risk factors and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res*. 2020;35(10):1942–1951.
- [71] Lentle BC, Berger C, Probyn L, et al. Comparative analysis of the radiology of osteoporotic vertebral fractures in women and men: cross-sectional and longitudinal observations from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):569–579.
- [72] Lems WF, Paccou J, Zhang J, et al. Vertebral fracture: epidemiology, impact and use of DXA vertebral fracture assessment in fracture liaison services. *Osteoporos Int*. 2021;32(3):399–411.
- [73] Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):79–92.
- [74] Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):1–12.
- [75] Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgaa048.
- [76] Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, et al. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVO). *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20352.
- [77] Kanis JA, Rizzoli R, Cooper C, et al. Challenges for the development of bone-forming agents in Europe. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(5):469–473.

## 文后点评

本文针对“骨质疏松症的共识”探讨了骨质疏松症的具有争议的两个热点：治疗适应证和干预阈值（IT）。骨质疏松症是一种隐形、慢性疾病，如果不积极治疗会导致骨折，并对个人、家庭和社会造成严重的精神和经济负担。

骨折治疗除了脆性骨折作为治疗指征之外，其它骨折类型尚未达成共识。风险的分层和骨折联络服务系统将有助于触发治疗的实施。对骨质疏松症的治疗尚未达成共识。

骨质疏松症的IT一直以来引起大家关注，骨密度T值虽然有所帮助，但单独使用骨密度T值存在很多问题，而且随着研究进展，骨密度T值变得越来越不合适。基于绝对骨折风险的IT，可以帮助医患共同决策并制定知情的治疗计划，主要包括固定的IT和年龄相关的IT以及混合的IT，但基于成本效益分析的IT不应成为骨质疏松症治疗决策的唯一决定因素，IT应在相应国家共识和指导方针的背景下应用，而且需综合评估患者的整体状况。

为有效治疗骨质疏松症，本指南提供了骨折风险评估的相关详细案例和数据以及骨折风险分层的方法，并建议患者进行自我管理，根据患者情况制定个体化治疗方案，建议患者采取生活方式干预措施，有助于降低骨折发生的风险，改善预后，提高生活质量。

（山东第一医科大学附属省立医院 穆玉兰）



## 综述

# 对骨骼有益的生活方式和补充钙或维生素D的作用

## Bone-friendly lifestyle and the role of calcium or vitamin D supplementation

I. R. Reid<sup>a,b</sup> 

<sup>a</sup>Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand; <sup>b</sup>Department of Endocrinology, Auckland District Health Board, Auckland, New Zealand

雷小敏 译校

### 摘要

骨骼健康可通过不吸烟、限制酒精摄入量为每天2杯和保持健康的体重(即体质指数约为25 kg/m<sup>2</sup>)来改善。建议采用蛋白质含量约为1 g/kg·d及钙含量为500 mg/d的均衡饮食(例如两份乳制品或同等份量)。对于那些日光照射不足的人,应该考虑使用400~1000 IU/d的维生素D补充剂。补钙会产生副作用,其价值尚未得到证实。不鼓励使用它们。

### ARTICLE HISTORY

Received 3 May 2021  
Accepted 26 May 2021  
Published online 28 June 2021

### 关键词

锻炼; 吸烟; 酒精; 体重

## 引言

人们普遍认为,生活方式对骨骼健康有重要影响。这只是部分事实,因为骨密度和骨结构对骨折风险有重大影响,本质上是由基因决定的。骨密度遗传率为50%~70%,骨结构遗传率约为30%~70%。一些不可遗传的成分可能与生活方式有关。

在骨质疏松症治疗被广泛应用之前的十年里,进行了大量的观察性研究来确定骨质疏松症的关键危险因素。这些研究中最突出的是骨质疏松性骨折的研究,提出了有关髌部骨折风险见表1。已确定的一些危险因素与生活方式有关,如体重、咖啡因摄入、运动、苯二氮卓类的使用以及可能的自评健康。当然,关联的发现并不能建立因果关系。因此,更强壮的人可能会因为锻炼得更多而更健康,或者说增加锻炼可能有助于她们更健康,包括骨骼健康。只有随机对照试验才能建立因果关系。生活方式因素可能通过影响骨密度和骨强度,或通过影响跌倒的风险来影响骨折的风险。现在将考虑与当前健康有关的主要生活方式和饮食问题。

## 吸烟

在吸烟者的绝经后女性<sup>[1]</sup>和男性<sup>[2]</sup>中骨折的风险增加。一项来自10项、6万人前瞻性研究的数据汇总分析显示,吸烟者发生任何骨折的风险增加[风险比(risk ratio, RR)

1.25; 95%可信区间(confidence interval, CI) 1.15~1.36], 骨质疏松性骨折(RR 1.29; 95% CI 1.13~1.28), 髌部骨折(RR 1.84; 95% CI 1.52~2.22)<sup>[3]</sup>。风险增加在男性和女性中都存在,并在校正骨密度和体重后风险降低,但并没有消除。有吸烟史的风险介于当前吸烟者和非吸烟者之间<sup>[3]</sup>。绝经后的吸烟者椎体骨折风险增加了两倍以上<sup>[1]</sup>。

在绝经后女性中,目前吸烟者的生殖寿命较短,体质指数(body mass index, BMI)较低,与不吸烟者相比,大量饮酒的发生率较高<sup>[4]</sup>。纵向研究表明,与非吸烟者相比,骨丢失加速<sup>[4,5]</sup>。这些因素很可能导致吸烟对骨骼的不良影响。

## 酒精

酒精对骨骼健康有益或有害的影响,这取决于摄入量的水平。无论是男性还是女性,与不饮酒的人相比,轻度或适度饮酒(每天1~3杯,取决于研究结果)通常与更高的骨密度和更低的骨折风险有关。然而,每天饮酒超过2杯与骨折风险增加<sup>[2,6-9]</sup>。在绝经后轻度饮酒者与不饮酒者相比,骨代谢较低<sup>[10]</sup>,循环雌激素水平较高<sup>[11,12]</sup>,提示酒精会降低雌激素分解代谢,从而减少骨吸收。这一机制也可能构成绝经后饮酒者患乳腺癌风险增加的基础。大量饮酒的不良影响可能与该组观察到的其他不良生活方式的改变、跌倒风险增加以及酒精可能对成骨细胞谱系细胞的直接毒性有关

表1 髌部骨折危险因素的多变量模型

危险因素	基本模型	+骨折史和骨密度
年龄 (每 5 岁)	1.5 (1.3-1.7)	1.4 (1.2-1.6)
骨折史和骨密度 (vs. 无)	2.0 (1.4-2.9)	1.8 (1.2-2.7)
25 岁以后体重增加 (每 20%)	0.6 (0.5-0.7)	0.8 (0.6-0.9)
25 岁时身高 (每 6 cm)	1.2 (1.1-1.4)	1.3 (1.1-1.5)
自我评估健康状况 (每减少 1 分)	1.7 (1.3-2.2)	1.6 (1.2-2.1)
既往甲亢 (vs. 无)	1.8 (1.2-2.6)	1.7 (1.2-2.5)
目前长效苯二氮卓类药物的使用情况	1.6 (1.1-2.4)	1.6 (1.1-2.4)
目前抗惊厥药物的使用情况	2.8 (1.2-6.3)	2.0 (0.8-4.9)
目前咖啡因摄入量 (190 mg/d)	1.3 (1.0-1.5)	1.2 (1.0-1.5)
步行锻炼 (vs. 无)	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.5-1.0)
站立 < 4 h/d (vs. > 4 h/d)	1.7 (1.2-2.4)	1.7 (1.2-2.4)
无法从椅子上站起 (vs. 可以)	2.1 (1.3-3.2)	1.7 (1.1-2.7)
远距离深度感知的最低四分位数	1.5 (1.1-2.0)	1.4 (1.0-1.9)
静息脉搏率 >80 次 / 分 (vs. < 80 次 / 分)	1.8 (1.3-2.5)	1.7 (1.2-2.4)
50 岁以后骨折 (vs. 无)		1.5 (1.1-2.0)
跟骨密度 (每减少 1 个 SD)		1.6 (1.3-1.9)

数据显示骨质疏松性骨折研究的相对风险 (95% 置信区间), 涉及 9516 名白人女性。SD, 标准差。右侧栏显示校正既往骨折史和骨密度 (BMD) 的结果。由 Cummings 修改而来<sup>[49]</sup>。

## 锻炼

虽然骨头可能看起来是身体的惰性结构部件, 但实际上它对施加在它身上的负荷有反应。这是由骨细胞的网络系统介导的, 骨细胞网络有相互连接的细胞突出部分而延伸到整个骨骼。这些细胞分泌成骨细胞活性调节因子 (骨硬化蛋白) 以及破骨细胞的发育和活性 (核因子- $\kappa$ B 配体受体激活剂) 以响应骨骼每个部分所经历的张力。因此骨量能够对骨骼负荷作出反应。这在活动受限的情况下 (如骨折或卒中后) 表现得最明显, 在骨负荷减少的几周内, x 线平片上可见明显的骨丢失。

骨骼在童年和青春期生长时期对负荷的反应最为灵敏<sup>[14]</sup>。在青春期前, 骨骼负荷的增加与骨横截面积和皮质厚度的增加有关, 该年龄组的随机试验表明骨密度增加了 3%~4%。对网球运动员的观察研究表明, 青春期前开始打球的运动员在打球和不打球的手臂之间的扭转骨强度指数增加了 26%, 但青春期后开始打球的运动员只有 11% 的差异<sup>[15]</sup>。

步行、骑车和游泳等活动不会大幅增加骨骼负荷, 但没有证据表明它们能增加骨密度。然而, 在成人中进行的大量试验表明, 中高强度的干预可使髌关节和脊柱骨密度增加 1%~3%。每天 10 到 100 次跳跃, 每周 3 到 7 次, 可能足以产生这样的骨密度反应<sup>[16]</sup>。

力量和平衡训练项目也被证实可以降低跌倒的风险<sup>[17]</sup>, 但并不是所有的运动干预都能达到这一结果, 锻炼和平衡训练都需要减少跌倒相关的损伤<sup>[18]</sup>。其他生活方式的改变也已被证明对跌倒的风险有重要的有益作用。在荟萃分析中, 视力的优化 (例如白内障摘除后使用多焦点晶

状体), 使用多焦点透镜后, 避免镇静药物、避免体位性低血压和确保安全的家庭环境 (例如提供扶手和消除绊倒危险) 作为多成分干预计划的一部分是有效的<sup>[19]</sup>。尽管最近的大量试验未能发现显著的有益作用<sup>[20]</sup>。

关于运动是否能预防骨折一直存在不确定性, 但当前的几项荟萃分析表明情况确实如此<sup>[21]</sup>。干预时间  $\geq 1$  年、年龄  $\geq 60$  岁的受试者的随机对照试验显著降低了跌倒的风险 (20 项试验, 4420 名受试者: RR 0.88; 95% CI 0.79~0.98), 伤害性跌倒 (9 次试验, 4481 名受试者: RR 0.74; 95% CI 0.62~0.88) 和骨折 (19 项试验, 8410 名受试者: RR 0.84; 95% CI 0.71~1.00)<sup>[22]</sup>。研究的运动方案通常是典型的中等强度的多组训练 (例如, 有氧+力量+平衡), 每周 3 次, 每次 50 分钟。Zhao 等<sup>[18]</sup>进行了类似的分析: 从 25 项合格研究中, 跌倒相关损伤减少 (RR 0.88; 95% CI 0.83~0.93), 骨折也是如此 (RR 0.56; 95% CI 0.37~0.86)。Cauley 和 Giangregorio 最近得出结论, 将冲击运动与中等强度或高强度的渐进式阻力运动相结合的项目对骨密度和骨折风险有好处, 而且功力量和平平衡训练可以防止跌倒<sup>[21]</sup>。

## 体重

体重和 BMI 一直被认为与整个骨骼的骨密度呈正相关, 而不仅仅是在负重部位。BMI 与骨丢失呈负相关<sup>[5]</sup>。这可能与激素有关, 在 BMI 较高的人群中, 脂肪组织产生的雌激素, 合成代谢激素如胰岛素和胰岛素样生长因子-1 (insulinlike growth factor-I, IGF-1) 增加。

低体重通常与骨折风险增加相关, 尤其是当 BMI

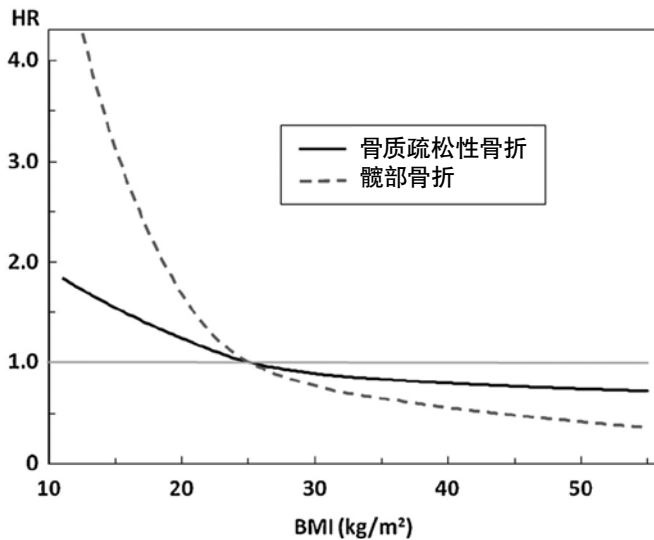


图1.骨质疏松性骨折(实线)和髋部骨折(虚线)与体质指数(BMI) [风险比(hazard ratio, HR)与BMI = 25 kg/m<sup>2</sup>的关系,并根据相对基线时的年龄和时间进行校正。经Johansson等<sup>[23]</sup>许可使用。

<20 kg/m<sup>2</sup>时。因此, BMI被用于主要的骨折风险计算, 比如FRAX<sup>®</sup>和Garvan计算。图1显示了在一项涉及220万人年随访的骨折风险-BMI关系的荟萃分析, 其中30 280例骨质疏松性骨折(包括6457例髋部骨折)发生<sup>[23]</sup>。研究还表明, 髋部骨折风险随着BMI的下降而增加, 这比骨质疏松性骨折的整体风险要大得多。当对这些数据进行骨密度校正后, 骨质疏松性骨折随着BMI下降的增加不再明显, 但对髋部骨折仍有显著影响。这意味着对非髋关节骨折的影响依赖于低体重人群的较低骨密度, 而髋部骨折的影响仅部分依赖于这一机制。在跌倒时, 脂肪组织对大粗隆的缓冲作用可能是高体重对髋部骨折风险的重要保护作用。在其他部位, 与体重相关的骨骼负荷变化似乎会影响骨折风险。踝关节骨折在低体重个体中不常见, 而上臂骨折在肥胖者中更常见<sup>[23]</sup>。图1中的曲线形状具有重要的临床意义。这表明我们不应该鼓励肥胖以降低骨折风险, 但是营养学建议应该将BMI值保持在20~25 kg/m<sup>2</sup>范围的上部。

## 饮食

多年来, 人们一直认为良好的营养对骨骼健康至关重要。这种想法可能起源于极端的情况, 比如严重缺乏维生素D导致骨软化, 或身体虚弱的老年人发生骨折。如前所述, 体重对骨折风险有重要影响, 而饮食是体重的关键决定因素。以下将讨论膳食钙和维生素D的作用。

大量的微量元素和维生素与骨骼健康有关, 但除了在严重缺乏或过量的情况下, 这些影响可能没有临床意义。许多微量元素和维生素都与此有关。

对骨骼健康有重要贡献的大量营养素是蛋白质。在过去的150年里, 西方国家记录的身高的逐渐增加广泛归因于蛋白质的摄入量增加, 可能是通过影响了循环中的IGF-1水平。在一般健康成年人中进行的横断面研究显示, 蛋白质摄入对骨密度的影响很小, 解释了大约1%的差异, 并没有始终与骨折风险相关<sup>[24,25]</sup>。相比之下, 近期发生髋部骨折的老年患者中, 在接下来的一年中蛋白质补充剂使股骨近端骨密度提高了2.4%, 并将出院时间从54天减少到33天<sup>[26]</sup>。与本结论一致, 最近一项聚类随机研究报告了在机构内生活的老年女性补充乳制品总骨折[风险比(hazard ratio, HR) 0.46; 95% CI 0.27~0.80], 髋部骨折(HR 0.60; 95% CI 0.37~0.75)和跌倒均有减少(HR 0.91; 95% CI 0.86~0.97)<sup>[27]</sup>。该队列的25-羟基维生素D水平令人满意, 平均膳食钙摄入量为640 mg/d。由于钙补充剂在类似人群中并没有产生如此显著的有益效果, 很可能是乳制品补充剂的其他成分, 尤其是其蛋白质含量对这种效果至关重要。

## 维生素D

维生素D内分泌系统是肠道钙主动吸收的主要调节因子。它在胃肠道的磷酸盐吸收和肾脏的钙再吸收中也起着重要作用。虽然在许多组织中都发现了维生素D受体, 维生素D产生正常骨组织所需的全部都在肠道细胞中得以表达。严重的维生素D缺乏(即25-羟基维生素D水平<10 nmol/L), 肠道钙吸收不足, 不能正常的骨矿化。在儿童中, 这会产生佝偻病畸形, 在成人中会产生疼痛和脆弱的骨软化症。

尽管名字叫维生素D, 但它并不是一种重要的饮食成分。绝大多数的维生素D是日光紫外线照射皮肤后形成的。因此, 缺乏维生素D的主要危险因素是皮肤接受日光紫外线的照射不足。这种情况发生在那些通常由于虚弱而长期呆在室内的人, 还有那些无论何时在户外都蒙着面纱的人。皮肤黑色素会抑制紫外线产生维生素D的作用, 所以生活在高纬度地区的深色皮肤的人也有缺乏维生素D的风险。

许多关于补充维生素D对骨密度影响的研究已经发表, 主要是在社区队列中, 荟萃分析表明没有一致的有益影响<sup>[28,29]</sup>。同样, 以骨折或跌倒为终点的荟萃分析结果也



是负面的<sup>[29]</sup>。然而,当在维生素D缺乏的人群中进行试验时,观察到了一些积极的效果。在最近的两项骨密度研究中,对25-羟基维生素D基线水平 $<30$  nmol/L的个体进行补充剂治疗,在接下来的1~2年内产生积极影响,而25-羟基维生素D基线水平较高的受试者对补充剂治疗没有反应<sup>[30,31]</sup>。同样,这是唯一显示补充维生素D(含钙)后骨折数量显著减少的试验<sup>[32]</sup>,是在一个25-羟基维生素D严重缺乏的人群中进行的,研究期间安慰剂组25-羟基维生素D的平均水平约为 $14$  nmol/L(根据当代标准进行调整)<sup>[33]</sup>,这意味着有些女性患有骨软化症。由于维生素D大大增加了骨软化症患者的骨密度,这种积极的骨折反应并不奇怪。因此,维生素D对骨骼的有益作用有一个阈值,一旦循环中的25-羟基维生素D水平达到 $>30$  nmol/L,几乎没有证据表明它会进一步有益。由于25-羟基维生素D的测量不精确,而且25-羟基维生素D的含量也有很大的季节性变化,因此,将人群维持在 $40\sim 50$  nmol/L以上是一个合理的公共卫生政策。将25-羟

基维生素D水平提高到更高可能会对骨骼产生不利影响,加速骨丢失<sup>[34]</sup>,骨折和跌倒的次数会越来越多<sup>[35-38]</sup>。相比之下,每天 $400\sim 1000$  IU的维生素D补充剂可以有效地维持足够的25-羟基维生素D水平,而且安全廉价。

## 钙

钙和其他骨矿物质磷酸盐是骨骼的重要组成部分,钙和足够的蛋白质供应让成骨细胞构建和维持I型胶原蛋白基质,这是骨的关键结构和结构成分。在20世纪50年代和60年代,人们提出了钙摄入量在决定骨量和骨折风险方面的很重要的观点,这些主要是基于几周内进行的钙平衡研究,但并没有得到最近研究的支持,最近的研究表明多年来对于钙摄入量超过 $400$  mg/d的人群来说骨骼平衡与钙摄入量无关(图2)<sup>[39]</sup>。这些发现与非洲和亚洲大部分地区的钙摄入量是一致的,直到最近,钙摄入量 $<300$  mg/d的这些人群的骨折率仍然是普遍低于西欧

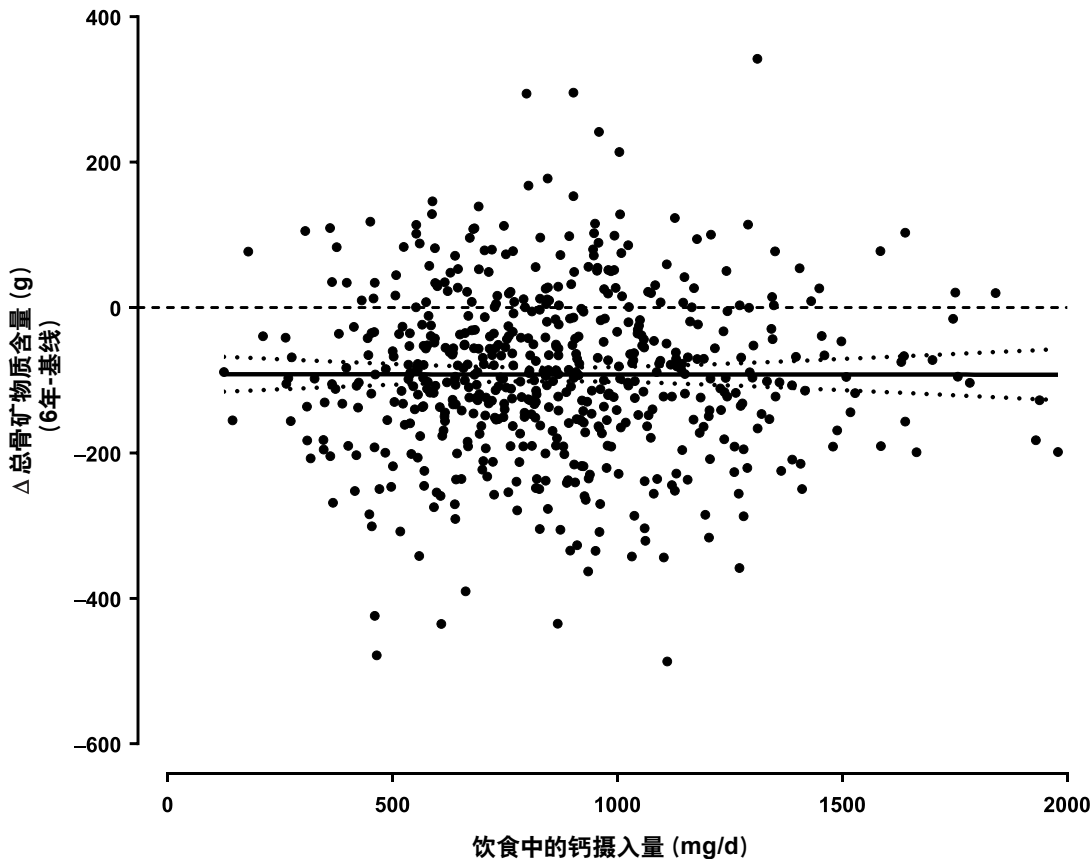


图1. 698名未接受骨活性药物治疗的绝经后女性6年中的总骨矿物质含量(BMC)的绝对变化;与每位女性在基线、第3年和第6年的平均钙摄入量评估相关( $P=0.99$ )。显示此关系的回归线(具有95% CI)。经Bristow等<sup>[39]</sup>许可使用。

和北美的人群。低水平的钙摄入对骨骼健康至关重要，一些非洲儿童每天摄入大约100 mg的维生素D，但正常的维生素D状态也会导致骨矿化障碍。

钙补充剂对成年人确实有生物学作用。与安慰剂相比，补充钙剂后，血清总钙水平急剧上升约0.1 mmol/L，甲状旁腺激素水平降低，骨转换下降10%~20%<sup>[40]</sup>。在使用补充剂的第一年，与安慰剂相比，骨密度获益约为1%，但如果长期使用超过3年<sup>[41]</sup>，这种获益不会累积。因此，在社区居住的成年人中补钙并不能减少骨折数量<sup>[42,43]</sup>。与缺乏疗效相平衡的是安全性问题。胃肠道副作用在钙补充剂中很常见，而在钙补充剂使用者中，因腹部不适住院的风险增加了一倍<sup>[44]</sup>。在妇女健康倡议中随机分配到钙和维生素D组的患者肾结石增加了17%<sup>[45]</sup>。人们一直在关注钙补充剂的心血管安全性，尽管这一领域仍存在争议<sup>[46]</sup>。最近的几项孟德尔随机化研究表明，正常范围内较高的血清钙水平与心血管风险增加相关<sup>[47,48]</sup>，这可能解释了为什么补充剂中快速输送钙与这种不良风险相关，而高钙饮食则没有。

## 结论

优化骨骼健康的非药物治疗建议如下：

- 不吸烟。
- 限制酒精摄入量，每天≤2杯。
- 保持健康的体重（即BMI约为25 kg/m<sup>2</sup>）。
- 均衡饮食以摄取足够的蛋白质（约1 g/kg·d）及钙（>500 mg/d，即两份或同等份量的乳制品）。
- 在日光照射不足的地方，可以考虑每天补充维生素D 400~1000 IU。
- 补钙会产生副作用，其价值未经证实，不鼓励使用它们。

**Potential conflict of interest** The author has no conflict of interest.

**Source of funding** Nil.

## ORCID

I. R. Reid  <http://orcid.org/0000-0001-6021-5458>

## 参考文献

- [1] Thorin MH, Wihlborg A, Åkesson K, et al. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):249–255.
- [2] Prieto-Alhambra D, Turkiewicz A, Reyes C, et al. Smoking and alcohol intake but not muscle strength in young men increase fracture risk at middle age: a cohort study linked to the Swedish National Patient Registry. *J Bone Miner Res.* 2020;35(3):498–504.
- [3] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155–162.
- [4] Trevisan C, Alessi A, Girotti G, et al. The impact of smoking on bone metabolism, bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women. *J Clin Densitom.* 2020;23(3):381–389.
- [5] Emaus N, Wilsgaard T, Ahmed LA. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromsø Study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(9):2080–2089.
- [6] Søggaard AJ, Ranhoff AH, Meyer HE, et al. The association between alcohol consumption and risk of hip fracture differs by age and gender in Cohort of Norway: a NOREPOS study. *Osteoporos Int.* 2018;29(11):2457–2467.
- [7] Cho Y, Choi S, Kim K, et al. Association between alcohol consumption and bone mineral density in elderly Korean men and women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):46.
- [8] McLernon DJ, Powell JJ, Jugdaohsingh R, et al. Do lifestyle choices explain the effect of alcohol on bone mineral density in women around menopause? *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1261–1269.
- [9] Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):737–742.
- [10] Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, et al. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1206–1213.
- [11] Onland-Moret NC, Peeters PHM, van der Schouw YT, et al. Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1414–1419.
- [12] Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(9):710–715.
- [13] Gong Z, Wezeman FH. Inhibitory effect of alcohol on osteogenic differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(3):468–479.
- [14] Tan VPS, Macdonald HM, Kim S, et al. Influence of physical activity on bone strength in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *J Bone Miner Res.* 2014;29(10):2161–2181.
- [15] Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P, et al. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):352–359.
- [16] Bailey CA, Brooke-Wavell K. Optimum frequency of exercise for bone health: randomised controlled trial of a high-impact unilateral intervention. *Bone.* 2010;46(4):1043–1049.
- [17] Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Randomised controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *BMJ.* 1997;315(7115):1065–1069.
- [18] Zhao R, Bu W, Chen X. The efficacy and safety of exercise for prevention of fall-related injuries in older people with different health conditions, and differing intervention protocols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):341.
- [19] Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017;318(17):1687–1699.

- [20] Bhasin S, Gill TM, Reuben DB, et al. A randomized trial of a multi-factorial strategy to prevent serious fall injuries. *N Engl J Med*. 2020;383(2):129–140.
- [21] Cauley JA, Giangregorio L. Physical activity and skeletal health in adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):150–162.
- [22] de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, et al. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(3):394–405.
- [23] Johansson H, Kanis JA, Odén A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):223–233.
- [24] Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1674–1692.
- [25] Darling AL, Manders RJF, Sahni S, et al. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int*. 2019;30(4):741–761.
- [26] Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(10):801–809.
- [27] Iuliano S, Poon S, Robbins J, et al. Dairy supplementation reduces fractures and falls in institutionalized older adults: a cluster-randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2020;35(suppl):7.
- [28] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146–155.
- [29] Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847–858.
- [30] Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults: substudy of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2017;282(5):452–460.
- [31] Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, et al. 25-hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1464–1469.
- [32] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1637–1642.
- [33] Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, et al. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):394–397.
- [34] Burt LA, Billington EO, Rose MS, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(8):736–745.
- [35] 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. *JAMA*. 2010;303(18):1815–1822.
- [36] Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: a randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:317–322.
- [37] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, John Orav E, et al. Monthly high-dose Vitamin D treatment for the prevention of functional decline a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):175–183.
- [38] 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1852–1857.
- [39] Bristow SM, Horne AM, Gamble GD, et al. Dietary calcium intake and bone loss over 6 years in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3576–3584.
- [40] Bristow SM, Gamble GD, Stewart A, et al. Acute and 3-month effects of microcrystalline hydroxyapatite, calcium citrate and calcium carbonate on serum calcium and markers of bone turnover: a randomised controlled trial in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2014;112(10):1611–1620.
- [41] Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4183.
- [42] Zhao J, Zeng X, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin d supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466–2482.
- [43] Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4580.
- [44] Lewis JR, Zhu K, Prince RL. Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):719–722.
- [45] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669–683.
- [46] Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(3):339–349.
- [47] Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Association of genetic variants related to serum calcium levels with coronary artery disease and myocardial infarction. *JAMA*. 2017;318(4):371–380.
- [48] Zhou A, Morris HA, Hyppönen E. Health effects associated with serum calcium concentrations: evidence from MR-PheWAS analysis in UK Biobank. *Osteoporos Int*. 2019;30(11):2343–2348.
- [49] Cummings SR. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis – status report. *Osteoporos Int*. 1998;8(Suppl 4):S1–S85.

## 文后点评

在绝经后女性健康方式的选择上,无论补不补充雌激素,正确的生活方式永远是所有妇女所关注和重视的不二选择。本文荟萃分析了近年来生活方式对骨骼健康的研究结果,给予了绝经后女性保护骨骼健康的生活路线图。总结有以下几方面:

1. 不吸烟;6万人前瞻性研究的数据汇总分析显示,吸烟者发生任何骨折的风险增加,另外,吸烟者大量饮酒的发生率也较高。
2. 限制酒精摄入量;轻度或适度饮酒(每天 $\leq 2$ 杯)与不饮酒者相比有更高的骨密度。这是因为绝经后轻度饮酒者骨代谢较低,循环雌激素水平较高,提示酒精会降低雌激素分解。大量饮酒(每天 $> 3$ 杯)可能对成骨细胞谱系细胞有直接毒性,跌倒的风险也会增加等。
3. 保持健康的体重;在一项涉及220万人年随访的骨折风险—BMI关系荟萃分析中发现,低体重通常与骨折风险增加相关;髌部骨折风险随着BMI的下降而增加,尤其是当 $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ 时。所以,建议将BMI维持在 $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ 范围的上部。
4. 研究显示老年妇女补充乳制品总骨折量的减少,髌部骨折下降。25-羟基维生素D水平令人满意。建议均衡的饮食中摄取足够的蛋白质(约 $1 \text{ g/kg}\cdot\text{d}$ )及钙( $500 \text{ mg/d}$ )。在日光照射不足的地方,可以考虑每天补充维生素D  $400 \sim 1000 \text{ IU}$ 。
5. 对通过钙片补钙的价值问题,文章中谈到最近的研究表明,对于钙摄入量超过 $400 \text{ mg/d}$ 的人群来说骨骼平衡与钙摄入量无关;由于补钙会产生副作用,其价值未经证实,不鼓励使用。
6. 锻炼;文章谈到没有证据表明步行、骑自行车和游泳等活动能增加骨密度。力量和平衡训练项目被证明可以降低跌倒的风险;文章所分析的研究成果提示我们,无论选择哪种锻炼方式,减少跌倒和相关的损伤是至关重要的。

总之,该文章谈的问题都是我们在日常生活中所遇到的选择困惑,希望能给大家一些帮助。

(三峡大学仁和医院 雷小敏)

## 综述

# 骨质疏松症的药物治

## Medical treatment of osteoporosis

S. Palacios

Director of Palacios Institute of Women's Health, Madrid, Spain

李佩玲 译校

### 摘要

骨质疏松症是一种常见的慢性疾病，明显增加骨折的风险。骨质疏松性骨折会增加患者的发病率和死亡率，并降低患者的生活质量。因此，正确的骨折预防方法似乎是必要的。应建议所有患者改变生活方式，包括在患者肥胖/超重时减轻体重，增加体育活动，避免饮酒和吸烟。此外，应持续补充钙和维生素D3，直到维生素D不足得以解决。骨质疏松症的治疗方案主要包括骨吸收抑制剂药物（如雌激素、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐、地诺单抗）和合成代谢药物（如特立帕肽、阿巴洛帕肽、洛莫索珠单抗）。尽管这些药物在疗效和副作用方面存在差异，但它们都被证明可以增加骨矿密度（bone mineral density, BMD）和减少骨质疏松性骨折的发生。骨吸收抑制剂药物的单药治疗，特别是口服双膦酸盐，应常规考虑作为治疗绝经后女性的第一选择。然而，在出现副作用、治疗失败或需要长期使用的情况下，可以考虑使用合成代谢药物。对于高危患者，合成代谢药物可被认为是一种初始治疗选择。与单药治疗相比，骨吸收抑制剂药物和合成代谢药物的联合使用可能有助于增加BMD，但需要更多的信息来确定对骨折风险的影响。

### ARTICLE HISTORY

Received 7 May 2021  
Revised 18 June 2021  
Accepted 24 June 2021  
Published online 12 August 2021

### 关键词

阿巴洛帕肽；同化剂；抗重组剂；双膦酸盐；地诺单抗；骨折；骨质疏松症；洛莫索珠单抗；选择性雌激素受体调节剂；特立帕肽

### 引言

骨质疏松症是一种以全身骨量减少，骨组织微结构破坏，骨脆性增加，易发生骨折为特征的慢性疾病<sup>[1,2]</sup>。据估计，全世界有超过2亿人患有骨质疏松症。总的来说，发达国家约9%~38%的女性会发生骨质疏松症，且发病率随着年龄的增长而增加<sup>[1,3,4]</sup>。大约三分之一年龄超过50岁的女性，以及半数以上的绝经后白人女性，将患有骨质疏松性骨折<sup>[1,3,5]</sup>。

骨质疏松性骨折的常见部位是脊柱椎体、髌部、前臂远端和肱骨近端<sup>[1]</sup>。骨质疏松性骨折有极高的发病率并导致患者生活质量下降<sup>[2,3,5,6]</sup>。髌部骨折可引起急性疼痛，常需要住院治疗并进行手术干预。此外，其恢复缓慢，通常不能完全康复<sup>[2,3,5,6]</sup>。事实上，只有三分之一的患者在髌部骨折后可完全康复<sup>[5]</sup>。同样，椎体骨折也可引起急性疼痛和功能丧失。此外，复发也较常见<sup>[2,3,5,6]</sup>。值得注意的是，骨质疏松性骨折也与高死亡率相关<sup>[2]</sup>。例如，在髌部骨折的患者中，约20%的患者将在随访的1年内死亡<sup>[5-7]</sup>。最后，在年龄≥55岁的女性中，骨质疏松性骨折相关的巨额治疗费用，甚至高

于心肌梗死或卒中相关的治疗费用<sup>[5,8]</sup>。

因此，适当的治疗对于减轻骨质疏松症的负担很重要。应建议所有患者改变生活方式，包括肥胖/超重患者减轻体重，增加体力活动，以及戒酒和戒烟。此外，在维生素D不足的情况得到解决之前，应该服用钙和维生素D3<sup>[2]</sup>。多年来，基于对药物作用机制、疗效和安全性的考虑，使用骨吸收抑制剂的单药疗法一直是骨质疏松症的首选治疗方法。然而，合成代谢甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）药物的出现扩大了治疗的选择。

另一方面，雌激素治疗和雌激素-孕激素治疗可用于预防而非治疗绝经后骨质疏松症。然而，由于潜在的不良事件和副作用的发生数量，绝经激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）只有在获益大于风险时才予以考虑<sup>[5]</sup>。

因此，当前骨质疏松症的治疗可以考虑不同的治疗选择方案，包括单药治疗、联合治疗或药物失败时的序贯方法。另一方面，由于骨质疏松症是一种需要长期治疗的慢性疾病，因此必须确保充分依从治疗<sup>[1,9,10]</sup>。

在这篇综述中，对于骨质疏松症的当前管理进行了更新，特别关注了骨吸收抑制剂和合成代谢类药物。

## 骨吸收抑制剂

骨吸收抑制剂被广泛用于骨质疏松症的治疗,包括选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)、双膦酸盐和地诺单抗。由于这些药物具有不同的作用机制和副反应,故对椎体骨折及非椎体骨折有不同的疗效。尽管所有的骨吸收抑制剂都被证明可以降低椎体骨折的风险,但只有部分药物对非椎体骨折(包括髌部骨折)有效<sup>[2,5,11-13]</sup>。

### 选择性雌激素受体调节剂

SERMs是与雌激素受体结合的非甾体类药物,具有雌激素激动剂(在骨骼和大脑中)和拮抗剂(乳腺和子宫内)的双重特性<sup>[14]</sup>。目前雷洛昔芬和巴多昔芬可用于治疗绝经后骨质疏松症,而其他SERMs正在临床开发中<sup>[2]</sup>。

雷洛昔芬可以减少骨吸收,从而防止骨丢失<sup>[2]</sup>。在雷洛昔芬多重结果评估研究中,共纳入7705例绝经后骨质疏松症患者(试验组接受雷洛昔芬,每日60 mg或120 mg),这些患者既往有或没有椎体骨折,在治疗36个月后,雷洛昔芬组椎体骨折的风险降低30%~50%,股骨颈的骨矿密度(bone mineral density, BMD)增加2.1%(60 mg)和2.4%(120 mg),脊柱BMD增加2.6%(60 mg)和2.7%(120 mg)<sup>[15]</sup>。然而,尽管在总体研究人群中,雷洛昔芬并没有降低非椎体骨折的风险,但在基线严重椎体骨折的女性中,雷洛昔芬显著降低3年新发的椎体和非椎体(锁骨、肱骨、腕部、骨盆、髌部和下肢)骨折风险,分别降低26%和47%<sup>[16]</sup>。一项Meta分析证实,应用雷洛昔芬可使椎体骨折的风险降低41%(表1)<sup>[17]</sup>。此外,雷洛昔芬的另一个相关作用是对乳腺癌发病率的积极影响<sup>[18,19]</sup>。在副作用风险方面,雷洛昔芬使用的副作用为潮热和下肢痉挛<sup>[2]</sup>。值得注意的是,尽管这是一种罕见的并发症,但使用雷洛昔芬治疗与静脉血栓栓塞的风险显著

表1 不同骨质疏松症治疗药物降低骨折风险(与安慰剂相比)

治疗	椎体骨折		髌部骨折	
	HR	95% CI	HR	95% CI
雷洛昔芬	0.59	0.46-0.76	0.91	0.71-1.17
巴多昔芬	0.61	0.41-0.90	0.93	0.37-2.33
阿仑膦酸钠	0.57	0.45-0.71	0.61	0.42-0.90
利塞膦酸钠	0.61	0.48-0.78	0.73	0.58-0.92
伊班膦酸钠	0.67	0.48-0.93	0.62	0.29-1.36
唑来膦酸	0.38	0.25-0.58	0.60	0.45-0.81
地诺单抗	0.32	0.22-0.45	0.56	0.35-0.90
特立帕肽	0.27	0.19-0.38	0.64	0.25-1.68
阿巴洛帕肽	0.14	0.05-0.42	0.24	0.01-4.84
洛莫索珠单抗	0.33	0.22-0.49	0.44	0.24-0.79

来自Barrionuevo等的的数据<sup>[17]</sup>。CI, 置信区间; HR, 风险比。

增加相关<sup>[15]</sup>。因此,人们对雷洛昔芬的心血管安全性进行了研究<sup>[15]</sup>。雷洛昔芬应用于心脏病(Raloxifene Use for the Heart, RUTH)研究表明,在10 101例患有冠心病或存在多个心血管危险因素绝经后女性中,虽然雷洛昔芬对冠状动脉事件的发生率没有显著影响,但会使致死性卒中和静脉血栓栓塞的风险增加<sup>[19]</sup>。相比之下,最近的一项Meta分析显示,雷洛昔芬治疗对脂质谱有积极影响,可使高密度脂蛋白胆固醇水平显著升高,低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇值显著降低,并在一定条件下降低甘油三酯水平<sup>[20]</sup>。

临床试验表明, SERM巴多昔芬对BMD、骨转换标志物和脂质谱有积极影响,还可降低新发的椎体骨折风险<sup>[21,22]</sup>。此外,不同的Meta分析显示,巴多昔芬在椎体和非椎体骨折风险方面,至少与双膦酸盐具有相同的疗效<sup>[23,24]</sup>。另一项Meta分析显示,与安慰剂相比,巴多昔芬降低了39%的椎体骨折风险,但对降低髌部或非椎体骨折风险没有显著影响<sup>[17]</sup>。使用巴多昔芬会出现静脉血栓栓塞、潮热和下肢痉挛<sup>[25]</sup>。值得注意的是,结合雌激素与巴多昔芬联合治疗潮热和通过减少骨吸收来预防骨质疏松症,并改善脂质谱<sup>[26,27]</sup>。

关于临床实践中使用SERMs的建议,美国医师学会建议不要使用SERMs,因为SERMs有限的获益和潜在的副作用,主要是静脉血栓栓塞风险和致死性卒中风险<sup>[5,28]</sup>,内分泌学会的国际指南建议在绝经后骨质疏松症女性骨折风险高且具有以下患者特征时,推荐使用雷洛昔芬或巴多昔芬来降低椎体骨折风险。患者特征:深静脉血栓形成的风险较低、双膦酸盐或地诺单抗不适用,或患乳腺癌的风险较高<sup>[29]</sup>。

欧洲骨质疏松临床经济学会(the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, ESCEO)和国际骨质疏松症基金会(the International Osteoporosis Foundation, IOF)认为雷洛昔芬有利于绝经后骨质疏松症的预防和治疗<sup>[2]</sup>,但在有卒中或静脉血栓栓塞风险的女性中应谨慎使用<sup>[5]</sup>。

### 双膦酸盐

双膦酸盐被广泛用于骨质疏松症的治疗,双膦酸盐与骨骼羟基磷灰石有高度亲和力,抑制破骨细胞的募集与活性,增加其凋亡,从而抑制骨吸收<sup>[2]</sup>。目前可用的双膦酸盐包括阿仑膦酸钠(每日1次或每周1次口服)、利塞膦酸钠(每日1次、每周1次或每月1次口服)、伊班膦酸钠(每月1



次口服或每3个月静脉注射1次)和唑来膦酸(每年静脉注射1次)<sup>[2,5,29]</sup>。

双膦酸盐的口服生物利用度很低(约1%),食物、钙和铁以及咖啡、茶或橙汁等饮料会降低双膦酸盐的口服生物利用度<sup>[2]</sup>。大多数双膦酸盐应在晨起空腹时用水服下,服药后,患者应保持直立姿势30~60分钟。在此期间,避免应用其他药物和进食<sup>[5]</sup>。

在骨折干预试验中,阿仑膦酸钠将存在椎体骨折的女性发生椎体、手腕和髌部骨折的风险降低约50%<sup>[30]</sup>。一项Meta分析显示,与安慰剂组相比,阿仑膦酸钠使椎体骨折风险显著降低43%,髌部骨折风险降低39%,非椎体骨折风险降低16%(表1)<sup>[17]</sup>。

临床试验表明,利塞膦酸钠可将椎体骨折的风险降低40%~50%,并将非椎体骨折的风险降低约三分之一<sup>[31,32]</sup>。在一项Meta分析中,与安慰剂相比,利塞膦酸钠使椎体骨折风险降低39%,髌部骨折风险降低27%,非椎体骨折风险降低22%(表1)<sup>[17]</sup>。

相比之下,临床试验显示,伊班膦酸钠可使椎体骨折的风险降低50%~60%,但对非椎体骨折的影响尚不清楚<sup>[33,34]</sup>。最近的一项Meta分析显示,与安慰剂相比,伊班膦酸钠将椎体骨折风险降低33%,但对非椎体骨折风险没有显著影响(表1)<sup>[17]</sup>。

临床试验表明,与安慰剂相比,唑来膦酸可使椎体骨折发生率降低70%,髌部骨折的风险降低40%<sup>[35-37]</sup>。在一项Meta分析中,与安慰剂相比,唑来膦酸使椎体骨折的风险降低62%,髌部骨折的风险降低40%,并且非椎体骨折的风险有降低的趋势(表1)<sup>[17]</sup>。然而,唑来膦酸在治疗3年后是否还有相关获益尚不清楚<sup>[38]</sup>。

尽管双膦酸盐治疗存在一些潜在的不良反应,但它们的总体安全性是有利的<sup>[2,5]</sup>。其副作用包括口服治疗的上消化道反应,静脉注射唑来膦酸的急性流感样反应,更罕见的是颌骨坏死和非典型转子下骨折<sup>[2,5,39]</sup>。然而,利塞膦酸钠的肠溶缓释剂与钙螯合剂一起消除了禁食的需要,而不影响利塞膦酸钠的生物利用度或疗效。事实上,有报道称,利塞膦酸钠缓释剂每周35 mg与利塞膦酸钠速释剂每日5 mg的疗效相同<sup>[40,41]</sup>。此外,在一项真实世界的证据数据库研究中,相较于接受双膦酸盐速释剂治疗的患者,接受利塞膦酸钠肠溶治疗与骨折发生率较低相关<sup>[42]</sup>。

一些作者建议对静脉注射双膦酸盐治疗3年后或口服双膦酸盐治疗5年后的患者进行复查<sup>[2,43]</sup>。

对于服用双膦酸盐的绝经后骨质疏松症女性,内分泌学会的国际指南建议在接受3~5年治疗后重新评估骨折的风险,如果风险仍然很高,则继续治疗;然而,对于那些骨折风险低至中等的女性,应考虑暂时停用<sup>[29]</sup>。

### 地诺单抗

地诺单抗是一种抗RANKL的IgG2人源单克隆抗体,可阻止RANKL与其破骨细胞和破骨细胞前体上的受体偶联,抑制骨吸收过程,从而保存骨量<sup>[5,44]</sup>。

临床试验表明,绝经后骨质疏松症女性经过3年治疗后,每6个月皮下给药地诺单抗60 mg可将新发椎体骨折风险降低68%,并将临床椎体骨折、非椎体骨折和髌部骨折的发生率分别降低69%、20%和40%。此外,在这些研究的延长阶段,在长达10年的总随访中,对骨折风险的保护作用并未随着时间的推移而变化。值得注意的是,地诺单抗不仅显著降低了新发椎体骨折的风险,而且降低了新发临床椎体骨折、多发性新椎体骨折、新发的或正在恶化的椎体骨折、临床骨质疏松性骨折以及原发性或继发性脆性骨折的风险。地诺单抗在降低骨折风险方面的疗效与双膦酸盐相似<sup>[2,5,44-48]</sup>。不幸的是,停用地诺单抗与反弹效应密切相关,即骨转换标志物水平的增加,以及与反弹相关的椎体骨折风险增加<sup>[2,5,44,49-52]</sup>。地诺单抗给药后发生细菌性蜂窝织炎、骨痛、心血管疾病、潮热、高血压、低钙血症、感染、神经系统疾病、四肢疼痛和骨关节炎的副作用风险较低,故使用地诺单抗是安全的。值得注意的是,患者因严重不良事件而停止治疗十分罕见<sup>[44-48]</sup>。

一些作者推荐使用地诺单抗作为患有骨质疏松性骨折高风险的绝经后骨质疏松症女性的初始治疗的替代方法,特别是那些不适合口服双膦酸盐的女性。由于其反弹效应,不建议中断治疗,需要暂停治疗的患者应使用其他治疗方法。在5~10年的治疗后重新进行骨折风险评估,如果仍存在骨折高风险,应继续进行地诺单抗治疗<sup>[2,5,29]</sup>。

### 合成代谢疗法

合成代谢药物通过增加骨形成来提高BMD<sup>[29]</sup>。这类药物的治疗方案包括PTH(1-34)(特立帕肽),PTH相关蛋白类似物(阿巴洛帕肽)和结合并抑制骨硬化蛋白的人源化单克隆抗体(洛莫索珠单抗)<sup>[9,29,53-55]</sup>。

PTH作用于PTH受体1,导致骨形成标志物显著增加(初级骨形成),然后在较小程度上增加骨吸收标志物(后

续骨重塑)。PTH可增加成骨细胞的生成速率,抑制成骨细胞的凋亡。此外,PTH不仅能增加BMD,还能增强骨小梁数量和连接性。所有这些都提高了抗断裂的机械性能<sup>[53]</sup>。

在一项Meta分析中,与安慰剂相比,特立帕肽的椎体骨折风险降低了73%,非椎体骨折风险降低38%,有降低髌部骨折风险的趋势(表1)<sup>[17]</sup>。值得注意的是,一项临床试验显示,在骨折风险极高的女性中,特立帕肽在减少椎体和临床(非椎体和临床椎体)骨折方面比利塞膦酸钠更有效<sup>[56]</sup>。同样,阿巴洛帕肽相比安慰剂使椎体骨折风险降低了86%,使非椎体骨折风险降低了49%,有降低髌部骨折风险的趋势(表1)<sup>[17]</sup>。最常见的副作用包括恶心、四肢疼痛、头痛、头晕,而在血钙正常的患者中,血清钙含量有轻微和一过性升高<sup>[2]</sup>。

在一项对6项绝经后骨质疏松症女性的临床试验进行的Meta分析中,与对照组相比,洛莫索珠单抗显著降低了63%的新发椎体骨折风险,非椎体骨折降低了22%,髌部骨折降低了41%,但没有增加副作用。此外,与安慰剂相比,洛莫索珠单抗显著增加了BMD<sup>[54]</sup>。

在一项对16项随机临床试验进行的Meta分析中,包括18 940名绝经后骨质疏松症女性和至少6个月的随访,与安慰剂相比,所有合成代谢治疗都显著降低了椎体骨折的风险和增加了BMD。阿巴洛帕肽、洛莫索珠单抗和特立帕肽分别是减少椎体骨折和非椎体骨折的最佳治疗方法。不同的合成代谢疗法之间的安全性是相似的<sup>[57]</sup>。

关于副作用,特立帕肽治疗后有出现头晕及下肢痉挛,阿巴洛帕肽的治疗副作用与恶心、头痛、头晕、体位性低血压和心悸有关。因此,对易患这些疾病的女性应特别谨慎。另一方面,在使用特立帕肽或阿巴洛帕肽终身治疗的大鼠中,已观察到发生骨肉瘤的风险显著增加。虽然骨肉瘤发病率的增加尚未在人类中得到证实,但使用合成代谢疗法的治疗最多不应超过24个月<sup>[5,29]</sup>。

一些作者认为使用合成代谢药物2年后绝经后女性骨质疏松性骨折的风险很高,为了减少椎体骨折和非椎体骨折的风险,当合成代谢药物治疗完成后,继续应用骨吸收抑制剂药物治疗维持骨密度增加<sup>[29]</sup>。

## 骨质疏松症患者的管理

在2019年ESCEO和IOF指南发布后,随后对临床实践进行了更新,更新指出应根据骨折风险找到最佳治疗方法<sup>[58]</sup>。建议所有患者优化钙和维生素D状态,并根据

骨折风险进行运动。此外,建议对高危患者和极高危的患者进行预防跌倒的教育。关于药物治疗,MHT和SERMs可考虑应用于低危患者。相比之下,对于高危患者,应考虑使用口服双膦酸盐或其他骨吸收抑制剂。最后,对于极高危患者,应考虑先使用合成代谢药物,然后再使用骨吸收抑制剂。此外,还应考虑进行局部骨增强手术<sup>[58]</sup>。

对于绝经后女性的药物干预,2019年ESCEO和IOF指南建议大多数女性使用口服双膦酸盐作为初始治疗,在不耐受的情况下静脉注射双膦酸盐或地诺单抗,雷洛昔芬或MHT作为替代治疗。合成代谢药物优先推荐给骨折风险高的患者。在接受双膦酸盐治疗的患者中,骨折风险应在治疗3~5年后重新评估。由于中断使用地诺单抗治疗与椎体骨折风险的反弹相关,因此在停用地诺单抗后应开始使用双膦酸盐治疗(表2)<sup>[2]</sup>。

其他作者认为,骨吸收抑制剂的单药治疗应被常规考虑作为绝经后女性的首选治疗<sup>[1]</sup>。然而,在出现副作用、治疗失败(尽管进行了骨吸收抑制剂治疗,但仍出现进行性骨质疏松)或长期使用的情况下,可以考虑使用合成代谢药物。用于评估治疗失败,如果治疗2年后骨量/骨密度下降并发生骨折,应检查药物依从性,钙和维生素D的摄入量,体力活动,以及高酒精摄入量等次要原因。一旦排除了这些原因,可以考虑使用更强效的骨吸收抑制剂药物,或转而使用合成代谢药物或两种药物联合使用。随后,在5年时复查BMD<sup>[1]</sup>。另一方面,在极高危患者中,可以考虑使用合成代谢药物初始治疗18~24个月,然后使用骨吸收抑制剂药物来维持骨量(表2)<sup>[1]</sup>。与单药相比,联合使用骨吸收抑制剂和合成代谢药物可能有助于增加BMD,但需要更多的信息来确定其对骨折风险的影响<sup>[59]</sup>。

表2 骨质疏松症的治疗选择: 建议总结<sup>[1,2,28,29]</sup>。

治疗	建议
SERMs	绝经后骨质疏松症女性骨折风险高,但深静脉血栓或卒中风险低,不适合使用双膦酸盐或地诺单抗,或乳腺癌风险高的女性可以考虑使用SERMs
双膦酸盐	口服双膦酸盐应被认为是大多数女性的初始治疗。治疗3~5年后,重新评估骨折的风险,如果风险仍然高,继续治疗
地诺单抗	对于骨质疏松性骨折风险高的绝经后骨质疏松症女性,地诺单抗可能被考虑作为一种替代的初始治疗,特别是对于那些不适合口服双膦酸盐的女性
合成代谢药物	对于骨折风险极高的绝经后骨质疏松症女性,可考虑合成代谢疗法;当治疗完成后,应使用骨吸收抑制剂。在副作用、治疗失败或长期使用双膦酸盐的情况下,可以考虑使用合成代谢药物

SERMs, 选择性雌激素受体调节剂。



## 结论

骨质疏松性骨折具有较高的发病率和死亡率，并降低患者的生活质量。因此，必须对骨质疏松症进行适当管理。骨质疏松症的药物治疗有不同的替代方案，包括骨吸收抑制剂药物（即SERMs、双膦酸盐、地诺单抗）和合成代谢药物（即特立帕肽、阿巴洛帕肽、洛莫索珠单抗），所有这些都已被证明可以增加BMD，更重要的是，可以减少骨质疏松性骨折。对于绝经后女性的药物干预，2019年ESCEO和IOF指南建议大多数女性使用口服双膦酸盐作为初始治疗，但对于骨折风险高的患者而言，可以考虑使用合成代谢药物。在出现副作用、治疗失败或长期使用的情况下，可以考虑改用另一种具有不同作用机制的药物或联合治疗。最后，重要的是在确保良好的药物依从性和考虑患者的偏好前提下，对患者进行个体化治疗以达到最佳治疗效果<sup>[60-62]</sup>。

**Potential conflict of interest** S.P. has served as symposium speaker or advisory board member for Abbott, Amgen, Bioiberica, Candel, Ferrer, Gedeon Richter, Mylan, Pfizer, Procare, Seid, Servier, Theramex and Shionogi, and has received research grants and/or consulting fees from Amgen, Bayer, Gynea, Leon Farma, Pfizer, Preglem, Sandoz and Servier.

**Source of funding** Writing and editorial assistance was provided by Content Ed Net (Madrid, Spain). Editorial assistance was funded by Theramex Healthcare Spain S.L.U.

## 参考文献

- Palacios S, Mejía A. Antiresorptives and anabolic therapy in sequence or combination for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. 2015;18(4):453–455.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44.
- Varacallo M, Seaman TJ, Jandu JS, et al. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Osteopenia.
- Khadka B, Tiwari ML, Gautam R, et al. Correlates of biochemical markers of bone turnover among post-menopausal women. *J Nepal Med Assoc*. 2018;56(212):754–758.
- Anthamatten A, Parish A. Clinical update on osteoporosis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):265–275.
- Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and its complications. *Med Clin North Am*. 2014;98(4):817–831.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–795.
- Singer A, Exuzides A, Spangler L, et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):53–62.
- Cosman F, Dempster DW. Anabolic agents for postmenopausal osteoporosis: how do you choose? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19(2):189–205.
- Cosman F. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fracture. *Endocr Pract*. 2020;26(7):777–786.
- Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3289–3300.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int*. 2017;28(7):2023–2034.
- Brommage R. New targets and emergent therapies for osteoporosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:451–473.
- Stovall DW, Pinkerton JV. Estrogen agonists/antagonists in combination with estrogen for prevention and treatment of menopause-associated signs and symptoms. *Womens Health (Lond)*. 2008;4(3):257–268.
- 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. *JAMA*. 1999;282(7):637–645.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33(4):522–532.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623–1630.
- 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. *JAMA*. 1999;281(23):2189–2197.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355(2):125–137.
- Yang F, Li N, Gaman MA, et al. Raloxifene has favorable effects on the lipid profile in women explaining its beneficial effect on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2021;166:105512.
- Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):351–363.
- Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*. 2015;22(8):806–813.
- Ellis AG, Reginster JY, Luo X, et al. Indirect comparison of bazedoxifene vs oral bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1617–1626.
- Ellis AG, Reginster JY, Luo X, et al. Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis at higher risk of fracture: a network meta-analysis. *Value Health*. 2014;17(4):424–432.
- de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis:

- results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):567–576.
- [26] Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and conjugated equine estrogen: a combination product for the management of vasomotor symptoms and osteoporosis prevention associated with menopause. *Pharmacotherapy.* 2016;36(5):548–561.
- [27] Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E189–E198.
- [28] Qaseem A, Forciea M, 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. *Ann Intern Med.* 2017;166(11):818–839.
- [29] Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society\* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595–1622.
- [30] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535–1541.
- [31] Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344–1352.
- [32] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83–91.
- [33] Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241–1249.
- [34] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):792–798.
- [35] Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346(9):653–661.
- [36] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809–1822.
- [37] Oryan A, Sahviah S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: focus on zoledronate. *Life Sci.* 2021;264:118681.
- [38] Black DM, Reid IR, Cauley JA, 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 Bone Miner Res.* 2015;30(5):934–944.
- [39] Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1729–1737.
- [40] Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, et al. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:395–402.
- [41] McClung MR, Balske A, Burgio DE, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):301–310.
- [42] Thomasius F, Palacios S, Alam A, et al. Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis receiving gastro-resistant risedronate versus other oral bisphosphonates: a claims data analysis. Proceedings of the 13th International Conference on Osteoporosis, Arthritis and Musculoskeletal Disorders; 2021 April 23–24; Dubai, United Arab Emirates.
- [43] Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, 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 Bone Miner Res.* 2016;31(1):16–35.
- [44] Pang KL, Low NY, Chin KY. A review on the role of denosumab in fracture prevention. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4029–4051.
- [45] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756–765.
- [46] Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):694–701.
- [47] Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2773–2783.
- [48] Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727–1736.
- [49] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972–980.
- [50] Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190–198.
- [51] Anastasilakis AD, Evangelatos G, Makras P, et al. Rebound-associated vertebral fractures may occur in sequential time points following denosumab discontinuation: need for prompt treatment re-initiation. *Bone Rep.* 2020;12:100267.
- [52] Niimi R, Kono T, Nishihara A, et al. Second rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):7.
- [53] Zhang C, Song C. Combination therapy of PTH and antiresorptive drugs on osteoporosis: a review of treatment alternatives. *Front Pharmacol.* 2020;11:607017.
- [54] Liu Y, Cao Y, Zhang S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric.* 2018;21(2):189–195.
- [55] Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. New frontiers in osteoporosis therapy. *Annu Rev Med.* 2020;71:277–288.
- [56] Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230–240.
- [57] Hernandez AV, Pérez-López FR, Piscoya A, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas.* 2019;129:12–22.
- [58] Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1–12.
- [59] Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M, et al. Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans. *J Bone Miner*

- Res. 2008;23(12):1974–1982.
- [60] Cairoli E, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence. *Int J Womens Health*. 2015;7:833–839.
- [61] Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):317–326.
- [62] Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):767–774.

## 文后点评

骨质疏松症是一种常见的全身性慢性疾病，骨组织微结构损坏以及骨脆性增加使骨折风险显著提升，从而影响患者生活质量，增加死亡率。骨质疏松症应进行强制性的管理，建议所有患者改变生活方式，减轻体重，适度增加体力活动，戒酒和戒烟，服用钙和维生素D3，进行预防跌倒的教育，并根据骨折风险评估找到最佳治疗方法。需要坚持多年的治疗，可以考虑不同的方案，包括单药治疗、联合治疗或药物失败时的序贯方法，应注意个体化。

骨质疏松症的药物治疗有不同的替代方案，包括骨吸收抑制剂药物（即SERMs、双膦酸盐、地诺单抗）和合成代谢药物（即特立帕肽、阿巴洛帕肽、洛莫索珠单抗），所有这些都已被证明可以增加骨密度，减少骨质疏松性骨折。

多年来，我们将骨吸收抑制剂作为单一疗法，根据其作用机制、椎体和非椎体疗效及副作用对其进行定位，现仍应考虑作为绝经后女性的第一选择。合成代谢药物通过增加骨形成来提高骨密度，有在骨吸收相关过程之前刺激骨形成的能力，提高了骨抗断裂的机械性能，显著降低椎体骨折的风险。药物包括PTH(1-34)（特立帕肽），PTH相关蛋白类似物（阿巴洛帕肽）和结合并抑制骨硬化蛋白的人源化单克隆抗体（洛莫索珠单抗），是减少椎体骨折和非椎体骨折的最佳治疗方法，其使用与头晕及下肢痉挛、恶心、头痛、头晕、体位性低血压和心悸有关。使用时间不应超过24个月，当合成代谢药物治疗完成后，继续应用骨吸收抑制剂治疗维持骨密度的增加。

2019年ESCEO和IOF指南建议，MHT和SERMs可考虑应用于骨折风险低的患者，对于绝经后女性的药物干预，大多数女性使用口服双膦酸盐作为初始治疗，在不耐受的情况下静脉注射双膦酸盐或地诺单抗，雷洛昔芬或MHT作为替代治疗。合成代谢药物优先推荐给骨折风险高的患者。在接受双膦酸盐治疗的患者中，应在治疗3~5年后重新评估骨折风险。由于地诺单抗中断治疗与椎体骨折风险的反弹相关，因此在停用地诺单抗后应开始使用双膦酸盐治疗。在出现副作用、治疗失败或长期使用情况下，可以考虑改用另一种具有不同作用机制的药物或联合治疗。在确保良好的药物依从性和考虑患者的偏好前提下，对患者进行个体化治疗，以达到最佳治疗效果。

（哈尔滨医科大学附属第二医院 李佩玲）

## 综述

# 激素治疗绝经后骨质疏松症的管理

## Hormone therapy for postmenopausal osteoporosis management

X. Jiang<sup>a,b</sup> and R. Kagan<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, The Reading Hospital of Tower Health System, Reading, PA, USA; <sup>b</sup>Departments of Obstetrics and Gynecology, Sydney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; <sup>c</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, UCSF, San Francisco, CA, USA; <sup>d</sup>Sutter East Bay Medical Foundation, Berkeley, CA, USA

王新颖 译 吕淑兰 校

### 摘要

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 用于防治绝经后骨质疏松症已有几十年的历史。然而, 2002年妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 的研究结果首次公布后, 公众对于MHT的安全性提出担忧。我们就这一主题进行历史回顾, 主要收集随机对照试验、系统综述和荟萃分析的I级证据, 总结关于MHT治疗绝经后骨质疏松症的有效性和安全性的高质量证据; 同时讨论有关MHT的启动、治疗适用人群、治疗持续时间, 以及何时停止MHT等临床问题。

### ARTICLE HISTORY

Received 26 May 2021  
Revised 28 June 2021  
Accepted 14 July 2021  
Published online 17 August 2021

### 关键词

激素治疗; 绝经后骨质疏松症; 骨质疏松

### 历史回顾

激素治疗 (hormone therapy, HT), 又称为绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT), 包括单独给予不同剂量的雌激素 (estrogen therapy, ET) 或联合孕激素 (estrogen & progestogen therapy, EPT), 治疗因绝经引起的卵巢雌激素分泌下降而导致的症状和健康问题。历史上, 激素治疗被认为是预防和治疗骨质疏松症的一线疗法。在研究保护骨量的药物预防骨折的临床试验中, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认为骨密度 (bone mineral density, BMD) 是充分评估疗效的主要终点指标。自1997年、1999年雷洛昔芬被批准用于预防和治疗骨质疏松症以来, FDA要求批准任何治疗绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 的药物, 必须具有充分的前瞻性抗骨折疗效的有力证据。随后, HT仅被批准用于PMO的一级预防, 在妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 最初的安全性报告发布后, HT被降为二线治疗。2002年, WHI公布了WHI-HT试验的中期数据, 并提供了两项HT研究[结合雌激素 (conjugated equine estrogen, CEE) + 醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 和单独使用CEE]减少骨折的证据。然而, 由于心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、浸润性乳腺癌、卒中和肺栓塞的风险增加, CEE+MPA研究于2002年7月终止。单独应用CEE的试验于2004年终止, 报告称卒中

风险增加, 导致其他几项研究HT抗骨折疗效的多中心随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 提前结束 [妇女被告知应根据风险指标进行筛查 (Women Informed to Screen Depending On Measures of risk, WISHINE), 丹麦骨质疏松预防研究 (Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS)]<sup>[1,2]</sup>。结合新的证据, 根据年龄和绝经时间进行分层后, WHI再次分析的结果很明显, 对于健康的绝经早期女性, HT的获益大于其风险, 与老年女性相比, 较年轻女性 (50~59岁和绝经10年内) 发生CVD事件和全因死亡率更低<sup>[3]</sup>。2017年, 美国医师学会 (American College of Physicians, ACP) 建议使用HT治疗PMO, 由于缺乏PMO骨折减少的证据以及最初WHI研究结果的安全性问题, 不承认在WHI数据的再分析中报告的年轻和绝经早期女性的有利的安全性特征<sup>[4]</sup>。随后, 对所有支持证据进行再评估后, 这项建议的有效性受到质疑<sup>[5-7]</sup>。

虽然WHI-HT研究是迄今为止在绝经后女性中进行的最大规模的RCT, 但它们也并非没有局限性。这项研究主要招募了老年女性 (平均年龄63岁), 只调查了一种给药途径 (即口服)、一种标准剂量的雌激素 (0.625 mg/d) 和两种激素制剂 (CEE和MPA)。在过去的20年里, 与WHI-HT研究中的CEE标准剂量相比, 替代的HT制剂和给药途径更加安全。不论HT的剂量、制剂、给药方式和给药时间长短, 将WHI试验中观察到的HT的不利风险获益特征外推到所

有年龄段女性,这在科学和临床上都是不合理的。我们旨在概述RCT、系统回顾和荟萃分析中新出现的I级证据,以及目前关于HT在PMO管理中的全球共识。HT在特殊人群中的应用<sup>[8]</sup>,如原发性卵巢功能不全、早绝经和因其他原因(如神经性厌食症、化疗引起的闭经、应用促性腺激素释放激素类似物抑制排卵和子宫内膜异位症)而导致的性腺功能低下的绝经前女性,将不包括在本综述中。

## 骨质疏松症的预防与治疗

从研究的角度来看,预防和治疗骨质疏松症的观察指标不同,分别为BMD和骨折发生率。然而,预防和治疗骨质疏松症有相同的临床终点,即预防骨折。虽然监管机构正式批准雌激素用于预防骨质疏松症,但这是否意味着雌激素不应该用于治疗?雌激素对T值为-2.4和-2.6的绝经后女性的骨骼作用不同吗?仅仅因为女性的T值处于骨质疏松范围,就排除雌激素作为治疗骨质疏松症的一种选择,这是合理的临床判断吗?许多RCT(如WHI-HT研究)证实雌激素对未确定为低BMD或骨质疏松症的绝经后女性,显示出一致和稳健的抗骨折效果,然而能证明骨折减少的高质量研究(大型、多中心、基于人群的长期随访)可能永远无法获得。最初的WHI-HT数据不仅导致其他几项可能为骨质疏松症的女性提供有效的抗骨折证据的HT试验提前结束,而且由于最初的WHI安全性数据和普遍存在的FDA批准的骨质疏松症替代治疗引发的伦理问题,也给机构审查委员会批准任何有关该主题的进一步长期、大规模RCT带来了困难。如果雌激素仅用于预防PMO,那么临床医生在治疗同时患有血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS)和骨质疏松症的绝经后女性时,可能需要使用联合疗法(即HT和双膦酸盐)。尽管雌激素和双膦酸盐联用在改善BMD方面有协同作用,但通常不推荐两种抗骨吸收剂的合并使用,因为理论上考虑到这两种药物联用可能会过度抑制骨重建,从而损害骨的生物力学性能,无动力性或冻结骨的骨折风险增加<sup>[9-11]</sup>。因此,如果应用BMD监测治疗效果,并且排除HT的禁忌证,单用雌激素可能是这种临床治疗中最好的方案。

## 支持HT用于PMO治疗的新证据

有确凿的证据支持HT可作为PMO的一级预防。WHI-HT研究证实,在未选择低BMD的健康绝经后女性中,HT在降低所有骨质疏松性骨折的风险方面具有人群水平的有

效性<sup>[12]</sup>。与安慰剂组相比,服用CEE+MPA的患者骨质疏松性骨折的发生率降低了24% [风险比(hazard ratio, HR) 0.76; 95%可信区间(confidence interval, IC): 0.69~0.83],对年龄、体质指数、跌倒史、吸烟状况、骨折的个人史和家族史、总钙摄入量、既往使用HT、骨折风险总评分和BMD进行分层后,这种影响仍然显著存在。另一项WHI临床试验在16 089名女性中调查了HT和钙+维生素D补充剂在减少骨折方面的潜在相互作用。研究发现,HT和钙+维生素D在减少骨折方面有协同作用(HR 0.59; 95% CI: 0.38~0.93)<sup>[13]</sup>。一项对2001年发表的22项RCT的荟萃分析显示,接受HT至少12个月后,非椎体骨折的总体发生率降低了27% [相对风险(relative risk, RR) 0.73; 95% CI: 0.56~0.94],更重要的是,这种影响在60岁之前开始接受HT的女性中更明显,而与基线BMD状况无关<sup>[14]</sup>。2016年对28项RCT进行的荟萃分析得到了一致的结果,总骨折减少了26% (RR 0.74; 95% CI: 0.69~0.80),髌部骨折减少了28% (RR 0.72; 95% CI: 0.53~0.98),椎体骨折减少了37% (RR 0.63; 95% CI: 0.44~0.91)。同样,这种影响在60岁之前开始HT的女性中更显著,无论其基线BMD状态如何<sup>[15]</sup>。这两项荟萃分析中的大多数RCT研究的是标准剂量的CEE (0.625 mg)或雌二醇(1~2 mg)口服给药。评价低剂量和经皮雌激素抗骨折效果的研究很少。采用BMD评估疗效在多项低剂量和经皮雌激素的RCT中都很显著,FDA已经批准了几种低剂量口服和经皮雌激素用于预防骨质疏松<sup>[16]</sup>。此外,无论何种给药方式,低剂量的雌激素已被证明具有保护BMD和缓解更年期症状的双重目的<sup>[17-22]</sup>。

## 激素治疗(HT)的安全性

尽管HT的安全性因女性开始HT时的年龄、是否添加孕激素以及HT的剂型、剂量、持续时间和给药途径而不同,但WHI安全数据的初步报告对世界各地的HT着实产生了负面影响。HT的安全性问题主要包括乳腺癌和CVD风险,包括冠心病、卒中和静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)。

多项RCT的证据表明,ET和EPT对乳腺癌的发病率有不同的影响,这一结论得到了WHI-HT数据的支持,该试验通过20多年的中位累积随访证实了HT对乳腺癌的长期影响<sup>[23]</sup>。仅使用CEE可显著降低乳腺癌的发病率(HR 0.78; 95% CI: 0.65~0.93,  $p=0.005$ )和死亡率(HR 0.60; 95% CI: 0.37~0.97,  $p=0.04$ )。相反,CEE+MPA与乳腺癌发病率增加



显著相关 (HR 1.28; 95% CI: 1.13~1.45,  $p < 0.001$ ), 而在乳腺癌死亡率方面无显著差异。与数十年的观察性研究<sup>[24,25]</sup>相比, 在27 347名绝经后女性的WHI-HT研究中表明, 单用雌激素HT可显著降低乳腺癌的发病率和死亡率, 其有利影响在停药后持续十年以上。最近的一项荟萃分析<sup>[24]</sup>对24项前瞻性观察性研究进行了评估, 主要分析不同的HT方案和起始时间与乳腺癌的相关风险, 结果显示, ET和EPT的使用都与乳腺癌风险的增加有关: 从50岁开始使用HT5年后, 10年内乳腺癌的发病率大约为每50名EPT女性和每200名ET女性各增加1例乳腺癌。这些数据以及随后药品和保健品监管机构 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 发布的药物安全警报导致了相当大的公众焦虑。然而, 包括WHI-HT数据在内的重要RCT被排除在这项荟萃分析之外, 因为没有达到作者1000例乳腺癌病例的纳入阈值。发表在《柳叶刀》(*Lancet*) 期刊上的研究结论受到了挑战<sup>[25]</sup>, 有人认为, 年轻、健康、绝经早期女性应用HT患乳腺癌的绝对风险甚至低于肥胖、饮酒和吸烟等已确定的危险因素; 因此, 标准剂量的CEE+MPA仍可成为选择性患者的合理选择。WHI最新关于CEE+MPA的累积随访研究<sup>[24]</sup>表明, 在20多年的累积随访中, 乳腺癌的风险比为1.28。一名50岁的女性自然进展, 到60岁时患乳腺癌的风险预计为2.8%<sup>[26]</sup>, 在接受CEE+MPA治疗5年后, 其60岁时患病风险预计为3.6% (增加0.8%)。这比肥胖、空姐职业或许多其他常见的暴露所带来的风险要小<sup>[27]</sup>。

WHI-HT最新长期安全性数据表明, 在18年的累积随访中, 仅使用CEE中位数为7.2年或CEE+MPA使用中位数为5.6年与全因心血管死亡或癌症死亡的风险无关<sup>[28]</sup>。来自WHI<sup>[29]</sup>和其他几个高质量RCT调查HT对心血管结局影响的数据证实了时间假说, 该假说认为HT的获益和风险取决于与绝经开始相关的治疗启动时间<sup>[30]</sup>。过去十年进行的几项系统综述、荟萃分析和观察性研究也显示, HT显著降低了年轻的绝经后女性 (即平均绝经时间 $< 10$ 年或年龄 $< 60$ 岁) 的冠心病事件和CVD死亡的发生<sup>[31-35]</sup>; 然而, 关于HT对女性VTE和卒中风险的影响, 存在相互矛盾的数据。Cochrane数据库的一项结果表明, 绝经10年内开始HT的女性患VTE的风险仍然增加 (RR 1.74; 95% CI: 1.11~2.73), 但没有强有力的证据表明卒中的风险增加<sup>[34]</sup>。最近的一篇综述报道称, 低剂量的口服HT和透皮HT对包括卒中和VTE在内的CVD风险是有益的。尽管HT可能以剂量依赖的方式增加VTE和卒中的风险, 但在血栓和卒中

风险方面, 每天 $< 50 \mu\text{g}$ 的经皮雌激素联合微粒化黄体酮似乎是更安全的选择<sup>[35]</sup>。虽然应用标准剂量的口服雌激素的年轻女性患缺血性卒中和VTE的风险可能会增加, 但是其绝对风险相当小。年龄在50~54岁的女性患缺血性卒中的风险为3.8/10 000女性年<sup>[36]</sup>; 风险增加30%则意味着每10 000女性年会增加1~2例<sup>[26]</sup>。在年轻女性中, VTE风险增加为30/10万女性年, 低于正常妊娠时的60/10万女性年<sup>[37]</sup>。因此可合理预期, 通过使用较低剂量的口服或经皮雌激素, 这些所谓的风险可能进一步降低。在过去的20年里, 由于公众对FDA批准的HT的安全性的担忧, 数百万需要接受HT的女性选择了定制的复合生物激素疗法 (compounded bioidentical hormone therapy, cBHT), 然而, 使用cBHT的女性中有很大一部分人并不知道cBHT的制剂并没有获得FDA的监管或批准, 并且亦会带来类似的风险。尽管由于在多项观察性研究中观察到不利的安全性, 世界上每个绝经学会都不推荐使用它, 但使用cBHT的女性数量仍在上升<sup>[38, 39]</sup>。为了扭转这一局面, 绝经临床医生需要支持循证医学的实践, 并告知女性与HT相关的相对及绝对风险较低, 特别是对于那些被FDA批准的HT的适用人群。

## 确定治疗对象

2016年得到国际绝经学会 (International Menopause Society, IMS)、国际骨质疏松症基金会 (International Osteoporosis Foundation, IOF)、北美更年期协会 (North American Menopause Society, NAMS)、内分泌学会、欧洲男女更年期协会 (European Menopause and Andropause Society, EMAS)、拉丁美洲更年期学会联合会和亚太绝经协会认可的全球共识声明指出, “HT在60岁之前或绝经后10年内开始应用, 可有效预防骨折或骨质疏松风险, 与其他经批准的药物相比, 60岁后开始应用HT预防骨折被认为是二线治疗, 需要评估收益/风险。如果选择HT, 则应使用最低有效剂量<sup>[40,41]</sup>。根据美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) 的观点, 近绝经期的女性体力活动正常, 体重正常, 血压正常, 10年内患动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的风险 $< 5\%$ , 是恰当的HT治疗人群<sup>[42]</sup>。虽然大多数临床医生都会对最近患有VMS且发生ASCVD和乳腺癌风险较低的绝经女性进行HT, 但关键问题是, 是否以及何时对有骨质疏松症或骨折风险但仅有轻度VMS或没有VMS的较年轻的绝经后女性启动HT。年轻、健康的绝经后女性, 骨量低

或BMD正常,但骨折风险高(如有明确的家族史)可以获益于早期的HT治疗预防骨质疏松症。通常不建议对每位新绝经后女性测量基线BMD,但临床医生可将其作为敏感的筛查工具之一,以更好地确定BMD筛查的候选对象。2011年,美国预防服务工作组(the US Preventive Services Task, USPSTF)建议对50~64岁的女性进行BMD测试,如果其10年骨质疏松性骨折风险 $\geq 9.3\%$ ,则使用骨折风险评估工具(FRAX; [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX))计算,而不使用BMD;然而,多项研究发现,与该阈值相关的灵敏度较低,范围位24%~40%<sup>[43-46]</sup>。尽管USPSTF在2018年将阈值调整为8.4%,但对65岁以下的骨质疏松女性( $T$ 值 $< -2.5$ )进行BMD检测的灵敏度仅增加3%<sup>[46]</sup>。另外两种BMD筛查工具是简单计算的骨质疏松风险评估(Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation, SCORE $\geq 6$ )和骨质疏松自我评估工具(Osteoporosis Self-assessment Tool, OST $< 2$ ),相应的灵敏度分别为89%~92%和85%~97%<sup>[47-49]</sup>。OST可能是网上可用的最有效的工具,因为它只考虑年龄和体重<sup>[50]</sup>。如果女性检出低骨量或骨质疏松,同时合并有令人烦扰的VMS症状,则应考虑将HT作为一线治疗。有证据表明,即使在更年期症状轻微或症状缓解效果不佳的情况下,HT治疗更年期症状和骨质疏松症也具有成本效益<sup>[51-53]</sup>。对于低骨量状态,一些临床医生可能会参考美国FRAX的治疗阈值(主要部位骨质疏松性骨折和髌部骨折的10年风险分别为20%和3%)来确定是否需要治疗。然而,由于其确定骨折风险的灵敏度较低(主要部位骨质疏松性骨折和髌部骨折分别为10.25%和45.7%)<sup>[54]</sup>,治疗建议还应考虑其他危险因素,例如BMD值(即 $T$ 值 $< -2$ )、跌倒风险、糖尿病、未经治疗的原发性卵巢功能不全或早绝经、慢性肾脏疾病以及非髌部脆性骨折的家族史等。

### HT的持续时间和停药

由于VMS平均持续时间为7.4年,有些人甚至超过10年,所以,并没有数据支持65岁及以上女性可以停止HT治疗<sup>[3]</sup>。已有研究表明,对于健康、年轻(50~59岁)的绝经后女性治疗5年后,HT的绝对风险极低<sup>[55]</sup>。但值得注意的是,绝经早期开始启动并持续10年以上的HT与绝经后10年以上才开始HT的风险是不同的。只要没有新的医疗禁忌证,就没有证据推荐特定的使用期限或停药指征。治疗持续时间取决于女性绝经年龄、开始HT的时间和定期的风险评估。建议通过多方共同决策制定个体化方案,同时考虑CVD风

险(ASCVD风险计算器; <https://clinical.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx>)、乳腺癌风险(乳腺癌风险评估工具; <http://bcrisktool.ancer.gov/>)以及其他因素(如生活质量和全因死亡数据)或禁忌证,如乳腺癌病史和血栓栓塞性疾病。HT的监测应在开始治疗1~2年后测量BMD,此后每2年监测一次。某些特殊临床情况,可能需要更密切的BMD监测<sup>[56]</sup>。

停用HT后,激素对骨骼的保护作用迅速消失,这一事实强调了持续治疗的必要性。停用HT后,应考虑使用替代的抗骨吸收剂药物(如双膦酸盐),以维持骨量和骨骼质量。停用HT后,不存在加速骨丢失<sup>[57,58]</sup>或反弹性骨折<sup>[59]</sup>的风险。HT停用后,不仅在骨骼,而且在脊柱旁肌肉和椎间盘中长期残余的骨骼获益会持续数年,这可能有助于降低椎体骨折的风险<sup>[5,60]</sup>。

### 结论

经过了20年的误导和媒体过分强调HT的风险和副作用,绝经激素治疗已经不再受大多数临床医生和适合使用HT预防骨质疏松和骨折的女性的青睐。医疗保健专业人员应负责向女性提供关于使用HT进行骨骼健康管理的高质量、无偏倚的证据。对于年龄在60岁以下或绝经10年内的健康绝经后女性,特别是有VMS的情况下,HT应作为一级预防和治疗骨质疏松症的药物。透皮和低/超低剂量的HT具有良好的风险效益,能有效保护女性的BMD和骨骼质量。由于经皮雌激素的特性,应考虑将其用于骨质疏松症的一级预防,即使在没有其他任何绝经症状的女性中亦是如此。建议HT应采取个体化方案,根据副作用的绝对风险以及女性基线时的ASCVD和乳腺癌风险来评估HT的风险-获益比,不仅要关注绝经女性的预期寿命,还应提高其生活质量。多学科临床医生须共同努力,对女性实施教育培训,让她们充分了解HT对骨骼健康的许多作用。

**Potential conflict of interest** X. Jiang has no conflict of interest. R. Kagan has served as a consultant to Amgen, Astellas, Pharmavite and Therapeutics MD.

**Source of funding** This work and manuscript preparation were unfunded.

### 参考文献

- [1] White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ*. 2002; 325(7371):987.

- [2] Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
- [3] The North American Menopause Society 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The NAMS 2017 hormone therapy position statement advisory panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728–753.
- [4] Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Clinical guidelines committee of the American College of Physicians. 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. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818–839.
- [5] Jiang X. Hormone therapy for the treatment of postmenopausal osteoporosis: will it soon become a lost art in medicine? *Menopause*. 2018;25(7):723–727.
- [6] Caplan L, Hansen KE, Saag KG. Editorial: response to the American College of Physicians osteoporosis guideline, 2017 update. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(11):2097–2101.
- [7] Lagari V, Gavcovich T, Levis S. The good and the bad about the 2017 American College of physicians osteoporosis guidelines. *Clin Ther*. 2018;40(1):168–176.
- [8] Jiang X, Randhawa SB, Kagan R. Chapter 73 – Estrogen and estrogen analogs for prevention and treatment of osteoporosis. In: Marcus and Feldman's osteoporosis (5th ed.). Cambridge: Academic Press; 2021. p. 1711–1719.
- [9] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294–1301.
- [10] Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. UpToDate; [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/postmenopausal-hormone-therapy-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis>.
- [11] Gallagher JC, Tella SH. Controversies in osteoporosis management: antiresorptive therapy for preventing bone loss: when to use one or two antiresorptive agents? *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):749–756.
- [12] 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. *JAMA*. 2003;290(13):1729–1738.
- [13] Robbins JA, Aragaki A, Crandall CJ, et al. Women's Health Initiative clinical trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause*. 2014;21(2):116–123.
- [14] Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891–2897.
- [15] Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461–470.
- [16] Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1049–1055.
- [17] Richman S, Edusa V, Fadiel A, et al. Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause*. 2006;13(1):148–155.
- [18] Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, et al. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4 Pt 1):587–592.
- [19] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451.
- [20] Lindsay R, Gallagher C, Kleerekoper M, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287(20):2668–2676.
- [21] Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1065–1079.
- [22] Lobo RA, Bush T, Carr BR, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*. 2001;76(1):13–24.
- [23] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(4):369–380.
- [24] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;384:1159–1168.
- [25] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873.
- [26] Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1771–1780.
- [27] Bluming AZ, Tavri C. What are the real risks for breast cancer? *Climacteric*. 2012;15(2):133–138.
- [28] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–938.
- [29] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353–1368.
- [30] Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20(3):342–353.
- [31] Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(4):363–366.
- [32] Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the “timing hypothesis” of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:123–131.
- [33] Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631.
- [34] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229.
- [35] Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257–271.
- [36] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):861–866.
- [37] Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):53–64.
- [38] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy;

- Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy; Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020. Jul 1. 7, The Safety and Effectiveness of Compounded Bioidentical Hormone Therapy; [cited 2021 July 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562865/>
- [39] Jiang X, Bossert A, Parthasarathy KN, et al. Safety assessment of compounded non-FDA-approved hormonal therapy versus FDA-approved hormonal therapy in treating postmenopausal women. *Menopause*. 2021;28(8):867–874.
- [40] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(4):313–315.
- [41] Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020;31(12): 2271–2286.
- [42] Lundberg GP, Wenger NK. Menopause hormone therapy: what a cardiologist needs to know – American College of Cardiology; [cited 2021 May 9]. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/17/11/56/menopause-hormone-therapy>.
- [43] Crandall CJ, Larson J, Gourlay M, et al. Osteoporosis screening in postmenopausal women 50–64 years-old: Comparison of U.S. Preventive Services Task Force strategy and two traditional strategies in the Women’s Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(7):1661–1666.
- [44] Bansal S, Pecina JL, Merry SP, et al. US Preventative Services Task Force FRAX threshold has a low sensitivity to detect osteoporosis in women ages 50-64 years. *Osteoporos Int*. 2015;26(4): 1429–1433.
- [45] Jiang X, Good LE, Spinka R, et al. Osteoporosis screening in postmenopausal women aged 50–64 years: BMI alone compared with current screening tools. *Maturitas*. 2016;83:59–64.
- [46] Ghannam S, Blaney H, Gelfond J, et al. The use of FRAX in identifying women less than 65 years needing bone mineral density testing. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):36–43.
- [47] Lydick E, Cook K, Turpin J, et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care*. 1998;4(1):37–48.
- [48] Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):699–705.
- [49] Subramaniam S, Ima-Nirwana S, Chin KY. Performance of Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST) in predicting osteoporosis – a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1445.
- [50] 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. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):25.
- [51] Zethraeus N, Borgstrom F, Jonsson B, et al. Reassessment of the cost-effectiveness of hormone replacement therapy in Sweden: results based on the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(4):433–441.
- [52] Lekander I, Borgstrom F, Strom O, et al. Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health*. 2009; 18(10):1669–1677.
- [53] Lekander I, Borgstrom F, Strom O, et al. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for menopausal symptoms in the UK. *Menopause Int*. 2009;15(1):19–25.
- [54] Jiang X, Gruner M, Trémollières F, et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017;99:20–25.
- [55] Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. *UpToDate*; [cited 2021 May 20]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy>.
- [56] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014; 25(10):2359–2381.
- [57] Greendale GA, Espelan M, Slone S, et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(6):665–672.
- [58] Papadakis G, Hans D, Gonzalez-Rodriguez E, et al. The benefit of menopausal hormone therapy on bone density and microarchitecture persists after its withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):5004–5011.
- [59] Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the Women’s Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):302–308.
- [60] Woods GN, Huang M-H, Cawthon PM, et al. Patterns of menopausal hormone therapy use and hyperkyphosis in older women. *Menopause*. 2018;25(7):738–743.

## 文后点评

绝经激素治疗 (MHT) 已有80余年的历史, 道路坎坷。尤其是2002年WHI研究结果公布后, 在全球引起了不小的震动, 特别加之媒体偏颇的报道, 进一步导致大众的恐慌。一度使MHT陷入低谷, 致使许多围绝经期女性没有享受到MHT带来的益处, 包括预防骨质疏松症。

迄今为止, 妇女健康倡议 (WHI) 研究是史上规模最大的绝经后女性MHT的随机对照试验 (RCT), 但是, 存在很大的局限性。近20年来的MHT最新研究结果及WHI 18年累积随访长期安全性数据表明, 无论何种给药方式, 低剂量的雌激素具有保护BMD和缓解更年期症状的双重目的。专业人员及社会媒体应该扩大宣传MHT的优势, 多学科临床医生须共同努力, 做好科普教育, 使围绝经期女性充分了解MHT对骨骼健康和骨质疏松性骨折的有效保护及预防作用。

骨质疏松症是一种代谢性骨病, 其特征为骨强度下降导致骨折危险性增加。骨强度取决于BMD与骨质量。骨质疏松症是世界第六位的常见病, 国际骨质疏松基金会 (IOF) 统计全球骨质疏松症患者中80%为绝经后女性。绝经后由于雌激素缺乏, 骨转换增加, 骨吸收大于骨形成致骨量丢失加速, 导致骨质疏松症发生风险明显增加。MHT通过抑制破骨细胞和降低骨转化以减缓绝经后女性骨量丢失, 对于绝经前后启动MHT的女性, 可获得骨质疏松性骨折一级预防的好处。对于已有骨质疏松症或已发生过脆性骨折的女性, 为避免发生骨折或再次骨折, MHT可作为二级预防措施。同时, MHT可显著降低绝经后女性的髋部、椎体和其他骨质疏松性骨折的风险。

在60岁之前或绝经后10年内有骨折风险或骨质疏松症的绝经后女性中开始MHT, 获益大于风险。60岁后开始MHT以预防骨折被认为是二线治疗, 需个体化评估获益/风险, 如果选择MHT, 则应使用最低有效剂量。MHT只要没有禁忌证, 就没有停用的指征, 也没有使用的期限。

(西安交通大学第一附属医院 吕淑兰)



综述 (摘要)

## 选择性雌激素受体调节剂与骨健康

Selective estrogen receptor modulators and bone health

*S. R. Goldstein*

贺笑 译 符书馨 校

选择性雌激素受体调节剂是与雌激素受体结合的合成分子,在某些组织中具有激动活性,而在其他组织中具有雌激素拮抗作用。虽然并非所有选择性雌激素受体调节剂在世界各地都可以在临床上获得使用,但本文将回顾各种选择性雌激素受体调节剂对骨骼的临床前和临床效果。其中包括他莫昔芬,用于乳腺癌患者的辅助治疗以及预防乳腺癌;雷洛昔芬,被批准用于骨质疏松症的预防和治疗以及乳腺癌的预防;巴多昔芬,被批准用于预防骨质疏松症,还可与结合雌激素联合用于治疗绝经后女性的血管舒缩症状和预防骨丢失;奥培米芬,被批准用于治疗由于更年期外阴阴道萎缩/泌尿生殖综合征引起的性交困难。因此,这些选择性雌激素受体调节剂是一组不同的雌激素激动剂/拮抗剂,似乎在骨骼和乳腺中具有类效应,尽管临床试验数据量变化很大。然而,在子宫或阴道等组织中似乎并不存在相同的单向类活动。医务工作者应了解所有可用信息,以帮助患者做出最佳的最佳共同决策选择。

*CLIMACTERIC 2022;25:56-59*

综述 (摘要)

## 女性骨质疏松症的骨代谢治疗

Osteoanabolic therapy for osteoporosis in women

*M. R. McClung and A. L. Clark*

阴春霞 译

为了逆转和恢复绝经后骨质疏松症女性受损的骨结构,需要进行激活骨形成的治疗。骨合成代谢药物包括已经使用了几年的特立帕肽,以及最近才开始使用的新型骨合成代谢药物阿巴洛帕肽和洛莫索珠单抗。通过刺激骨形成,这些药物可使骨量和骨强度增加更多,并且与常用的抗重塑(也称为抗吸收)药物,如双膦酸盐相比,它们的作用更快效果更好。在头对头试验中,特立帕肽和洛莫索珠单抗比口服双膦酸盐更有效地降低骨质疏松症和高骨折风险女性的骨折风险。骨合成代谢药物在预防绝经早期骨丢失方面作用不大,但在治疗骨折风险极高的女性或经过双膦酸盐治疗一个疗程后仍然存在高骨折风险的女性中具有重要地位。主要由于药物的高成本,在大多数国家,这些疗法是由专家而不是初级保健医生发起。本综述将介绍这些药物的有效性和安全性证据,以便临床医生在治疗绝经后骨质疏松症女性时能够识别它们的适当用途。

*CLIMACTERIC 2022;25:60-66*

## 综述 (摘要)

**绝经前骨质疏松症**

Premenopausal osteoporosis

*M. Conradie and T. de Villiers*

解富 译 郭雪桃 校

在绝经前女性中, 不应将双能X线骨密度仪测量骨密度作为诊断或治疗骨质疏松症的唯一指标, 不建议使用骨密度进行普遍筛查, 世界卫生组织对骨密度的分类也不适用。绝经前骨质疏松症的诊断仅限于那些有证据表明身体脆弱的人, 也可考虑用于低骨量且存在骨质疏松症继发性因素的女性。年轻女性的特发性骨质疏松症很少见。所有患者都需要对继发性因素进行彻底评估, 糖皮质激素治疗和雌激素过低是低骨量和骨质疏松症的常见继发性原因。并在许多与绝经前骨质疏松症相关的情况下导致过度骨质流失, 除非有禁忌证, 否则应予以治疗。对低骨量绝经前女性的主要治疗包括减少危险因素、提倡健康积极的生活方式, 最佳治疗是针对继发性骨质流失的原因进行治疗。骨特异性治疗的安全性, 特别是长期和妊娠期间的安全性仍然不确定。双膦酸盐、特立帕肽、地诺单抗和雌激素治疗可增加绝经前骨质疏松症女性的骨密度, 但没有研究数据证实使用这些药物可短期预防骨折。

*CLIMACTERIC 2022;25:73–80*

## 综述 (摘要)

**雌激素在肌少-骨质疏松症中的作用: 从生物学到潜在的双重治疗效果**

The role of estrogens in osteosarcopenia: from biology to potential dual therapeutic effects

*A. Mandelli, E. Tacconi, I. Levinger, G. Duque and A. Hayes*

谢梅青 译

骨质疏松症和肌肉减少症是与衰老相关的两种疾病, 其特征是骨量和肌肉质量同时下降。这些疾病具有与肌少-骨质疏松症共同的风险因素 (遗传、内分泌、营养和生活方式因素) 和生物学途径。在内分泌因素中, 雌激素起着至关重要的作用, 尤其是在女性中。雌激素已被证明对骨骼和肌肉的发育和维持产生积极影响。因此, 绝经期的特点是骨矿物质密度下降以及骨骼肌质量和数量的丢失。迄今为止, 研究表明激素疗法对预防和管理骨质疏松症具有积极作用, 以致于主要国际权威机构将雌激素作为骨质疏松症的一线治疗药物。激素治疗对肌肉减少症的研究结果仍有争议, 因此不建议使用雌激素来预防绝经后女性的肌肉丢失, 但雌激素治疗增加合成代谢刺激的反应, 表明其对肌肉具有与对骨骼相似的获益作用, 尤其是与抗阻运动相结合时。

*CLIMACTERIC 2022;25:81–87*

## 综述 (摘要)

**骨质疏松症和肌少症共病: 肌少-骨质疏松症**

A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia

F. Laskou, H. P. Patel, C. Cooper and E. Dennison

罗敏 译

骨质疏松症和肌少症是老年人常见的骨骼肌肉疾病。骨质疏松症以低骨量和骨微结构破坏为特征;肌少症指肌肉力量下降、躯体功能减退、肌肉量减少。作为主要健康问题,全世界每年有大量骨质疏松症患者发生骨折;而肌少症对机体功能和代谢产生一系列负面影响。这两种疾病均严重影响患者的躯体和社交功能、自信心以及生活质量,并导致各国高昂的医疗健康经费支出。肌少-骨质疏松症特指上述两种疾病同时存在,两种疾病相互影响并加速病情进展,导致跌倒、骨折、失能以及死亡率升高。在这篇综述中概述了肌少-骨质疏松症的流行病学特征、发病机制和临床预后,并讨论了相关治疗方案。

CLIMACTERIC 2022;25:88-95

## 论著 (摘要)

**绝经后女性早期肌肉量和骨量的减少: 一项横断面研究**

Early decrease in lean mass and bone mass in postmenopausal women: a cross-sectional study

J. Zandoná, C. F. Ferreira, P. G. de Oliveira, F. V. Ferreira, A. O. Vasconcelos and M. C. O. Wender

熊英 徐克惠 译

**目的:** 通过横断面研究评价绝经过渡期对人体成分的影响。

**方法:** 本研究在巴西的一家门诊进行,招募了年龄在44~52岁的绝经前(n=64)和绝经后(n=42)女性,在进行评价前体重稳定( $\pm 2$  kg)至少6个月。受试者完成了社会人口半结构化问卷、绝经期评定量表、国际体力活动问卷、24小时膳食回顾法和食欲视觉模拟评分量表。采用血生化法、人体测量法和密度测量法测定进行人体成分估计。

**结果:** 大多数受试者超重(31.4%)或肥胖(45.7%),并在体力活动上归类为“高强度”(65.7%)。肌肉量和骨量在绝经的前几年有所下降,观察到脂质代谢转向增加,表现为总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平升高。绝经过渡期并不改变体脂分布。总体脂量、男性型肥胖(腹型脂肪为主)和女性型肥胖(外周型脂肪为主)与吸烟习惯呈正相关,并且男性型肥胖与腰围也呈正相关。

**结论:** 综上所述,绝经后早期可以被认为是预防动脉粥样硬化、肥胖、心血管风险增加和骨质疏松症等疾病的一个时间窗。

CLIMACTERIC 2022;25:96-102

论著 (摘要)

## 双侧卵巢切除术和绝经激素治疗与轻度认知功能障碍的关系: REDLINC X研究

Association of bilateral oophorectomy and menopause hormone therapy with mild cognitive impairment: the REDLINC X study

*J. E. Blümel, E. Arteaga, M. S. Vallejo, E. Ojeda, P. Meza, M. Martino, et al.*

兰娇 傅璟 译

**背景:** 痴呆是一个重大的公共健康问题。雌激素是中枢神经系统的调节因子,老年女性的认知能力下降可能与雌激素水平下降相关。

**目的:** 本研究旨在探讨双侧卵巢切除术、绝经激素治疗 (menopause hormonal therapy, MHT) 以及其他因素与轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的相关性。

**方法:** 该病例对照研究纳入来自6个拉丁美洲国家60岁及以上的941位健康绝经后女性,详细记录个人史和家庭史,并使用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA) 评估受试者是否患有MCI。

**结果:** 受试者平均年龄、受教育年限和体质指数分别为 $66.1 \pm 5.8$ 岁、 $12.4 \pm 5.0$ 年和 $26.0 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup>。30.2%的受试者接受了双侧卵巢切除术,40.3%使用MHT。共有232名女性 (24.7%) 患有MCI。与MHT使用者相比,卵巢完整的女性和非MHT使用者的MCI患病率更高[29.3% vs. 11.7%, 优势比 (odds ratio, OR) 0.32; 95% CI 0.20~0.51]。在施行卵巢切除术的女性中,非MHT使用者的MCI患病率高于MHT使用者[45.2% vs. 12.8% (OR 0.18; 95% CI 0.10~0.32)]。Logistic回归分析显示与MCI相关的变量为年龄>65岁 (OR 1.69; 95% CI 1.20~2.38)、产次 (大于2次分娩; OR 1.69; 95% CI 1.21~2.37)、双侧卵巢切除术 (OR 1.56; 95% CI 1.09~2.24)、高血压 (OR 1.41; 95% CI 1.01~1.96)、有性行为 (OR 0.56; 95% CI 0.40~0.79)、受教育年限>12年 (OR 0.46; 95% CI 0.32~0.65) 和MHT使用 (OR 0.31; 95% CI 0.21~0.46)。

**结论:** 年龄、产次、双侧卵巢切除术和高血压是MCI相关的影响因素,而较高的受教育水平、维持性行为和使用MHT是保护因素。

*CLIMACTERIC 2022;25:195-202.*





