



扫描二维码
查看原文

原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

【关键词】 骨质疏松；骨质疏松性骨折；诊断；药物疗法；骨密度保护剂；诊疗指南

【中图分类号】 R 681 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691. [www.chinagp.net]

Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022) [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(14): 1671-1691.

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis (2022) Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research

Corresponding author: ZHANG Zhenlin, Department of Osteoporosis and Bone Disease, Shanghai JiaoTong University Affiliated Sixth People's Hospital; E-mail: zhangzl@sjtu.edu.cn

【Key words】 Osteoporosis; Osteoporotic fractures; Diagnosis; Drug therapy; Bone density conservation agents; Diagnostic and treatment guideline

1 概述

1.1 定义和分类 骨质疏松症(osteoporosis)是一种以骨量低下、骨组织微结构损坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。2001年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)将其定义为骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病^[2]。骨质疏松症可发生于任何年龄,但多见于绝经后女性和老年男性。依据病因,骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症(I型)、老年骨质疏松症(II型)和特发性骨质疏松症(青少年型)。绝经后骨质疏松症一般发生在女性绝经后5~10年内;老年骨质疏松症一般指70岁以后发生的骨质疏松;特发性骨质疏松症主要发生在青少年,病因尚未明^[3-4]。继发性骨质疏松症指由影响骨代谢的疾病或药物或其他明确病因导致的骨质疏松。本指南主要针对原发性骨质疏松症。

1.2 流行病学 随着我国人口老龄化加剧,骨质疏松症患病率快速攀升,已成为重要的公共健康问题。第七次全国人口普查显示:我国60岁以上人口为2.64亿(约占总人口的18.7%),65岁以上人口超

过1.9亿(约占总人口的13.5%)^[5],是全球老年人口最多的国家。全国骨质疏松症流行病学调查显示:50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%,其中女性为32.1%,男性为6.9%;65岁以上人群骨质疏松症患病率为32.0%,其中女性为51.6%,男性为10.7%^[6-7]。根据以上流行病学资料估算,目前我国骨质疏松症患者人数约为9000万^[6],其中女性约7000万。

骨质疏松性骨折(或称脆性骨折)是指受到轻微创伤(相当于从站立高度或更低的高度跌倒)即发生的骨折,是骨质疏松症的严重后果。骨质疏松性骨折的常见部位包括椎体、前臂远端、髌部、肱骨近端和骨盆等^[8],其中椎体骨折最为常见。20世纪90年代北京地区基于影像学的椎体骨折流行病学调查显示,50岁以上女性椎体骨折患病率约为15.0%,且患病率随增龄而渐增,80岁以上女性椎体骨折患病率可高达36.6%^[9]。2013年北京椎体骨折研究表明,北京地区绝经后妇女椎体骨折的患病率与20世纪90年代相似,椎体骨折的患病率呈稳定趋势^[10-11]。近期上海社区人群椎体骨折筛查研究表明,60岁以上人群椎体骨折患病率:男女两性相当,其中男性为17.0%,女性17.3%^[12]。全国随机抽样研究表明,我国40岁以上人群椎体骨折的患病率男性为10.5%,女性为9.5%^[7]。上海和全国的数据均提示

通信作者:章振林,上海交通大学医学院附属第六医院骨质疏松和骨病专科;E-mail: zhangzl@sjtu.edu.cn
本文数字出版日期:2023-03-10

中老年男性椎体骨折的患病率与女性相当,椎体骨折的防治对于男、女两性同等重要。髌部骨折是最严重的骨质疏松性骨折,近年来我国髌部骨折发生率呈显著上升趋势。1990—1992年,50岁以上髌部骨折发生率男性为80/10万,女性为83/10万;2002—2006年,髌部骨折发生率增长为男性129/10万和女性229/10万,分别增加了1.61倍和2.76倍^[13]。唐山和安徽等地区的纵向研究也表明髌部骨折的发生率呈上升趋势^[14-15]。近期源自城镇职工和居民医保大数据分析表明,2016年我国55岁以上髌部骨折的发生率男性为99/10万,女性为177/10万;髌部骨折总数由2012年的16 587例增加到2016年的66 575例^[16]。整体而言,随着我国人口老龄化的加重,骨质疏松性骨折的发生率仍处于急速增长期。

骨质疏松性骨折的危害巨大,是老年患者致残和致死的主要原因之一。发生髌部骨折后1年内,20%患者可能死于各种并发症;约50%患者致残,生活质量明显下降^[17-18]。而且,骨质疏松症及骨折的医疗和护理,还会造成沉重的家庭和社会负担。预计至2035年,我国用于主要骨质疏松性骨折(腕部、椎体和髌部)的医疗费用将达1 320亿元;而至2050年,该部分医疗支出将攀升至1 630亿元。

尽管我国骨质疏松症的患病率高,危害极大,但公众对骨质疏松症的知晓率及诊断率仍然很低,分别仅为7.4%和6.4%;甚至在脆性骨折发生后,骨质疏松症的治疗率也仅为30%。因此,我国骨质疏松症的防治面临患病率高,但知晓率、诊断率、治疗率低(“一高三低”)的严峻挑战^[6-7];同时,我国骨质疏松症诊疗水平在地区间和城乡间尚存在明显差异^[6]。

2 骨质疏松症发病机制

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

力学刺激和负重有利于维持骨重建,修复骨骼微损伤,避免微损伤累积和骨折。分布于哈弗斯管周围

的骨细胞(占骨骼细胞的90%~95%)可感受骨骼的微损伤和力学刺激,并直接与邻近骨细胞,或通过内分泌、自分泌和旁分泌的方式与其他骨细胞联系^[19]。当力学刺激变化或微损伤贯通板层骨或微管系统时,会通过影响骨细胞的信号转导,诱导破骨细胞前体迁移和分化。破骨细胞占骨骼细胞的1%~2%,由单核巨噬细胞前体分化形成,主司骨吸收。破骨细胞生成的关键调节步骤包括成骨细胞产生的核因子- κ B活化体受体配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)与破骨细胞前体细胞上的核因子- κ B活化体受体(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)结合,激活NF- κ B信号通路,促进破骨细胞分化。破骨细胞的增殖和分化也有赖于成骨细胞源性的巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)与破骨细胞上的受体相结合。成骨细胞分泌的护骨素(osteoprotegerin, OPG)与RANK竞争性结合RANKL,抑制破骨细胞的生成^[20]。骨吸收后,成骨细胞的前体细胞能感知转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的梯度变化而被募集。成骨细胞由间充质干细胞分化而成,主司骨形成,并可随骨基质的矿化而成为包埋于骨组织中的骨细胞或停留在骨表面的骨衬细胞。成骨细胞分泌富含蛋白质的骨基质,包括I型胶原和一些非胶原的蛋白质(如骨钙素)等;再经过数周至数月,羟基磷灰石沉积于骨基质上完成矿化^[21]。

雌激素缺乏是原发性骨质疏松症重要的发病机制之一^[22]。雌激素水平降低会减弱对破骨细胞的抑制作用,破骨细胞的数量增加、凋亡减少、寿命延长,导致骨吸收功能增强。尽管成骨细胞介导的骨形成亦有增加,但不足以代偿过度骨吸收,骨重建活跃和失衡致使小梁骨变细或断裂,皮质骨孔隙度增加,导致骨强度下降。雌激素减少能降低骨骼对力学刺激的敏感性,使骨骼呈现类似于废用性骨丢失的病理变化。

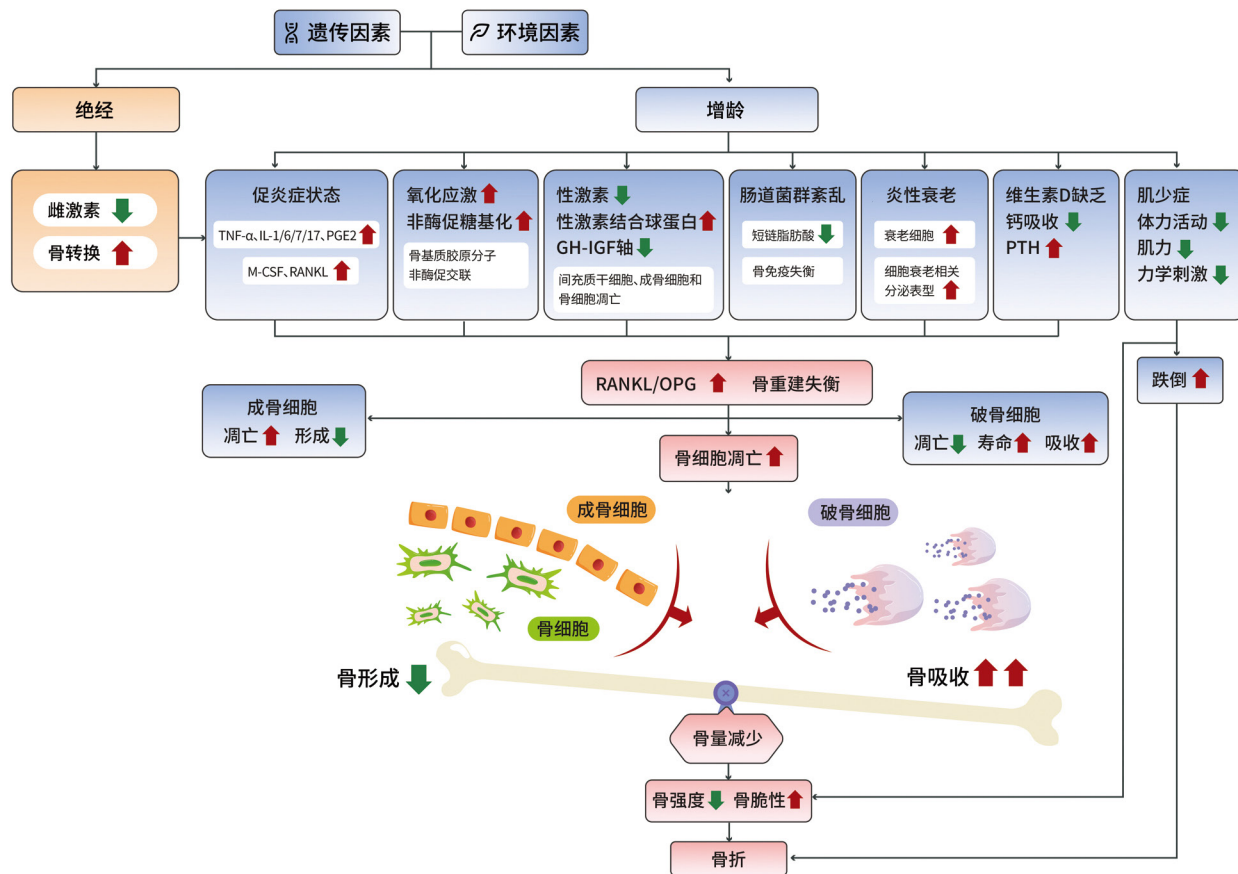
老年性骨质疏松症一方面由于增龄造成骨重建失衡,骨吸收/骨形成比值升高,导致进行性骨丢失;另一方面,增龄和雌激素缺乏使免疫系统持续低度活化,处于促炎症状态。炎症介质,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-7、IL-17及前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)均能诱导M-CSF和RANKL的表达,刺激破骨细胞,造成骨量减少。雌

激素和雄激素在体内具有对抗氧化应激的作用，老年男性性激素结合球蛋白持续增加，使睾酮和雌二醇的生物利用度下降，体内的活性氧类堆积，促使间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞凋亡，使骨形成减少。老年人常见维生素D缺乏及慢性负钙平衡，会导致继发性甲状旁腺功能亢进症。年龄相关的肾上腺源性雄激素生成减少、生长激素（growth hormone, GH）-胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor, IGF）轴功能下降、肌少症和体力活动减少造成骨骼负荷减少，也会使骨吸收增加。此外，随增龄和生活方式相关疾病引起的氧化应激及糖基化增加，使骨基质中的胶原分子发生非酶促交联，导致骨强度降低^[21-22]。

近年来，国内外对原发性骨质疏松症发病机制的研究取得了很多新进展。细胞衰老被认为是独立于雌激素不足导致骨质疏松症的重要机制^[23-30]。肠道菌群和骨免疫紊乱也参与骨质疏松症的发病机制^[31-34]。而骨血管生成-骨吸收-骨形成偶联的三元调控理论的提出，也丰富了骨质疏松症的发病机制^[35]。

骨形态发生蛋白9（bone morphogenetic protein 9, BMP9）^[36]、成骨细胞能量代谢^[37-39]以及铁稳态在骨质疏松症发生发展过程中均发挥了作用^[40-42]。

骨质疏松症是复杂疾病，是遗传和环境因素交互作用的结果（图1）。遗传因素主要影响骨骼大小、骨量、骨微结构和力学特性等。人类个体间骨量的差异50%~80%由遗传因素决定^[43]。利用全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）已鉴定出了近600个基因座位与骨密度、骨质疏松症和骨折相关^[44]，大约可以解释人类20%的骨密度差异^[45]。通过GWAS发现的具有已知功能的易感基因，主要分布在四条骨代谢生物学通路上：WNT信号通路（LRP5、SOST、WNT10B、WNT16、SFRP1、FOXC2、LRP4、GPR177和CTNNA1）、RANK信号通路（RANKL、RANK和OPG）、维生素D信号通路（VDR和DBP）和雌激素信号通路（ESR1、ESR2和CYP19A1）^[46-49]。GWAS新发现的众多易感基因有望揭示骨代谢的新生物学通路。



注：TNF-α=肿瘤坏死因子α，IL=白介素，PGE2=前列腺素E2，M-CSF=巨噬细胞集落刺激因子，RANKL=核因子-κB活化体受体配体，GH=生长激素，IGF=胰岛素样生长因子，PTH=甲状旁腺素，OPG=护骨素

图1 原发性骨质疏松症的发病机制
Figure 1 Pathogenesis of primary osteoporosis

3 骨质疏松症危险因素及风险评估

3.1 骨质疏松症危险因素 骨质疏松症的危险因素是指影响骨骼健康,造成骨量减低、骨微结构破坏,最终造成骨强度下降的相关因素。骨质疏松症危险因素分为不可控因素和可控因素。

3.1.1 不可控因素 包括种族、增龄、女性绝经、脆性骨折家族史等。

3.1.2 可控因素

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

(2) 影响骨代谢的疾病:包括性腺功能减退症、糖尿病、甲状腺功能亢进症等多种内分泌系统疾病、风湿免疫性疾病、胃肠道疾病、血液系统疾病、神经肌肉疾病、慢性肝肾及心肺疾病等。

(3) 影响骨代谢的药物:包括糖皮质激素、质子泵抑制剂、抗癫痫药物、芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素类似物、抗病毒药物、噻唑烷二酮类药物和过量甲状腺激素等。

3.2 骨质疏松症风险评估工具 目前较为公认的疾病风险初筛工具包括国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)骨质疏松症风险一分钟测试题^[50]和亚洲人骨质疏松症自我筛查工具(osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA)^[51]。

3.2.1 IOF骨质疏松症风险一分钟测试题 该测试题简单快速,易于操作,但仅能用于初步筛查疾病风险,不能用于骨质疏松症诊断,具体测试题见附件表S1。

3.2.2 OSTA^[51] 计算方法是:OSTA指数=[体质量(kg)-年龄(岁)]×0.2,结果评定见附件表S2。也可以通过简图(附件图S1)根据年龄和体质量进行快速初步风险评估。

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

3.3 骨质疏松性骨折危险因素及风险评估

3.3.1 骨质疏松性骨折的危险因素

(1) 低骨密度:绝经后骨质疏松症患者,依据测量部位不同,骨密度每降低1个标准差,骨折风险增加1.5~2.0倍^[52]。荟萃分析结果显示,低骨密

度可以解释约70%的骨折风险^[53]。

(2) 既往脆性骨折史:既往脆性骨折史可预示今后发生骨质疏松性骨折的风险^[54-55],既往骨折发生次数越多,后续发生骨折的风险越大^[56-57]。特别是患者在初次骨折后1~2年内,发生再骨折的风险显著升高,因此骨折发生后1~2年内再骨折风险被称作“迫在眉睫的骨折风险(imminent fracture risk)”^[58],近期骨折患者较对照人群,其再骨折风险增加1.7~4.3倍^[56,59-61]。随后骨折风险逐渐下降,趋于平缓,但始终高于既往无骨折人群^[59,62]。

(3) 跌倒及其危险因素:跌倒是骨折的独立危险因素^[63-64]。我国不同地区老年人的跌倒发生率为10.7%~20.6%^[65-66]。老年人跌倒后骨折发生率约为1/3^[67]。跌倒的危险因素包括环境因素和自身因素等^[68-69]。环境因素包括光线昏暗、路面湿滑、地面障碍物、地毯松动、卫生间未安装扶手等。自身因素包括增龄、视觉异常、感觉迟钝、缺乏运动、平衡能力差、步态异常、既往跌倒史、维生素D缺乏或不足、营养不良、肌少症、神经肌肉疾病、心脏疾病、体位性低血压、抑郁症、精神和认知障碍,以及使用某些药物(如安眠药、抗癫痫药和治疗精神疾病药物)等。

(4) 其他:除上述危险因素外,可引起骨质疏松症的危险因素均为骨折危险因素。此外,糖皮质激素、过量饮酒^[70]等是独立于骨密度外预测骨质疏松性骨折风险的因素。我国流行病学调查显示,40岁以上人群中,低股骨颈骨密度、超重、饮酒、长程使用糖皮质激素(>3个月)、从坐位到站立时长增加均是骨质疏松性骨折的危险因素;而高龄、体力活动少、握力低、腰痛和Sharpened Romberg测试阳性也是椎体骨折的危险因素^[71-72]。

3.3.2 骨质疏松性骨折风险评估 骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX®)是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的用于评估患者未来10年髌部及主要骨质疏松性骨折(椎体、前臂、髌部或肱骨近端骨折)发生率的骨折风险预测工具^[73-75]。该工具的计算参数主要包括临床危险因素和/或股骨颈骨密度^[66](附件表S3)。

(1) FRAX®评估的适应人群和流程:具有一个或多个骨质疏松性骨折临床危险因素且未发生骨折的骨量减少患者,可通过FRAX®计算未来10年发生髌部骨折及主要骨质疏松性骨折的发生率。当FRAX®评估阈值为骨折高风险患者,建议给予治疗^[76]。对于骨密度未知患者,可先采用FRAX®进

行风险评估, 评估为中高风险患者, 推荐行骨密度检测, 并将股骨颈骨密度值代入 FRAX® 软件重新计算未来骨折风险, 再据此判断是否进行治疗干预^[76]。

(2) 依据 FRAX® 的治疗阈值: 目前国际上主要有 3 种确定 FRAX® 干预阈值的方式, 包括固定阈值法^[77]、年龄段特定干预阈值^[76]及年龄段特定阈值 (<70 岁) 与固定阈值法 (≥ 70 岁) 相结合的混合阈值法^[78]。国内学者提出固定阈值法可能更适用于我国绝经后女性^[79], 并认为主要骨质疏松性骨折发生率为 7%, 可能是我国绝经后骨质疏松症患者有成本效益的干预阈值^[80]。鉴于国内流行病学数据的欠缺, 在获得更多的循证依据前, 本指南依然建议采用国际通用的阈值, 即 FRAX® 预测的髌部骨折发生率 ≥ 3% 或任何主要骨质疏松性骨折发生率 ≥ 20%, 为骨质疏松性骨折高危患者, 建议给予药物治疗。

(3) FRAX® 的局限性: 由于针对我国骨质疏松性骨折发病率及其影响因素的大样本流行病学研究较少, 研究提示目前 FRAX® 预测结果可能低估了我国人群的骨折风险^[81]。同时, FRAX® 用于计算骨折风险的危险因素并不完善, 如跌倒、糖尿病等重要因素未纳入其中; 此外, 没有涉及糖皮质激素的用量及疗程, 也没有纳入可导致骨量丢失的多种其他药物; FRAX® 没有考虑危险因素与骨折风险之间的“量效关系”, 包括既往骨折数目、既往骨折发生时间等。因此, FRAX® 有待完善, 并期待建立中国人群的骨折预测工具。

4 骨质疏松症临床表现、影像学、实验室检查及诊断

4.1 骨质疏松症临床表现 多数骨质疏松症患者没有明显的临床症状, 随着骨量丢失、骨微结构破坏、骨骼力学性能下降及微骨折的出现等, 患者可出现腰背疼痛, 严重者出现脊柱变形, 甚至出现骨质疏松性骨折等严重后果。

4.1.1 疼痛 可表现为腰背疼痛或全身骨痛, 夜间或负重活动时加重, 可伴有肌肉痉挛、活动受限等。

4.1.2 脊柱变形 严重骨质疏松症患者, 因椎体压缩性骨折, 可出现身高变矮或脊柱驼背畸形等, 导致脊髓神经受压, 或心肺功能及腹部脏器功能异常, 出现便秘、腹痛、腹胀、食欲减退等不适。

4.1.3 骨折 骨质疏松性骨折属于脆性骨折, 通常指在日常生活中或受到轻微外力时发生的骨折。骨折发生的常见部位为椎体(胸、腰椎)、髌部(股骨近端)、前臂远端和肱骨近端等。骨质疏松性骨折发生后, 再骨折的风险显著增高。

4.1.4 对心理状态及生活质量的影响 患者可出现焦虑、抑郁、恐惧、自信心丧失及自主生活能力下降等。

4.2 骨质疏松症影像学 and 实验室检查

4.2.1 影像学检查

(1) X 线检查: X 线检查可显示骨小梁稀疏, 但受主观因素影响较大, 并且骨量丢失达 30% 以上才在 X 线检查上有阳性发现, 因此骨量丢失早期, 难以检出。

X 线检查是检出脆性骨折, 特别是胸、腰椎压缩性骨折的首选方法, 常规胸、腰椎 X 线侧位摄片的范围应分别包括胸 4 至腰 1 和胸 12 至腰 5 椎体。基于胸、腰椎侧位 X 线影像, 目前采用 Genant 目视半定量判定方法^[82](图 2), 椎体压缩性骨折的程度可以分为 I、II、III 度或称轻、中、重度。该判定方法是依据压缩椎体最明显处的上下高度与同一椎体后高之比; 若全椎体压缩, 则压缩最明显处的上下高度与其邻近上一椎体后高之比。椎体压缩性骨折的轻、中、重度判定标准分别为椎体压缩 20%~25%、>25%~40% 和 40% 以上。对于椎体骨折程度的精确评估期待人工智能辅助诊断系统的临床应用。

建议患者存在以下情况时(表 1), 行胸、腰椎侧位 X 线检查或双能 X 线吸收检测法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)侧位椎体骨折评估(vertebral fracture assessment, VFA), 以了解是否存在椎体骨折。DXA 进行胸、腰椎侧位椎体成像和脊椎 CT 侧位重建

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

图 2 Genant 目视半定量判定椎体骨折方法
Figure 2 Genant visual semiquantitative method

表 1 进行椎体骨折评估的指征
Table 1 Evaluation indications of vertebrate fracture

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

影像椎体压缩骨折的判定也可参照上述标准。

(2) CT 和 MRI: CT 和 MRI 可更为敏感地显示细微骨折,且 MRI 显示骨髓早期改变和骨髓水肿更具优势。CT 和 MRI 对于骨质疏松症与骨肿瘤等多种其他骨骼疾病的鉴别诊断具有重要价值。

(3) 核医学检查:放射性核素显像在鉴别继发性骨质疏松症和其他骨骼疾病中具有一定优势,甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎、骨纤维结构发育不良、骨软化症、肿瘤骨转移等疾病的骨显像具有特征性的改变。PET-CT 和 PET-MRI 对骨质疏松症鉴别诊断,尤其是排查肿瘤相关骨病,具有一定的应用价值。

4.2.2 骨密度及骨测量 骨密度是指单位面积(面积密度, g/cm^2)或单位体积(体积密度, g/cm^3)所含的骨量。骨密度测量技术是对被测人体骨矿含量、骨密度和体质成分进行无创性定量分析的方法。常用的骨密度测量方法有 DXA、定量计算机断层照相术(quantitative computed tomography, QCT)、外周双能 X 线吸收仪(peripheral dual energy X-ray absorptiometry, pDXA)、单能 X 线骨密度(single X-ray absorptiometry, SXA)、外周定量 CT(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)和定量超声(quantitative ultrasound, QUS)等。目前国内外公认的骨质疏松症诊断标准是基于 DXA 检测的结果,我国已经将骨密度检测项目纳入到 40 岁以上人群常规体检内容^[83]。

(1) DXA 检测骨密度:DXA 是临床和科研最常用的骨密度测量方法,可用于骨质疏松症的诊断、骨折风险性预测和药物疗效评估,也是流行病学研究常用的骨量评估方法。DXA 主要测量部位是中轴骨,包括腰椎和股骨近端,如果腰椎或股骨近端无法行骨密度检测,或对于患有甲状旁腺功能亢进症或接受雄激素剥夺治疗前列腺癌等患者,可以取非优势侧桡骨远端 1/3 处作为测量部位^[83-84]。DXA 正位腰椎测量感兴趣区包括腰椎 1~4 及其后方的附件结构,故其测量结果受腰椎的退行性改变(如椎体和椎小关节的骨质增生硬化等)和腹主动脉钙化等影响。DXA 股骨近端测量感兴趣区分别为股骨颈、大粗隆、全髌部和 Wards 三角区的骨密度,其中用于骨质疏松症诊断感兴趣区是股骨颈和全髌部。DXA 诊断标准应该采用中国人群的数据库进行计算。同时,建议对不同品牌 DXA 仪器检测数据进行换算,获得标准化骨密度和 T -值等^[85]。DXA 测量结果的判断,详见骨质疏松症诊断部分。

(2) QCT: QCT 是在 CT 设备上,应用已知密度体模(phantom)和相应测量分析软件检测骨密度的方法。该方法可分别测量松质骨和皮质骨的体积密度,可敏感反映骨质疏松症早期松质骨的丢失状况。QCT 通常测量腰椎和/或股骨近端的松质骨骨密度。QCT 测量多数在临床 CT 数据基础上进行分析,与临床 CT 扫描结合使用。对于肥胖、脊柱退变或腹主动脉钙化等患者,QCT 检测骨密度更为准确,但国际上尚未建立统一的 QCT 诊断标准。QCT 用于骨质疏松症药物疗效评估以及预测骨质疏松性骨折的发生风险等方面尚需进一步研究。

美国放射学会(American College of Radiology, ACR)提出,椎体 QCT 骨密度 $<80 mg/cm^3$ 、 $80\sim 120 mg/cm^3$ 和 $>120 mg/cm^3$ 分别相当于 WHO 推荐骨质疏松症诊断标准中的骨质疏松、骨量减少和骨量正常。我国学者对 QCT 进行了积极探索,建立了中国人群 QCT 参考范围数据库,并认为上述 ACR 标准适用于中国人群骨质疏松症的诊断^[86]。在目前情况下,对需要行 QCT 测量的受检者,其检测结果可参照 ACR 建议或相关国内外研究^[87-88]进行评估。

(3) 外周骨密度测量:包括 pQCT、pDXA、SXA 及放射吸收法(RA)等采用 X 线进行骨密度测量的方法。测量部位主要是桡骨远端、跟骨、指骨和胫骨远端等,主要反映的是皮质骨骨密度。pQCT 还可用于评价骨微结构。目前外周骨密度测量尚不能用于骨质疏松症的诊断,仅用于骨质疏松风险人群的筛查和骨质疏松性骨折的风险评估。

(4) QUS: QUS 测量的主要是感兴趣区(包括软组织、骨组织、骨髓组织)结构对声波的反射和吸收所造成超声信号的衰减结果,通常测量部位为跟骨。检测设备具有便携性且无辐射,可用于骨质疏松风险人群的筛查和骨质疏松性骨折的风险评估,但不能用于骨质疏松症的诊断和药物疗效评估。对于 QUS 筛查出的高危人群,建议进一步行 DXA 检查骨密度。

(5) 骨小梁分数(trabecular bone score, TBS): TBS 是 DXA 衍生的一个新指标,为一种基于 DXA 图像的灰阶结构指数,使用 TBS 软件对 DXA 腰椎图像进行测量,与骨密度的数据采集过程一致。骨密度与 TBS 的区别在于,前者的算法使用灰阶值,而后者的算法反映灰阶之间的差异。因此,TBS 作为骨密度的有益补充,提供骨密度以外的信息^[89-90],可用于评估骨骼微观结构。TBS 可结合骨密度或其他临床风险因素,用于评估骨折风险,也可作为 FRAX® 的校正

因素,提高其预测骨折风险的能力^[91-92],但不建议将TBS用于治疗药物的推荐以及对骨吸收抑制剂疗效的监测指标^[91]。由于TBS最近才引进我国,临床研究数据很少,其临床应用价值尚需验证。

4.2.3 骨质疏松症实验室检查

(1)一般检查项目:血常规、尿常规、红细胞沉降率、肝和肾功能,血钙、血磷、血碱性磷酸酶、25羟维生素D(25-hydroxyvitamin D, 25OHD)和甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)水平,以及尿钙、尿磷和尿肌酐等。

(2)骨转换生化标志物(bone turnover markers, BTMs):骨转换过程中产生的中间代谢产物或酶类,称为BTMs。BTMs分为骨形成标志物和骨吸收标志物,前者反映成骨细胞活性及骨形成状态,后者反映破骨细胞活性及骨吸收水平(表2)。

表2 骨转换生化标志物
Table 2 Bone turnover markers

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

BTMs不能用于骨质疏松症的诊断,但在多种骨骼疾病的鉴别诊断、判断骨转换类型、骨折风险预测、监测治疗依从性及药物疗效评估等多个方面发挥重要作用^[93],原发性骨质疏松症患者的骨转换标志物水平通常正常或轻度升高。如果BTMs水平显著升高,需排除高转换型继发性骨质疏松症或其他代谢性骨病的可能性,如甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎及恶性肿瘤骨转移等。在上述标志物中,推荐血清I型胶原氨基端前肽(procollagen type I N-prepeptide, P1NP)和血清I型胶原交联羧基末端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)分别为反映骨形成和骨吸收敏感性较高的标志物。中国人群不同年龄段的骨转换指标参考范围见附件表S4^[93-97]。

4.3 骨质疏松症诊断 骨质疏松症的诊断基于详细

的病史采集、体格检查、骨折风险评价、骨密度测量,以及影像学和实验室检查。骨质疏松症的诊断标准是基于DXA骨密度和/或脆性骨折。

4.3.1 基于骨密度的诊断 DXA骨密度是目前通用的骨质疏松症诊断依据。对于绝经后女性、50岁及以上男性,建议参照WHO推荐的诊断标准(表3)。DXA测量的骨密度通常需要转换为T-值(T-score)用于诊断, T-值=(骨密度的实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差。推荐使用骨密度DXA测量的中轴骨(腰椎1~4、股骨颈或全髌部)骨密度或桡骨远端1/3骨密度的T-值 ≤ -2.5 为骨质疏松症的诊断标准。

表3 基于DXA测定骨密度的分类标准
Table 3 Classification standard of bone mineral density based on DXA

诊断	T-值
正常	T-值 ≥ -1.0
骨量减少	$-2.5 < T-值 < -1.0$
骨质疏松	T-值 ≤ -2.5
严重骨质疏松	T-值 ≤ -2.5 +脆性骨折

注:DXA=双能X线吸收检测法

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

4.3.2 基于脆性骨折的诊断 髌部或椎体脆性骨折,不依赖于骨密度测定,临床上即可诊断骨质疏松症;肱骨近端、骨盆或前臂远端的脆性骨折,且骨密度测定显示骨量减少($-2.5 < T-值 < -1.0$),就可诊断骨质疏松症。骨质疏松症诊断标准见表4。

表4 骨质疏松症诊断标准
Table 4 Diagnostic criteria of osteoporosis

骨质疏松症诊断标准(符合以下三条中之一者)
·髌部或椎体脆性骨折
·DXA测定中轴骨骨密度或桡骨远端1/3骨密度T-值 ≤ -2.5
·骨密度测量符合骨量减少($-2.5 < T-值 < -1.0$)+肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折

5 骨质疏松症鉴别诊断

5.1 骨质疏松症的鉴别诊断 骨质疏松症可由多种病因所致。在诊断原发性骨质疏松症之前,一定要重视和排除其他影响骨代谢的因素,以免发生漏诊或误诊。需详细了解病史,评估可能导致骨质疏松症的各种病因、危险因素及药物,特别强调部分导致继

发性骨质疏松症的疾病可能缺少特异的症状和体征，有赖于进一步辅助检查。需要鉴别的病因主要包括：影响骨代谢的内分泌疾病（甲状旁腺疾病、性腺、肾上腺、甲状腺疾病等）、类风湿关节炎等自身免疫性疾病、影响钙和维生素D吸收和代谢的消化道和肾脏疾病、神经肌肉疾病、多发性骨髓瘤等恶性疾病、多种先天和获得性骨代谢异常疾病以及长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢药物等（表5）。

5.2 基本检查项目 对已诊断和临床怀疑骨质疏松的患者应进行以下几项基本检查，以辅助诊断和鉴别诊断，骨质疏松症诊疗流程见图3。

5.2.1 基本实验室检查 血、尿常规，红细胞沉降率、肝和肾功能，血钙、磷、碱性磷酸酶、25OHD、PTH、BTMs、血清蛋白电泳，尿钙、磷和尿肌酐等。

原发性骨质疏松症患者通常血钙、磷和碱性磷酸酶值在参考范围，BTMs水平也仅有轻度升高。如以上指标异常，需要进一步检查，或转至相关专科

做进一步鉴别诊断。

5.2.2 骨骼X线检查 根据临床症状和体征选择性进行相关部位的骨骼X线检查，可反映骨骼的病理变化，为骨质疏松症的诊断和鉴别诊断提供依据。

5.3 酌情检查项目 为进一步鉴别诊断的需要，可酌情选择以下检查，如C反应蛋白、性腺激素、血清泌乳素、甲状腺功能、24h尿游离皮质醇或小剂量地塞米松抑制试验、血气分析、尿本周蛋白、M蛋白、血/尿轻链，甚至放射性核素骨扫描、骨髓穿刺或骨活检等检查。

6 骨质疏松症防治

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

骨质疏松症的防治措施主要包括基础措施、药物干预和康复治疗。

6.1 基础措施 包括调整生活方式和使用骨健康基本补充剂。

6.1.1 调整生活方式

(1) 加强营养，均衡膳食：建议摄入富钙、低盐(5g/d)和适量蛋白质(每日蛋白质摄入量为1.0~1.2g/kg，日常进行抗阻训练的老年人每日蛋白质摄入量为1.2~1.5g/kg)的均衡膳食^[98-99]。动物性食物摄入量应争取达到平均120~150g/d，推荐摄入牛奶300~400ml/d或蛋白质含量相当的奶制品^[98]。

(2) 充足日照：直接暴露皮肤于阳光下接受足够紫外线照射^[100]。注意避免涂抹防晒霜，但需防止强烈阳光照射灼伤皮肤。

(3) 规律运动：增强骨骼强度的负重运动，包括散步、慢跑、太极、瑜伽、跳舞和打乒乓球等活动；增强肌肉功能的运动，包括重量训练和其他抵抗性运动。

(4) 戒烟、限酒、避免过量饮用咖啡及碳酸饮料^[70, 101]。

(5) 尽量避免或少用影响骨代谢的药物。

(6) 采取避免跌倒的生活措施：如清除室内障

表5 容易造成骨质疏松症的常见疾病及药物
Table 5 Common diseases and drugs tend to cause osteoporosis

常见疾病及药物		
内分泌系统疾病		
甲状腺功能亢进症 库欣综合征 甲状腺功能亢进症 高钙血症	垂体前叶功能减退症 性腺功能减退症 神经性厌食	早绝经(绝经年龄 <40岁) 糖尿病(1型和2型) 雄激素抵抗综合征
胃肠道疾病		
炎症性肠病 胰腺疾病	胃肠道旁路或其他手术 乳糜泻	原发性胆汁性肝硬化 吸收不良
血液系统疾病		
多发性骨髓瘤 单克隆免疫球蛋白病 系统性肥大细胞增多症	白血病 血友病 珠蛋白生成障碍性贫血	淋巴瘤 镰状细胞贫血
风湿免疫性疾病		
类风湿关节炎 银屑病	系统性红斑狼疮 其他风湿免疫性疾病	强直性脊柱炎
神经肌肉疾病		
癫痫 帕金森病	卒中 脊髓损伤	肌萎缩 多发性硬化
其他疾病		
慢性代谢性酸中毒 慢性阻塞性肺病 特发性脊柱侧凸 淀粉样变	终末期肾病 充血性心力衰竭 抑郁症 艾滋病	器官移植后骨病 结节病 肠外营养
药物		
糖皮质激素 促性腺激素释放激素类似物 甲状腺激素(过量) 抑酸剂 环孢素A	质子泵抑制剂 肿瘤化疗药 噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 他克莫司	芳香化酶抑制剂 抗癫痫药 抗凝剂(肝素) 抗病毒药物(如阿德福韦酯) 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

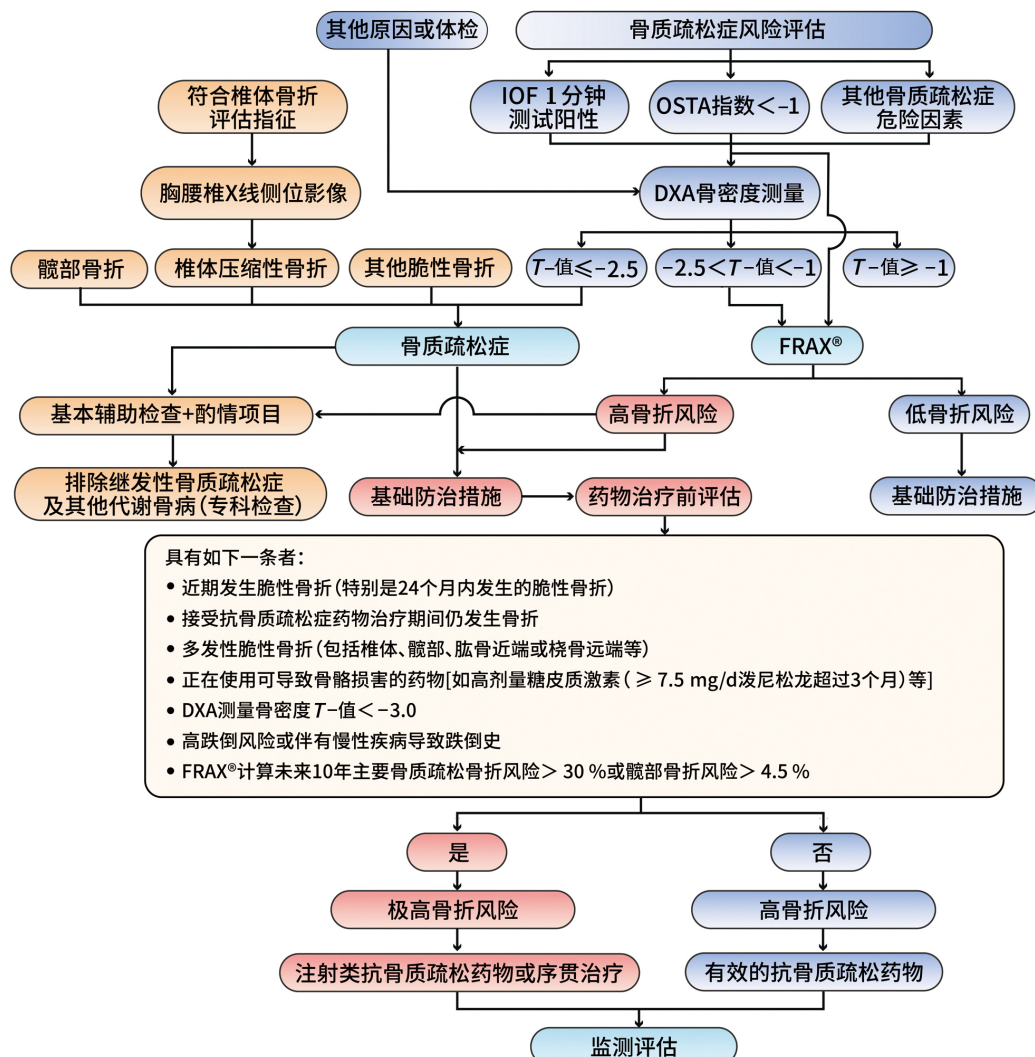
碍物，使用防滑垫，安装扶手等。

6.1.2 骨健康基本补充剂

(1) 钙剂：充足的钙摄入对获得理想峰值骨量、缓解骨丢失、改善骨矿化和维护骨骼健康有益。最近发布的中国居民膳食营养素参考摄入量建议：中国居民中青年推荐每日钙摄入量为 800 mg(元素钙)，50 岁以上中老年、妊娠中晚期及哺乳期人群推荐每日摄入量为 1 000~1 200 mg，可耐受的最高摄入量为 2 000 mg^[98]。尽可能通过膳食摄入充足的钙，饮食中钙摄入不足时，可给予钙剂补充。每日钙摄入量包括膳食和钙补充剂中的元素钙总量，营养调查显示我国居民每日膳食约摄入元素钙 400 mg，故尚需补充元素钙 500~600 mg/d。钙剂选择需考虑钙元素含量、安全性和有效性。中国营养学会膳食钙参考摄入量及不同种类钙剂中的元素钙含量见附件表 S5 和 S6。

对于有高钙血症和高钙尿症患者，应避免补充钙剂；补充钙剂需适量，超大剂量补充钙剂可能增加肾结石和心血管疾病的风险。目前尚无充分证据表明单纯补钙可以替代其他抗骨质疏松症药物治疗。在骨质疏松症防治中，钙剂应与其他药物联合使用。

(2) 维生素 D：充足的维生素 D 可增加肠钙吸收、促进骨骼矿化、保持肌力、改善平衡和降低跌倒风险等。维生素 D 不足可导致继发性甲状旁腺功能亢进症，增加骨吸收，从而引起或加重骨质疏松症。首先建议接受充足的阳光照射。对于维生素 D 缺乏或不足者，应给予维生素 D 补充剂。对于存在维生素 D 缺乏危险因素人群，有条件时应监测血清 25OHD 和 PTH 水平以指导维生素 D 补充量。为维持骨健康，建议血清 25OHD 水平保持在 20 μg/L (50 nmol/L) 以上^[77]。对于骨质疏松症患者，尤



注：IOF= 国际骨质疏松基金会，OSTA= 亚洲人骨质疏松症自我筛查工具，DXA= 双能 X 线吸收检测法，FRAX®= 骨折风险评估工具

图 3 骨质疏松症诊疗流程

Figure 3 Flowchart of diagnosis and treatment of osteoporosis

其在骨质疏松症药物治疗期间，血清 25OHD 水平如能长期维持在 30 μg/L 以上，则更为理想^[102]，但要注意当 25OHD 水平超过 150 μg/L 时有可能出现高钙血症^[103]。维生素 D 缺乏或不足者可首先尝试每日口服维生素 D₃ 1 000~2 000 U^[77, 104]，对于存在肠道吸收不良或依从性较差的患者，可考虑使用维生素 D 肌肉注射制剂^[105]。开始补充维生素 D 后 2~3 个月时检测血清 25OHD 水平，如上述补充剂量仍然不能使 25OHD 水平达到 30 μg/L 以上，可适当增加剂量。肥胖患者通常需要较大剂量。无论是维生素 D₂ 还是维生素 D₃ 补充剂均能等效地提升体内 25OHD 的水平^[106]。使用活性维生素 D 或其类似物并不能纠正维生素 D 缺乏或不足；同时，不建议单次口服超大剂量普通维生素 D 进行补充。

6.2 抗骨质疏松症药物 有效的抗骨质疏松症药物治疗可以增加骨密度，改善骨质量，显著降低骨折的发生风险。本指南推荐抗骨质疏松症药物治疗的适应证（表 6）^[107]，主要包括以下任意一项：经 DXA 检查确诊为骨质疏松症患者；已经发生过椎体或髌部等部位脆性骨折者；骨量减少但具有高骨折风险的患者。

抗骨质疏松症药物按作用机制分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、双重作用药物、其他机制类药物及中成药（表 7）。骨质疏松症治疗药物的选择已逐步转为依据骨折风险分层的治疗策略，主要包括骨折高风险和极高骨折风险者。对于骨折高风险者建议首选口

表 6 抗骨质疏松症药物治疗适应证

Table 6 Indications for anti-osteoporosis drug therapy

抗骨质疏松症药物治疗适应证
· 发生椎体脆性骨折（临床或无症状）或髌部脆性骨折者
· DXA 骨密度（腰椎、股骨颈、全髌部或桡骨远端 1/3）T- 值 ≤ -2.5，无论是否有过骨折
· 骨量低下者（骨密度：-2.5<T- 值 <-1.0），且具备以下情况之一： - 发生过下列部位脆性骨折（肱骨上段、前臂远端或骨盆） - FRAX® 计算未来 10 年髌部骨折风险 ≥ 3% 或任何主要骨质疏松性骨折发生风险 ≥ 20%

注：FRAX®= 骨折风险评估工具

表 7 防治骨质疏松症的主要药物

Table 7 Main drugs for prevention and treatment of osteoporosis

骨吸收抑制剂	骨形成促进剂	双重作用药物	其他机制类药物	中成药
双膦酸盐类 RANKL 单克隆抗体 (地舒单抗) 降钙素 雌激素 SERMs	甲状旁腺素类似物	硬骨抑素单克隆抗体(罗莫佐单抗)	活性维生素 D 及其类似物(阿法骨化醇、骨化三醇、艾地骨化醇) 维生素 K2	骨碎补总黄酮制剂 淫羊藿总黄酮制剂 人工虎骨粉制剂 中药复方制剂等

注：RANKL= 核因子-κB 活化受体配体，SERMs= 选择性雌激素受体调节剂

服双膦酸盐（如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等）；对于口服不耐受者可选择唑来膦酸或地舒单抗；对于极高骨折风险者，初始用药可选择：特立帕肽、唑来膦酸、地舒单抗、罗莫佐单抗或续贯治疗；而对于髌部骨折极高风险者，建议优先选择唑来膦酸或地舒单抗。

硬骨抑素单克隆抗体(romosozumab, 罗莫佐单抗)是具有促进骨形成和抑制骨吸收双重作用的药物，已经在其他国家或地区上市使用，国内正在进行 III 期临床试验，预先纳入本指南，临床使用需待该药在我国获得防治骨质疏松症的适应证。

现就国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）批准的主要抗骨质疏松症药物的特征和应用介绍如下。

6.2.1 双膦酸盐类 双膦酸盐 (bisphosphonates) 是目前临床上应用最为广泛的抗骨质疏松症药物，是焦磷酸盐的稳定类似物，其特征为含有 P-C-P 基团，与骨骼羟基磷灰石具有高亲和力，能够特异性结合到骨重建活跃部位，抑制破骨细胞功能，从而抑制骨吸收。不同双膦酸盐抑制骨吸收的效力存在明显差别^[108]，因此临床上不同双膦酸盐药物的使用剂量及用法也有所差异^[109]。目前用于防治骨质疏松症的双膦酸盐类药物主要包括：阿仑膦酸钠 (alendronate sodium)（表 8）、唑来膦酸 (zoledronic acid)（表 9）、利塞膦酸钠 (risedronate sodium)（表 10）、伊班膦酸钠 (ibandronate sodium)（表 11）和米诺膦酸 (minodronic acid)（表 12）等^[110-116]。

双膦酸盐类药物总体安全性较好，但以下几点值得关注：

表 8 阿仑膦酸钠

Table 8 Alendronate sodium

说明	阿仑膦酸钠
适应证	NMPA 批准治疗绝经后骨质疏松症和男性骨质疏松症；FDA 还批准治疗 GIOP
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体、非椎体和髌部骨折风险
用法	阿仑膦酸钠素片或肠溶片，70 mg/片，口服 1 片/次，每周 1 次；10 mg/片，口服 1 片/次，每日 1 次 阿仑膦酸钠 D ₃ 片：阿仑膦酸钠 70 mg+ 维生素 D ₃ 2 800 U 或 5 600 U 的复合制剂，口服 1 片/次，每周 1 次
使用方法	清晨空腹服用，200~300 ml 白水送服，服药后 30 min 内应保持上半身直立（站立或坐位），避免平卧；30 min 后再摄入食物或其他药品
注意事项	胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎、食管憩室者慎用
禁忌证	导致排空延迟的食管疾病，例如食管狭窄或迟缓不能；不能站立或端坐 30 min 者；对本品任何成分过敏者；肌酐清除率 <35 ml/min 者

注：NMPA= 国家药品监督管理局，FDA= 美国食品药品监督管理局，GIOP= 糖皮质激素诱发的骨质疏松症

表 9 唑来膦酸
Table 9 Zoledronic acid

说明	唑来膦酸
适应证	NMPA 批准治疗绝经后骨质疏松症和男性骨质疏松症；FDA 还批准治疗 GIOP
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体、非椎体和髌部骨折风险
用法	唑来膦酸静脉注射剂，5 mg，静脉滴注，每年 1 次
使用方法	静脉滴注至少 15 min（建议 0.5~1.0 h），药物使用前应充分水化
注意事项	低钙血症者慎用；严重维生素 D 缺乏者需注意补充足量的维生素 D；患者在首次应用药物后可能出现一过性发热、肌肉和关节疼痛等流感样症状，多数在 1~3 d 内缓解，可予非甾体类解热镇痛药对症处理
禁忌证	对本品或其他双膦酸盐类药物过敏者；肌酐清除率 <35 ml/min 者；孕妇及哺乳期妇女

表 10 利塞膦酸钠
Table 10 Risedronate sodium

说明	利塞膦酸钠
适应证	NMPA 批准预防和绝经后骨质疏松症；FDA 还批准治疗男性骨质疏松症和 GIOP
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体、非椎体和髌部骨折风险
用法	利塞膦酸钠片剂，35 mg/片，口服 1 片/次，每周 1 次；5 mg/片，口服 1 片/次，每日 1 次
使用方法	同口服阿仑膦酸钠
注意事项	胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎者慎用
禁忌证	同阿仑膦酸钠

表 11 伊班膦酸钠
Table 11 Ibandronate sodium

说明	伊班膦酸钠
适应证	NMPA 批准治疗绝经后骨质疏松症
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体及非椎体骨折风险
用法	伊班膦酸钠静脉注射剂，1 mg/安瓿，2 mg 加入 250 ml 0.9% 氯化钠溶液静脉滴注 2 h 以上，每 3 个月 1 次；伊班膦酸钠片剂，150 mg/片，每次口服 1 片，每月 1 次
使用方法	静脉滴注药物前注意充分水化；口服片剂服用方法同阿仑膦酸钠
注意事项	静脉注射剂同唑来膦酸；口服剂同阿仑膦酸钠
禁忌证	静脉注射剂同唑来膦酸；口服剂同阿仑膦酸钠

表 12 米诺膦酸
Table 12 Minodronic acid

说明	米诺膦酸
适应证	NMPA 批准治疗绝经后骨质疏松症
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体及非椎体骨折风险
用法	米诺膦酸片剂，1 mg/片，口服 1 片/次，每日 1 次
使用方法	同阿仑膦酸钠
注意事项	同阿仑膦酸钠
禁忌证	食管狭窄或迟缓不能；不能站立或端坐至少 30 min 者；对本品任何成分或其他双膦酸盐类药物过敏者

(1) 胃肠道不良反应：少数患者口服双膦酸盐后可能发生轻度胃肠道反应，包括上腹不适、腹胀、反酸等症状。建议严格按照说明书的使用方法服药，有活动性胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎、功能性食管活动障碍者慎用。

(2) 急性期反应：部分患者首次口服或静脉滴注双膦酸盐后可能出现一过性发热、骨痛、肌痛等一过性“类流感样”症状，多在用药 3 d 内自行缓解，症状明显者可予非甾体类解热镇痛药对症治疗^[117]。

(3) 肾功能损伤：进入血液的双膦酸盐类药物约 60% 以原形通过肾脏排泄，对于肾功能异常的患者，应慎用此类药物或酌情减少药物剂量。特别是静脉滴注的双膦酸盐类药物，每次给药前应检测肾功能，肌酐清除率 <35 ml/min 的患者禁用。尽可能充分水化，静脉滴注唑来膦酸的时间应不少于 15 min，伊班膦酸钠不应少于 2 h。

(4) 颌骨坏死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)：双膦酸盐相关的 ONJ 罕见，骨质疏松症患者 ONJ 的发病率仅为 0.001%~0.01%，略高于正常人群 (<0.001%)^[111]。超过 90% 的 ONJ 发生于恶性肿瘤患者应用大剂量静脉滴注双膦酸盐后，发生率为 1%~15%^[118-120]；也可见于存在严重口腔疾患者，如严重牙周病或多次牙科手术等。对患有严重口腔疾病或需接受牙科手术患者，不建议使用此类药物。降低 ONJ 风险的措施：在开始双膦酸盐治疗前完成必要的口腔手术，在拔牙后正确闭合创面，手术前后使用抗生素，采用抗菌漱口水，保持良好的口腔卫生。已使用双膦酸盐治疗患者，需行复杂侵入性口腔手术时，建议暂停双膦酸盐治疗 3~6 个月，再实施口腔手术，术后 3 个月如无口腔特殊情况，可恢复使用双膦酸盐类药物^[121]。

(5) 非典型性股骨骨折 (atypical femur fracture, AFF)：即在低暴力下发生在股骨小转子到股骨髁上之间的骨折。AFF 在使用双膦酸盐类药物的患者中，绝对风险非常低 (3.2~50.0 例/10 万人年)^[122]。其发生可能与应用双膦酸盐类药物疗程时长有关，对于应用超过 3 年以上的患者，一旦出现大腿或者腹股沟部位疼痛，应行双侧股骨正、侧位 X 线检查，明确是否存在 AFF；核素骨扫描或 MRI 均有助于 AFF 的确诊。一旦发生 AFF，应立即停用双膦酸盐等骨吸收抑制剂，停药后 AFF 风险迅速下降^[123-126]。

6.2.2 RANKL 单克隆抗体 地舒单抗 (denosumab) (表 13) 是一种 RANKL 抑制剂，为特异性 RANKL

的完全人源化单克隆抗体，能够抑制 RANKL 与其受体 RANK 结合，影响破骨细胞形成、功能和存活，从而降低骨吸收、增加骨密度、改善皮质骨和松质骨的强度，降低骨折发生风险^[127]。

地舒单抗总体安全性良好，长期应用略增加 ONJ 或 AFF 的发生风险。同时，应注意地舒单抗为短效作用药物，不存在药物假期，一旦停用，需要序贯双膦酸盐类或其他药物，以防止骨密度下降或骨折风险增加^[84]。

6.2.3 降钙素 降钙素 (calcitonin) 是一种钙调节激素，能抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量，减少骨量丢失并增加骨量^[128-131]。降钙素的另一作用是能有效缓解骨痛^[132-133]。目前应用于临床的降钙素制剂有两种：鳗鱼降钙素类似物依降钙素 (elcatonin) (表 14) 和鲑降钙素 (salmon calcitonin) (表 15)。

降钙素总体安全性良好。2012 年欧洲药品管理局 (EMA) 通过荟萃分析发现，长期使用 (6 个月或更长时间) 鲑降钙素口服或鼻喷剂型与恶性肿瘤风险轻微增加相关，但无法肯定该药物与恶性肿瘤间的确切关系^[134]。鉴于鼻喷剂型鲑降钙素具有潜在增加肿瘤风险的可能，鲑降钙素连续使用时间一般不超过 3 个月^[135]。

6.2.4 绝经激素 (雌激素) 大量循证医学证据表明绝经激素治疗 (meno pausal hormone therapy, MHT) 能有效减少绝经后妇女骨量丢失，降低椎体、非椎体及髌部骨折的风险，疗效肯定^[77]。MHT 方案 (表 16) 主要包括无子宫妇女单雌激素治疗 (ET)、有子宫妇女雌加孕激素治疗 (EPT) 以及一种独特的 MHT 药物替勃龙治疗^[136]。

绝经妇女正确使用 MHT，总体安全。以下几点为应特别关注的安全性问题：

(1) 子宫内膜癌：有子宫的妇女长期应用雌激素，缺乏孕激素，会增加子宫内膜癌风险^[137]。多项研究明确阐明对有子宫妇女在补充雌激素的同时适当补充足量、足疗程的孕激素，子宫内膜癌的风险不再增加^[138]。有子宫的妇女应用雌激素治疗时必须联合应用孕激素^[136, 139]。

(2) 乳腺癌：随着循证医学的进展，MHT 与乳腺癌风险的关系日渐清晰^[140]。国际绝经学会最新推荐中阐述的 4 点代表了激素治疗与乳腺癌风险的观点^[141-142]：①影响乳腺癌的相关因素很多、很复杂。②与 MHT 相关的乳腺癌风险很低，小于年龄、肥胖、

表 13 地舒单抗
Table 13 Denosumab

说明	地舒单抗
适应证	NMPA 批准用于治疗高骨折风险的绝经后骨质疏松症；FDA 还批准治疗男性骨质疏松症和 GIOP
疗效	增加腰椎和髌部骨密度，降低椎体、非椎体和髌部骨折风险
用法	地舒单抗注射剂，每支 60 mg (1 ml)，每半年皮下注射 1 次，每次 60 mg
注意事项	治疗前、后需补充充足的钙剂和维生素 D；主要不良反应包括低钙血症、齿龈肿痛、牙周感染、深部感染 (肺炎、蜂窝组织炎等)、皮疹、皮肤瘙痒、肌肉或骨痛等
禁忌证	低钙血症

表 14 依降钙素
Table 14 Elcatonin

说明	依降钙素
适应证	NMPA 批准治疗骨质疏松症及骨质疏松引起的疼痛
疗效	增加腰椎和髌部骨密度，降低椎体、非椎体和髌部骨折风险
用法	依降钙素注射剂，20 U/支，每次肌肉注射 20 U，每周 1 次；依降钙素注射剂，10 U/支，每次肌肉注射 10 U，每周 2 次
注意事项	少数患者注射药物后可能出现面部潮红、恶心等不良反应
禁忌证	对本品过敏者禁用

表 15 鲑降钙素
Table 15 Salmon calcitonin

说明	鲑降钙素
适应证	NMPA 批准用于预防因制动引起的急性骨丢失及创伤后痛性骨质疏松症
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体及非椎体骨折风险
用法	鲑降钙素鼻喷剂，2 ml (4 400 U) / 瓶，鼻喷 200 U，每日或隔日 1 次 鲑降钙素注射剂，50 U/支，50 U 皮下或肌肉注射，每日 1 次或 100 U 皮下或肌肉注射，隔日 1 次
注意事项	少数患者使用药物后出现面部潮红、恶心等不良反应，偶有过敏现象，可按照药品说明书的要求确定是否做过敏试验
禁忌证	对鲑降钙素或本品中任何赋形剂过敏者

表 16 绝经激素治疗
Table 16 Meno pausal hormone therapy

说明	绝经激素治疗 (雌激素、雌 + 孕激素、替勃龙)
适应证	围绝经期和绝经后女性，特别是有绝经相关症状 (如潮热、出汗等)、泌尿生殖道萎缩症状，以及希望预防绝经后骨质疏松的妇女
疗效	增加骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度，降低椎体、髌部及非椎体骨折的风险，并明显缓解更年期症状
用法	有口服、经皮和阴道用药等多种制剂；激素治疗的方案、剂量、制剂选择及治疗期限，应根据患者个体情况而定
注意事项	严格掌握实施激素治疗的适应证和禁忌证，绝经早期开始使用 (60 岁以前或绝经不到 10 年) 受益更大；建议使用最低有效剂量，定期进行 (每年) 安全性评估，特别是乳腺和子宫
禁忌证	雌激素依赖性肿瘤 (乳腺癌、子宫内膜癌)、血栓性疾病、不明原因阴道出血及活动性肝病和结缔组织病为绝对禁忌证；子宫肌瘤、子宫内膜异位症、有乳腺癌家族史、胆囊疾病和垂体泌乳素瘤者酌情慎用

吸烟等生活方式的影响。停用 MHT 后，乳腺癌风险下降。③ MHT 与乳腺癌风险增加主要与孕激素及其应用时间有关。研究表明长期 (>7 年) 单用雌激素，乳腺癌风险不增加或影响很小；应用雌激素加孕激素 5 年后乳腺癌风险有所增加，其相对风险 <2，1 年的绝对风险 <1/1 000。不同的孕激素对乳腺的影响不同，与合成的孕激素相比，微粒化黄体酮和地屈孕酮与雌二醇联合应用，乳腺癌的风险更低。④ 因缺乏乳腺癌幸存者应用 MHT 的安全性研究，乳腺癌仍是 MHT 的禁忌证。

(3) 心血管疾病：女性绝经后心血管疾病风险明显增加，表明雌激素对女性心血管有一定的保护作用。但这种保护作用主要体现在绝经前及绝经早期，随年龄增长或血管内动脉硬化斑块形成，这种保护作用减弱或消失。关于 MHT 与心血管疾病风险的最新观点是：绝经早期开始 MHT 更受益。无心血管疾病高危因素的女性，60 岁以前或绝经不到 10 年开始激素治疗，对心血管有一定的保护作用；但已有心血管病风险或疾病，再开始激素治疗，则不再受益。

(4) 血栓：口服雌激素轻度增加血栓风险。血栓是激素治疗的禁忌证。非口服雌激素因没有肝脏首过效应，其血栓风险相对较低。

(5) 体质量增加：雌激素为非同化激素，常规剂量没有增加体质量的作用。大剂量雌激素会引起水钠潴留、体质量增加。MHT 使用的雌激素剂量很低，一般不会引起水钠潴留。此外，雌激素对血脂代谢、脂肪分布及胰岛素敏感性有一定的有利影响。

鉴于对于上述问题的考虑，建议 MHT 应遵循以下原则^[136]：(1) 有适应证、无禁忌证（保证利大于弊的基础）；(2) 绝经早期开始用（<60 岁或绝经不到 10 年），收益更大，风险更小；(3) 有子宫妇女一定加用孕激素，尽量选择对乳腺影响小的孕激素；(4) 血栓高危妇女，如需 MHT，可选择非口服雌激素；(5) 仅泌尿生殖道萎缩局部问题，尽量局部用药治疗；(6) 应用最低有效剂量；(7) 治疗方案个体化；(8) 坚持定期随访和安全性监测（尤其是乳腺和子宫）；(9) 对治疗年限无明确限制，是否继续用药，应根据个体的特点和需求及每年体检结果进行利弊评估后做出决定。

6.2.5 选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs) SERMs 不是雌激素，而是与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合后，在不同靶组织使 ER 空间构象发生改变，从而在不同

组织发挥类似或拮抗雌激素的不同生物效应。如雷洛昔芬 (raloxifene) (表 17)，该药物在骨骼与 ER 结合，发挥类雌激素的作用，抑制骨吸收，增加骨密度，降低椎体和非椎体骨折发生风险；而在乳腺和子宫，药物则发挥拮抗雌激素的作用，因而不刺激乳腺和子宫，有研究表明该类药物能够降低 ER 阳性浸润性乳腺癌的发生风险^[143-145]。

表 17 雷洛昔芬
Table 17 Raloxifene

说明	雷洛昔芬
适应证	NMPA 批准的适应证为预防和治疗绝经后骨质疏松症
疗效	降低骨转换至女性绝经前水平，减少骨丢失，增加骨密度，降低椎体和非椎体骨折风险
用法	雷洛昔芬片剂，60 mg/片，口服 60 mg/次，每日 1 次
注意事项	少数患者服药期间会出现潮热和下肢痉挛症状，建议绝经 2 年以上女性服用
禁忌证	静脉血栓栓塞性疾病（深静脉血栓、肺栓塞和视网膜静脉血栓者）；肝功能异常（如胆汁淤积症）；肌酐清除率 <35 ml/min；不明原因子宫出血，以及子宫内膜癌；对雷洛昔芬或任何赋形剂成分过敏

雷洛昔芬总体安全性良好。国外报告该药轻度增加静脉栓塞的危险性，国内尚未见类似报道。故有静脉栓塞病史及有血栓倾向者，如长期卧床和久坐者禁用。对心血管疾病高风险的绝经后女性研究显示，雷洛昔芬并不增加冠状动脉疾病和卒中风险。

6.2.6 甲状旁腺激素类似物 (parathyroid hormone analogue, PTHa) PTHa 是促骨形成药物，国内已上市的特立帕肽 (teriparatide) (表 18) 是重组人甲状旁腺激素氨基端 1-34 片段 (recombinant human parathyroid hormone 1-34, rhPTH 1-34)。间断使用小剂量 PTHa 能刺激成骨细胞活性，促进骨形成、增加骨密度、改善骨质量、降低椎体和非椎体骨折风险^[146-147]。

特立帕肽总体安全性良好，常见不良反应为恶心、眩晕等。药物上市后临床监测未发现该药与骨肉瘤存

表 18 特立帕肽
Table 18 Teriparatide

说明	特立帕肽
适应证	NMPA 批准用于治疗骨折高风险的绝经后骨质疏松症；国外还批准用于治疗骨折高风险的男性骨质疏松症以及 GIOP
疗效	有效提高骨密度，降低椎体和非椎体骨折的危险
用法	特立帕肽注射制剂，20 μg/次，皮下注射，每日 1 次
注意事项	少数患者注射特立帕肽后血钙水平一过性轻度升高，多在 16-24 h 内回到基线水平；用药期间应监测血钙水平，防止高钙血症的发生；疗程不超过 24 个月
禁忌证	畸形性骨炎、骨骼疾病放射治疗史、肿瘤骨转移及合并高钙血症；肌酐清除率 <35 ml/min；18 岁以下的青少年和骨骼未闭合的青少年；对本品过敏者

在因果关系^[148-150]。美国食品药品监督管理局(FDA)已于2020年11月取消了该药物导致骨肉瘤的黑框警示及24个月的疗程限制。我国目前特立帕肽疗程仍限制在24个月,停药后建议序贯骨吸收抑制剂治疗以维持或增加骨密度,持续降低骨折发生风险。

6.2.7 活性维生素D及其类似物 目前国内上市治疗骨质疏松症的活性维生素D及其类似物(vitamin D analogue)有阿法骨化醇(alfacalcidol, 1 α 羟维生素D)(表19)、骨化三醇(calcitriol, 1, 25(OH)₂D)(表20)及艾地骨化醇(eldcalcitol, ELD)(表21)^[151],艾地骨化醇为新型活性维生素D衍生物,在1, 25(OH)₂D化学结构2 β 位引入3羟基丙氧基。上述药物因不需要肾脏1 α 羟化酶羟化即可发挥生理活性,故称为活性维生素D及其类似物。此类药物更适用于老年人、肾功能减退及1 α 羟化酶缺乏或减少的患者,具有提高骨密度、减少跌倒、降低

表19 阿法骨化醇
Table 19 Alfacalcidol

说明	阿法骨化醇
适应证	NMPA批准的适应证为骨质疏松症等
疗效	适当剂量的活性维生素D能促进骨形成和矿化,抑制骨吸收;增加骨密度,增加老年人肌肉力量和平衡能力,减少跌倒的发生率,进而降低骨折风险
用法	阿法骨化醇胶丸, 0.25 μ g/粒、0.5 μ g/粒或1.0 μ g/粒,口服每次0.25~1.0 μ g,每日1次
注意事项	治疗期间应注意监测血钙和尿钙,特别是同时补充钙剂者;肾结石患者慎用
禁忌证	高钙血症者禁用

表20 骨化三醇
Table 20 Calcitriol

说明	骨化三醇
适应证	NMPA批准的适应证为绝经后及老年性骨质疏松症等
疗效	适当剂量的活性维生素D能促进骨形成和矿化,并抑制骨吸收;对增加骨密度有益,能增加老年人肌肉力量和平衡能力,减少跌倒的发生率,进而降低骨折风险
用法	骨化三醇胶丸, 0.25 μ g/粒、0.5 μ g/粒,口服每次0.25 μ g,每日1次或2次
注意事项	治疗期间注意监测血、尿钙,特别是同时补充钙剂者;肾结石患者慎用
禁忌证	高钙血症者禁用

表21 艾地骨化醇
Table 21 Eldcalcitol

说明	艾地骨化醇
适应证	NMPA批准的适应证为治疗绝经后骨质疏松症
疗效	增加患者骨密度,降低椎体和非椎体骨折风险
用法	艾地骨化醇胶丸, 0.50 μ g/粒或0.75 μ g/粒,口服每次1粒,每日1次
注意事项	治疗期间注意监测血钙和尿钙水平;肾结石患者慎用
禁忌证	高钙血症;孕妇及哺乳期患者

骨折风险的作用^[152-155]。

活性维生素D总体安全性良好,但应在医师指导下使用,服药期间不宜同时补充较大剂量的钙剂,并建议定期监测血钙和尿钙水平;特别是艾地骨化醇,常规饮食情况下,服药期间可不必服用钙剂。活性维生素D在治疗骨质疏松症时,可与其他抗骨质疏松症药物联用。

6.2.8 维生素K类〔四烯甲萘醌(menatetrenone)〕

四烯甲萘醌(表22)是维生素K2的一种同型物,是羧化酶的辅酶,在 γ -羧基谷氨酸的形成中起着重要作用。 γ -羧基谷氨酸是骨钙素发挥正常生理功能所必需的,具有提高骨量的作用^[156]。

四烯甲萘醌总体安全性良好,上市以来没有严重不良事件发生,也无导致凝血功能障碍的报道。需要注意的是,与华法林合用可影响抗凝药的效果,导致华法林抗凝作用明显减弱,因此服用华法林的患者禁忌使用该药物。

表22 四烯甲萘醌
Table 22 Menatetrenone

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

6.2.9 罗莫佐单抗(romosozumab) 罗莫佐单抗(表23)是硬骨抑素单克隆抗体,通过抑制硬骨抑素(sclerostin)的活性,拮抗其对骨代谢的负向调节作用,在促进骨形成的同时抑制骨吸收^[157]。FDA于2019年4月批准罗莫佐单抗用于治疗具有高骨折风险或其

表23 罗莫佐单抗
Table 23 Romosozumab

说明	罗莫佐单抗
适应证	FDA和EMA批准的适应证为存在骨折高风险的绝经后女性
疗效	增加骨质疏松症患者骨密度,降低椎体及髌部骨折风险
用法	罗莫佐单抗注射剂,规格每支105 mg(1.17 ml),每月使用210 mg,皮下注射,总疗程为12个月
注意事项	FDA黑框警告:该药可能会增加心肌梗死(心脏病发作)、卒中和心血管疾病死亡的风险;该药不应使用于过去1年内有心脏病发作或卒中的患者;对其他具有心血管风险因素的患者,应权衡治疗利弊;如果患者在治疗过程中心脏病发作或卒中,应立即停止使用罗莫佐单抗
禁忌证	对药物活性成分过敏;低钙血症;有心肌梗死或卒中史

注:EMA=欧洲药品管理局

他抗骨质疏松症药物失败或不耐受的绝经后骨质疏松症，获批治疗骨质疏松症的疗程为12个月；2019年11月EMA批准其上市，用于治疗具有高骨折风险，且无心肌梗死或卒中病史的绝经后骨质疏松症患者。我国尚未上市，正在进行Ⅲ期临床试验。

罗莫佐单抗总体安全性良好^[157]。使用时要注意监测心脏不良事件^[158]；注意过敏反应：如血管性水肿、多形性红斑、皮炎、皮疹和荨麻疹等，若发生应立即停药，并给予抗过敏治疗；在该药治疗期间，应补充充足的钙剂和维生素D。

6.3 中医中药治疗 按骨质疏松症的发病机制和临床表现，中医学中相近的病证有骨痿或骨痹。骨痿是指没有明显的疼痛表现，或仅感觉腰背酸软无力的患者（“腰背不举，骨枯而髓减”），虚证居多；骨痹，症见“腰背疼痛或全身骨痛，伴身重、四肢沉重难举”的患者，常有瘀血阻络、损及筋骨，故虚实夹杂为多。根据虚则补之，中医学常按“肾主骨”“肝主筋”“脾主肌肉”而补之；依“不通则痛”或“不荣则痛”的理论，以补益肝肾、健脾益气、活血祛瘀为基本治法攻补兼施。所用药物中有效成分较明确的中成药有骨碎补总黄酮^[159]、淫羊藿总黄酮^[160]和人工虎骨粉^[161-162]；中药复方制剂主要有以补益为主的仙灵骨葆胶囊^[163-164]、左归丸^[165]；攻补兼施的芪骨胶囊^[166]、骨疏康胶囊^[167]。中成药治疗骨质疏松症（表24）具有治病求本兼改善临床症状的作用，应在中医学理论指导下使用，适应证、用法和注意事项请参阅药品说明书^[168]。

6.4 使用抗骨质疏松症药物临床关注问题

6.4.1 关于根据骨折风险分层选择治疗药物 骨质疏松症主要治疗目标是降低骨折发生风险，目前骨质疏松症的药物治疗已逐步转为依据骨折风险分层的治疗策略。可参考以下情况对骨质疏松症患者进行骨折风险分层，以选择治疗骨质疏松症的药物。符合骨质疏松症诊断的患者均属于骨折高风险者，初始药物可选择阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等；若口服药物不耐受，可选择唑来膦酸或地舒单抗等^[77]。骨质疏松症患者合并以下任意一条危险因素，均属于极高骨折风险者^[77]。危险因素包括：（1）近期发生脆性骨折（特别是24个月内发生的脆性骨折）；（2）接受抗骨质疏松症药物治疗期间仍发生骨折；（3）多发性脆性骨折（包括椎体、髌部、肱骨近端或桡骨远端等）；（4）正在使用可导致骨骼损害的药物如高剂量糖皮质激素（≥7.5 mg/d 泼尼松龙超过3个月）等；（5）DXA测量骨密度T-值<-3.0；（6）高跌倒风险或伴有慢性疾病导致跌倒史；（7）FRAX®计算未来10年主要骨质疏松骨折风险>30%或髌部骨折风险>4.5%。对于极高骨折风险的患者，初始药物可选择特立帕肽、唑来膦酸、地舒单抗、罗莫佐单抗^[77]。对于髌部骨折极高风险患者，建议优先选择唑来膦酸或地舒单抗。

6.4.2 关于抗骨质疏松症药物疗程的建议 抗骨质疏松症药物疗程应个体化、长期化，所有治疗至少应坚持1年，在治疗前和停药前均须全面评估骨质疏松性骨折的发生风险，并对患者进行骨折风险分层管理^[169]。

表 24 治疗骨质疏松症的中成药
Table 24 Traditional Chinese patent medicine for osteoporosis

药品名	适应证	功效	不良反应	注意事项
骨碎补总黄酮制剂	NMPA 批准治疗原发性骨质疏松症、骨量减少	补肾、强骨、止痛	偶见口干，便秘	忌辛辣、生冷、油腻食物；感冒发热患者不宜服用；医师指导下服用
淫羊藿总黄酮制剂	NMPA 批准治疗骨质疏松症	滋补肝肾、活血通络、强筋壮骨	尚不明确	忌食生冷、油腻食物；感冒时不宜服用；医师指导下服用；孕妇禁用
人工虎骨粉制剂	NMPA 批准用于骨质疏松症患者症状的改善	健骨	偶见服药后口干	服药期间多饮水
仙灵骨葆胶囊	NMPA 批准用于骨质疏松症和骨折等	滋补肝肾、接骨续筋、强身健骨	皮疹、瘙痒等；胃肠道反应；肝功能异常；乏力、外周水肿等	有肝病或肝功能异常者禁用；对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用；重症感冒期间不宜服用；避免与有肝毒性的药物联合用药，且用药期间应定期监测肝功能
芪骨胶囊	NMPA 批准用于女性绝经后骨质疏松症	滋养肝肾、强筋健骨	少见腹痛、腹泻、便秘等胃肠道反应；少见多汗、口干、皮肤瘙痒、口腔溃疡等；偶见肝功能异常	肾功能不全者禁用；对本品过敏者禁用，阴虚火旺慎用；用药期间应定期监测肝、肾功能
骨疏康胶囊	NMPA 批准用于原发性骨质疏松症	补肾益气、活血壮骨	个别患者上腹部不适	忌食辛辣、生冷、油腻食物；发热患者暂停使用；对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用
左归丸	NMPA 批准用于真阴不足，腰膝酸软、盗汗、神疲、口燥	滋肾补阴	偶见轻度皮肤瘙痒	孕妇忌服，儿童禁用；忌油腻食物；对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用

双膦酸盐类药物 $t_{1/2}$ 长, 作用持久。口服双膦酸盐类药物治疗的患者, 在药物治疗 5 年后, 若骨折风险不高 (如全髌部或股骨颈骨密度 T - 值 > -2.5 且治疗期间未再发生骨折), 可考虑进入药物假期; 若骨折风险仍高, 则治疗可适当延长至 10 年; 对于极高骨折风险患者, 可以酌情延长治疗时间, 然后再考虑是否进入药物假期^[170-171]。

对于唑来膦酸, 高骨折风险患者治疗 3 年, 若骨折转为低风险 (如全髌部或股骨颈骨密度 T - 值 > -2.5 且治疗期间未再发生骨折), 可考虑进入药物假期; 若极高骨折风险患者, 可持续治疗 6 年, 再酌情考虑进入药物假期^[172-174]。若双膦酸盐类药物治疗已达到最大疗程, 但患者骨折风险依然很高, 可给予其他机制类抗骨质疏松症药物序贯治疗, 如特立帕肽或罗莫佐单抗。

关于药物假期, 仅适用于双膦酸盐药物, 是为了减少双膦酸盐类药物长期应用可能出现的潜在不良反应, 如 AFF 或 ONJ。药物假期的选择与否要根据双膦酸盐类药物治疗的获益与风险比。如果口服双膦酸盐类药物治疗 5 年后或静脉双膦酸盐类药物治疗 3 年后, 经评估骨密度改善或低骨折风险的骨质疏松患者, 可考虑停药一段时间 (1~3 年)^[175]。

尽管药物假期迄今缺乏循证医学的大样本研究证据, 真实世界的获益与风险尚待进一步研究^[176], 但实施双膦酸盐类药物治疗药物假期, 要关注其可能出现的风险^[177]: 双膦酸盐类药物治疗进入药物假期的患者随着停药时间的延长, 可能出现骨密度下降、BTMs 上升、骨折风险增加。所以, 若处于药物假期的患者, 出现骨密度降低超过 DXA 测量的最小有意义变化值 (least significant change, LSC)、BTMs 水平较前明显升高, 股骨颈骨密度 T - 值 ≤ -2.5 , 或发生新的脆性骨折, 提示患者骨折风险升高, 建议结束药物假期, 重启抗骨质疏松症药物治疗^[77], 可以恢复使用双膦酸盐类药物或其他抗骨质疏松症药物^[178-179]。

除双膦酸盐类药物以外, 其他抗骨质疏松药物均无药物假期。地舒单抗治疗 5~10 年后应重新评估骨折风险, 对于仍然处于高骨折风险的患者, 可序贯其他抗骨质疏松药物或继续地舒单抗治疗^[180]。特立帕肽目前批准疗程不超过 24 个月; 罗莫佐单抗批准疗程为 12 个月, 上述药物均为短效作用药物, 疗程结束或停药后, 须开启序贯治疗^[169]。

6.4.3 关于抗骨质疏松症药物的联合和序贯治疗
骨质疏松症属于患病率高、危害严重的慢性疾病,

需要采取多种有效药物进行长期的联合或序贯治疗, 以增加骨密度, 降低骨折风险^[181]。治疗过程中, 应关注药物的治疗获益和潜在不良反应; 对于不同作用机制的药物是否能够联合使用, 取决于循证医学证据, 还应充分考虑药物经济学的影响^[182]。此外, 治疗方案须根据患者骨折风险分层、临床情况进行个体化选择。

(1) 联合治疗方案 (附件表 S7): 钙剂与维生素 D 作为基础治疗药物, 可以与骨吸收抑制剂或骨形成促进剂联合使用。

不建议联合使用相同作用机制的抗骨质疏松症药物; 如果使用降钙素以缓解疼痛, 可短期与其他抗骨质疏松症药物联合使用。

阿仑膦酸钠与特立帕肽联合治疗绝经后骨质疏松症患者, 并未获得较特立帕肽单药治疗更多获益, 不建议这两类药物联合使用^[183]。

唑来膦酸与特立帕肽联合治疗 1 年, 较单药治疗, 显著增加腰椎和髌部骨密度, 但鉴于治疗成本与获益, 该联合治疗方案建议酌情用于骨折极高危患者^[184]。

地舒单抗与特立帕肽联合治疗 1 年, 可增加腰椎和髌部骨密度, 髌部骨密度增加尤为显著, 但目前缺乏骨折风险降低的证据, 鉴于治疗成本与获益以及未知的潜在不良反应, 该联合治疗方案建议酌情用于骨折极高危患者^[185]。

(2) 序贯治疗方案: 骨质疏松症的长期药物序贯治疗不仅有助于有效增加骨密度, 持续降低骨折风险, 而且有显著的药物经济学价值^[169, 182, 186-189]。特别是如下情况要考虑药物序贯治疗: ①某些骨吸收抑制剂治疗失效、疗程过长或存在不良反应时; ②骨形成促进剂 (PTH 类似物等) 的推荐疗程已到, 但患者骨折风险仍高, 需后续继续治疗者; ③特立帕肽或地舒单抗等短效作用药物停药之后, 须维持治疗效果者。

不同作用机制药物的序贯治疗 (附件表 S8):

①特立帕肽序贯双膦酸盐类药物或地舒单抗治疗, 可有效增加骨密度^[186, 190], 降低骨折风险, 是较为合适的序贯治疗模式。②地舒单抗序贯特立帕肽, 腰椎骨密度短期 (半年) 下降, 股骨颈和全髌部骨密度 1 年内持续下降, 之后骨密度逐渐增加^[183]。鉴于骨密度变化趋势所示, 此种序贯模式尚待商榷, 可酌情用于骨吸收抑制剂使用时间过长, ONJ 或 AFF 风险较高患者的备选方案; 或因骨吸收抑制剂长期使用, 已出现 ONJ 或 AFF 且仍处于骨折极高危患者的替代治疗方案。③双重作用药物罗莫佐单抗序

贯双膦酸盐类药物或地舒单抗,可有效维持或提高腰椎和髌部骨密度,降低椎体和非椎体骨折风险^[191]。是较为合适的序贯治疗模式。④特立帕肽联合地舒单抗治疗后,序贯唑来膦酸治疗,可以明显增加股骨颈和全髌部骨密度^[192]。考虑治疗的成本与获益,此治疗方案适用于骨折极高风险患者的序贯治疗。

相同作用机制药物的序贯治疗(附件表S9):

①口服阿仑膦酸钠序贯唑来膦酸或者地舒单抗治疗,均可有效增加腰椎和全髌部骨密度;地舒单抗增加骨密度作用更明显,但无降低骨折风险的对比数据^[193-194]。此种序贯方式建议酌情用于口服双膦酸盐类药物无法耐受或者效果不佳的高骨折或极高风险患者。②地舒单抗序贯唑来膦酸,此治疗方案适用于地舒单抗不适当停药或者患者主观要求停药时的挽救方案,可极大程度避免因地舒单抗停药导致的骨量快速丢失及骨折风险升高^[195]。

6.4.4 关于骨质疏松性骨折围手术期及再骨折预防的临床措施 骨质疏松性骨折发生的病理基础是骨质疏松,因此积极给予抗骨质疏松症药物治疗,包括骨吸收抑制剂或骨形成促进剂等^[196-199],是预防首次骨质疏松性骨折及再骨折发生的重要措施。迄今充足证据表明使用常规剂量的抗骨吸收药物,包括双膦酸盐类药物(口服或静脉滴注)或地舒单抗等,对骨折愈合无明显不良影响^[196, 200-201]。

对于骨质疏松性椎体压缩骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)发生后治疗方式的选择,诸多学术机构发布的指南或共识一致强调抗骨质疏松症药物等保守治疗的重要性^[84, 202-207]。经皮椎体后凸成形术(percutaneous kyphoplasty, PKP)和经皮穿刺椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)均属于经皮椎体强化术(percutaneous vertebral augmentation, PVA),是目前首选的微创手术治疗方法。中国专家共识或指南提出OVCF选择PVA应严格掌握如下适应证^[205-207]:非手术治疗无效,疼痛严重;椎体骨折不愈合或椎体内部囊性变、椎体坏死;不宜长时间卧床或高龄患者。总之,OVCF微创手术治疗在国内应用较广泛,是否增加术后再骨折的发生率尚待证实,但尽早开始抗骨质疏松症药物治疗是预防椎体再骨折的关键已成为共识^[205-207]。

建议开展骨质疏松性骨折后再骨折防治工作,IOF推荐开展骨折联络服务(fracture liaison service, FLS)管理项目^[208-210],促进多学科联合诊治和管理骨质疏松性骨折患者,及时规范使用抗骨质疏松症

药物,以降低再发骨折的风险。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会联合中华医学会骨科学分会发表了《骨质疏松性骨折后再骨折防治专家共识》,均对“再骨折预防的临床应对”提出了具体工作内容^[208],主要包括:医院逐步形成“再骨折防治”团队,管理骨折患者;开展跌倒风险评估;制定骨质疏松症治疗和随访方案、康复锻炼计划,以及开展再骨折防治的科普教育。

6.4.5 关于抗骨质疏松症药物治疗期间的监测 骨质疏松症的治疗是一个长期的过程,在接受治疗期间应对如下情况进行监测:疗效、钙和维生素D摄入是否充足、药物不良反应,以及对治疗的依从性和新出现的可能改变治疗预期效果的共患病^[83, 211]。抗骨质疏松症药物治疗目的是缓解骨痛等症状,提高骨强度,降低骨折风险。临床上,对疗效的监测受限于缺少直接检测“骨强度”的临床工具,目前可使用替代指标监测疗效,如骨密度和BTMs及脊椎影像学检查等。

(1)治疗依从性监测:依从性差是骨质疏松症治疗中普遍存在的问题,提高依从性是防治骨质疏松症、降低骨质疏松性骨折所面临的挑战。由于患者对疾病造成健康威胁的认知度低,坚持治疗的积极性不够,治疗时间愈久,愈易忽视,依从性越低,直接影响骨质疏松症的治疗效果。

提高骨质疏松症治疗的依从性需要有效的医患沟通,密切地监测,及早发现存在的问题。树立有效治疗可降低骨折风险的信念,有助于维持患者良好的依从性;及时告知患者BTMs和骨密度检测结果,并解释其与骨折风险下降相关,可鼓励患者坚持治疗;应用简便的治疗方案也有助于改善依从性^[212-213]。

(2)骨密度在疗效监测中的作用:尽管抗骨质疏松症药物的长期抗骨折效力是否取决于其增加和维持骨密度的能力仍存有争议^[214],但临床试验研究已经广泛采用DXA检测骨密度作为疗效判断的替代指标。连续检测骨密度已经成为临床实践中监测疗效的重要手段^[84, 204, 215]。值得注意的是,使用抗骨吸收药物治疗时,骨密度的增加仅能解释部分骨吸收抑制剂治疗相关的骨折风险下降^[216-217],早期监测骨密度的变化对预测抗骨吸收药物治疗反应的价值有限,建议骨吸收抑制剂治疗至少持续1年再行骨密度检测更为合适。对于促骨形成药物治疗,骨密度的增加与临床骨折风险的下降密切相关^[218]。骨密度的增加不但取决于所使用的药物,而且与DXA检测中所采取的严格标准化质控有关^[205]。

在治疗期间精确地发现骨密度变化,要求其变化大于测定的精确度误差 (precision error), 从严格的统计学观点看, 需监测 95% 置信区间的 LSC, 骨密度的变化值至少应为精确度误差的 2.77 倍^[219], 为了将精确度误差降至最低, 连续骨密度测量最好在同一台仪器由同一技术员实施。如何评估精确度误差和计算 LSC 可参见国际临床骨密度测量学会 (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) 官方网站 (www.ISCD.org)。美国国家骨质疏松基金会 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 和 ISCD 均推荐骨密度测量为治疗的常规监测指标^[107, 220]。NOF 建议每 2 年进行 1 次重复测量骨密度^[107], ISCD 提倡首次随访测定应在启动治疗或改变治疗后 1 年进行。本指南推荐在药物首次治疗或改变治疗后每年重复骨密度测量, 以监测疗效。

(3) BTMs 在治疗监测中的作用: 在抗骨质疏松症药物治疗中, BTMs 的变化明显早于骨密度。当用强效的抗骨吸收治疗时, BTMs 快速下降, 并于几个月内降至较低平台期^[221], 这种 BTMs 短期的下降与后续持久的骨密度变化和骨折风险的下降相关^[222-224], 而对促骨形成药物如特立帕肽, 早期的骨形成标志物的升高预示着随后骨密度增加^[218]。监测中当患者 BTMs 的变化超过 LSC 时, 才具临床意义^[93, 224]。为避免 BTMs 检测差异, 建议禁食 12 h, 于晨起空腹检测。若治疗期间需多次随访采集标本, 建议尽量与第 1 次采集标本时间相同, 并在同一实验室检测。建议在使用抗骨质疏松症药物治疗前检测 BTMs 的基线水平, 在药物治疗后每隔 3~6 个月检测患者 BTMs 水平, 以了解 BTMs 的变化, 判断药物治疗效果及患者对治疗的依从性, 以便进一步调整治疗方案^[96]。

(4) 脊椎影像学检查: 每年进行精确的身高测定对于判断骨质疏松症治疗疗效是非常重要的。当患者身高缩短 2 cm 以上, 无论是急性还是渐进性, 均应进行脊椎 X 线检查 (主要是胸、腰椎 X 线正侧位片), 以明确是否有新发椎体骨折发生^[83]。在为明确是否有椎体骨折而行首次脊椎影像学检查后, 若再次出现提示有新发椎体骨折的状况, 如身高变矮、出现新的腰背痛、形体变化或在胸部 X 线检查时偶然发现新的脊椎畸形, 应再次进行相应的脊椎影像学检查。若患者考虑短暂停药 (或药物假期), 应重复进行脊椎影像学检查以明确有无新发椎体骨折; 若治疗期间仍有新发椎体骨折, 则表明需要更强的治疗或继续治疗, 而不是考虑停药^[83]。

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

6.5.1 运动疗法 运动疗法简单实用, 不但可增强肌力与肌耐力, 改善平衡、协调性与步行能力, 而且可改善骨密度、维持骨结构, 降低跌倒与脆性骨折的发生风险等。运动疗法需遵循个体化、循序渐进、长期坚持的原则^[225]。

治疗性运动包括有氧运动 (包括慢跑、游泳、太极、五禽戏、八段锦和普拉提等)、抗阻运动 (包括举重、下蹲、俯卧撑和引体向上等)、冲击性运动 (如体操、跳绳)、振动运动 (如全身振动训练) 等^[226-230]。

高强度抗阻训练联合冲击性训练 (high-intensity resistance and impact training, HiRIT) 能有效增加低骨量或骨质疏松症患者的骨密度, 降低骨折风险, 而且安全有效、耐受性好。为了确保安全, HiRIT 项目必须在专业人士 (运动科学家或物理治疗师) 的严格指导下进行, 每周 2 次, 30 min/次, 为期 8 个月, 且第 1 个月以自重训练和低强度的负荷训练过渡为主, 重点学习 HiRIT 的动作模式。抗阻力量训练主要包括硬拉、肩部推举及深蹲, 5 组重复 5 次, 强度在 80%~85% 一个最大重复值 (repetition maximum, RM)^[231-236]。冲击性训练主要以跳跃练习为主, 该训练方法需要在专业人员指导下进行。在没有专业人士指导的情况下, 建议根据个人的身体状况, 采用中等强度的运动方案为主。

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

6.5.2 物理因子治疗 脉冲电磁场、体外冲击波、紫外线等物理因子治疗可增加骨量^[237-239]; 超短波、微波、经皮神经电刺激、中频脉冲等治疗可减轻疼痛; 对骨质疏松性骨折或者骨折延迟愈合可选择低强度脉冲超声波、体外冲击波等治疗以促进骨折愈合^[240-241]。神经肌肉电刺激、针灸等治疗可增强肌力、促进神经修复, 改善肢体功能。联合治疗方式与治疗剂量需依据患者病情与自身耐受程度选择。

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

引起的焦虑、抑郁等不良情绪。

6.5.4 康复工程 在创新康复医疗服务模式下，应积极推动康复医疗与康复辅助器具配置服务衔接融合。行动不便、跌倒高风险者可选用拐杖、助行架、髌部保护器等辅助器具，建议佩戴防跌倒手表（如WATCH 数字系列等），以提高行动能力，减少跌倒及骨折的发生。急性或亚急性骨质疏松性椎体骨折的患者可使用脊柱支架，以缓解疼痛，矫正姿势，预防再次骨折等。应对不安全的环境进行适当改造，如将楼梯改为坡道、卫生间增加扶手等，以减少跌倒发生风险。健全康复医疗服务体系，开展社区内健康教育，骨科康复医疗团队定期随访^[242-243]，以及加强康复医疗人才培养和队伍建设，培养协调员专门介入高骨折风险的骨质疏松症患者管理，将有助于骨质疏松症患者的康复管理^[244]。

6.6 分级诊疗 骨质疏松症的分级诊疗，即按照疾病的轻、重、缓、急及治疗难易程度进行分级，不同级别的医疗机构承担不同疾病状况的治疗，实现基层首诊和双向转诊，以有效利用卫生资源，做好骨质疏松症的防控和管理，同时提高医疗卫生机构开展骨质疏松症预防控制的能力^[83, 245]。近年国内对此进行了积极的实践和实质性推进^[246-250]。

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

6.6.2 不同医疗机构骨质疏松症分级诊疗流程及分工 分级诊疗流程见图4，各级医疗机构在骨质疏松症诊疗中分工如下：

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

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

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

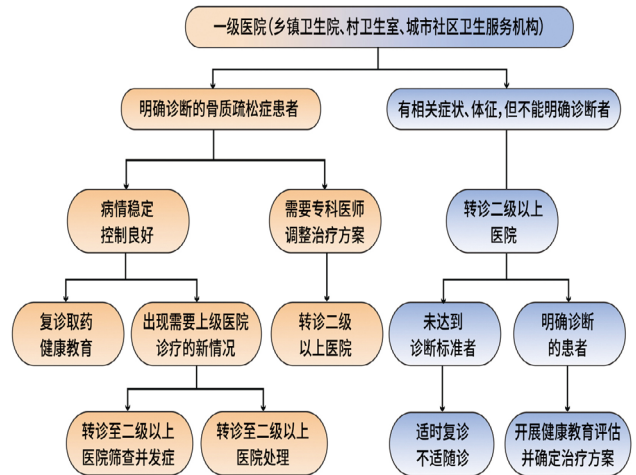


图4 骨质疏松症分级诊疗流程

Figure 4 Procedure of hierarchical medical treatment of osteoporosis

附件：

表 S1 国际骨质疏松基金会 (IOF) 骨质疏松症风险 1 分钟测试题
Table S1 Osteoporosis risk one-minutetest of the International Osteoporosis Foundation (IOF)

问题	回答
是否实际年龄超过 60 岁 (女性) / 70 岁 (男性)?	是 否
50 岁之后是否有骨折史?	是 否
是否体质量过轻 (BMI < 19 kg/m ²)?	是 否
是否于 40 岁后身高减少超过 4 cm?	是 否
父母任何一方是否有髌部骨折史?	是 否
是否存在以下任一情况: 类风湿关节炎、消化道疾病 (炎症性肠病、乳糜泻)、糖尿病、慢性肾脏病、甲状腺或甲状旁腺疾病 (甲状腺或甲状旁腺功能亢进症)、肺病 (慢性阻塞性肺疾病)、长时间制动、艾滋病 (HIV)?	是 否
是否接受过以下药物治疗: 曾服用类固醇激素 (如持续服用泼尼松 3 个月及以上)、噻唑烷二酮类药物、器官移植术后免疫抑制剂、抗抑郁药物、抗惊厥药物、抗癫痫药?	是 否
女士回答: 是否存在以下任一情况: 乳腺癌、接受芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌、早绝经、不正常闭经、卵巢切除或由于性腺功能减退导致低雌激素水平?	是 否
男士回答: 是否存在以下任一情况: 前列腺癌、接受雄激素剥夺治疗前列腺癌、低睾酮 (性腺功能减退)、是否过量饮酒 (每天超过 3 个单位) 和 / 或是否目前吸烟?	是 否

结果 上述问题，只要其中有一题回答结果为“是”，提示存在骨质疏松症的风险，并建议进行骨密度检查或 FRAX® 风险评估

注: BMI= 体质指数, FRAX®= 骨折风险评估工具

表 S2 OSTA 指数评价骨质疏松症风险级别
Table S2 OSTA index to evaluate the risk level of osteoporosis

风险级别	OSTA 指数
低	>-1
中	-1~-4
高	<-4

注: OSTA= 亚洲人骨质疏松症自我筛查工具

表 S3 FRAX® 计算依据的主要临床危险因素、骨密度值及结果判断

Table S3 Main clinical risk factors, bone mineral density value on which FRAX® calculation are based and its result judgment

危险因素	解释
年龄	模型计算年龄是 40~90 岁
性别	选择男性或女性
体质量	填写单位是 kg
身高	填写单位是 cm
既往骨折史	指成年期自然发生或轻微外力下发生的骨折, 选择是与否
父母髋部骨折史	选择是与否
吸烟	根据患者现在是否吸烟, 选择是与否
糖皮质激素	若患者正在接受糖皮质激素治疗或接受相当于泼尼松 >5 mg/d 超过 3 个月, 选择是
类风湿关节炎	选择是与否
继发性骨质疏松	如果患者具有与骨质疏松症密切关联的疾病, 选择是, 包括 1 型糖尿病、成骨不全症、未治疗的甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症或早绝经 (<45 岁)、慢性营养不良或吸收不良、慢性肝病等
过量饮酒	酒精摄入量 ≥ 3 单位/d 为过量饮酒 (1 单位相当于 8~10 g 乙醇, 约 285 ml 啤酒, 120 ml 葡萄酒, 30 ml 烈性酒)
骨密度	先选择测量骨密度的仪器, 然后填写股骨颈骨密度的实际测量值 (g/cm ²), 若患者没有测量骨密度, 可以不填此项
结果判断	FRAX® 预测的髋部骨折可能性 = 33% 或任何主要骨质疏松性骨折可能性 ≥ 20%, 为骨质疏松性骨折高危患者, 建议给予治疗; FRAX® 预测的任何主要骨质疏松性骨折可能性为 10%~20%, 为骨质疏松性骨折中风险; FRAX® 预测的任何主要骨质疏松性骨折可能性为 <10%, 为骨质疏松性骨折低风险

表 S4 主要骨转换生化指标参考值^[93]

Table S4 Main reference values of bone turnover biochemical markers

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

注: P1NP=1 型原胶原 N- 末端肽, CTX=1 型原胶原 C- 末端肽; OC= 骨钙素

表 S5 中国营养学会膳食钙参考摄入量

Table S5 Reference intakes of dietary calcium by Chinese Nutrition Society

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

引自中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册 [M]. 中国标准出版社, 2014.

表 S6 不同钙剂元素钙含量

Table S6 Calcium content in different calcium elements

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

表 S7 抗骨质疏松症药物联合治疗方案

Table S7 Anti-osteoporosis drugs combined treatment regimens

药物联合	推荐
阿仑膦酸钠 + 特立帕肽	否
唑来膦酸 + 特立帕肽	是 (酌情)
地舒单抗 + 特立帕肽	是 (酌情)

表 S8 不同作用机制抗骨质疏松症药物序贯治疗方案

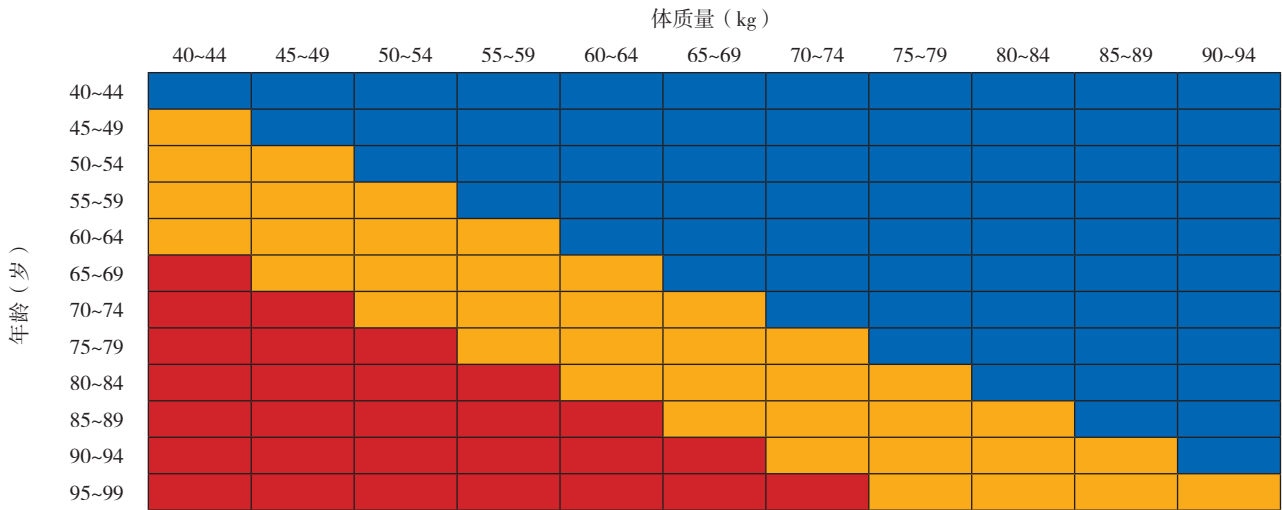
Table S8 Sequential treatment regimen of anti-osteoporosis drugs with different action

不同机制药物序贯	推荐
特立帕肽 → 唑来膦酸	是
特立帕肽 → 地舒单抗	是
罗莫佐单抗 → 唑来膦酸	是
罗莫佐单抗 → 地舒单抗	是

表 S9 相同作用机制抗骨质疏松症药物序贯治疗方案

Table S9 Sequential treatment regimen of anti-osteoporosis drugs with same action mechanism

相同机制药物序贯	推荐
阿仑膦酸钠 → 唑来膦酸	是
阿仑膦酸钠 → 地舒单抗	是
地舒单抗 → 唑来膦酸	是



注: ■为低风险, ■为中风险, ■为高风险; 基于亚洲人骨质疏松症自我筛查工具 (OSTA)

图 S1 年龄、体质量与骨质疏松风险级别的关系

Figure S1 Relationship between age, body mass and risk level of osteoporosis

《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022)》编写组名单

顾 问: 廖二元 徐 苓 孟迅吾

组 长: 章振林

副 组 长: 夏维波 李 梅 程晓光 谢忠建

刘建民 徐又佳

执行组长: 刘建民

秘 书: 岳 华 王 鸥

成 员 (按姓氏笔画排序):

丁 悦 王以朋 王 鸥 王 章 尹香君 付 勤
朱 梅 刘建民 邢小平 吕金捍 李 梅 李玉坤
李蓬秋 余 卫 沈 霖 陈 林 陈德才 陈晓云
宋纯理 严世贵 张 浩 汪 纯 岳 华 罗湘杭
林 华 金小岚 郑丽丽 郑厚峰 侯建明 姜 艳
胡 予 徐 苓 夏维波 袁凌青 徐又佳 唐 海
晁爱军 盛志峰 章振林 谢忠建 谢杨丽 游 利
程晓光 程 群 曾玉红 廖二元 詹红生 霍亚南

编写组成员作者单位:

上海交通大学医学院附属第六人民医院 (章振林、岳华、汪纯、张浩); 中国医学科学院北京协和医院 (夏维波、李梅、孟迅吾、徐苓、王以朋、邢小平、余卫、王鸥、姜艳); 北京积水潭医院 (程晓光); 中南大学湘雅二医院 (廖二元、谢忠建、袁凌青、盛志峰); 上海交通大学医学院附属瑞金医院 (刘建民); 苏州大学附属第二医院 (徐又佳); 南京大学医学院附属鼓楼医院 (林华); 成都中医药大学附属医院 (金小岚); 中国医科大学附属盛京医院 (付勤); 福建省立医院 (侯建明); 北京友谊医院 (唐海); 陆军军医大学附属大坪医院 (陈林、谢杨丽); 四川大学华西医院 (陈德才、王章); 宁夏回族自治区人民医院 (吕金捍); 浙江大学医学院附属第二医院 (严世贵); 河北医科大学第三医院 (李玉坤); 天津医科大学总医院 (朱梅); 江西省人民医院 (霍亚南); 郑州大学第一附属医院 (郑丽丽); 四川省人民医院 (李蓬秋); 上海中医药大学附属曙光医院 (詹

红生); 西湖大学 (郑厚峰); 华中科技大学同济医学院附属协和医院 (沈霖); 中南大学湘雅医院 (罗湘杭); 北京大学第三医院 (宋纯理); 中山大学孙逸仙纪念医院 (丁悦); 天津医院 (晁爱军); 复旦大学附属华东医院 (程群); 西安红会医院 (曾玉红); 复旦大学附属中山医院 (胡予); 上海交通大学医学院附属第一人民医院 (游利); 上海中医药大学附属龙华医院 (陈晓云); 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心 (尹香君)

利益冲突声明: 参与本指南撰写的所有成员不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. Am J Med, 1993, 94 (6): 646-650. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-E.
- [2] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference [J]. South Med J, 2001, 94 (6): 569-573.
- [3] GLASER D L, KAPLAN F S. Osteoporosis. Definition and clinical presentation [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22 (24 Suppl): 12S-16S. DOI: 10.1097/00007632-199712151-00003.
- [4] RIGGS B L, WAHNER H W, DUNN W L, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis [J]. J Clin Invest, 1981, 67 (2): 328-335. DOI: 10.1172/jci110039.
- [5] 国家统计局, 国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 第七次全国人口普查公报 (第五号)——人口年龄构成情况 [EB/OL]. (2021-05-11). http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/202106/t20210628_1818824.html
- [6] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查报告 (2018) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.

(其余参考文献略, 完整参考文献版本请扫描文章二维码)

(收稿日期: 2023-03-01; 修回日期: 2023-03-03)

(本文编辑: 张小龙)