

• 骨质疏松症防治学术论文专栏 •

骨质疏松性骨折二级预防的综合管理

——骨质疏松性骨折二级预防示范基地福州中心专家共识

余舒芳 林建华 李毅中 张文明

自2012年3月31日原卫生部在北京启动“骨质疏松性骨折二级预防专项行动”项目以来,全国共建立了52个国家级骨质疏松性骨折二级预防示范基地,其中福建省有2个国家级示范基地中心,即以福建医科大学附属第一医院牵头的福州中心和福建医科大学附属第二医院牵头的泉州中心。“骨质疏松性骨折二级预防专项行动”依托骨质疏松性骨折防治的重要阵地——骨科,重点关注骨质疏松性骨折二级预防的医生教育,加强对骨质疏松性骨折高危人群的监测管理,提高诊断率和治疗率,以促进骨质疏松骨折二级预防的规范化和标准化。在3年时间里,福建省骨质疏松性骨折二级预防示范基地定期开展了包括骨质疏松诊疗主题相关的继续教育、义诊以及患者教育等多种形式的活动,以提高医生骨质疏松骨折的规范化诊疗水平,加强骨折术后病人管理,指导患者改善生活质量。本次专家讨论会主要从以下两个方面的内容展开:骨质疏松性骨折二级预防中患者的全程管理以及二级预防中热点问题,包括骨质疏松的患者教育、诊断、围手术期管理及治疗随访评估、抗骨质疏松治疗疗程以及双膦酸盐安全性等。

一、骨质疏松性骨折二级防治中患者的全程管理

骨质疏松性骨折是指原发性骨质疏松症导致骨密度和骨质量下降,骨强度降低,在日常活动中而受到轻微的外力就易发生骨折,是骨质疏松症的严重并发症,常见的骨折部位是脊柱、髋部、桡骨远端和肱骨近端。骨质疏松骨折预防包括一级预防和二级预防。一级预防指尚无骨质疏松但具有骨质疏松危险因素者,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;二级预防指有骨质疏松症, T 值 ≤ -2.5 或已发生过脆性骨折,其预防和治疗的最終目的是避免发生骨折或再次骨折。2009年,中华医学会骨科学分会《骨质疏松骨折诊疗指南》强调:骨质疏松性骨折的治疗有别于一般的创伤性骨折,既要重视骨折本身的治疗,也要积极治疗骨质疏松症^[1]。因此,对于骨质疏松性骨折二级预防患者的全程管理不仅包含骨质疏松诊断和骨科手术围手术期的管理,更要关注骨质疏松患者的教育及骨质疏松性骨折术后长期的随访监测管理。

(一) 骨质疏松性骨折二级预防之患者教育管理

从1998年世界卫生组织(WHO)与国际骨质疏松基金

会(the International Osteoporosis Foundation, IOF)共同关注骨质疏松患者开始已把每年的10月20日作为国际骨质疏松日,每年都会有一个主题以加强骨质疏松患者的健康宣传教育,希望能够使全社会认识骨质疏松的普遍性和危害性,从而让广大的骨质疏松患者能得以早期发现,更早诊断并及时得到治疗,最大限度地减少骨质疏松性骨折的发生。

对于已经确诊骨质疏松或者已经发生骨质疏松性骨折的患者,帮助病人正确对待患病现实;提高骨质疏松患者对防治知识和技能的掌握;促进患者主动参与骨质疏松的控制;提高疗效改善生活质量;定期评估再发骨折因素,从而提高患者管理的依从性。对于骨质疏松患者基础措施(日常保健)的建议:一方面积极调整生活方式,如采取防止跌倒的各种措施,均衡膳食,适当户外活动和日照,避免嗜烟、酗酒和慎用影响骨代谢的药物等;另一方面重视骨健康基本补充剂钙剂和维生素D的合理补充。同时特别需要强调的是临床医生应该加强患者对于抗骨质疏松药物治疗的依从性的教育。患者药物依从性是确保疗效的基础,建议患者开始启动治疗后需定期进行随访复诊。

(二) 骨质疏松性骨折二级预防之诊断

骨质疏松的诊断方法较多,包括最早的骨骼X线片,超声骨密度仪,双能X线骨密度仪(dual-energy x-ray absorptiometry, DXA)等,骨质疏松患者由于骨量减少、骨密度下降,X线片的透光量增加,表现为骨小梁减少,稀疏或消失。一般骨丢失超过30%以上X线片才能被发现。因此,X线片诊断骨质疏松存在较高的漏诊率。国际骨密度协会(ISCN)指出超声骨密度仪检测的骨密度值只可作为骨质疏松筛查的工具,不能直接用以诊断骨质疏松,但对于骨质疏松性骨折的预测具有一定参考意义。目前国内外骨质疏松指南均参考世界卫生组织WHO的标准,把DXA骨密度仪检查的中轴骨骨密度值(bone mineral density, BMD),即腰椎L1-L4、股骨颈、全髋BMD作为骨质疏松诊断的金标准。但仍需要考虑导致DXA结果假阳性的特殊情况,比如骨组织退变增生、软组织异位钙化等,特别是对于椎体BMD,各椎体间T评分相差大于1SD,读取BMD报告时应及时剔除不合理椎体结果。最后综合各腰椎、股骨颈及髋部中最低的T值进行诊断。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2014.06.024

作者单位:350000 福州,北京诺华制药有限公司医学事各部(余舒芳);350005 福州,福建医科大学附属第一医院骨科(林建华,张文明);362000 泉州,福建医科大学附属第二医院骨科(李毅中)

2011 中国原发性骨质疏松症诊治指南^[2]明确了测定骨密度的临床指征: 女性 65 岁以上和男性 70 岁以上, 无论是否有其他骨质疏松危险因素都需要进行骨密度检查; 对于女性 65 岁以下和男性 70 岁以下, 有一个或多个骨质疏松危险因素也需要进行骨质疏松的检查。具体危险因素有: 有脆性骨折史或/和脆性骨折家族史; 各种原因引起的性激素水平低下; X 线摄片已有骨质疏松改变; 正接受骨质疏松治疗、进行疗效监测; 有影响骨代谢疾病或使用影响骨代谢药物史; IOF 骨质疏松症 1 分钟测试题回答结果阳性; 亚洲骨质疏松自我筛查工具 (osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA) 结果 ≤ -1 。

对于骨质疏松性骨折密切相关的临床椎体骨折诊断方面国内外诸多学者均发现传统的 X 光片存在较高的漏诊, 75% 的脊柱骨折的临床表现并不明显, 尤其是 50 岁以上的女性患者。DXA 检测的 BMD 并不能完全反映骨质疏松的严重程度, 甚至部分患者已经发生椎体压缩性骨折, 其 BMD 则在正常值或者低骨量。DXA 仪器内置的椎体骨折评估软件, 采用 Genant 视觉半定量法在获取腰椎 BMD 同时利用快速椎体成像技术 (instant vertebra assessment, IVA) 形成患者正侧位的完整脊柱 (T4-L4) 影像, 从而降低椎体骨折的漏诊, 使更多患者得到更早的骨质疏松管理, 预防再次骨折。

另外 DXA 扩展应用中髌部结构分析似乎也得到骨科医生重点关注, 李毅中教授等^[3,4]研究发现通过 DXA 自带计算工具也可以在骨密度检测同时获得股骨近端几何结构, 计算出股骨近端结构与骨折发生率密切相关, 一般屈曲应力比在 10 以上提示骨折风险高, 从而解释了部分患者骨密度未达到骨质疏松诊断阈值而发生髌部骨折的原因。同时通过计算髓腔闪烁指数为关节外科医生选择更合适的假体提供参考。特别是对于人工关节置换的患者, 后期还可以通过 DXA 随访假体周围骨密度变化及时进行抗骨质疏松治疗以预防假体松动。

(三) 骨质疏松性骨折二级预防之围手术期管理

骨质疏松性骨折患者大多是高龄, 免疫功能差并伴有多种慢性基础疾病, 手术治疗可能面临愈合延迟, 骨质量差不易固定, 植入物稳定性差, 再骨折风险高等诸多风险。2009 年中华医学会骨科学分会发布的骨质疏松骨折诊疗指南中提出复位、固定、功能锻炼和抗骨质疏松治疗是治疗骨质疏松骨折的基本原则, 理想的治疗是上述四者的有机结合; 强调整体化的治疗, 治疗方法有非手术或手术治疗。

国外的诸多指南也对骨质疏松性骨折患者进行了临床指导, 比如 2010 年香港玛丽医院基于本院治疗经验提出了老年髌部骨折的临床诊疗路径, 分别在入院前、术前以及术后阶段做了详细的流程以更好地管理患者^[5]。2010 年澳大利亚老年髌部骨折诊疗指南, 对于髌部骨折患者围手术期的管理包括手术时机、抗生素使用及麻醉类型等提出基于循证医学证据级别的建议, 明确了骨质疏松治疗的必要性; 维生素 D 和钙剂, 以及双膦酸盐可增加骨密度, 降低髌部骨折风险的疗效, 并提到仅唑来膦酸能应用于骨折愈合修复期^[6]。

在抗骨质疏松药物治疗方面, 除了基础补充的钙剂和维生素 D 外, 骨科医生临床常用抗骨质疏松药物主要有两大类即双膦酸盐类和降钙素类。前者能显著提高骨密度降低再发骨折风险, 后者在骨折围手术期逆转急性骨丢失和缓解患者骨痛也有很好的疗效。2012 年法国绝经后妇女骨质疏松性骨折药物治疗指南^[7]对于非创伤性骨质疏松骨折的药物治疗做出详细的推荐 (图 1)。

近年来一个名为骨折联络服务系统 (fracture liaison services, FLS) 项目在美国、英国等其他国家广为推广应用, 旨在全面管理骨质疏松性骨折患者以降低其再发骨折风险。一个 FLS 由一个协调员 (实习护士、医师助理、护士或其他健康专家) 领导, 确定每一个骨折患者得到恰当的诊断、治疗和支持, 且该项目建立了骨折患者的数据库, 建立程序及时间轴确定患者评估及接下去的医疗活动。2014 年美国国家基金会 (NOF) 发布的骨质疏松指南中提到 FLS 项目已成功进行 15 年以上, 该项目明显降低了再骨折的发生, 并节省了相

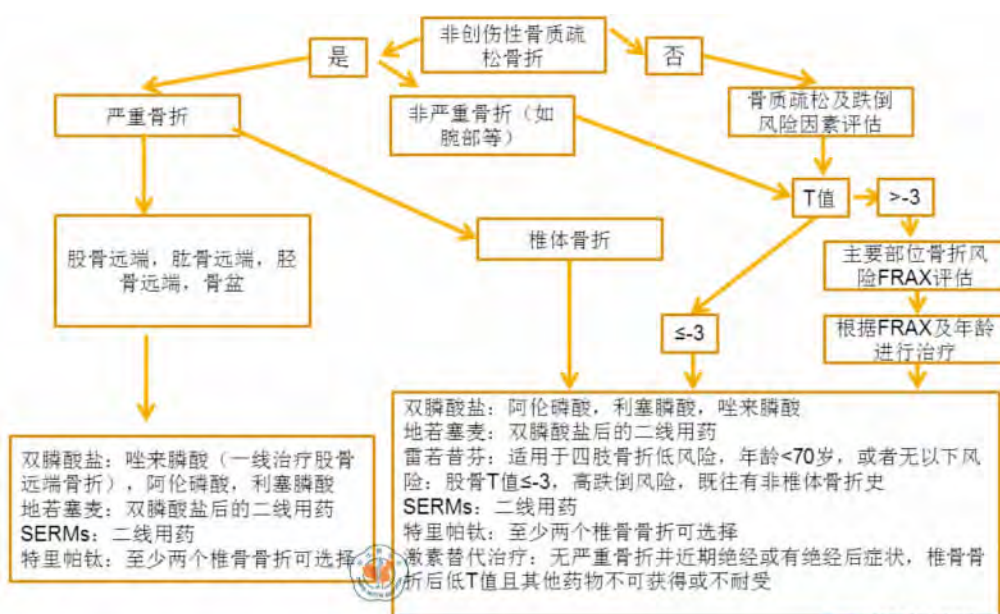


图 1 2012 法国绝经后妇女骨质疏松骨折药物治疗策略

关医疗费用,如:美国 Kaiser permanente's 骨健康项目从1998年开始已减少了38%的髌部骨折;Geisinger 健康系统5年间节省了780万美元的相关费用。这种全方位的骨质疏松性骨折患者管理模式值得骨科医生借鉴,可以通过纳入比如骨科、内分泌、老年以及康复科等多学科、跨专业的规范、系统、科学管理骨质疏松性骨折患者的围手术期以及术后康复,以及结合社区化医院的共防共治^[8]。

(四) 骨质疏松性骨折二级预防之随访监测管理

骨质疏松症需要医生和患者长期关注,骨质疏松患者进行抗骨质疏松治疗后随访监测管理尤为重要。随访监测的目的和意义在于及时评估疾病的进展和对治疗的反应,制定个体化的治疗措施,监测药物疗效及安全性,提高患者服药依从性,加强医患沟通,从而最大程度地降低骨折发生风险。

1. 监测和随访的内容:主要包括生活方式、骨折的及时发现以及骨密度和骨转换指标等可量化指标的评估。在生活方式方面需了解患者骨质疏松危险因素是否消除,钙和维生素D摄入是否充足,跌倒的预防,有无规则的锻炼,是否正确服药等;骨折的排查可通过身高的测量,椎体成像的检查及时发现胸腰椎骨折。

2. 监测和随访的时间:可以每1~3个月门诊或电话随访,记录不良反应并及时处理,了解临床症状改善情况及是否发生骨折等,同时给予健康指导;治疗启动或改变治疗方案后至起效每年一次骨密度检查,起效后可适当延长检查间隔时间。中国原发性骨质疏松诊治指南(2011)建议每6~12个月系统地观察中轴骨骨密度的变化,有助于评价药物的疗效;有条件的单位在治疗前及治疗后3~6个月进行骨转换标志物监测。

3. 治疗评估原则:对于抗骨质疏松药物治疗后,如何评判该治疗方案是否有效一直是临床医生和患者非常关注的话题。2011年IOF专家组结合临床循证数据的专家意见提出^[9],首先需排除患者存在导致治疗无效的因素:患者服药依从性和持续性差;患者未摄入足量的维生素D与钙剂来保证治疗获益;胃肠道疾病导致药物吸收不佳;在治疗前未发现的一些疾病影响骨骼健康,如多发性骨髓瘤,甲状腺激素水平升高等。再从以下3各方面来综合判断:(1)骨折评估原则:必须明确的是抗骨质疏松治疗可以减少骨折发生风险,但并不能消除风险。临床试验结果提示,药物干预能显著降低骨折发生后的再发及第三次骨折发生风险,而未治疗患者再发骨折风险增加。因此,治疗期间出现的再骨折提示治疗无效。当然并不是所有部位的骨折都与骨质疏松相关。手、头骨、手指、足趾、脚和脚踝这些部位与骨质疏松药物干预无关。因此,IOF专家组建议在抗骨质疏松治疗后1年内患者无骨折/一次骨折提示治疗有效或可能有效;反之如二次以上新发脆性骨折则提示治疗反应差或无效。(2)骨密度评估原则:无治疗的绝经后妇女髌部BMD每年丢失率1%~2%,因此接受治疗后骨密度升高或保持稳定都说明有效,骨密度上升最快在治疗初始的6~12个月,之后上升趋势趋缓。骨密度升高不同部位有差异:腰椎>全髌>股骨颈。美国骨质疏松基金会(NOF)指南指出:尽管中轴骨和外周骨的

骨密度提供了具体部位的参考,但是髌部骨密度值仍然是预测髌部骨折风险的最佳指标。多项指南普遍推荐双能X线吸收仪DXA为首选的监测骨密度手段。其他检测技术如单能X线吸收仪、X线摄片、定量超声等仅用于外周骨的检测。2013 ISCD要求骨密度检查技术人员遵循严格的质控标准^[10],包括定期的体模扫描校准,合适并可再现的患者检查体位等以减少测量误差,特别是加强精确度的控制。精确度评估的方法:测量15个病人3次或30个病人2次,每次测量都应重新摆位。计算这组人群的标准差的平方根(RMS-SD)。计算在95%置信区间的最小有意义变化值(LSC)。每个技术员的最低可接受精确度为:腰椎:1.9%(LSC=5.3%);全髌:1.8%(LSC=5.0%);股骨颈:2.5%(LSC=6.9%)。IOF专家组建议经过1年的治疗患者骨密度升高,不变或者轻微下降可能提示治疗反应有效或可能有效;反之患者腰椎骨密度下降 $\geq 5\%$,股骨颈骨密度下降 $\geq 4\%$ 则提示治疗反应差或无效。(3)骨代谢指标评估原则:国际骨质疏松基金会(IOF)和中国原发性骨质疏松诊治指南(2011)均推荐I型原胶原N-端前肽(PINP)和血清I型胶原交联C-末端肽(CTX)是敏感性相对较好的两个骨代谢生化标志物。定期的骨代谢指标检测并与基线值对照可以评估药物疗效。根据药物的作用机制不同,检测指标敏感性也有所差异。抗吸收药物对CTX下降更明显,促形成药物则对PINP提高更显著。对于抗骨吸收的药物,一些骨吸收指标如DPD,NTX,CTX和TRACP-5b在早期即被抑制,因此可以在基线时和开始治疗后3~6个月时检查并对比结果;而骨形成指标如BALP和PINP的变化会有延迟,因此可在基线和开始治疗6个月时进行检查;对于促骨形成药物PTH(重组甲状旁腺素,每日皮下注射),骨形成指标中PINP和BALP的变化最为明显,可在基线和开始治疗后1~3个月时检查。李毅中教授对泉州当地60例骨质疏松患者在双膦酸盐使用前和使用后16周对比研究证实: β -CTX和PINP同样适用于福建当地骨质疏松患者使用双膦酸盐早期治疗反应的有效性监测^[11]。

IOF专家组建议患者治疗后对比治疗前骨转换指标变化超过25%提示有效或可能有效(Δ PINP%, Δ CTX% $\geq 25\%$);反之骨转换指标变化低于25%提示治疗反应差或无效(Δ PINP%, Δ CTX% $<25\%$)

综合以上原则,总的来说通过骨转换指标的监测可以较骨密度更早地评估患者治疗的效果。对于确定治疗无效的患者,由于目前尚缺乏药物转换方面的充足证据,IOF专家组提出3个总的转换原则,即:(1)转换为更强效的同一类型抗骨吸收的药物;(2)口服剂型药物转换为注射剂型药物;(3)抗骨吸收药物转换为促骨形成的药物。

二、骨质疏松性骨折二级防治中热点话题

(一) 骨质疏松性骨折二级预防之疗程

骨质疏松治疗疗程的提出最早源于2008年,多项研究显示抗骨松药物长期使用后骨密度并没有如预期般一直显著上升,反而暴露出很多安全性问题。另外大部分抗骨质疏松药物一旦停药,疗效明显消失,而对于双膦酸盐类药物来

说,其提升骨密度则可以维持一段时间。在2009年美国内分泌协会发布的绝经后骨质疏松诊疗指南^[12]里提出药物假期(drug holiday)的说法:对于中度骨质疏松骨折风险的患者可以选择停止使用双膦酸盐药物1~2年(或至患者出现骨密度降低或发生骨折)。2012年FDA专家组也回顾了临床上抗骨质疏松药物的注册研究发表关于双膦酸盐治疗疗程的共识^[13]。具有最长随访时间的是阿伦磷酸钠和雷尼酸锶的研究达到10年,而超过5年以上属于随机双盲安慰剂对照的研究只有两项,即阿伦磷酸钠的FLEX10年实验和唑来膦酸的HORIZON-PFT6年延伸实验。专家组基于这两项RCT研究提出对于双膦酸盐的疗程建议是3~5年的长期治疗,对于股骨颈BMD $\leq$ -2.5,椎体骨折风险高的患者以及股骨颈BMD $\leq$ -2.0,既往椎体骨折的患者治疗3~5年后继续双膦酸盐治疗可持续获益;对于股骨颈BMD $\geq$ -2.0,椎体骨折风险低患者则继续治疗的获益有限,可以考虑停药。最新2014年美国骨质疏松基金会的骨质疏松指南对于骨质疏松治疗疗程的建议则是强调个体化,5年以上治疗的相关循证医学证据有限;3~5年抗骨质疏松药物治疗后需进行相关风险评估,再考虑是否继续治疗;3~5年后仍然有高骨折风险的患者双膦酸盐类药物可以持续更长时间的治疗。

(二) 骨质疏松性骨折二级预防之药物安全性

随着越来越多的骨质疏松药物治疗的循证数据和临床经验累积,骨质疏松的长期治疗以及各类抗骨质疏松药物长期使用后安全性问题也引起了骨科专家们的重视。本次会议主要讨论了以下两个方面:

1. 抗骨质疏松药物与骨折愈合:抗骨吸收药物主要作用机制在于抑制破骨细胞活性,并且代偿性抑制成骨细胞活性,而骨折愈合期需要破骨细胞的参与以及成骨细胞的大量参与。特别对于临床常用的抗骨质疏松药物双膦酸盐类对于骨折愈合的不利影响一直存在争议。2012年欧洲骨质疏松症和骨关节炎临床和经济学会(ESCEO)专家组就目前国际上常用的各类抗骨质疏松药物对骨折愈合影响进行回顾,专家组认为目前没有足够证据说明抗骨吸收药物包括双膦酸盐类对于骨折愈合存在不利影响。在动物研究方面,双膦酸盐类对骨折愈合的影响尚无一致结果,其可能与采用双膦酸盐的种类、剂量及给药时间有关,而治疗剂量的双膦酸盐对骨折愈合无不利影响,且对骨折植入物的稳定性具有有利作用。一项大规模的髌骨骨折术后90 d内患者使用唑来膦酸的RCT研究显示^[14],无论是术后2周内还是2周后使用唑来膦酸,用药组和安慰剂组对比骨折不愈合率没有显著差异。董健教授等研究^[15]显示在脊柱融合术患者术后3天内使用唑来膦酸进行抗骨质疏松治疗随访1年未发现骨折不愈合事件。因此与会专家基本认可ESCEO专家组共识的结论:对于骨折术后立即使用双膦酸盐类药物进行抗骨质疏松治疗并不会对骨折愈合带来不利影响。

2. 双膦酸盐安全性:双膦酸盐类药物是抗骨质疏松药物中的一线选择^[16],也是临床骨科医生常用的抗骨质疏松药物,双膦酸盐类药物对于骨密度提升以及骨折风险的降低都有很好的疗效。患者在使用过程中可能会出现一些不良

反应也引起临床骨科医生的重视。目前常用的抗骨质疏松药物主要是含氮的第二、三代双膦酸盐,包括口服给药的阿伦磷酸钠、利塞膦酸钠以及静脉用的唑来膦酸,都有可能发生一过性不良反应。其产生不良反应的机制在于抑制法尼基焦磷酸合成酶活性从而导导致的上游产物诱导 $\gamma\delta$ T细胞激活,产生肿瘤坏死因子、白介素-6等炎症细胞因子使机体出现发热、肌痛等炎症反应。但大部分炎症反应是一过性,且持续时间在3 d左右。与会专家结合临床使用经验建议骨质疏松患者使用双膦酸盐类药物前,需严格检查肾功能,调整血钙至正常值。使用时可以通过充分水化(口服或者静脉输液1 000 ml左右),补充足够的钙剂和维生素D可以减少不良反应的发生^[17]。特别是维生素D的补充尤其重要,一方面有学者发现维生素D受体在免疫细胞表面有表达,维生素D具有一定免疫调节作用,可以减少 $\gamma\delta$ -T细胞的增殖,抑制其分泌促炎性细胞因子^[18],另一方面有研究表明双膦酸盐治疗骨质疏松过程中出现临床不应答(骨折发生),其中一部分原因与维生素D的摄入不足相关^[19],建议为了使双膦酸盐发挥理想疗效可以在使用前通过补充普通维生素D调整患者血清25(OH)D水平至少在30 ng/ml以上^[20]。对于发生一过性不良反应的患者可以使用非甾体类解热镇痛药,例如布洛芬,对乙酰氨基酚等进行对症处理。

后 记

2014年7月26日,在福州基地中心福建医科大学附属第一医院林建华教授的领导下,12家省级骨质疏松二级预防协作单位的22位骨科专家齐聚福州,就骨质疏松性骨折二级预防项目进行回顾与交流,就骨质疏松防治中患者的全程管理以及临床关注的诊疗热点话题进行深入探讨和交流并达成初步共识,供骨科同仁参阅指正。

参加讨论会的专家名单:陈小杰,黄常红,黄建军,李毅中,梁瑛清,林建华,林金矿,林焱斌,刘文革,施毅,王旭,王荣茂,王万明,魏艳珍,徐旭阳,许斌,叶宏,尹晓明,张文明,张怡元,钟继平,庄华烽(按姓氏拼音排名)。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南[J]. 中华骨质疏松骨病, 2009, 8: 287-291.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4: 2-17.
- [3] 蔡思清, 蔡冬鹭, 李毅中, 等. 股骨近端结构测量指导髌骨骨折术前方案[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17: 1625-1632.
- [4] 李毅中, 庄华烽, 蔡思清, 等. 股骨近端髓腔闪烁指数与股骨颈骨密度的关系[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18: 3178-3183.
- [5] Lau TWI, Leung F, Siu D, et al. Geriatric hip fracture clinical pathway: the Hong Kong experience[J]. Osteoporosis Int, 2010, 21: 627-636.
- [6] Jensen CS, Maklan D, Cameronlyn M. Evidence-based guidelines for the management of hip fractures in older persons: an update

- [J]. Med J Aust ,2010 ,192: 37 -41.
- [7] Briota K ,Cortet B. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Joint Bone Spine ,2012 ,79 : 304 -313.
- [8] The National Osteoporosis Foundation (NOF) . NOF's clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis (2014) [S]. <http://nof.org/hcp/clinicians-guide>. 2014 Issue , Version 1 , Released April 1 ,2014.
- [9] Díez-Pérez A ,Adachi JD ,Agnusdei D , et al. Treatment failure in osteoporosis [J]. Osteoporos Int ,2012 ,23: 2769 -2774.
- [10] International Society for Clinical Densitometry Official positions [S]. <http://www.iscd.org/official-positions/5th-iscd-position-development-conference-adult/>. Updated 2013.
- [11] 李毅中 ,郭良瑞 ,庄华烽 等. 骨转换标志物监测双膦酸盐治疗反应 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2014 ,20: 47 -50 .
- [12] AACE guidelines for The diagnosis and treatment for PMO [J]. ClinEndocrinolMetabAPirl ,2010 ,95: 1555 -1565.
- [13] Goldhahn J ,Féron JM ,Kanis J , et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper [J]. Calcif Tissue Int ,2012 ,90: 343 -353.
- [14] Colón-Emeric C ,Nordsletten L ,Olson S , et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing [J]. Osteoporosis Int ,2011 ,22: 2329 -2336.
- [15] Li C ,Wang HR ,Li XL , et al . The relation between zoledronic acid infusion and interbodyfusion in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion surgery [J]. Acta Neurochir ,2012 ,154: 731 -738.
- [16] Kanis JA ,McCloskey EV ,Johansson H , et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int ,2013 ,24: 23 -57.
- [17] Bertoldo F , Pancheri S , Zenari S , et al. Serum 25 - hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion [J]. J Bone Miner Res ,2010 ,25: 447 -454.
- [18] Catalano A. Poster Presentation Abstracts P278. Can a bolus of vitamin D affect the acute phase reaction in women undergoing infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis [J]? 2011 ECCEO-IOF. Valencia. Spain.
- [19] Adami S , Isaia G , Luisetto G , et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study [J]. J Bone Miner Res ,2006 ,21: 1565 -1570.
- [20] Peris P , Martínez-Ferrer A , Monegal A , et al. 25 hydroxyvitaminDserum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal [J]. Bone ,2012 ,51: 54 -58.

(收稿日期: 2014 - 11 - 03)

余舒芳 林建华 李毅中 等. 骨质疏松性骨折二级预防的综合管理——骨质疏松性骨折二级预防示范基地福州中心专家共识 [J/CD]. 中华关节外科杂志: 电子版 2014 8(6): 808 -812.