

# 骨质疏松性椎体压缩性骨折患者 抗骨质疏松规范治疗专家共识

杨惠林 刘强 唐海 代表中国健康促进基金会骨病专项基金  
《骨质疏松性椎体压缩骨折规范化诊治白皮书》编写组

骨质疏松性椎体压缩性骨折 (osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF) 是骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 常见、严重的并发症之一。在治疗 OVCF 时,既要重视骨折的治疗,也不能忽视骨折的原发病——OP 的治疗。OP 是以骨量低下、骨强度降低、骨微结构破坏、骨脆性升高、易骨折为特征的全身骨骼系统性疾病,此定义包含了骨密度 (bone mineral density, BMD) 及骨质量两方面,其中骨质量除了骨微结构的质量,还包括了骨转换 (高能、低能),骨累积损伤和骨矿化等。一旦明确诊断 OVCF,应立即开展对患者的 OP 健康教育,完善 OP 相关检查,制定规范的、个体化的抗 OP 长期治疗方案。在缓解患者疼痛,恢复患者日常活动,提高患者生活质量的同时,改善患者 BMD,降低再骨折风险<sup>[1-2]</sup>。

## 一、OVCF 患者围手术期处理

### (一) 原发性 OP 检查与评估

1. BMD: 目前国际公认的 BMD 检查方法为: 双能 X 线吸收法 (DXA), 参照 WHO 推荐的诊断标准, DXA 测定 T 值  $\geq -1.0$  SD 属正常;  $-2.5$  SD  $<$  T 值  $< -1.0$  SD 为骨量低下或骨量减少; T 值  $\leq -2.5$  SD 为 OP。其他检查 BMD 的方式有, 光子 (SPA)、单能 X 线 (SXA)、定量计算机断层照相术 (QCT)、超声检测等, 上述检查法目前暂未制定诊断 OP 的标准。DXA 常见检查部位为腰椎 (L1-4) 和股骨颈, 其精确性受局部骨组织增生、软组织钙化、患者体位、仪器精准度及检查者操作规范等影响, 因此诊断仍需结合临床情况全面分析。

2. 骨转换生化标志物: 骨转换生化标志物是在骨重塑的不同阶段由成骨细胞和破骨细胞产生、释

放的蛋白质或基质降解产物, 分为骨形成和骨吸收标志物。测定骨转换标志物有助于判断骨转换类型、骨丢失速率、骨折风险评估, 为了解患者 OP 病程进展, 指导用药及疗效评定提供客观依据。国际 OP 基金会 (IOF) 推荐 I 型原胶原 C-端前肽和血清 I 型胶原交联 C-末端肽这两个敏感性相对较好的骨转换生化标志物<sup>[3]</sup>。血清 I 型胶原交联 C-末端肽为骨吸收标志物, 该指标高于正常值范围, 则提示为高骨转换型 OP, 临床多见于绝经后 OP 患者, 治疗上可选用抑制骨吸收为主的药物, 其中 Melton 等<sup>[4]</sup> 研究提示, 高转换型 OP 是导致骨折的独立危险因素; I 型原胶原 C-端前肽为骨形成标志物, 如该指标低于正常值范围, 则提示低骨转换型 OP, 临床上多见于老年性 OP 患者, 治疗上首选促进骨形成类药物。骨转换标志物可在治疗干预后 1~3 个月内发生明显变化, 测量其变化, 可了解骨吸收抑制剂或骨形成促进剂的治疗效果, 有利于监测疗效, 增加治疗的依从性<sup>[5-7]</sup>。

### (二) 术前宣教

人们对 OP 认识不足是导致其诊疗率低、预防椎体骨折措施落实不到位的重要原因。因此, 术前对患者及家属进行健康教育尤为必要, 宣教内容应包括: OP 的特点及发生的高危因素、正确认识微创手术、积极规范的抗 OP 治疗及预防再次骨折的重要性等。OP 发生的高危因素包括遗传、内分泌、基础疾病、药物及生活方式等, 需重点告知患者不良的生活方式如吸烟、过量饮酒、饮料、咖啡、长期缺乏运动、低钙摄入、维生素 D 缺乏等可加重病情进展; OP 一旦发生, 在不进行药物治疗干预的情况下, 很难阻止病程进展; 经皮椎体后凸成形术 (percutaneous kyphoplasty, PKP) 和经皮椎体成形术 (percutaneous vertebroplasty, PVP) 能帮助患者缓解疼痛, 早日恢复生活自理能力, 但该手术仅能治疗骨折椎体, 对全身 OP 无治疗作用; 规范的抗 OP 治疗需根据患者 OP

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.002

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院骨科 (杨惠林); 山西大医院骨科 (刘强); 首都医科大学附属北京友谊医院骨科 (唐海)

通信作者: 杨惠林, Email: suzhouspine@163.com

类型、骨转换高/低及全身情况和激素水平等,制定个体化的抗 OP 长期治疗方案;OVCF 患者常伴有程度较重的 OP,摔倒后易并发骨折,而骨折后常需长期卧床,加快骨量的丢失,导致 OP 进一步加重,因此预防摔倒应为患者关注的重点。

### (三) 药物治疗

重视围手术期 OVCF 患者抗 OP 治疗。围手术期患者一般疼痛症状明显,骨吸收增强,卧床及制动等因素将导致骨量丢失加快,宜选用抑制破骨类药物。临床上常用的抑制破骨类药物有:降钙素类及双磷酸盐类。其中降钙素抑制破骨细胞作用明显,同时具有多重镇痛机制<sup>[8]</sup>,早期应用,能改善或阻止患者急性骨丢失,同时起到一定的止痛效果,可作为急性 OVCF 治疗的首选,临床上推荐使用剂量为:每日 50 U 或隔日 100 U,皮下或肌内注射,建议短期应用(不超过 3 个月)<sup>[9]</sup>。绝经后严重 OP 患者或低骨转换型 OP 患者可选用甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)类药物。低骨转换型 OP 患者慎用骨吸收抑制剂。对于不适合或不能接受上述药物的患者可酌情选用雌激素、选择性雌激素受体调节剂(SERMs)及维生素 K2 等。

## 二、出院后抗 OP 治疗

### (一) 改变生活方式

采取健康的生活方式,戒烟、减少饮酒,避免大量饮用咖啡和碳酸饮料,增加牛奶、鱼虾、坚果类在饮食中占比,摄入高钙、低盐和含适量蛋白质的食物。尽量避免使用影响骨代谢的药物。如因皮肤病、免疫系统疾病等长期使用激素,或老年人胃部疾病长期应用抑酸药等,均对骨骼健康产生不利影响。

### (二) 体育锻炼

对于 OVCF 患者,卧床可减少骨折的疼痛,但是长期卧床会导致快速的骨丢失,加速 OP 的进程。PKP/PVP 可以迅速缓解疼痛,即刻恢复脊柱负重能力,可在医师指导下早期开始适量的活动和锻炼<sup>[2]</sup>。适量的锻炼能够减少肌肉萎缩、增强肌肉力量、改善骨骼血液循环、促进骨折愈合、维持和提高 BMD、延缓骨量丢失、减少再发骨折。特别是在户外阳光下活动,还可增强维生素 D 的吸收与合成,有利于肠道内钙的吸收与利用,促进骨转换平衡。发生 OVCF 的人群应避免激烈的运动,量力而为。步行、慢跑等负重运动有助于保持强壮的骨骼,打太极拳、跳舞、骑自行车、游泳等运动有助于增强身体灵活性,提高预防跌倒的平衡能力。

### (三) 预防再次跌倒

虽然 OVCF 患者大多无明显外伤史或仅轻微外伤,但该类患者骨强度很低,肌力和平衡性较差,在 OVCF 得到治疗后,日常生活仍需加强管理,预防跌倒所致的 OVCF 和其他 OP 类骨折的发生。老年人跌倒常由多种因素合并所致<sup>[10-11]</sup>,如年龄、疾病和环境因素等,危险因素越多,跌倒的风险也越大。预防跌倒的主要措施包括:(1)治疗自身疾病;(2)药物干预,补充维生素 D 等,提高肌力及平衡能力;(3)适当的体育锻炼;(4)改善外界环境,地面防滑、增加扶手、减少障碍物等;(5)专业的平衡测试和能力训练。

### (四) 基础补充剂

OVCF 患者常是维生素 D 和钙剂缺乏的高危人群。在骨折围手术期及术后长期治疗过程中,钙剂和维生素 D 作为基础补充剂在抗 OP 治疗过程中是必需的。我国老年人每日约从饮食中获取钙 400 mg,每日需额外补充元素钙量 500 ~ 600 mg,才能达到推荐的每日摄入量 1 000 mg<sup>[12-14]</sup>。维生素 D 能够促进钙的吸收,改善老年人肌力和平衡性,降低骨折风险。成年人推荐剂量为 200 U/d(5 μg/d),老年人推荐剂量为 400 ~ 800 U/d(10 ~ 20 μg/d)。在治疗 OP 时,剂量可为 800 ~ 1 200 U。临床应用维生素 D 及钙剂时应注意个体差异和安全性,定期监测血钙和尿钙,酌情调整剂量<sup>[15-17]</sup>。

## 三、抗 OP 药物治疗

### (一) 抑制骨吸收药物

1. 双磷酸盐类药物:双磷酸盐类药物为焦磷酸盐的稳定类似物,能抑制破骨细胞功能,降低骨转换,从而促进患者骨量增加,降低骨质疏松性椎体及非椎体骨折的风险<sup>[18-26]</sup>。临床上阿仑膦酸钠和唑来膦酸应用较为广泛。阿仑膦酸钠应空腹用药,以 200 ~ 300 ml 白开水送服,服药 30 min 内不要平卧,应保持直立;临床上常用的剂量有 10 mg/d 和 70 mg/周,后者服用更方便,对消化道刺激更小,患者易耐受。唑来膦酸为静脉注射剂,5 mg/年,注射时间应 < 15 min,注射液体量应 > 250 ml,一般用药期限为 3 ~ 5 年。静脉给药后,可出现一过性体温升高(< 38 ℃)、骨痛及肌肉疼痛等并发症,一般 3 d 内缓解,症状严重不能耐受者,可给予非甾体类抗炎药处理。双磷酸盐类药物约 60% 以原形肾脏排泄,故给药前应检测肾功能,对肾功能损害者(肌酐清除率 < 35 ml/min),应慎用该药或减少剂量。出于安全考虑,建议在使用双磷酸盐类药物期间定期监测血骨转换生化标记物,对于骨吸收标志物过度抑

制者和治疗超过 3 年者要重视该不良反应发生的可能<sup>[5-7]</sup>。

2. 降钙素:降钙素是一种钙调节激素,主要作用于破骨细胞上的特异性降钙素受体,通过抑制破骨细胞的活性阻止骨量丢失,增加骨量。同时降钙素可通过作用于中枢神经受体,升高脑内  $\beta$ -内啡肽,调节神经细胞内钙浓度及抑制炎症组织生成前列腺素等方式缓解疼痛<sup>[8]</sup>。降钙素可降低脊柱及非脊柱骨折风险,同时提高 BMD<sup>[27]</sup>,总体安全性较好。但近期研究表明<sup>[28]</sup>,降钙素有增加肿瘤发生的风险,故推荐短期使用。鲑鱼降钙素注射剂临床上推荐使用剂量为:每日 50 U 或隔日 100 U,皮下或肌肉注射不超过 3 个月。鳗鱼降钙素为注射剂,有 10 U/支和 20 U/支两种剂型,肌肉注射 20 U/周。少数患者可有面色潮红、恶心等不良反应,过敏体质者慎用。

3. 雌激素:雌激素类药物抗 OP 作用,主要是通过抑制破骨细胞来实现,临床上常用的治疗方法有:雌激素补充疗法和雌、孕激素补充疗法。女性健康倡导研究证实绝经后妇女接受雌激素治疗 5 年,能不同程度降低椎体及非椎体骨折<sup>[29]</sup>,同时增加其 BMD,但治疗期间可增加乳腺癌、心脑血管不良事件及老年痴呆等的发生率。绝经后妇女合理使用雌激素类药物预防 OP 总体是安全有效的。使用雌激素类药物前,应严格把握适应证及禁忌证,患者应进行全面体检,排除雌激素依赖性肿瘤、子宫肌瘤等使用禁忌,充分告知患者利弊,保证利大于弊。建议使用对象与原则:绝经 10 年内或 <60 岁具有完整子宫妇女,最低有效剂量开始,定期随访和安全性监测(尤其对子宫与乳房)<sup>[30]</sup>。

4. SERMs:SERMs 能特异性与破骨细胞上雌激素受体相结合,表现出类雌激素样活性,抑制破骨细胞活性,减低骨转换。与雌激素作用特点不同的是,其可在乳腺和子宫中表现为抗雌激素活性,因而不会刺激乳腺和子宫,是预防和治疗绝经后 OP 的有效药物。国内上市药物有雷洛昔芬。雷洛昔芬治疗绝经后 OP 总体安全有效<sup>[31]</sup>。但其可增加静脉血栓的危险,增加血管舒缩异常(潮热),因此对有静脉血栓病史、血栓高发倾向(长期卧床、肢体制动)以及围绝经期潮热症状严重妇女不宜使用。

## (二)促进骨形成药物

PTH:PTH 对骨代谢的调节能力表现出双重性,间断小剂量可促进骨形成,而持续给药则可引起破骨加快,导致骨质丢失<sup>[32]</sup>。临床上使用的 PTH 类

药物为重组人 PTH 1-34 即特立帕肽,皮下注射 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ ,治疗期不宜超过 2 年<sup>[12]</sup>。临床目前主要用于低骨转换型及绝经后严重 OP 的治疗。Neer 等<sup>[33]</sup>通过对 1 637 例绝经后伴有脊椎骨折的女性连续观察 21 个月发现,特立帕肽组能显著降低椎体及非椎体新发骨折的风险,同时提高椎体及股骨颈 BMD,不良反应轻微(偶发恶心及头痛)。PTH 用药期间需监测血钙以防止高钙血症。有报道证实,PTH 可增加小鼠乳腺癌骨转移及骨肉瘤的发病率<sup>[12]</sup>,临床出于安全考虑,对合并畸形性骨炎、有骨骼放射治疗史、肿瘤骨转移或合并高钙血症的患者,应避免使用。

## (三)其他药物

1. 维生素 D 类似物:维生素 D 类似物可促进骨形成和矿化,增加骨量,增强肌力,提高神经肌肉协同能力,预防跌倒,降低再骨折风险。对于老年 OP 患者,单纯补充维生素 D 不能达到预防及治疗 OP 的目的,而维生素 D 与钙剂联合使用,对预防原发性 OP 所致的骨量丢失及降低潜在骨折概率有较好疗效<sup>[15,34]</sup>。临床上常见代表药为 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>(骨化三醇)和 1 $\alpha$ -羟基维生素 D<sub>3</sub>(阿法骨化醇),前者无需经肝脏羟化,直接具有生物活性。我国抗 OP 指南中活性维生素 D 推荐剂量为 800 ~ 1 200 U/d,建议与钙剂联合使用,尤其适用于老年性 OP、肾功能不全及 1 $\alpha$ -羟化酶缺乏者<sup>[16-17,21,35]</sup>。

2. 维生素 K:维生素 K<sub>2</sub> 为  $\gamma$ -羧化酶的辅酶,对  $\gamma$ -羧基谷氨酸的形成起着重要作用,而  $\gamma$ -羧基谷氨酸为骨钙素发挥骨矿化效应所必需。四烯甲萘醌是维生素 K<sub>2</sub> 的一种同型物,基础及临床研究证实,其可促进成骨作用,能够增加 OP 患者骨量,降低骨折概率,并在一定程度上抑制骨吸收<sup>[36]</sup>。临床使用适应证主要为绝经后 OP。少数不良反应可表现为胃肠道不适、皮肤瘙痒、水肿及肝转氨酶水平一过性升高。服用华法林患者禁止使用。

3. 锶盐:锶结构上与钙相似,存在于全身组织中。雷尼酸锶(protelos)为目前临床使用较多的锶盐。Adami<sup>[37]</sup>对 5 091 例绝经后 OP 妇女为期 3 年的研究发现,经锶盐治疗组脊柱及股骨颈 BMD 显著增加,同时降低脊柱骨折风险。药物相关的不良反应包括静脉血栓、头晕、失眠等。欧洲及北美等部分国家批准将其用于 OP 的预防和治疗。

4. 中成药:国内批准了数种治疗 OP 的中成药,如痿灵、回骨丸、补肾健骨胶囊、骨愈丸、骨疏康冲剂、骨舒康、健骨冲剂、密骨片等,在临床上发挥着重

要作用,能改善症状,减轻患者骨痛。但缺乏中成药改善 BMD、降低骨折风险的大型临床研究,长期疗效和安全性需进一步证实。

#### (四) 药物治疗相关问题

1. 时机选择:发生 OVCF 之前已在抗 OP 药物治疗的患者,可继续应用。既往未行抗 OP 治疗的患者,应根据 BMD 和骨生化标志物的检查结果,选择合适的药物进行长期抗 OP 治疗。

2. 治疗时长:抗 OP 药物一般均需长期使用。治疗过程中需进行严密的随访,定期进行相关检查和风险评估。用药时长由年龄、骨转换标志物反应、BMD 检测、停药后疗效维持和用药安全性等因素共同决定。常用药物如双膦酸盐类在治疗 3~5 年后应重新评估用药受益和风险,如无新发骨折、BMD 无显著下降、无新增的患病风险可考虑暂停治疗。PTH 类药物使用时间不超过 2 年。钙和维生素 D 作为抗 OP 基础补充剂,在药物暂停时,仍应按需要量维持使用。

3. 联合治疗和序贯使用:钙剂和维生素 D 作为 OP 的基础补充剂,可与骨吸收抑制剂或骨形成促进剂联合使用。通常情况下,不建议同时应用相同作用机制的药物来增强抗 OP 治疗的效果。不建议双膦酸盐类药物和 PTH 类药物联合使用。根据个体情况可进行不同种类抗 OP 药物的序贯使用,如应用骨形成促进剂明显提高患者 BMD 后达到治疗时限,可序贯使用骨吸收抑制剂来维持 BMD。

采用 PKP 治疗 OVCF 能够迅速缓解疼痛,增强骨折椎体的强度和刚度,防止椎体进一步塌陷,取得良好的短期疗效。但微创手术只是针对单个骨折椎体的治疗,全身性 OP 的状况并未改变,再骨折的风险仍然存在,因此,在围手术期及出院后进行规范的抗 OP 治疗尤其重要。通过全面评估患者的 OP 状况、加强 OP 的健康宣教、制定个体化的康复和药物治疗方案,并持续追踪和指导患者,才能保证抗 OP 治疗的效果,有效减少椎体再骨折的发生率,提高患者生存质量。

参加本共识编写的专家名单(按姓氏笔划排名):丁文元(河北医科大学第三医院);于方(首都医科大学附属北京世纪坛医院);马维虎(宁波市第六医院);毛克亚(解放军总医院);毛海青(苏州大学附属第一医院);邓忠良(重庆医科大学附属第二医院);田耘(北京大学第三医院);冯飞(首都医科大学附属北京友谊医院);吕维加(香港大学);朱雪松(苏州大学附属第一医院);刘宏建(郑州大学第一附属医院);刘青山(首都医科大学附属北京友谊医院);刘强(山西大医院);孙钢(济南军区总医院);苏庆军(首都医科大学附属北京朝阳医院);李阳(成都军区昆明总医院);李波(贵州省人

民医院);李春海(中山大学附属第二医院);杨阳(首都医科大学附属北京友谊医院);杨勇(河南省骨科医院);杨惠林(苏州大学附属第一医院);邹俊(苏州大学附属第一医院);宋跃明(四川大学华西医院);张晓林(天津医院);陈俊杰(浙江省中医院);陈亮(苏州大学附属第一医院);陈浩(首都医科大学附属北京友谊医院);林华(南京鼓楼医院);林俊(苏州大学附属第一医院);罗卓荆(空军军医大学西京医院);周军(苏州大学附属第一医院);郑召民(中山大学附属第一医院);郑燕平(山东大学齐鲁医院);孟斌(苏州大学附属第一医院);郝定均(西安市红十字会);施慧鹏(上海交通大学附属第六人民医院);姜为民(苏州大学附属第一医院);贺良(北京积水潭医院);贾崇哲(首都医科大学附属北京友谊医院);顾锐(吉林大学中日联谊医院);殷国勇(南京医科大学第一附属医院);唐海(首都医科大学附属北京友谊医院);银和平(内蒙古医科大学第二附属医院);章振林(上海交通大学附属第六人民医院);梁德(广州中医药大学第一附属医院);熊小明(四川省骨科医院)

#### 参 考 文 献

- [1] Wang G, Yang H, Chen K. Osteoporotic vertebral compression fractures with an intravertebral cleft treated by percutaneous balloon kyphoplasty[J]. J Bone Joint Surg Br, 2010,92(11): 1553-1557. DOI:10.1302/0301-620X.92B11.24671.
- [2] 杨惠林,胡侦明,邱贵兴,等. 经皮椎体成形术治疗的相关建议[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, (5):375-376. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2015.05-02.
- [3] Nishizawa Y, Ohta H, Mura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition)[J]. J Bone Miner Metab, 2013,31(1):1-15. DOI:10.1007/s00774-012-0392-y.
- [4] Melton LJ, Crowson CS, O' Fallon WM, et al. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction[J]. J Bone Miner Res, 2003,18(2):312-318. DOI:10.1359/jbmr.2003.18.2.312.
- [5] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(10):875-878. DOI:10.3321/j.issn:0253-2352.2008.10.021.
- [6] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3): 148-154. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2009.03.006.
- [7] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1):2-17. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2011.01.002.
- [8] Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 1991,49 Suppl 2:S9-13.
- [9] 朱汉民,廖二元. 鲑鱼降钙素专家讨论会纪实[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(4): 370-372. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2013.04.018.
- [10] Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013[J]. Maturitas, 2013, 75(4):392-396. DOI:10.1016/j.maturitas.2013.05.013.
- [11] Todd C, Skelton D. What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? [M]. Copenhagen:WHO Regional Office for Europe, 2004.
- [12] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to

- Prevention and Treatment of Osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(10):2359-2381. DOI:10.1007/s00198-014-2794-2.
- [13] Khan A, Dubois S, Khan AA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of alendronate on bone mineral density and bone remodelling in perimenopausal women with low bone mineral density [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36(11):976-982. DOI:10.1016/S1701-2163(15)30410-2.
- [14] Roberts KC, Brox WT. AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Hip Fractures in the Elderly [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(2):138-140. DOI:10.5435/JAAOS-D-14-00433.
- [15] Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):560-569. DOI:10.1210/er.2001-8002.
- [16] Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3):370-378. DOI:10.1359/JBMR.0301240.
- [17] Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(9):691-696. DOI:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603.
- [18] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment; the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial [J]. *JAMA*, 2006, 296(24):2927-2938. DOI:10.1001/jama.296.24.2927.
- [19] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12):1189-1199. DOI:10.1056/NEJMoa030897.
- [20] Zhang ZL, Liao EY, Xia WB, et al. Alendronate sodium/vitamin D3 combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(9):2365-2374. DOI:10.1007/s00198-015-3141-y.
- [21] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11):4118-4124. DOI:10.1210/jcem.85.11.6953.
- [22] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(18):1809-1822. DOI:10.1056/NEJMoa067312.
- [23] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2):243-254. DOI:10.1002/jbmr.1494.
- [24] 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]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(5):934-944. DOI:10.1002/jbmr.2442.
- [25] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18):1799-1809. DOI:10.1056/NEJMoa074941.
- [26] Colón-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(8):2329-2336. DOI:10.1007/s00198-010-1473-1.
- [27] Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group [J]. *Am J Med*, 2000, 109(4):267-276.
- [28] Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(12):1675-1684. DOI:10.1177/1060028013509233.
- [29] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(3):321-333.
- [30] de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy [J]. *Climacteric*, 2013, 16(2):203-204. DOI:10.3109/13697137.2013.771520.
- [31] 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 [J]. *JAMA*, 1999, 282(7):637-645.
- [32] Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(4):722-731. DOI:10.1093/cvr/cvm080.
- [33] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(19):1434-1441. DOI:10.1056/NEJM200105103441904.
- [34] Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):552-559. DOI:10.1210/er.2001-7002.
- [35] Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (4):CD000227. DOI:10.1002/14651858.CD000227.pub4.
- [36] Fusaro M, Noale M, Viola V, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(11):2271-2278. DOI:10.1002/jbmr.1677.
- [37] Adami S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis [J]. *Bone*, 2006, 38(2 Suppl 1):23-27. DOI:10.1016/j.bone.2005.08.028.

(收稿日期:2017-12-12)

(本文编辑:霍永丰)