

中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)

《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组
中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会

马远征^{1#} 王以朋^{2#} 刘强^{3#} 李春霖^{4#} 马迅^{3#} 王拥军^{5#} 邓廉夫^{6#} 贺良^{7#} 杨乃龙^{8#} 陈伯华^{9#}
邱贵兴^{2*} 朱汉民^{10*} 陶天遵^{11*} 秦岭^{12*} 王亮^{13*} 程晓光^{14*}

1. 解放军第 309 医院骨科,北京 100091
2. 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院骨科,北京 100730
3. 山西医学科学院/山西大医院骨科,山西 太原 030000
4. 解放军总医院内分泌科,北京 100039
5. 上海中医药大学/上海市中医药研究院脊柱病研究所,上海 201203
6. 上海伤骨科研究所/上海骨与关节病损重点实验室,上海 200025
7. 北京积水潭医院骨科,北京 100035
8. 青岛大学附属医院内分泌科,山东 青岛 266003
9. 青岛大学附属医院骨科,山东 青岛 266003
10. 上海华东医院骨质疏松科,上海 200040
11. 哈尔滨医科大学附属第二医院骨科,黑龙江 哈尔滨 150086
12. 香港中文大学矫形外科及创伤学系,香港
13. 解放军第 309 医院骨内科,北京 100091
14. 北京积水潭医院放射科,北京 100035

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 12-1541-27

摘要: 根据国内外循证医学指南制定标准化方法与步骤,组建多学科指南制定专家工作组,先后经过指南注册及指南计划书撰写、相关指南评价分析、临床问题遴选和确定、临床证据检索及评价、形成推荐意见等流程,经共识专家组 3 轮讨论,最终制定中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)。使用 GRADE 系统对证据体和推荐意见进行分级。同时考虑中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊平衡为老年骨质疏松症的诊疗提供 15 条推荐意见。该指南涵盖了老年骨质疏松症的筛查、风险评估、诊断、基础措施、多种抗骨质疏松药物、疗效监测和评估等方面。本指南旨在为我国广大临床医生和患者提供科学依据。

关键词: 老年骨质疏松;诊断;治疗;指南

2018 China guideline for diagnosis and treatment of senile osteoporosis

Working group on guidelines for diagnosis and treatment of senile osteoporosis in China (2018)

Osteoporosis Society of China Association of Gerontology and Geriatrics

MA Yuanzheng^{1#}, WANG Yipeng^{2#}, LIU Qiang^{3#}, LI Chunlin^{4#}, MA Xun^{3#}, WANG Yongjun^{5#}, DENG Lianfu^{6#}, HE Liang^{7#}, YANG Nailong^{8#}, CHEN Bohua^{9#}, QIU Guixing^{2*}, ZHU Hanming^{10*}, TAO Tianzun^{11*}, QIN Ling^{12*}, WANG Liang^{13*}, CHENG Xiaoguang^{14*}

1. Orthopedics Department, The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091
2. Orthopedics Department, Peking Union Medical Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730

* 通信作者: 邱贵兴,Email: qguixing@126.com;朱汉民,Email: 13901827773@163.com;陶天遵,Email: taotianzun2013@163.com;秦岭,Email: qin@ort.cuhk.edu.hk;王亮,Email: wangl309@sina.com;程晓光,Email: xiao65@263.com

并列第一作者:马远征、王以朋、刘强、李春霖、马迅、王拥军、邓廉夫、贺良、杨乃龙、陈伯华

3. Orthopedics Department, Shanxi Academy of Medical Science, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030000

4. Endocrinology Department, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039

5. Spine Institute of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203

6. Shanghai Key Laboratory for Bone and Joint disease, Shanghai Institute of Traumatology and Orthopaedics, Shanghai 200025

7. Orthopedics Department, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035

8. Endocrinology Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003

9. Orthopedics Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003

10. Osteoprosis Department, Shanghai Huadong Hospital, Shanghai 200040

11. Orthopedics Department, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086

12. Department of Orthopaedics & Traumatology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

13. Department of Osteopathic Internal Medicine, The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

14. Department of Radiology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035

* Corresponding authors: QIU Guixing, Email: qguixing@126.com; ZHU Hanming, Email: 13901827773@163.com; TAO Tianzun, Email: taotianzun2013@163.com; QIN Ling, Email: qin@ort.cuhk.edu.hk; WANG Liang, Email: wangl309@sina.com; CHENG xiaoguang, Email: xiao65@263.com

#; Co-first authors

Abstract: According to the standard method and procedures for the development of evidence-based medicine guidelines, a multi-disciplinary guideline development working group was established. Through the process of guideline registration, guideline plan writing, analysis of relevant guidelines, clinical problem screening and determination, clinical evidence retrieval and evaluation, forming of recommendation, etc. and after three rounds of discussions by the consensus expert group, a new evidence-based guideline for diagnosis and treatment of senile osteoporosis in China (2018) was developed. The grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) system was used to rate the quality of evidence and the strength of recommendations. Recommendations were derived from body of evidence, and at the same time considered the balance of benefits and harms as well as values and preferences of Chinese patients. The guideline development working group developed 15 recommendations for the diagnosis and treatment of senile osteoporosis. The guideline covered the screening for senile osteoporosis, risk assessment, diagnosis, basic treatment, multiple anti-osteoporosis drugs, therapeutic effect monitoring and evaluation of senile osteoporosis. This guideline aims to provide scientific evidence for clinicians and patients in China.

Key words: senile osteoporosis; diagnosis; therapy; guideline

前言

随着我国人口老龄化日益严重,老年骨质疏松症已成为严重影响中老年人群健康的慢病之一。而目前我国老年骨质疏松症诊疗现状并不理想,实施老年骨质疏松症规范化治疗符合我国国情及中国老年学和老年医学学会特色,也是我国临床骨质疏松界多年的愿望。它对于规范和提高我国老年骨质疏松症的临床诊疗水平,保障我国特别是中老年人群健康具有重要意义。

目前骨质疏松症相关的诊疗指南内容主要集中在原发性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症、糖皮质激素诱导继发性骨质疏松症等方面,虽然有少量关于老年人预防跌倒的临床指南,但缺乏指导老年骨质疏松症的临床诊疗指南。

2018 年 1 月,中国老年学和老年医学学会骨

质疏松分会开始撰写《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)(以下简称《指南》),成立了多学科专家工作组,主要由骨科、风湿免疫科、内分泌科、康复科、老年病、妇产科、中医科、影像学、循证医学等领域内的著名专家组成,工作组具体分为共识专家小组和证据评价小组。特别是针对老年骨质疏松症诊疗过程中可能涉及的临床问题,在全国范围内向骨质疏松症相关十余个专业领域临床医师,发放 2 轮调查问卷的形式进行调研并遴选出重要性排名靠前的 15 个临床问题。针对遴选出的临床问题逐一进行全面、系统证据检索,进而形成针对每一个临床问题的推荐意见并给出推荐强度及证据等级,共识专家组经过 3 轮讨论共识,最终制订《指南》。此为《指南》的第一版,我们将适时更新《指南》的版本以及完善骨质疏松相关系列指南。

1 老年骨质疏松症背景

骨质疏松症是一种以骨量减低、骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病(世界卫生组织,1940)^[1]。2001 年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)指出,骨质疏松症是以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病,骨强度涵盖骨量和骨质量两大要素。骨质疏松症分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症两大类。其中,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(包括青少年型)。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢疾病和/或药物及其他明确病因导致的骨质疏松。

骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病,随着年龄增长发病率增高^[2]。联合国于 1982 年在维也纳召开“老龄问题世界大会”,将“60 岁及以上人口”界定为老年人,并于 1996 年明确提出:将年龄在 60~79 岁的老年人口称为“年轻老人”(Younger elderly),年龄为 80 岁及以上的为“高龄老人”(The oldest old)。中国老年学和老年医学学会将“60 岁”作为老年人口界定年龄^[3]。根据 2015 年中国统计年鉴,截至 2015 年底,我国 60 岁以上人口已超过 2.1 亿,约占总人口的 15.5%,65 岁以上人口近 1.4 亿,约占总人口的 10.1%^[4]。

随着社会人口老龄化,骨质疏松症和骨质疏松性骨折发病率不断上升。研究表明,2016 年中国 60 岁以上的老年人骨质疏松症患病率为 36%,其中男性为 23%,女性为 49%,这说明骨质疏松症已成为我国面临的重要公共卫生问题^[5]。骨质疏松症最严重的后果是骨质疏松性骨折。根据流行病学调查,2010 年我国骨质疏松性骨折患者达 233 万,其中髌部骨折 36 万,椎体骨折 111 万,其他骨质疏松性骨折 86 万,为此医疗支出 649 亿元。据预测,至 2050 年,我国骨质疏松性骨折患病人数将达 599 万,相应的医疗支出高达 1 745 亿元^[6]。

老年人,无论男性、女性都可能患骨质疏松症。老年性骨质疏松症的病理特征是骨矿含量下降,骨微细结构破坏,表现为骨小梁变细、骨小梁数量减少、骨小梁间隙增宽。由于男性峰值骨量高于女性,出现骨丢失的年龄迟于女性,而且雄激素水平的下降是“渐进式”,而非“断崖式”,故老年男性骨丢失

的量与速度都低于老年女性,老年男性骨质疏松的程度轻于女性。女性围绝经期和绝经后 10 年内,骨代谢处于高转换状态,进入老年期后,破骨细胞和成骨细胞的活性都下降,骨代谢处于低转换状态,故老年女性骨质疏松症是低转换型,老年男性骨质疏松症也是低转换型。雄激素缺乏所致的老年男性骨质疏松症可以是高转换型^[7-8]。

老年性骨质疏松症的发病因素和发病机理是多方面的,增龄造成的器官功能减退是主要因素。除内分泌因素外,多种细胞因子也影响骨代谢,降低成骨活性。钙和维生素 D 的摄入不足,皮肤中维生素 D 原向维生素 D 的转化不足,肾功减退,维生素 D 的羟化不足。骨髓间充质干细胞成骨分化能力下降。肌肉衰退,对骨骼的应力刺激减少,对骨代谢调节障碍。凡此种种,都影响骨代谢,使得成骨不足,破骨有余,骨丢失,骨结构损害,形成骨质疏松。此外,老年人往往是多种器官的疾病共存,这些疾病以及相关的治疗药物都可能引起继发性骨质疏松症。本《指南》只涉及原发性老年性骨质疏松症^[9-14]。通过系统检索国内外相关指南,发现目前骨质疏松症相关的诊疗指南内容主要集中在原发性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症、糖皮质激素诱导骨质疏松症等方面,虽然有少量关于老年人预防跌倒的临床指南,但缺乏指导老年骨质疏松症的临床诊疗指南^[15-17]。

2 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)方法学及制作流程

中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会指南课题组按照国内外指南制定标准化方法与步骤,组建多学科团队,先后经过指南注册及指南计划书撰写、相关指南评价分析、组建指南小组、临床问题遴选和确定、临床证据检索及评价、形成推荐意见等流程^[18]。特别是针对老年骨质疏松症诊疗过程中可能涉及的临床问题,通过在全国范围内向骨质疏松症相关十余个专业领域临床医师,发放 2 轮调查问卷的形式进行调研并遴选出重要性排名靠前的 15 个临床问题。针对遴选出的临床问题逐一进行全面、系统证据检索,进而形成针对每一个临床问题的推荐意见并给出推荐强度及证据等级(表 1),最终制订《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》。制定指南的技术路线图见图 1。

表 1 证据质量与推荐强度分级

Table 1 Rating quality of evidence and strength of recommendations

类别	具体描述
证据质量分级	
高 (A)	非常有把握;观察值接近真实值
中 (B)	对观察值有中等把握;观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低 (C)	对观察值的把握有限;观察值可能与真实值有很大差别
极低 (D)	对观察值几乎没有把握;观察值与真实值可能极大差别
推荐强度分级	
强 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱 (2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

3 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)
相关临床问题推荐意见

3.1 推荐意见 1

对于≥65 岁女性和≥70 岁男性,推荐直接进行双能 X 线吸收检测法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 进行骨密度检测 (1B);对于 < 65 岁绝经后女性和 < 70 岁老年男性,且伴有脆性骨折家族史或具有骨质疏松危险因素人群,建议采用国际骨质疏松基金会 (International Osteoporosis Foundation, IOF) 骨质疏松风险一分钟测试题、亚洲人骨质疏松自我评估工具 (Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA) 和 (或) 筛查设备 [定量超声 (quantitative ultrasound system, QUS) 或指骨放射吸收法 (radiographic absorptiometry, RA)] 进行骨质疏松风险初筛 (2B)。推荐根据初筛结果选择高风险人群行 DXA 或定量 CT (quantitative computed tomography, QCT) 检查明确诊断 (1B)。

3.2 推荐意见 2

DXA 检测骨量减少且伴有一个或多个临床危险因素的人群,以及对于无 DXA 的医疗机构,初筛结果为高风险人群,推荐使用骨折风险预测工具 (fracture risk assessment tool, FRAX) 评估老年人群 10 年髋部骨折及主要骨质疏松性骨折风险 (1B)。建议重视老年骨质疏松症患者跌倒相关危险因素的评估及干预 (2B)。仅依据单一风险评估工具评估老年骨质疏松 (osteoporosis, OP) 骨折风险可能存在一定局限性,在有条件情况下建议结合不同评估工具及临床危险因素综合评估 (2B)。

3.3 推荐意见 3

对于配备有 DXA 的医疗机构,推荐使用 DXA 进行老年骨质疏松症诊断 (1A);对于无 DXA 的医疗机构或不愿接受 DXA 的诊断人群,建议使用 QCT 或结合脆性骨折史和其他椎体影像学检查对老年骨质疏松症进行诊断 (2B)。

3.4 推荐意见 4

DXA 胸腰椎的侧位椎体成像 (vertebral fracture assessment, VFA) 和 X 线评估椎体骨折特异度以及灵敏度相当,均可用于椎体骨折的评估 (1A)。

3.5 推荐意见 5

对于老年骨质疏松症患者或老年低骨量,伴有骨折高风险的人群,建议补充钙剂和 (或) 维生素 D 作为基础措施之一,与抗老年骨质疏松症药物联合应用 (2B)。对于老年骨质疏松症患者,不建议只通过补充钙剂和 (或) 维生素 D 降低老年骨质疏松症患者骨折风险 (2B)。

3.6 推荐意见 6

建议老年骨质疏松症患者给予活性维生素 D 以增加肌肉力量和平衡能力、降低跌倒及骨质疏松骨折风险 (2B)。对于肝肾疾病导致维生素 D 羟化受阻的老年骨质疏松症患者,建议首选活性维生素 D (2B)。对于需要补充维生素 D 者,不建议单次大剂量补充 (2C)。建议用药期间定期监测血清 25 (OH)D 水平,以评估维生素 D 补充效果 (2C)。建议活性维生素 D 用药期间定期监测血钙、尿钙 (2B)。

3.7 推荐意见 7

对于老年骨质疏松症患者,推荐双膦酸类药物作为骨质疏松治疗药物 (1B)。口服双膦酸盐 5 年,或者静脉唑来膦酸用药 3 年后,推荐对患者病情进行评估以确定是否继续用药 (1B)。不推荐过长时间 (> 5 年) 运用双膦酸盐类药物,高骨折风险患者除外 (1B)。双膦酸盐使用期间注意口腔卫生,尽量避免拔牙等口腔手术 (2C)。双膦酸盐药物假期期间,建议定期 (停药开始第 1 年每 6 个月 1 次,此后每年 1 次) 检测骨密度、每 6 个月检测骨转换标记物。当骨密度明显下降、骨转换标记物显著升高或者出现新发骨折时,应考虑继续双膦酸盐或其他抗骨质疏松药物治疗 (2C)。双膦酸盐的使用不会影响骨折愈合,建议老年骨质疏松骨折围手术期根据患者病情酌情考

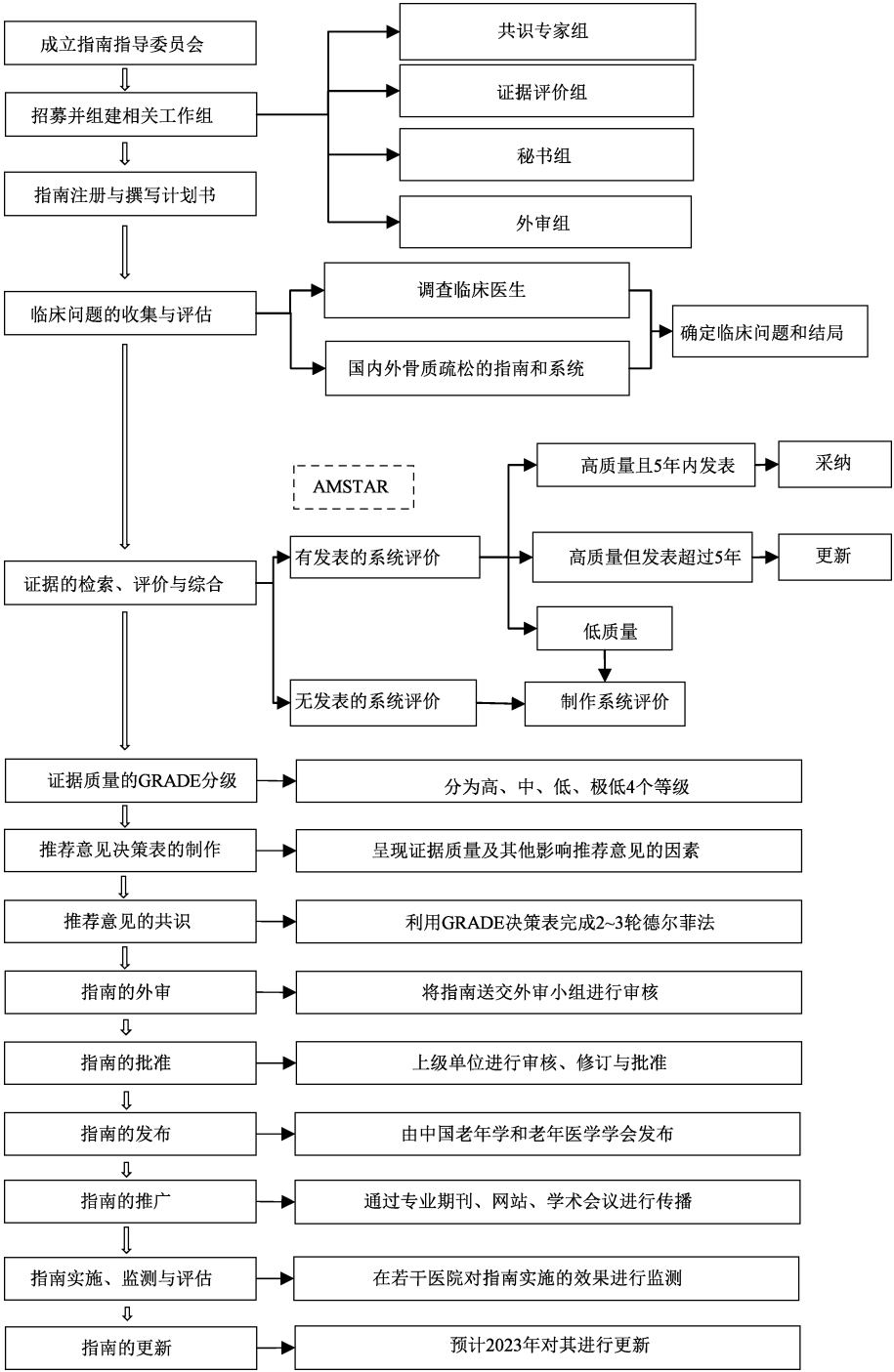


图 1 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)技术路线图

注:AMSTAR 为系统评价/Meta 分析方法学质量评价量表。

Fig. 1 Technical roadmap for 2018 China guideline for diagnosis and treatment of senile osteoporosis

考虑使用双膦酸盐抗骨质疏松治疗(2B)。

3.8 推荐意见 8

建议雷洛昔芬用于老年女性骨质疏松症治疗,降低椎体骨折风险(2B)。雷洛昔芬与深静脉血栓和肺栓塞的风险升高相关,用药前应严格评估患者个体血栓形成风险,以明确是否用药(1B)。

3.9 推荐意见 9

对于椎体或非椎体骨折高风险且骨吸收抑制剂(双膦酸盐等)疗效不佳、禁忌或不耐受的老年骨质疏松症患者,可选用甲状旁腺素类似物,以提高骨密度及降低骨折风险(2B);对于椎体或非椎体骨折极高风险老年人群或严重骨质疏松症患者,可使用甲

状旁腺素类似物,以提高骨密度及降低骨折风险(2B)。对于使用甲状旁腺素类似物的患者,推荐甲状旁腺素类似物停药后,使用其他骨吸收抑制剂序贯治疗,以防止骨密度下降及骨折风险增加(1B)。双膦酸盐药物假期期间,可根据患者的病情(骨密度明显下降、骨转换标记物显著升高或发生新发骨折时)考虑使用甲状旁腺素类似物序贯治疗,以维持或增加骨密度(2B)。

3.10 推荐意见 10

对于骨折风险较低或者肾功能不全的老年骨质疏松症患者,可选择维生素 K₂ 以维持骨健康(2C)。维生素 K₂ 可与其他抗骨质疏松药物联合用于骨质疏松症的治疗(2C)。

3.11 推荐意见 11

老年骨质疏松症患者可考虑选用经国家药品监督管理局批准的中成药(详见国家基本药物目录)(2B)。可考虑仙灵骨葆胶囊(片)(2B)、骨疏康胶囊(颗粒)(2C)、金天格胶囊(2C)或强骨胶囊(2C)等中成药减轻骨质疏松症状。可考虑选用仙灵骨葆胶囊(片)改善骨密度(2B)。中药可与钙剂、维生素 D 及其他抗骨质疏松症药物合用(2B)。

3.12 推荐意见 12

老年骨质疏松症中重度疼痛的患者,或者骨折围手术期,建议使用降钙素类药物,使用时间不超过 3 个月(2C)。

3.13 推荐意见 13

对伴有慢性肾功能不全 4 期(肌酐清除率 < 35 mL/min)以上老年骨质疏松症患者,禁用双膦酸盐及甲状旁腺素类似物(1B)。对肌酐清除率 < 35 mL/min 的老年骨质疏松症患者,可在基础用药的基础上依据患者病情考虑使用活性维生素 D 及类似物和维生素 K₂(1B)。

3.14 推荐意见 14

在配备有 DXA 或 QCT 的医疗机构,建议结合有无新发骨折、每年使用 DXA 或 QCT 检查、每 3~6 个月检查骨转换生化标志物以监测抗骨质疏松疗效(2B);对于无 DXA 的医疗机构,建议结合有无新发骨折、用药 3 个月后使用骨转换生化标志物、椎体影像学检查以监测抗骨质疏松疗效(2C)。推荐空腹测定血清 I 型胶原 N-端前肽和血清 I 型胶原 C-末端肽交联作为反映骨形成和骨吸收的代表性标志物(1B)。

3.15 推荐意见 15

推荐制订适合不同年龄阶段、个人健康和体能

状态的规律功能锻炼,对改善老年骨质疏松症或存在骨质疏松症风险患者的身体机能、降低跌倒机率、维护和提高骨密度是重要保健措施。规律功能锻炼的方式、时间、频率、强度、组合,要遵循个体化,尤其在高龄老人,功能锻炼要以保护残存功能和残存功能的发挥为目标(1B)。

4 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018) 推荐意见的推荐依据

4.1 推荐意见 1 的推荐依据

骨质疏松症及脆性骨折危险因素包括遗传因素和环境因素等多方面因素,主要分为不可控因素与可控因素(表 2)。对个体进行骨质疏松症风险评估,筛查高危人群,为疾病早期防治提供有益帮助。2018 年 The US Preventive Services Task Force (USPSTF) 针对骨质疏松筛查预防骨质疏松骨折推荐中提出:骨质疏松筛查最终目的是早期发现并治疗骨质疏松患者以预防骨质疏松骨折发生。骨质量检测工具(如 DXA、QCT、外周 DXA 和 QUS 等)以及风险评估工具[骨质疏松症危险评价工具(Osteoporosis Risk Assessment Instrument, ORAI)、骨质疏松症自我测评工具(Osteoporosis Self-assessment Tool, OST)、简易计算的骨质疏松危险评价工具(The Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation, SCORE)以及 FRAX 等]在评估骨质疏松及脆性骨折风险具有积极作用。建议 65 岁及以上老年女性以及 < 65 岁绝经后女性伴骨质疏松高风险进行骨质疏松筛查(推荐强度 B 级)。而对于男性,因证据不足未给出推荐意见^[19]。系统评价研究显示,从 55 岁开始,每 5 年进行一次随访筛查,采用包括 DXA、QCT、QUS 或 SCORE 量表等筛查方法对绝经后妇女骨强度进行综合评估是骨质疏松筛查的一种高成本效益比的方法,且有可能预防脆性骨折,但目前没有任何一种筛查策略是最佳的^[20-21]。然而,对于所有 70 岁以上男性进行 DXA 检测成本效益比不高,用 OST 进行风险分层后仅对骨质疏松高风险组进行 DXA 或 QCT 检测则具有更高成效比^[22]。

骨质疏松风险评估量表因其易于操作、省时经济等优点,可初筛高危人群,再进一步进行 DXA 或 QCT 检测。IOF 骨质疏松风险一分钟测试题^[28],根据患者简单病史,从中选择与骨质疏松相关的问题,由患者判断是与否,从而初步筛选出可能具有骨质疏松风险的患者,可作为骨质疏松风险的初筛工具,但不能用于骨质疏松症诊断。一项系统评价显示,

表 2 骨质疏松症及脆性骨折风险因素^[23-27]

Table 2 Risk factors for osteoporosis and fragility fracture^[23-27]

因素类别	内容
不可控因素	年龄;过早停经史(<45 岁);脆性骨折史;家族脆性骨折史
可控因素	低体重(BMI<20 kg/m ²);大量饮酒(>2 单位 ^a /d);高钠摄入;低骨密度;钙和/或维生素 D 摄入减少;制动;吸烟;日常活动减少;跌倒 疾病:(1)内分泌疾病:糖尿病、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、原发性甲状旁腺功能亢进、垂体前叶功能减退症、性腺功能减退症、库欣综合征、神经性厌食、雄激素抵抗综合征、高钙尿症等;(2)风湿免疫性疾病:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、其他风湿免疫性疾病等;(3)消化系统疾病:炎症性肠炎、吸收不良、慢性肝病、胃肠道旁路或其他手术、胰腺疾病、乳糜泻等;(4)神经肌肉疾病:癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、中风、脊髓损伤、肌萎缩等;(5)血液系统疾病:多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、单克隆免疫球蛋白病、血友病、镰状细胞贫血、系统性肥大细胞增多症、珠蛋白生成障碍性贫血等;(6)其他疾病:中度至重度慢性肾脏疾病、哮喘、慢性代谢性酸中毒、慢性阻塞性肺病、器官移植后、充血性心衰、抑郁、艾滋病、淀粉样变等 药物:促性腺激素受体激动剂、糖皮质激素、抗凝剂(肝素)、质子泵抑制剂、长期抗抑郁药物、抗癫痫药、噻唑烷二酮类增敏剂、芳香化酶抑制剂、肿瘤化疗药、巴比妥类药物、铝剂(抑酸剂)、环孢霉素 A、他克莫司、甲状腺激素、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、抗病毒药

注: BMI 为体质质量指数; ^a: 1 个单位的相当于 8~10 g 乙醇, 相当于 285 mL 啤酒, 120 mL 葡萄酒, 30 mL 烈性酒。

OST、SCORE、ORAI、OSTA 以及体重指标等在筛查骨质疏松或低骨密度人群时均有接近 90% 的灵敏度(不同人群使用不同阈值)以及相应的低特异度。相对简单的评估工具 OST 或 OSTA 比复杂评估工具临床表现更好。以上量表推荐用于无 DXA 检查或更愿意进行非 DXA 筛查人群,并推荐初筛使用更简单量表如 OST、OSTA 等^[29]。

目前骨质疏松筛查设备有 QUS、QCT、RA 和外周 DXA 等。系统评价结果显示, QUS 具有一定诊断骨质疏松和预测骨质疏松骨折作用,可独立于 DXA 进行脆性骨折风险预测,同时由于 QUS 较 DXA 更便宜且更易操作, QUS 可以用于基层骨质疏松筛查及预测脆性骨折。特别是在 DXA 或 QCT 缺乏的医疗机构, QUS 可用于骨折风险预测。在具有 DXA 的医疗机构,由于 QUS 可独立于 DXA 进行骨折预测,因此,可对存在骨折风险的人群进行进一步亚组分型。但设备间缺乏统一校准和缺乏基于 QUS 进行 OP 诊断及治疗的前瞻性研究限制其临床广泛应用。此外, RA 具有一定鉴别骨量减少及非骨量减少人群能力。在 DXA 匮乏的医疗机构, RA 可作为预测骨折风险的替代方法之一。同时由于 RA 结合骨质疏松临床危险因素评估骨折风险具有叠加效应,在具有 DXA 或 QCT 的医疗机构, RA 可以在 DXA 或 QCT 之前用作便携式筛选工具^[30]。

4.2 推荐意见 2 的推荐依据

骨质疏松性骨折是骨质疏松症的严重后果,特别是髌部骨折,具有高致死率及致残率。因此,临床上需注意识别骨质疏松骨折危险因素,筛查高危人群,尽早防治骨质疏松症,减少骨折发生。世界卫生组织(WHO)推荐的骨折风险预测工具(FRAX)根

据患者临床危险因素及股骨颈骨密度建立模型,用于评估患者 10 年髌部骨折及主要骨质疏松骨折(椎体、前臂、髌部或肩部)的概率。2016 年 Kanis 等^[31]对纳入 FRAX 骨质疏松症骨折风险评估的 120 篇指南进行系统评价后发现, FRAX 固定阈值(4%~20%)用于评估主要 OP 骨折风险, 1.3%~5% 用于评估髌部骨折风险。超过半数指南使用 20% 作为评估主要 OP 骨折风险阈值,同时提出髌部骨折 3% 作为评估骨折风险阈值。FRAX 固定阈值已由筛查试验(中国香港)及健康经济评估(美国、瑞士)确定,且与中国内地骨质疏松症的流行率相匹配。研究发现,使用 FRAX 比使用骨密度能更有效地识别 OP 骨折高风险人群。但是,干预阈值的设定需要针对具体国家。

然而, FRAX 也存在其不足之处: (1) 除 FRAX 包括的骨折危险因素, 还有其他因素(跌倒、糖皮质激素使用剂量及疗程、其他与骨质疏松症相关药物服用史)也与骨折发生相关; (2) FRAX 只采用髌部骨密度数值, 对其他部位骨折风险评估存在一定误差; (3) 尽管列入了部分与骨质疏松症相关的疾病, 包括类风湿关节炎、糖尿病、成骨不全症等, 但仍有待完善^[31-32](表 3、4)。

跌倒是骨质疏松性骨折的独立危险因素, 跌倒的危险因素包括环境因素和自身因素等^[34-35], 特别是对于老年骨质疏松症患者, 应重视对以下跌倒相关危险因素的评估及干预。环境因素: 光线昏、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: 年龄老化、肌少症、视觉异常、感觉迟钝、神经肌肉疾病、缺乏运动、平衡能力差、步态异常、既往跌倒史、维生素 D 不足、营养不良、心脏疾病、体

位性低血压、抑郁症、精神和认知疾患药物(如安眠药、抗癫痫药及治疗精神疾病药物)等(表 5)。

表 3 FRAX 骨折风险评估纳入及未纳入的危险因素^[25,33]
Table 3 Risk factors included and not included in FRAX^[25, 33]

类别	危险因素
纳入	年龄、性别、低体质量指数、既往脆性骨折史(包括形态学椎体骨折)、父母髌部骨折史、糖皮质激素治疗(任何剂量下,口服超过 3 个月)、吸烟、饮酒(超过 3 单位/d)、骨质疏松继发因素(类风湿性关节炎、I 型糖尿病及成骨不全)
未纳入	胸椎后凸畸形;身高丢失(>4 cm);2 型糖尿病;跌倒;风湿免疫疾病(强制性脊柱炎、结缔组织病等);内分泌疾病(甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、库欣氏病);血液系统疾病/恶性肿瘤;肌肉系统相关疾病:肌炎、肌病和肌营养不良;哮喘、慢性阻塞性肺疾病;HIV 感染;神经系统疾病:帕金森病、多发性硬化、中风、抑郁症、老年痴呆;营养缺乏:钙和(或)维生素 D、镁、蛋白质、骨矿物质缺乏;药物使用:免疫抑制剂、过量甲状腺激素治疗、影响性腺激素产生的药物(芳香酶抑制剂、去雄激素疗法、醋酸甲羟孕酮、促性腺激素释放激动剂、糖尿病药物、精神类药物、抗癫痫、质子泵抑制剂等)

表 4 FRAX 骨折风险评估结果判定^[33]
Table 4 FRAX result determination^[33]

FRAX 预测骨折风险	骨折风险判定
髌部骨折概率≥3% 或任何主要骨质疏松性骨折概率≥20%	骨质疏松性骨折高风险
任何主要骨质疏松性骨折概率为 10% ~20%	骨质疏松性骨折中风险
任何主要骨质疏松性骨折概率<10%	骨质疏松性骨折低风险

注:FRAX 为骨折风险预测工具。

表 5 跌倒危险因素^[25]
Table 5 Risk factors for falls^[25]

类别	危险因素
环境因素	缺乏浴室内的辅助装置、宽松的地毯、低亮度照明、路障、湿滑环境
医疗相关因素	年龄、镇静药物(麻醉止痛剂、解痉药、精神类药物)、心律失常、焦虑和激动、直立性低血压、视力不良、脱水状态、跌倒史或害怕跌倒、抑郁症、解决问题或精神敏锐度和认知能力减退、维生素 D 缺乏[血清 25 (OH)D 水平<30 ng/mL(75 mmol/L)]、急迫性尿失禁、营养不良
神经和肌肉骨骼相关因素	驼背、本体感觉下降、平衡能力下降、肌力下降/肌少症、活动能力下降、心血管功能失调

4.3 推荐意见 3 的推荐依据

骨质疏松症的诊断基于全面的病史采集、体格检查、骨密度测定、影像学检查及必要的生化测定。临床上诊断老年骨质疏松症应包括两方面:确定是否为骨质疏松症和排除继发性骨质疏松症。

骨密度是指单位体积(体积密度)或者是单位面积(面积密度)所含的骨量。骨密度及骨测量方法较多,不同方法在骨质疏松症的诊断、疗效监测以及骨折危险性评估中的作用有所不同。目前临床和科研常用的骨密度测量方法有 DXA、QCT、外周 QCT 和 QUS 等。

目前多国指南公认的骨质疏松症诊断标准是基于 DXA 测量的结果^[23-26, 33, 36-39]。其主要测量部位是中轴骨,包括腰椎和股骨近端,如甲旁亢、肥胖患者(超过 DXA 床承重量)、测量髌部或腰椎骨密度受限者,可选择非优势侧桡骨远端 1/3(33%)。同时,由于 DXA 正位腰椎测量感兴趣区包括椎体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

动脉钙化影响,可能会低估老年骨质疏松症患者骨密度水平,因此强烈推荐同时检测股骨近端及腰椎。基于 DXA 测量的中轴骨(腰椎 1~4、股骨颈或全髌)骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度对骨质疏松症的诊断标准是 T 值≤-2.5 SD(表 6)。特别强调在 DXA 做骨质疏松症诊断时,一定要核对该 DXA 机器所选用的参加数据库,建议采用认可的中国人群数据。

表 6 基于 DXA 骨密度 T 值骨质疏松症诊断标准^[40]
Table 6 Diagnostic criteria of osteoporosis based on DXA bone mineral density T-score^[40]

分类	T 值 ^a
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 合并脆性骨折

注:DXA 为双能 X 线吸收检测法;“T 值是参考认可的中国人群参考数据库。

QCT 是在 CT 设备上,应用已知密度的体模(phantom)和相应的测量分析软件测量骨密度的方

法。该方法可分别测量松质骨和皮质骨的体积密度,可较早地反映骨质疏松早期松质骨的丢失状况。QCT 通常测量的是腰椎和/或股骨近端的松质骨骨密度^[41-43]。QCT 可以更敏感地反映骨质疏松情况,适合中国的国情,尤其是 QCT 通常是和临床 CT 扫描同时进行,可以利用现有 CT 数据来诊断骨质疏松。最近本学会组织的 QCT 多中心大样本数据结果表明 QCT 的低于 80 mg/cc 为骨质疏松,80 ~ 120 mg/cc 为低骨量和高于 120 mg/cc 为正常的诊断标准适用于中国人群,可以用于中国人群的骨质疏松的诊断^[41,44-49]。

QUS 定量超声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。系统评价结果显示, QUS 预测 OP 的曲线下面积(AUC 值)为 0.71 ~ 0.76。将 DXA 结合 QUS 进行骨折预测,发现较单纯 DXA 可获得更多预测骨折信息。提示 QUS 具有一定诊断 OP 及预测骨折的作用。但设备间缺乏统一校准及缺乏基于 QUS 进行 OP 诊断及治疗的前瞻性研究限制其临床广泛应用^[30]。

胸腰椎 X 线侧位平片可作为判定骨质疏松性椎体压缩性骨折首选的检查方法。一旦发生骨质疏松性椎体压缩骨折即可诊断为严重骨质疏松症^[40]。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 线影像并采用 Genant 目视半定量判定方法^[50]。

4.4 推荐意见 4 的推荐依据

椎体骨折作为最常见骨质疏松性骨折类型,常因无明显临床症状被漏诊,需要在骨质疏松性骨折的危险人群中开展椎体骨折的筛查。2016 年《美国临床内分泌学家协会和美国内分泌学学会:绝经后女性骨质疏松诊断与治疗临床实践指南(2016)》^[51]指出,椎体骨质疏松性骨折为最常见的骨质疏松性骨折并提示高再骨折率,即便骨密度检测 T 值并未到 -2.5SD。骨质疏松性骨折发生直接影响骨质疏松症诊断、骨折风险预测以及临床管理。目前大部分椎体骨折仍需要进行影像学进行检测(椎体 X 线或 VFA 检查)。及时发现椎体骨折并采取及时抗骨质疏松症治疗对于预防再骨折至关重要。

椎体压缩性骨折的程度根据 Genant 目视半定量判定方法可以分为 I、II、III 度或称轻、中、重度。该判定方法^{万方数据}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% 及 40% 以上^[50]。

另外,DXA 胸腰椎的侧位椎体成像(VFA)和脊椎 CT 侧位重建影像的椎体压缩骨折的判定也可参照上述标准。系统评价结果显示,VFA 检测出 Genant 2 级以上椎体骨折(中重度)的灵敏度为 0.84,特异度为 0.90。该结果表明 VFA 具有检测椎体骨折的能力。但在明确 VFA 的性能和潜在局限性之前,单纯依靠 VFA 进行评估椎体骨折仍需谨慎^[52]。另一项对绝经后女性及 ≥50 岁男性人群的系统评价结果显示,与脊柱 X 线检查相比,VFA 对椎体骨折(vertebral fracture, VF)检测具有中等敏感性和高特异性^[53]。较传统影像学检查,VFA 具有低射线暴露以及可在骨密度检测同时进行检测的优点。

如在胸腰椎 X 线侧位影像或 VFA 评估椎体压缩性骨折时见到其他异常 X 线征象时,应进一步选择适宜的影像学检查(CT、MRI、全身骨显像或 PET-CT),进行影像诊断和鉴别诊断。

建议以下情况进行胸腰椎侧位 X 线或 VFA 检测明确是否存在椎体骨折:T 值 < -1.0 并包含以下 1 项以上情况:(1) ≥70 岁女性或 ≥80 岁男性;(2)既往高度丢失 ≥4 cm;(3)既往椎体骨折史;(4)糖皮质激素治疗: ≥5 mg/d 泼尼松或超过 3 个月。

4.5 推荐意见 5 的推荐依据

老年人尤其是高龄段,营养低下和不良极为常见。充足的钙摄入对获得理想骨峰值,减缓骨丢失,改善骨矿化和维护骨骼健康有益。尽可能通过饮食摄入充足的钙,饮食中钙摄入不足时,可给予钙剂补充。系统评价表明:对于 >50 岁人群,增加饮食来源的钙摄入量或服用钙补充剂可导致骨密度增加,但不能显著降低骨折风险^[54]。安全性方面,补充钙剂需适量,大样本量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)报道发现,补充钙剂和(或)维生素 D 存在非骨骼(如肾结石、高钙血症、心肌梗死、住院期间急性胃肠道症状)及骨骼方面(1 项 RCT 报道补充钙剂增加髌部骨折风险, RCT 报道大剂量间歇性给予补充维生素 D 提高髌部及全身骨折风险)不良反应。一项针对健康人群(包括老年人 >60 岁)补充钙剂和(或)维生素 D 与心血管风险关系的系统评价中发现,一般健康成年人(包括老年人 >60 岁)中,在可耐受范围摄入高剂量

(2 000 ~ 2 500 mg/d) 的钙与脑血管疾病风险无关。高钙血症和高钙尿症时应避免使用钙剂^[55]。

充足的维生素 D 可增加肠钙吸收、促进骨骼矿化、保持肌力、改善平衡能力和降低跌倒风险。维生素 D 不足可导致继发性甲状旁腺功能亢进, 增加骨吸收, 从而引起或加重骨质疏松症。虽然一项针对 > 50 岁社区老年人群的系统评价发现, 单纯补充钙剂和 (或) 维生素 D 与降低骨折风险无关^[56]。值得提出的是, 钙剂和维生素 D 可降低养老院居住的中老年人群髌部及全身骨折风险^[57-58]。

目前国内外指南中推荐^[23-25, 33, 40]: 充足的钙和维生素 D 的摄入对于防治骨质疏松症至关重要。钙剂每日推荐摄入量为 1 000 ~ 1 200 mg (1 000 mg/d 50 ~ 70 岁男性; 1 200 mg/d, ≥ 51 岁女性以及 ≥ 71 岁男性), 如果可能的话通过饮食来实现, 必要时 (绝经后女性及老年男性, 接受骨质疏松治疗时, 如饮食中钙摄入低于 700 mg/d) 使用钙补充剂。维生素 D 每日推荐摄入量为 800 ~ 1 000 IU (对于 50 岁以上维生素 D 缺乏中等风险的成年人)。考虑 60 岁及以上老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍常有维生素 D 缺乏的特点, 结合 2013 年版中国居民膳食营养素参考摄入量建议以及国内外指南推荐意见, 老年人群及老年骨质疏松症患者建议钙剂摄入量为 1 000 ~ 1 200 mg/d, 维生素 D 摄入量为 800 ~ 1 200 IU/d。

2013 年《香港骨质疏松症学会 (OSHK)-2013 年 OSHK 香港绝经后骨质疏松症临床管理指南》^[59]指出, 维生素 D 能够加强双膦酸盐类抗骨吸收和预防骨折的功效。推荐不论何时抗骨质疏松治疗开始, 没有禁忌证的情况下均应补充维生素 D。2010 年加拿大《成人健康和疾病中的维生素 D: 加拿大骨质疏松综述和指南》^[60]中指出, 充足的维生素 D 和钙对于骨质疏松的预防至关重要。维生素 D 和钙剂不应单独用于骨质疏松的治疗。

4.6 推荐意见 6 的推荐依据

老年人群由于皮肤合成维生素 D 能力下降、肾脏对 25 (OH) D 的 1α 羟化能力及消化道吸收功能减弱, 使得维生素 D 缺乏在老年人群尤其是老年骨质疏松患者中更为常见。活性维生素 D 及其类似物不需要肾脏 1α 羟化酶羟化就有活性, 更适用于老年人、肾功能减退以及 1α 羟化酶缺乏或减少的患者。目前国内上市用于治疗骨质疏松症的活性维生素 D 及其类似物有 1α 羟维生素 D₃ (α-骨化醇) 和 1, 25 双氢维生素 D₃ (骨化三醇) 两种^[61-65]。对

于明显缺乏维生素 D 的老年骨质疏松患者, 必要时可予普通维生素 D 以纠正维生素 D 的营养缺乏, 同时给予活性维生素 D 以发挥其对骨质疏松症的治疗作用。需要注意的是, 使用活性维生素 D 的患者, 不能根据血清 25 (OH) D 浓度来调整药物剂量, 而可依据血清 PTH 水平及骨转换生化指标来评估药物的疗效^[66]。

活性维生素 D 对骨质疏松患者骨密度以及骨转换标记物临床作用的系统评价研究表明, 活性维生素 D 能够明显升高腰椎骨密度, 但似乎对髌部骨密度无明显影响。与 α-骨化醇相比, 艾迪骨化醇能够更大程度地抑制骨转换标记物 NTX 的表达^[67]。

对于预防绝经后骨质疏松症、老年男性骨质疏松症患者以及养老院机构居住的老年人群, 多项系统评价结果支持钙剂 + 维生素 D 可降低研究人群的髌部、非椎体及总体骨折风险^[57-58]。近年研究发现, 活性维生素 D 及其类似物与双膦酸盐等药物合用时可进一步增加骨密度, 降低骨折风险^[68-69]。

此外, 研究显示, 700 ~ 1 000 IU/d 维生素 D 可使老年人跌倒风险降低 19%, 活性维生素 D 可使老年人跌倒风险降低 22%^[70]。活性维生素 D 可能比普通维生素 D 更能降低跌倒风险^[71]。同时, 活性维生素 D 较普通维生素 D 在预防骨量流失和降低骨折发生率方面更有优势^[72]。

安全性方面, 钙剂和维生素 D 的补充使胃肠道症状和肾脏疾病有轻微而显著的增加, 但并未增加死亡的风险。

2017 年中华医学会《原发性骨质疏松诊疗指南》^[40]指出, 活性维生素 D 及其类似物更适用于老年人、肾功能减退以及 1α 羟化酶缺乏或减少的患者。2013 年《香港骨质疏松症学会 (OSHK)-2013 年 OSHK 香港绝经后骨质疏松症临床管理指南》^[59]指出, 单次大剂量补充维生素 D 可能导致血清 1, 25 (OH)₂D₃ 降低甚至引起跌倒风险增加, 故不推荐每年单次大剂量补充维生素 D。活性维生素 D 类似物 (如 α-骨化醇、骨化三醇) 引起高钙血症、高尿钙的风险更高, 不推荐健康绝经后女性运用活性维生素 D 用于维生素 D 的补充。2010 年波兰《成人维生素 D 补充指南》^[73]指出, 在患有肝或肾功能障碍的患者中, 使用维生素 D 活性类似物; 在因肝脏原因而缺乏骨化二醇的情况下, 使用骨化二醇; 并且因肾脏原因骨化三醇缺乏的情况下, 使用 α-骨化醇或者骨化三醇。老年人和肥胖者维生素 D 补充的剂量更大。

4.7 推荐意见 7 的推荐依据

双膦酸盐为焦磷酸盐的稳定类似物,其特征为含有 P-C-P 基团,是目前临床上应用最为广泛的骨质疏松药物。双膦酸盐与骨骼羟磷灰石的亲和力高,能够特异性结合到骨重建活跃的骨表面,抑制破骨细胞功能,从而抑制骨吸收^[74-75]。不同双膦酸盐抑制骨吸收的效力差别很大,因此临床上不同双膦酸盐药物使用剂量及用法也有所差异。目前用于防治骨质疏松症的双膦酸盐主要包括阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、依替膦酸二钠和氯膦酸二钠等^[76-78]。

目前双膦酸类药物可以有效降低骨质疏松性骨折的风险^[51,79],提高骨密度^[80]。对于可以口服且依从性较好的患者,给予阿仑膦酸钠可以有效改善腰椎、股骨颈和全髋骨密度,并降低椎体骨折发生风险^[81-82]。对于不能口服或依从性差的患者,可以选择唑来膦酸^[59,83],其可显著降低绝经后骨质疏松患者的骨折风险并增加骨密度^[84-85],是预防椎体骨折最有效的双膦酸盐类药物^[86]。

虽然双膦酸盐类药物对拔牙后患者有下颌骨坏死的风险^[87],但对心血管事件及消化道不良事件均无明显影响^[87-90],其安全性较高。有研究表明,与其他抗骨质疏松的药物相比有较高的性价比^[91],所以可作为没有禁忌证的老年骨质疏松症患者的首选药物。但长时间使用双膦酸盐类药物会增加是非典型性股骨骨折风险^[91-92],所以口服双膦酸盐 5 年,或者唑来膦酸钠用药 3 年后,要对患者病情进行评估^[93],也不建议长期使用。对于骨质疏松性骨折的患者来说,没有证据表明双膦酸盐类药物会造成骨折延迟愈合^[94-95],而且对骨质疏松患者还可缩短椎体骨折融合时间^[96]。

在国内外指南中,2017 年《巴西风湿病协会:男性骨质疏松诊疗指南》^[80]指出,双膦酸盐类药物用于男性骨质疏松的治疗能够显著升高骨密度,降低脆性骨折风险。2017 年《巴西风湿病协会:绝经后骨质疏松症的诊疗指南》^[85]指出,双膦酸盐可减少骨质疏松症患者的椎骨、非椎骨和髌部骨折发生率,并认为这些药物为绝经后骨质疏松症的一线治疗药物。

2016 年《美国临床内分泌学家协会和美国内分泌学学会:绝经后女性骨质疏松诊断与治疗临床实践指南(2016)》^[51]指出,对于大部分高风险骨折(髌骨、非椎体、椎体)患者,双膦酸盐(阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦酸等)可作为首选用药(1A)。

同时推荐骨质疏松治疗期间:应获取 DXA 基线数值,并且每 1~2 年重复进行 DXA 检测直至到达稳定期。此后,根据患者临床情况每 2 年或者更低的频率进行 DXA 随访检查(2B)。

2013 年《英国国家骨质疏松指南组(The National Osteoporosis Guideline Group, NOGG):绝经后妇女和老年男性骨质疏松症的诊断和治疗(2013 更新版)》^[83]指出,由于花费相对偏低和较广的抗骨折谱,阿仑膦酸钠可作为多数患者的一线治疗药物。对于不耐受或者禁忌者,可选用依替膦酸钠、利塞膦酸钠和唑来膦酸钠。并推荐阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠治疗 5 年后,唑来膦酸钠治疗 3 年后进行治疗评估。

2013 年《香港骨质疏松症学会(OSHK)-OSHK 香港绝经后骨质疏松症临床管理指南》^[59]指出,阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和唑来膦酸已被证明在减少椎体骨折、非椎体骨折以及髌部骨折等方面的有效性,推荐作为绝经后女性骨质疏松治疗的一线治疗药物,除非存在特殊的禁忌证。唑来膦酸尤其适用于最近发生髌部骨折的患者、口服双膦酸盐治疗的禁忌者、现口服药物偏多以及口服药物依从性差的患者。由于缺乏有关髌部骨折风险降低的数据以及只有在高风险亚组的事后分析中证实显著地降低非椎骨骨折风险,伊班膦酸盐是治疗绝经后骨质疏松症的不太有利的双膦酸盐选择。然而,由于其更方便的间歇性,每月口服或每月 3 次静脉内给药方案,伊班膦酸盐可能对某些治疗依从性相对偏差的患者亚组具有优势。同时指出,对接受抗骨吸收药物治疗的建议治疗开始后 1~2 年进行骨密度检测,接受促骨形成药物治疗的最好在治疗开始 1 年后复查骨密度。

2012 年《马来西亚绝经后骨质疏松临床管理指南》^[93]指出,对于骨质疏松性骨折风险低的患者不应开始双膦酸盐类药物的治疗。双膦酸盐类药物的治疗效果应在开始 3~5 年后进行评估。如果缺乏有效性,即显著的骨密度减少、或复发的脆性骨折,需要对病情进行重新评估以排除是否存在继发性骨质疏松和药物依从性偏差。如果以上情况已排除,可考虑继续使用双膦酸盐类药物或者换成促骨形成药物。如果双膦酸类药物用药超过 5 年,推荐对病情进行评估以确定是否需要继续用药。低骨折风险者考虑进入药物假期,出现非典型股骨骨折的患者应停药,骨折风险仍偏高者建议双膦酸盐类药物可用至 10 年。

2010 年 Mak 等^[82]的 1 篇《针对老年人髌部骨折管理的循证指南: 更新版》指出, 口服阿仑膦酸钠和口服利塞膦酸钠可以减少椎体和非椎体骨折的发生率。

4.8 推荐意见 8 的推荐依据

雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂类 (selective estrogen receptor modulators, SERMs), SERMs 与雌激素受体结合后, 在不同靶组织导致受体空间构象发生不同改变, 从而在不同组织发挥类似或拮抗雌激素的不同生物效应^[97]。在骨骼与雌激素受体结合, 发挥类雌激素的作用, 抑制骨吸收, 增加骨密度, 降低椎体骨折发生的风险^[98]。

系统评价结果表明, 雷洛昔芬能够显著升高腰椎及全髌骨密度, 并能降低新发椎体骨折风险, 不明显升高总体不良事件发生率和新发非椎体骨折的发生率^[99]。另一项针对慢性肾病骨质疏松患者, 雷洛昔芬有效性及安全性的系统评价结果中发现, 与安慰剂组相比, 雷洛昔芬组显示出较低的椎体骨折风险, 而非椎体骨折风险未显示出明显差异^[100]。

2017 年《巴西风湿病协会: 绝经后骨质疏松症的诊疗指南》^[85]指出, 巴西政府已批准雷洛昔芬 (60 mg/d) 用于预防和治疗绝经后女性不伴更年期症状的骨质疏松症患者, 并显著降低椎体骨折风险。但是不推荐用于非椎骨和髌部骨折风险较高者。2016 年《美国临床内分泌学家协会和美国内分泌学会: 绝经后女性骨质疏松诊断与治疗临床实践指南 (2016)》^[51]指出, 雷洛昔芬可作为需要改善椎体病情患者的初始用药 (A 级; 最佳证据等级 best level of evidence, BEL 1)。对于高骨折风险的患者, 雷洛昔芬可用于双膦酸盐类药物假期期间 (D 级; BEL 4)。2017 年《英国国家骨质疏松指南组 (NOGG): 英国骨质疏松症临床防治指南》^[25]指出, 对于双膦酸盐不耐受或者禁忌者可选用雷洛昔芬替代治疗。

雷洛昔芬药物总体安全性良好。系统评价对比阿仑膦酸钠和雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松患者结果发现, 阿仑膦酸钠与雷洛昔芬降低骨折风险以及总体不良事件发生率、上消化道不良事件以及静脉血栓发生率等方面无明显差异^[101]。但另一项系统评价分析发现, 雷洛昔芬与绝经后妇女深静脉血栓和肺栓塞的风险增加有关^[102]。研究表明, 静脉血栓风险随着年龄增长而升高^[103]。同时, 心血管疾病、呼吸系统疾病、肾病、脑卒中、恶性肿瘤等内科疾病以及严重创伤、骨折尤其是下肢骨折、膝髌关节置换、脊髓损伤、长期制动、肥胖等与静脉血栓栓塞的

发生密切相关^[104-105]。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雷洛昔芬, 但雷洛昔芬不适用于男性骨质疏松症患者。

4.9 推荐意见 9 的推荐依据

甲状旁腺素类似物 (parathyroid hormone analogue, PTHa) 是促骨形成的代表性药物, 国内已上市的甲状旁腺素类似物是重组人甲状旁腺素氨基端 1-34 活性片段 (recombinant human parathyroid hormone 1-34, rhPTH1-34)。间断使用小剂量 PTHa (20 μg/次, 皮下注射, 每日 1 次) 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的发生风险^[106-107]。但因其上市前动物实验结果发现, 使用甲状旁腺素类似物 2 年后有形成骨肉瘤的风险, 因此目前该药物使用说明书明确规定治疗时间不超过 2 年^[108-110]。

针对甲状旁腺素类似物改善绝经后骨质疏松症骨密度及降低骨折 (椎体及非椎体) 发生率的有效性方面的系统评价结果显示, 甲状旁腺素类似物在增加绝经后骨质疏松症患者的腰椎骨密度方面可能优于阿仑膦酸钠^[111]。根据甲状旁腺素类似物剂量进行亚组分析, 20 μg/d 及 40 μg/d 甲状旁腺素类似物组较 10 mg/d 阿仑膦酸钠组显著提高腰椎骨密度水平, 其中 40 μg/d 甲状旁腺素类似物组较 10 mg/d 阿仑膦酸钠组可显著提高股骨颈骨密度水平^[111]。

网状 Meta 分析不同抗骨质疏松症治疗药物治疗绝经后骨质疏松症的有效性及其安全性。结果显示, 在降低椎体骨折风险方面, 甲状旁腺素类似物 (甲状旁腺素类似物) 和唑来膦酸在降低骨质疏松症椎体骨折方面更有效^[76]; 在降低非椎体及髌部骨折风险方面, 对于非椎体骨折首选甲状旁腺素类似物、氯膦酸二钠及依替膦酸钠; 对于髌部骨折首选迪诺塞麦、唑来膦酸及阿仑膦酸钠; 对于腕部骨折首选甲状旁腺素类似物、雷洛昔芬 + 黄体酮及氯膦酸二钠; 对于不良反应发生率方面首选雷洛昔芬、阿仑膦酸钠及迪诺塞麦^[77]。

针对男性骨质疏松症患者, 研究发现唑来膦酸可能是增加腰椎骨密度的首选用药, 甲状旁腺素类似物 (20 μg/d) 骨折率发生率最低^[78]。

关于抗骨质疏松症药物序贯治疗的系统评价^[112]结果显示, (1) 当从促骨生成药物转换为抑制骨吸收药物时, 与转换为安慰剂组相比, 可显著提高腰椎及全髌骨密度水平; (2) 当从抑制骨吸收药物转换为促骨生成药物时, 与继续使用抑制骨吸收药物相比, 在相同治疗时长内, 序贯治疗可显著提高腰

椎骨密度水平,并几乎等效于促骨形成药的疗效;(3)当从促骨形成单药转换为联合用药时,与单独用促骨形成药物相比,可显著提高腰椎及全髋骨密度水平;(4)单药转换成单药的序贯治疗比联合用药换成单药更有效的升高腰椎骨密度。此外,序贯治疗的疗效可能与促骨形成和抑制骨吸收的用药顺序相关,由促骨形成药物转换成抑制骨吸收药物,似乎能够更有效地升高腰椎及全髋骨密度,虽然差异没有统计学意义。

目前关于联合使用双膦酸盐及 PTH 的临床研究结果不一。一项双膦酸盐与甲状旁腺激素联合应用治疗骨质疏松症系统评价^[113]结果显示,短期内(6~12个月),联合用药组可显著改善全髋及股骨颈骨密度,并在长期治疗中(18~24个月)取得类似单一甲状旁腺激素改善骨密度效果。同时改善骨密度效果与甲状旁腺素类似物使用剂量有关,20 μg 甲状旁腺素类似物联合用药组可显著提高腰椎及全髋骨密度,两组间股骨颈骨密度水平改善程度相当,然而,40 μg 甲状旁腺素类似物联合用药组较单一治疗组,反而降低腰椎、全髋和股骨颈骨密度水平。因此,考虑到单药转换成单药的序贯治疗比联合用药换成单药更有效升高腰椎骨密度,结合甲状旁腺素类似物成本收益比以及联合用药后需进行序贯治疗等情况,目前更推荐单药转换为单药的序贯治疗模式。

2017 年《意大利矫形外科和创伤学协会临床实践指南:骨质疏松症防治临床实践指南》^[23]指出,甲状旁腺素类似物(2 年使用期)适用于既往有骨质疏松性骨折或现有骨质疏松性骨折的严重骨质疏松患者。其疗效及安全性与肾功能正常患者无异。

2017 年《波兰指南:骨质疏松诊治指南》^[24]指出,PTH 衍生物,甲状旁腺素类似物虽然其降低骨折风险作用明显(同样适用于严重继发性骨质疏松症),但其高昂费用限制其使用。停药后(2 年使用期)需使用其他抑制骨吸收药物(双膦酸盐、迪诺塞麦等)且并不推荐骨吸收抑制剂使用后立刻使用 PTH。

2017 年《NOGG 英国国家指南小组指南:英国骨质疏松防治指南》^[25]指出,对于绝经后女性,甲状旁腺素类似物由于其医疗费用较高,因此建议用于骨折风险极高患者,特别是用于椎骨骨折高风险患者。

4.10 推荐意见 10 的推荐依据

四烯甲萘醌是维生素 K₂ 的一种同型物,是 γ-

羧化酶的辅酶,在 γ-羧基谷氨酸的形成过程中起着重要作用。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^[114-115]。

系统评价^[116]针对维生素 K₂ 治疗绝经后骨质疏松症患者有效性及安全性研究显示,维生素 K₂ 对于绝经后女性骨质疏松患者短期(6 个月)以及长期(≥12 个月)治疗均显示出了改善椎体骨密度的作用,并降低了骨折发生风险。在不良事件方面,与对照组相比,维生素 K₂ 不良事件发生风险可能更高。提示维生素 K₂ 有助于维持和改善椎体骨密度并能预防骨折的发生。此外,维生素 K₂ 与其他抗骨质疏松药物治疗老年骨质疏松症患者的随机对照临床试验也发现,与单纯利塞膦酸钠组相比,维生素 K₂ 与利塞膦酸钠联用 6~12 个月可显著降低血清中未羧化骨钙素水平及未羧化骨钙素/骨钙素比例,但降低椎体骨折发生率及提高骨密度方面两组间相当^[117-118]。另一项随机对照临床研究发现,对于老年原发性骨质疏松患者,维生素 K₂ 与米诺膦酸联用 12 个月较单纯米诺膦酸组可更有效降低骨转换生化标记物(P1NP、血清未羧化骨钙素水平)水平及显著提高全髋骨密度^[119]。

国内外指南中,2017 年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》^[40]指出,四烯甲萘醌能够促进骨形成,并有一定抑制骨吸收的作用,能够轻度增加骨质疏松症患者的骨量,适用于骨质疏松患者以提高骨量。2017 年意大利《骨质疏松临床防治指南》^[23]指出,维生素 K₂ 以及一些其他微量元素可维持或改善肌肉力量和骨质量。

4.11 推荐意见 11 的推荐依据

中药是由药用植物(叶、茎、芽、花或根)的任何部分制成的产品。有时还包括非植物成分(如昆虫、鹿角、蛇、各种贝壳和粉状化石)。以植物原料或植物原料水或酒精提取物的形式使用。中药也可作为胶囊、片剂或液体口服或注射。实验室或临床研究发现中药具有一定的抗骨质疏松作用^[120]。中药从肝脾肾、瘀滞等方面对原发性骨质疏松症进行论治,颇具疗效,富有安全、经济、基本无副作用等优点。目前,中药在我国广泛用于原发性骨质疏松症^[121-127],中国国家药品监督管理局已批准许多中成药用于市场。在过去的 10 年里一直都在进行中药治疗骨质疏松症的临床试验研究。然而,目前中药对于治疗骨质疏松症有效性和安全性得到不同程度的评估,总体反映在上述中药药品的推荐证据等

级水平上。

一篇系统评价^[128]对原发性骨质疏松症人群,对 99 种不同中药治疗骨质疏松症有效性和安全性进行评估,结果显示,对于原发性骨质疏松症患者,中药可能具有一定改善骨密度和生活质量的作用。需进一步高质量的研究评估中药对骨密度和生活质量的影响。中草药是否会降低新发骨折尚无定论。另一篇系统评价^[129]中药治疗原发性骨质疏松症的有效性和安全性结果显示,与安慰剂组相比,中药对比安慰剂或其他常规抗骨质疏松症药物(骨化三醇、激素替代治疗),可显著提高腰椎骨密度。长期中药治疗(>12 个月)可有效提高髌部骨密度。

系统评价^[130]报告了针对原发性骨质疏松症人群,对比安慰剂或常规西药组(钙尔奇 D、盖天力、α-骨化三醇)或其他中成药(骨保松等),对中药汤剂治疗骨质疏松症的有效性进行评估,结果显示内服中药治疗组较对照组总体有效率高;内服中药能够显著提高患者腰椎和股骨颈骨密度,但股骨粗隆、Ward 三角以及跟骨骨密度差异无统计学意义。此外,中药能够增加患者血清中骨钙素、1, 25 (OH)₂D₃ 的含量,同时改善血液流变学相关指标。

本《指南》经过前期两轮临床问题调查问卷调研结果统计发现,骨质疏松相关领域临床医师对于中药治疗老年骨质疏松症关注临床问题主要集中在中成药治疗老年骨质疏松症的有效性上,其中仙灵骨葆胶囊(片)、骨疏康胶囊(颗粒)、金天格胶囊及强骨胶囊关注度最高。

4. 11. 1 仙灵骨葆胶囊(片):一篇发表在《International Osteoporosis》的多中心双盲随机对照临床试验结果显示^[125],仙灵骨葆胶囊治疗绝经后女性骨质疏松症或骨量减少患者(≥60 岁)结果显示,未发现严重不良药物反应。在仙灵骨葆低剂量组(3 g/d)使用 6 个月后,腰椎 BMD 值显著升高,但股骨 BMD 值无显著性差异。12 个月后,仙灵骨葆低剂量组的腰椎 BMD 值较 6 个月时下降,但仍高于基线水平,与对照组无显著性差异。骨转换生化标记物水平在仙灵骨葆治疗前 6 个月内下降。

系统评价^[131]报告了针对绝经后及老年性骨质疏松症患者,对比常规治疗组(主要包括碳酸钙 D3、钙尔奇、复发氨基酸钙片等),仙灵骨葆胶囊治疗老年性骨质疏松症有效率更高,且可提高骨质疏松症患者骨密度。仙灵骨葆与常规治疗合用,与单纯常规治疗组(阿仑膦酸钠、降钙素、碳酸钙、钙尔奇、骨化三醇、及其他中成药等)对比,在治疗原发性骨质

疏松症、绝经后骨质疏松症、老年性骨质疏松症疗效更优,提高骨质疏松症患者骨密度,减缓患者骨质疏松性疼痛,提高骨质疏松症患者碱性磷酸酶、血钙、骨钙素及血磷含量。仙灵骨葆不良反应以肝损害和胃肠道症状为主,仙灵骨葆胶囊单用或与其他常规西药联合使用,在治疗骨质疏松症方面的疗效优于单用西药治疗。但由于纳入研究存在潜在偏倚,研究结论仍需要更多高质量随机对照试验以提高证据级别。

关于仙灵骨葆胶囊(片)上市后药物安全性,一篇系统评价^[132]报告仙灵骨葆胶囊(片)累计发生不良反应共 377 例,严重不良反应 4 例,其中包含 1 例死亡病例,1 例脑血管意外,1 例皮肤过敏反应和 1 例胃肠道不适;轻度药物不良反应中最常见为胃肠损害。该研究分析发现仙灵骨葆胶囊(片)总体安全性可接受,虽然系统分析了关于该药安全性病例报告的直接证据,但缺少针对该药上市后安全性的机制研究或前瞻性长期的临床观察性研究,因此关于其安全性研究还需进一步深入。另一篇系统评价^[133],研究所有接受仙灵骨葆胶囊(片)的患者(包括骨质疏松患者)药物不良反应发生率,结果显示,与常规药物治疗方案相比,仙灵骨葆胶囊(片)相对安全可靠,但有增加腹泻的风险。同时,由于仙灵骨葆胶囊(片)中淫羊藿和补骨脂有一定肝毒性,后续工作中尚需进一步考虑仙灵骨葆胶囊(片)血药浓度和肝脏组织内分布的差异,联合用药时,对有药物过敏史或过敏体质者、老年人及合并慢性肝肾功能不全患者需严格把握适应证及禁忌证。

针对仙灵骨葆胶囊(片)辅助治疗骨质疏松性疼痛疗效与安全性方面,一篇系统评价^[134]报告了仙灵骨葆胶囊(片)与常规治疗联用对比常规治疗(阿仑膦酸钠、鲑鱼降钙素、碳酸钙、骨化三醇等)辅助治疗骨质疏松性疼痛疗效和安全性。结果显示,仙灵骨葆胶囊(片)辅助治疗骨质疏松性疼痛临床疗效优于对照组,治疗后疼痛程度明显减轻,且联合使用仙灵骨葆胶囊(片)并未增加不良反应的发生。但由于本研究为二次研究,该结论仍有待于进一步证实。

4. 11. 2 骨疏康胶囊(颗粒):一篇 Meta 分析^[135]报告了骨疏康胶囊(颗粒)治疗原发性骨质疏松症的疗效及安全性,结果显示,骨疏康胶囊(颗粒)可提高原发性骨质疏松症患者的骨密度、改善骨痛情况,与其他抗骨质疏松基础药物(钙剂、维生素 D 等)疗效相当,且在维持正常血钙水平方面优于其他抗骨

质疏松基础药物,而在改善血清磷、碱性磷酸酶及雌激素水平方面则效果相当。

4.11.3 金天格胶囊:一篇临床随机对照研究^[136]报告了金天格胶囊与福美加联用治疗高血压合并原发性骨质疏松症老年人群(60~80岁)(男性及女性)的有效性及安全性,结果显示,口服金天格胶囊可以通过改变骨代谢和抑制血清骨硬化蛋白表达而提高高血压合并骨质疏松患者的骨密度。另一篇临床随机对照研究^[137]报告了金天格与福美加联用治疗老年原发性骨质疏松症有效性及安全性,结果显示,金天格胶囊治疗骨质疏松疗效显著,能有效地缓解症状,提高骨密度,与西药福美加片联合治疗效果更佳。

一篇临床随机对照研究^[138]报告了金天格胶囊对比钙尔奇 D₃ 治疗原发性骨质疏松症的有效性 & 安全性,结果显示,金天格胶囊用于原发性骨质疏松症患者的治疗,可以缓解腰背疼痛、腰膝酸软、下肢痿弱、步履艰难等症状,并能显著增加骨密度,改善生活质量,无明显不良反应。

4.11.4 强骨胶囊:一篇系统评价^[139]报告了强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的疗效 & 安全性,结果显示,骨密度方面,强骨胶囊联用碳酸钙 D,较单纯碳酸钙 D,可显著提高原发性骨质疏松患者腰椎、股骨颈及股骨大转子骨密度。与 α -骨化三醇胶囊对比,强骨胶囊可有效提高患者股骨颈及股骨粗隆骨密度。强骨胶囊的不良结局主要包括便秘和口干。然而,根据 GRADE 评分,以上证据水平为低或非常低。对强骨胶囊潜在疗效的解释应谨慎,有待严格设计的研究进一步论证。

2012 年《中国原发性骨质疏松症中医临床实践指南编写组指南:原发性骨质疏松症中医临床实践指南》、2011《中国中药治疗原发性骨质疏松临床指南》^[140-141]指出,(1)中国 2009 年国家基本药物中成药制剂品种目录药物:仙灵骨葆胶囊。功能主治:滋补肝肾,接骨续筋,强身健骨。适应证:用于骨质疏松和骨质疏松症,骨折,骨关节炎,骨无菌性坏死等。用法:口服,一次 1.5 g,一日 2 次。(推荐强度 A,证据级别 Ia)。(2)骨疏康颗粒(2009 年,国药准字 Z2003255)。功能主治:补肾益气,活血壮骨。适应证:肾虚,气血不足所致的中老年骨质疏松症,伴有腰脊酸痛,足膝酸软,神疲乏力。用法:口服,一次 10 g,一日 2 次(推荐强度 A,证据级别 Ia);(3)金天格胶囊(2003 年,国药准字 Z20030080)。功能主治:改善骨质疏松患者的临床症状,促进骨形成,增

加骨密度,降低骨折发生率。适应证:用于腰背疼痛,腿膝瘫软,下肢痿弱,步履艰难等症状的改善。用法:口服,一次 1.2 g,一日 3 次(推荐强度 A,证据级别 Ia)。(4)强骨胶囊(2003 年,国药准字 Z20030007)。功能主治:补肾,壮骨,强筋,止痛。适应证:用于原发性骨质疏松症、骨量减少患者的肾阳虚证候,症见:腰背四肢酸痛,畏寒肢冷或抽筋,下肢无力,夜尿频多等。用法:口服,一次 0.25 g,一日 3 次(推荐强度 A,证据级别 Ia)。

4.12 推荐意见 12 的推荐依据

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。相关 Meta 分析研究表明,降钙素未显示出降低成年男性(平均年龄 > 50 岁,其中一项研究 27~74 岁)原发性骨质疏松椎体骨折风险的作用。降钙素能升高绝经后女性骨质疏松患者腰椎和全髋骨密度作用,但其作用不及迪诺塞麦。另外,一项系统评价结果表明,降钙素已被证实对近期骨质疏松性椎体骨折引起的急性背痛有疗效,但没有令人信服的证据支持使用降钙素治疗同一起来源的老年骨折引起的慢性疼痛。

国内外指南中,2017 年中国《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[40]指出,新发骨折伴疼痛的患者可考虑短期使用降钙素。降钙素能减少骨量丢失并增加骨量。降钙素类药物的另一突出特点是能明显缓解骨痛,对骨质疏松症及其骨折引起的骨痛有效。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。2017 年中国《骨质疏松性骨折诊疗指南》^[142]指出,降钙素类可抑制破骨细胞生物活性、减少破骨细胞数量,对骨质疏松性骨折后的急性骨丢失和疼痛有较好的治疗作用,主要包括鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素等。降钙素对缓解骨质疏松性骨折骨痛有益,可减少骨折后急性骨丢失,建议在骨质疏松性骨折的制动患者中短时间(3 个月)使用。2017 年美国《低骨密度或骨质疏松症以预防男性和女性骨折的治疗:美国医师学会最新的临床实践指南》^[143]指出,降钙素已不再被广泛用于骨质疏松症的治疗,在本《指南》中未被考虑。2015 年《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》^[144]指出,降钙素能减少骨折后急性骨丢失,又对缓解骨折后急性骨痛有一定效果。鲑鱼降钙素能减少急性骨丢失、缓解骨质疏松性骨痛,必要时可采用间歇性重复给药。2015 年中国《骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南》^[145]指出,治疗骨质

疏松用的降钙素鼻喷剂及双膦酸盐可有效缓解骨折相关的疼痛。降钙素是强有力的骨吸收拮抗剂,应用降钙素治疗骨质疏松症患者能够减少骨吸收,增加骨形成,特别是骨有机质增加,增加骨量和骨质量,对骨质疏松症性骨痛有很好的镇痛效果。2015 年《沙特阿拉伯骨质疏松诊疗指南:沙特阿拉伯骨质疏松协会推荐意见》^[36]推荐,降钙素皮下或者鼻喷剂不应用于骨质疏松的治疗。2014 年美国《骨质疏松症的临床指南》^[33]指出,鲑鱼降钙素是美国食品药品监督管理局批准的用于治疗绝经后 5 年以上不适合激素替代疗法的女性骨质疏松症患者。鼻腔喷雾剂并没有显示能增加绝经后早期妇女的骨密度。降钙素可以减少 30% 的椎体骨折的发生,但没有证据表明它能降低非椎体骨折的风险。由于恶性肿瘤和使用鲑鱼降钙素之间可能存在联系,需要定期重新评估继续治疗的必要性。2014 年《加拿大妇产科学会临床实践指南:更年期骨质疏松》^[146]指出,癌症风险与降钙素的使用可能不是因果关系,但因为降钙素不能有效地降低非椎体和髌部骨折的风险,风险/效益比不支持使用降钙素用于减少绝经后骨质疏松性骨折。因此,加拿大降钙素已退出市场,不再作为绝经后骨质疏松症的治疗选择。2013 年中国香港《2013 年香港骨质疏松协会绝经后女性骨质疏松诊疗指南》^[59]推荐,降钙素由于其抗骨折效果不一致,很少用于长期治疗骨质疏松症。2012 年欧洲药品管理局警告潜在的癌症风险,降钙素不应该再用于治疗骨质疏松症。2013 年《欧洲绝经后女性骨质疏松诊疗指南》^[147]指出,重复注射和鼻用制剂的高成本的缺点使长期使用降钙素不作为治疗骨质疏松症的第一线。然而,镇痛特性可能是脊柱骨折后急性疼痛的一个选择。2013 年《波兰骨质疏松诊疗指南:2013 年更新》^[148]指出,鲑鱼钙素特有的镇痛作用可暂时用于椎体骨折症状(疼痛)治疗和因其他骨质疏松性骨折引起疼痛。目前,降钙素不建议长期治疗骨质疏松症。2012 年《意大利骨质疏松症的诊断、预防和治疗指南》^[149]指出,过去已经测试过的治疗骨质疏松症的其他药物(如降钙素等),由于缺乏抗骨折疗效的证据和/或由于研究不足,目前还不能作为一种积极的治疗方法。

4.13 推荐意见 13 的推荐依据

老年骨质疏松症患者多合并肝肾代偿功能减弱、心脑血管疾病、胃肠功能减低等疾病,对于老年骨质疏松症患者如何有效安全使用抗骨质疏松症药物是目前临床及药师关注的问题之一。虽然双膦

酸盐类、甲状旁腺素类似物、雷洛昔芬等药物总体安全性较好,但由于诸如双膦酸盐类药物进入血液的药物约 60% 以原形从肾脏排泄,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。

针对肾移植患者(围手术期),术后长期的免疫抑制剂及大剂量糖皮质激素使用长导致脆性骨折风险增加,同时约 80% 的器官移植患者存在维生素缺乏症 D,维生素 D 不足可导致继发性甲状旁腺功能亢进,增加骨吸收,从而引起或加重骨质疏松症,进而增加跌倒及脆性骨折风险^[150-151]。数据显示器官移植术后患者脆性骨折发生率从术前的 10% ~ 15% 上升至 50%。推荐使用维生素 D3 及骨化三醇治疗。研究结果发现,双膦酸盐特别是帕米膦酸可显著改善腰椎骨密度。双膦酸盐特别是阿仑膦酸钠可显著改善股骨颈骨密度水平。PTH 水平两组间无显著性差异^[150]。另一项研究得到类似结果,双膦酸盐、维生素 D 及其类似物和降钙素可有效改善腰椎骨密度水平,同时双膦酸盐与维生素 D 及其类似物还可有效改善股骨颈骨密度水平^[152]。

针对骨质疏松症合并慢性肾功能不全患者,目前抗骨质疏松症药物治疗的有效性和安全性结果尚未完全统一。有系统评价结果显示,双膦酸盐可能改善肾移植患者腰椎骨密度(中度证据强度),但他们对肾移植及其他慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者的骨折发生率和安全性的影响尚不明。雷洛昔芬可能可以降低椎体骨折发生率但可能无法改善骨密度水平(低证据强度)。甲状旁腺素类似物及迪诺塞麦对于患者骨密度及骨折发生率方面效果尚不明(非常低证据强度),这些药物可能会增加某些安全结局的风险。故以上骨质疏松症药物对 CKD 患者骨密度、骨折风险和安全性影响尚未明确^[100]。

而另一项针对骨质疏松症合并肾功能不全患者的调查研究结果表明,许多肾功能不全的患者接受双膦酸盐治疗可改善骨密度和/或减少骨折风险,且不增加不良反应,但部分病例中肾脏疾病患者发生肾脏损害加重情况。其中阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐在肾功能不全患者中耐受性良好且有效^[153]。利塞膦酸钠在与年龄有关的轻度、中度或严重肾损伤的骨质疏松女性中是安全和有效的,仍需要进一步的研究来证实^[154]。

虽然目前对于抗骨质疏松症药物针对老年骨质疏松症合并慢性肾功能不全患者治疗存在一定争议,但《意大利矫形外科和创伤学协会》^[23]仍指出,

对于 CKD 1~3 期患者,阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、甲状旁腺素类似物和迪诺塞麦可降低脆性骨折发生,其疗效及安全性与肾功能正常患者无异。而迪诺塞麦可用于晚期肾功能衰竭患者,CKD 4~5 期及透析患者如伴有甲状旁腺激素升高,骨化三醇及类似物有助于降低甲状旁腺激素水平并改善骨代谢。阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐、伊班膦酸盐和唑来膦酸在没有明显不良事件的情况下可增加骨量,特别是在肾移植后轻度肾损伤患者中不引起肾功能的任何改变,肾移植患者中推荐使用维生素 D₃ 及骨化三醇(剂量与正常人一致)改善维生素 D 缺乏的状态。因此,结合现有证据及国外相关指南推荐^[23-24,37] 意见,本《指南》推荐对伴有 CKD 4 期(肌酐清除率 < 35 mL/min)以上老年骨质疏松症患者,禁用双膦酸盐及甲状旁腺素类似物;对肌酐清除率 < 35 mL/min 的老年骨质疏松症患者,可在基础用药的基础上,依据患者病情考虑使用活性维生素 D 及类似物和维生素 K₂。

对于 CKD 1~3 期或肾移植围手术期老年骨质疏松症患者,由于证据有限,不做特殊推荐。建议 CKD 1~3 期的老年骨质疏松症患者可根据患者病情,选用阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠或甲状旁腺素类似物提高腰椎和股骨颈 BMD;肾移植围手术期老年骨质疏松症患者根据病情可选用双膦酸盐(阿仑膦酸钠、帕米膦酸盐)提高腰椎和股骨颈 BMD。

4.14 推荐意见 14 的推荐依据

骨质疏松症是一种慢性疾病,其治疗是一个长期的过程,在接受治疗期间应监测疗效以达到提高骨强度,从而降低骨折风险的临床目的。当然,除监测临床疗效外,对生化指标如血钙、25(OH)D 水平、尿钙、尿磷等水平的监测、药物的不良反应,对治疗的依从性的随访及新出现的可能改变治疗预期效果的共患病也需要综合监测与评估。目前常用的监测疗效方法有 DXA 骨密度检测、骨转换生化标志物(bone turnover biochemical Marker, BTM)及脊椎影像学检查等。

4.14.1 DXA 骨密度检测: 国外多部指南指出,评估长远疗效可通过骨密度测定进行评估,在开始抗骨质疏松症药物治疗后每年进行骨密度监测^[23-24,33,36]。定期监测骨密度已经成为临床实践中监测疗效的重要手段。但是针对抗骨吸收药物及促骨形成药物治疗后的疗效评估,骨密度的变化并非是预测骨折风险的早期有效的灵敏指标,特别是对于使用抗骨吸收药物治疗时。研究显示,骨密度增

加仅能解释双膦酸盐治疗相关的骨折风险下降的 7%~18%^[155] 和雷诺昔芬治疗相关的脊椎骨折风险下降的 4%^[156];而迪诺塞麦治疗 36 个月全髋骨密度变化可解释其降低新发椎体骨折风险的 35% 和降低非椎体骨折风险的 84%^[157],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。而促骨形成药物治疗时,骨密度的增加对解释临床骨折风险的下降占有更大比重,如甲状旁腺素类似物引起脊椎骨密度增加可解释脊椎骨折风险下降的 30%~41%^[158],骨密度的监测对促骨形成药物治疗疗效评估比抗骨吸收治疗有更大价值。值得提出的是,研究发现,QCT 比 DXA 更敏感地监测疗效变化,可以用于疗效监测,要采用低剂量扫描方式^[41,44-49]。

4.14.2 骨转换生化标志物: 一项关于接受抗骨质疏松症治疗药物治疗绝经后女性和老年男性人群, BTM 监测骨质疏松症治疗有效性、准确性、可靠性及可重复性系统评价结果显示,有效性方面,相比无 BTM 反馈组,监测 BTM 可有效提高患者用药的依从性、用药的持续性及生活质量。准确性方面,纳入不同抗骨质疏松症药物(双膦酸盐、甲状旁腺素类似物、雷洛昔芬、雷尼酸锶及迪诺塞麦)治疗后监测 BTM 与 BMD、骨折发生率相关性研究发现, BTM 中 CTX 及 PINP 与骨密度或髋部骨折或椎体骨折发生率存在显著相关性($P < 0.05$),但相关性程度不高^[159]。

一项调查研究显示^[160],对于基线 BTM 水平与抗骨质疏松症药物治疗后骨折风险方面,阿仑膦酸钠治疗患者中,发现基线 CTX 水平与治疗后降低骨折风险无明显相关性。高水平 PINP 提示与非椎体骨折风险降低有关。甲状旁腺素类似物治疗患者中,发现基线骨形成标志物(PINP 等)与降低骨折风险无相关性,同样的结果见于雷奈酸锶治疗患者中。

基线 BTM 水平与骨密度关系方面,阿仑膦酸钠治疗组发现,骨形成标志物(BSAP)与全身骨密度(3 年治疗)有关,与腰椎和髋部骨密度无关,骨吸收标志物(CTX)与骨密度(2 年治疗)有关。甲状旁腺素类似物治疗组发现,CTX 水平增加与腰椎骨密度增加有关。PINP、BSAP 与腰椎骨密度改变有关。

短期 BTM 水平改变与骨折风险降低或骨密度关系方面,对于雷洛昔芬治疗组, PINP 下降(1 年治疗后)预测椎骨骨折风险降低(3 年治疗)效果最好,每下降一个百分比提示新发椎体骨折风险下降

约 27.5%。对于阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等骨吸收抑制药物,发现 BTM 下降程度与非椎体骨折风险降低程度相关,骨吸收标志物降低 70% (1 年治疗后)可降低 40% 骨折发生率,骨生成标志物降低 50%,可降低 44% 骨折发生率。对阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠治疗组,CTX(治疗 3 个月和 6 个月后)改变与腰椎或髌部骨密度(治疗 12 个月或 36 个月)改变存在显著负相关性。同样结果见于另一项关于口服双膦酸盐治疗 3 个月 BTM 与 BMD 改变关系的研究,其中 CTX 相关性最显著。对于甲状旁腺素类似物治疗组,治疗 1 或 3 个月后,CTX 改变与腰椎 BMD 改变(1 年后)存在正相关性。对于阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠治疗组,P1NP 改变与腰椎及髌部 BMD 改变存在相关性。另外,相比 CTX,骨形成标志物 P1NP 改变似乎更能预测骨折风险降低的情况。大部分研究发现使用骨吸收抑制剂后,BTM 与骨密度间存在显著相关性。故 BTM 可反映抗骨质疏松症药物治疗后骨代谢改变,但不推荐通过基线 BTM 水平指导抗骨质疏松症药物使用,抗骨质疏松症药物治疗后短期(用药 3 个月后)BTM 水平改变与 BMD 变化存在显著相关性。

4.14.3 脊柱影像学检查:由于骨质疏松症性椎体压缩骨折临床症状不明显往往被患者及临床医师忽视。椎体骨质疏松性骨折为最常见的骨质疏松性骨折并提示高再骨折率,即便骨密度检测 T 值并未到 -2.5SD。推荐骨密度检测 T 值 < -1.0 并包含以下 1 项以上:(1) ≥70 岁女性或 ≥80 岁男性;(2) 既往高度丢失 >4 cm;(3) 既往椎体骨折史;(4) 糖皮质激素治疗 ≥5 mg/d 泼尼松超过 3 个月者均应进行脊椎影像学检查评估抗骨质疏松症疗效,以明确是否有新发脊柱骨折。一旦明确存在新发脊柱骨折,提示目前治疗方案疗效欠佳,如患者处于药物假期期间,则应停止药物假期,继续使用抗骨质疏松药物改善疗效^[33,51]。

4.15 推荐意见 15 的推荐依据

运动可以改善机体敏捷性、力量、姿势及平衡等,减少跌倒的风险,从而减少骨质疏松骨折的发生,还可以增加骨密度。骨质疏松症患者开始新的运动训练前应咨询临床医生,进行相关评估,选择适合的运动方式。

对于老年骨质疏松或骨质疏松高风险的患者,系统评价结果显示,对比不运动及日常活动组,运动组(45 ~ 60 min/次,3 ~ 4 次/周,持续 5 周以上)能明显改善患者活动性、平衡性、肌肉功能及自我评估

等方面的身体机能,其中,进行组合运动(高速运动 + 模拟功能任务)对提高患者身体机能更有效^[161]。患者可根据个人情况选择合适的运动^[25],多种形式的运动锻炼方式,如负重训练及肌肉功能锻炼,可有效防止年龄相关的骨量流失,改善身体灵活动度、增加肌肉力量及身体平衡情况,从而增加骨强度并降低跌倒及骨折风险^[23,33,38]。有研究表明^[162]水上运动及陆地运动均可显著提高患者骨密度,但与水上运动相比,陆地运动改善腰椎骨密度效果更显著,所以对于身体机能较好,无骨质疏松骨折高风险及无明显活动受限的老年人群首选陆地运动。但对于身体基本条件差、骨质疏松骨折高风险、椎体骨质疏松骨折及不能耐受较高强度运动的患者,可以选择较低冲击性训练,如水上运动^[162]、太极拳,平衡及步态训练等^[39,163]。同时,对于不能自主运动的患者,有研究表明^[164]累积高剂量和低量级全身振动可以显著改善腰椎骨密度。

5 指南形成

本《指南》由中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会发起和负责制订,由指南推荐意见分级评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)中国中心/兰州大学循证医学中心提供方法学支持。本《指南》启动于 2018 年 1 月 3 日,定稿时间为 2018 年 10 月 20 日。本《指南》的制订步骤主要基于 2014 年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[165],以及 2016 年中华医学会发布的“制订/修订 < 临床诊疗指南 > 的基本方法及程序”^[166],并参考指南研究与评价工具 II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)^[167]和卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT, [http://www. right-statement. org](http://www.right-statement.org))^[168-169]。

(1) 指南注册与计划书的撰写:本《指南》已在国际实践指南注册平台(International Practice Guideline Registry Platform, IPGRP, [http://www. guidelines-registry. org](http://www.guidelines-registry.org))进行注册(注册号为 IPGRP-2018CN001),读者可联系该注册平台索要指南的计划书。

(2) 指南使用者与应用的目标人群:本《指南》供骨科医师、风湿免疫科医师、内分泌科医师、康复科医师、老年病科医师、妇产科医师、中医医师、临床药师、影像诊断医师、护师及与骨质疏松症诊疗和管

理相关的专业人员使用。指南推荐意见的应用目标人群为老年骨质疏松症患者。

(3) 指南工作组: 本《指南》成立了多学科专家组, 主要由骨科、风湿免疫科、内分泌科、康复科、老年病、妇产科、中医、影像学、循证医学等领域内的著名专家组成, 工作组具体分为共识专家小组和证据评价小组。

(4) 利益冲突声明: 本《指南》工作组成员均填写了利益声明表, 不存在与本《指南》直接相关的利益冲突。

(5) 临床问题的遴选和确定: 本《指南》工作组通过 2 轮问卷调研的形式, 遴选医师关注的临床问题。通过系统查阅骨质疏松症领域已发表的指南和系统评价, 进行临床重要性与可行性的调研。第一轮调研收集了来自全国骨质疏松相关科室的 26 份问卷, 共计 150 个临床问题; 去重合并后, 对 21 个有效临床问题进行第二轮调研, 调研收集了来自全国 22 个省、市、自治区的 48 家医疗机构, 12 个不同学科的 100 份问卷。基于调研结果和指南工作组的讨论, 最终纳入本《指南》拟回答的相关临床问题。

(6) 证据的检索: 针对最终纳入的 15 个临床问题与结局指标, 按照 PICO(人群、干预、对照和结局, Population, Intervention, Comparison and Outcome) 原则对其进行解构, 并根据解构的问题检索了: ① Medline、The Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网数据库, 主要纳入系统评价、Meta 分析和网状 Meta 分析, 检索时间为建库至 2018 年 3 月 31 日; ② Uptodate、DynaMed、Medline、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网数据库, 主要纳入原始研究(包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等), 检索时间为建库至 2018 年 3 月 31 日; ③ National Guideline、Clearinghouse The National Institute for Health and Care Excellence、Guidelines International Network (G-I-N)、Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)、NOF、ACEE、IOF、WHO、ISCD 等官方网站和 Medline、中国知网数据库、医脉通数据库, 主要检索骨质疏松症领域相关指南; ④ 同时补充检索了 Google 学术等其他网站。

(7) 证据的评价: 运用系统评价/Meta 分析方法学质量的评价工具 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Review, AMSTAR) 量表^[170]对纳入的系统评价、Meta 分析和网状 Meta 分析进行偏

倚风险评价。使用 Cochrane 偏倚风险评价工具 (Risk of Bias, ROB, 针对随机对照试验)^[171]、诊断准确性研究的质量评价工具 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2, 针对诊断试验)^[172]、纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS, 针对观察性研究)^[173]对相应类型的原始研究进行方法学质量评价; 评价过程由 2 人独立完成, 若存在分歧, 则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价 (GRADE) 方法^[174-177]对证据体和推荐意见进行分级(表 1)。

(8) 推荐意见的形成: 共识专家小组基于证据评价小组提供的国内外证据汇总表, 同时在考虑了中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊平衡后, 拟定了 15 条推荐意见, 并分别于 2018 年 5 月 9 日在北京、2018 年 8 月 14 日在苏州以及 2018 年 9 月 26 日在北京举行了 3 次面对面专家共识会, 收集到 268 条反馈建议, 并结合本学会开展的多中心研究的最新结果, 指南小组对所有推荐意见和证据质量进行了讨论与审定。

(9) 传播与实施: 本《指南》发布后, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会将与世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心联合通过以下方式对指南进行传播和推广: ① 在相关学术会议中进行解读; ② 有计划地在国内部分省市组织指南推广专场, 确保临床医师、药师、影像诊断医师及与骨质疏松症诊疗和管理相关的专业人员充分了解并正确使用本《指南》; ③ 在相关学术期刊发表; ④ 通过微信或其他媒体进行推广。

(10) 指南的更新: 指南工作组计划在未来 3~5 年时间内对本《指南》进行更新。更新方法将按照国际指南更新流程进行^[178]。

【参 考 文 献】

- [1] Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, et al. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia[J]. Ageing Res Rev, 2012, 11(2): 320-324.
- [2] Serio B, Paolino S, Casabella A, et al. Osteoporosis in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2013, 25 (Suppl 1): S27-29.
- [3] 陈蕃. 21 世纪老龄化问题研究[M]. 北京: 宇航出版社, 1993.
- [4] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [5] 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 等. 2010-2016 年中国老年人骨质疏松患病率 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22 (12): 1590-1596.
- [6] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporos

- Int, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [7] Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(5): 935-941.
 - [8] 丁超, 孙强. 老年性骨质疏松症相关问题研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(3): 372-375.
 - [9] 王洪复. 老年性骨质疏松症病理机制与防治原则[J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(1): 1-4.
 - [10] 王鸥, 邢小平. 老年性骨质疏松症发病机制及药物治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(8): 584-586.
 - [11] Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(3): 93-99.
 - [12] Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2014, 46(12): 1024-1033.
 - [13] Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis-executive summary[J]. Arch Osteoporos, 2012, 7(1-2): 3-20.
 - [14] Schulman RC, Weiss AJ, Mechanick JL. Nutrition, bone, and aging: an integrative physiology approach[J]. Curr Osteoporos Rep, 2011, 9(4): 184-195.
 - [15] Sugioka Y, Koike T. Absolute risk for fracture and WHO guideline. Fall and fracture in elderly people: risk factors and strategies for prevention[J]. Clin Calcium, 2007, 17(7): 1059-1065.
 - [16] Kim KI, Jung HK, Kim CO, et al. Evidence-based guidelines for fall prevention in Korea[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(1): 199-210.
 - [17] Chakravarty M, Sörman A. Guidelines for prevention of falls in people aged over 65. Health improvement plans must incorporate falls and osteoporosis strategies[J]. BMJ, 2001, 322(7285): 554-555.
 - [18] Chen Y, Wang C, Shang H, et al. Clinical practice guidelines in China[J]. BMJ, 2018, 360: j5158.
 - [19] Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: us preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2018, 319(24): 2521-2531.
 - [20] Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL. Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(11): 751-761.
 - [21] Agten CA, Ramme AJ, Kang S, et al. Cost-effectiveness of virtual bone strength testing in osteoporosis screening programs for postmenopausal women in the United States[J]. Radiology, 2017, 285(2): 506-517.
 - [22] Ito K, Hollenberg JP, Charlson ME. Using the osteoporosis self-assessment tool for referring older men for bone densitometry: a decision analysis [J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(2): 218-224.
 - [23] Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology[J]. J Orthop Traumatol, 2017, 18(Suppl 1): 3-36.
 - [24] Lorenc R, Glusko, Franek E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland: Update 2017 [J]. Endokrynol Pol, 2017, 68(5): 604-609.
 - [25] Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 43.
 - [26] Scottish Inter-collegiate Guidelines Network. 2015 Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures: a national clinical guideline [EB/OL]. (2015-03-13) [2018-10-20]. <https://www.sign.ac.uk/sign-142-management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures.html>.
 - [27] Ryan WG. Prevention and treatment of osteoporosis[J]. Compr Ther, 1987, 13(5): 51-61.
 - [28] International Osteoporosis Foundation. IOF One-minute osteoporosis risk test[EB/OL]. (2016-05-18) [2018-10-20]. <http://www.iofbonehealth.org/iof-one-minute-osteoporosis-risk-test>.
 - [29] Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, et al. Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(5): 1543-1554.
 - [30] Højberg MP, Rubin KH, Hermann AP, et al. Diagnostic devices for osteoporosis in the general population: A systematic review [J]. Bone, 2016, 92: 58-69.
 - [31] 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[J]. Arch Osteoporos, 2016, 11(1): 25.
 - [32] Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. Fracture risk assessment tool [EB/OL]. (2017-06-18) [2018-10-20]. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=2>.
 - [33] 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.
 - [34] Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly[J]. Bone, 1996, 18(1): 87-101.
 - [35] Li F, Eckstrom E, Harmer P, et al. Exercise and fall prevention: narrowing the research-to-practice gap and enhancing integration of clinical and community practice[J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(2): 425-431.
 - [36] Al-Saleh Y, Sulimani R, Sabico S, et al. 2015 Guidelines for Osteoporosis in Saudi Arabia: Recommendations from the Saudi Osteoporosis Society[J]. Ann Saudi Med, 2015, 35(1): 1-12.
 - [37] Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP. 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2012, 12(1): 38-42.
 - [38] Malaysian Osteoporosis Society. Clinical Guidance on Management of Osteoporosis 2012 [EB/OL]. (2012-03-18)

- [2018-10-20]. http://www.osteoporosis.my/GUI/pdf/OP_CPG_booklet_rev2015_final.pdf.
- [39] Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary[J]. CMAJ, 2010, 182(17): 1864-1873.
- [40] 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(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [41] Li N, Li XM, Xu L, et al. Comparison of QCT and DXA; Osteoporosis detection rates in postmenopausal women[J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 895474.
- [42] Engelke K, Fuerst T, Dasic G, et al. Regional distribution of spine and hip QCT BMD responses after one year of once-monthly ibandronate in postmenopausal osteoporosis[J]. Bone, 2010, 46(6): 1626-1632.
- [43] Xu L, Li N, Cheng X. Update on the clinical application of quantitative computed tomography (QCT) in Osteoporosis[J]. Current Radiology Reports, 2014, 2(10): 65.
- [44] Link TM, Lang TF. Axial QCT: clinical applications and new developments[J]. J Clin Densitom, 2014, 17(4): 438-448.
- [45] Engelke K. Quantitative computed tomography-current status and new developments [J]. J Clin Densitom, 2017, 20(3): 309-321.
- [46] Engelke K, Lang T, Khosla S, et al. Clinical use of quantitative computed tomography-based advanced techniques in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions-part III[J]. J Clin Densitom, 2015, 18(3): 393-407.
- [47] Zysset P, Qin L, Lang T, et al. Clinical use of quantitative computed tomography-based finite element analysis of the hip and spine in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions-part II[J]. J Clin Densitom, 2015, 18(3): 359-392.
- [48] Engelke K, Lang T, Khosla S, et al. Clinical use of quantitative computed tomography (QCT) of the hip in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions-part I [J]. J Clin Densitom, 2015, 18(3): 338-358.
- [49] Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, et al. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD [J]. J Clin Densitom, 2015, 18(3): 274-286.
- [50] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique[J]. J Bone Miner Res, 1993, 8(9): 1137-1148.
- [51] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016[J]. Endocr Pract, 2016, 22(Suppl 4): 1-42.
- [52] Malgo F, NAT H, CHJM T, et al. Value and potential limitations of vertebral fracture assessment (VFA) compared to conventional spine radiography: experience from a fracture liaison service (FLS) and a meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(10): 2955-2965.
- [53] Lee JH, Lee YK, Oh SH, et al. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(5): 1691-1699.
- [54] Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2015, 351: h4183.
- [55] Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(12): 856-866.
- [56] Zhao JG, Zeng XT, 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[J]. JAMA, 2017, 318(24): 2466-2482.
- [57] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2014, 383(9912): 146-155.
- [58] Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 367-376.
- [59] Ip TP, Cheung SK, Cheung TC, et al. The Osteoporosis Society of Hong Kong (OSHK): 2013 OSHK guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong[J]. Hong Kong Med J, 2013, 19(Suppl 2): 1-40.
- [60] Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada[J]. CMAJ, 2010, 182(12): E610-618.
- [61] Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 56(2): CD000227.
- [62] Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures[J]. Eur J Clin Invest, 1996, 26(6): 436-442.
- [63] Kanis JA, McCloskey EV, Beneton MN. Vitamin D and analogues in renal bone disease and implications for osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 1997, 7(Suppl 3): S179-183.
- [64] Gallagher JC. Prevention of bone loss in postmenopausal and senile osteoporosis with vitamin D analogues[J]. Osteoporos Int, 1993, 3(Suppl 1): 172-175.
- [65] Kasukawa Y, Miyakoshi N, Shimada Y. Effects of Vitamin D on Bone and Skeletal Muscle[M]//Y Shimada, N Miyakoshi. Osteoporosis in Orthopedics. Japan; Springer, 2016: 179-200.
- [66] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1-19.
- [67] Xu Z, Fan C, Zhao X, et al. Treatment of osteoporosis with eldcalcitol, a new vitamin D analog: a comprehensive review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 509-517.

- [68] Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, et al. Alfacalcidol increases the therapeutic efficacy of ibandronate on bone mineral density in Japanese women with primary osteoporosis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 241(4): 319-326.
- [69] Kinoshita M, Ishijima M, Kaneko H, et al. The increase in bone mineral density by bisphosphonate with active vitamin D analog is associated with the serum calcium level within the reference interval in postmenopausal osteoporosis[J]. *Mod Rheumatol*, 2018(1): 1-8.
- [70] 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.
- [71] Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82(2): 102-107.
- [72] Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(3): 176-186.
- [73] Marciniowska-Suchowierska E, Walicka M, Tafałaj, et al. Vitamin D supplementation in adults--guidelines[J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(Suppl 1): 39-45.
- [74] Solomon CG. Bisphosphonates and osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(9): 642.
- [75] Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(20): 7829-7834.
- [76] Wang G, Sui L, Gai P, et al. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis [J]. *Bone Joint Res*, 2017, 6(7): 452-463.
- [77] Yang XC, Deng ZH, Wen T, et al. Network meta-analysis of pharmacological agents for osteoporosis treatment and fracture prevention [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3-4): 781-795.
- [78] Chen LX, Zhou ZR, Li YL, et al. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128032.
- [79] Byun JH, Jang S, Lee S, et al. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis [J]. *J Bone Metab*, 2017, 24(1): 37-49.
- [80] MAR L, CAF Z, Danowski JS, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57(Suppl 2): 497-514.
- [81] Xu Z. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Ther*, 2017, 24(2): e130-e138.
- [82] Mak JC, Cameron ID, March LM. Evidence-based guidelines for the management of hip fractures in older persons: an update[J]. *Med J Aust*, 2010, 192(1): 37-41.
- [83] 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.
- [84] Wang C. Efficacy and safety of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(5): e544-e552.
- [85] Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57(Suppl 2): 452-466.
- [86] Zhou J, Wang T, Zhao X, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates to prevent fracture in men with osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses [J]. *Rheumatol Ther*, 2016, 3(1): 117-128.
- [87] Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(9): 1493-1502.
- [88] Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 106-115.
- [89] Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, et al. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122646.
- [90] Zhou M, Zheng Y, Li J, et al. Upper gastrointestinal safety and tolerability of oral alendronate: A meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 289-296.
- [91] Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(7): 841-856.
- [92] Lee S, Yin RV, Hirpara H, et al. Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use [J]. *Fam Pract*, 2015, 32(3): 276-281.
- [93] Yeap SS, Hew FL, Lee JK, et al. The Malaysian Clinical Guidance on the management of postmenopausal osteoporosis, 2012: a summary[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(1): 30-40.
- [94] Li YT, Cai HF, Zhang ZL. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2): 431-441.
- [95] Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(4): 1251-1260.
- [96] Xue D, Li F, Chen G, et al. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Orthop Surg Res*, 2014, 9: 45.
- [97] Um MJ, Cho EA, Jung H. Combination therapy of raloxifene and alendronate for treatment of osteoporosis in elderly women [J]. *J Menopausal Med*, 2017, 23(1): 56-62.

- [98] Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial [J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13 (11): 1747-1754.
- [99] Liu GF, Wang ZQ, Liu L, et al. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6): 4469-4481.
- [100] Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E, et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9): 649-658.
- [101] Lin T, Yan SG, Cai XZ, et al. Alendronate versus raloxifene for postmenopausal women: a meta-analysis of seven head-to-head randomized controlled trials[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 796510.
- [102] Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99 (2): 338-342.
- [103] Ageno W, Agnelli G, Imberti D, et al. Prevalence of risk factors for venous thromboembolism in the Italian population; results of a cross-sectional study from the Master Registry[J]. *Intern Emerg Med*, 2013, 8(7): 575-580.
- [104] Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): I9-16.
- [105] 秦霞, 田利, 李惠玲, 等. 内科住院病人发生静脉血栓栓塞症危险因素的 Meta 分析[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(4): 753-756.
- [106] Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(5): 688-703.
- [107] Blick SK, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis[J]. *Drugs*, 2008, 68(18): 2709-2737.
- [108] Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23 (10): 1591-1600.
- [109] Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 852-860.
- [110] Hofstetter B, Gamsjaeger S, Varga F, et al. Bone quality of the newest bone formed after two years of teriparatide therapy in patients who were previously treatment-naïve or on long-term alendronate therapy[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(12): 2709-2719.
- [111] Wang YK, Qin SQ, Ma T, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6970.
- [112] Lou S, Lv H, Wang G, et al. The effect of sequential therapy for postmenopausal women with osteoporosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5496.
- [113] Lou S, Lv H, Li Z, et al. Combination therapy of anabolic agents and bisphosphonates on bone mineral density in patients with osteoporosis: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3): e015187.
- [114] Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: A double-blind placebo-controlled study[J]. *Journal of Bone & Mineral Metabolism*, 1998, 16(2): 106-112.
- [115] Iwamoto J, Sato Y. Menatetrenone for the treatment of osteoporosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14 (4): 449-458.
- [116] Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26 (3): 1175-1186.
- [117] Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, et al. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared with treatment with risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(4): 385-395.
- [118] Kasukawa Y, Miyakoshi N, Ebina T, et al. Effects of risedronate alone or combined with vitamin K2 on serum undercarboxylated osteocalcin and osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(3): 290-297.
- [119] Ebina K, Noguchi T, Hirao M, et al. Comparison of the effects of 12 months of monthly minodronate monotherapy and monthly minodronate combination therapy with vitamin K2 or eldocalcitrol in patients with primary osteoporosis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(3): 243-250.
- [120] Yang F, Xu MR, Yang MF, et al. Patterns of the use of traditional Chinese medicines in the treatment of osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2005, 9(31): 203-205.
- [121] Cao GY, Zhang XM. Clinical observation of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of osteoporosis [J]. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2010, 29(2): 18-9.
- [122] Dong Y, Lu Y, Hua LX. Efficacy of salmon calcitonin plus Xianlinggubao for osteoporosis and ostealgia in postmenopausal women: a clinical observation[J]. *China Pharmacy*, 2010, 21 (2): 154-156.
- [123] Jian QQ, Xu Y. Clinical observation on effect of integration of traditional and western medicine in treating postmenopausal osteoporosis [J]. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine*, 2010, 28(9): 82-83.

- [124] Wang JM, Liu T. Clinical observation of Gukang on bone quality in postmenopausal osteoporosis patients [J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2008, 16 (11): 8-9.
- [125] Zhu HM, Qin L, Garnero P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2012, 23 (4): 1317-1327.
- [126] Zhang XG. Effect of Zhuanggu Yin on 100 cases with primary osteoporosis [J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2011, 39 (1): 109-111.
- [127] Wang XJ, Liang RX, Zhao L, et al. Progress of study on prevention and treatment of osteoporosis by compound Gushukang [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2007, 27 (3): 282-285.
- [128] Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 3: CD005467.
- [129] Wang ZQ, Li JL, Sun YL, et al. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 356260.
- [130] 郭杨, 马勇, 潘娅岚, 等. 中药内服治疗原发性骨质疏松的系统评价 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (4): 941-945.
- [131] 王桂倩, 廖星, 章轶立, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松症随机对照试验的系统评价及 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (15): 2829-2844.
- [132] 章轶立, 廖星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (15): 2845-285.
- [133] 杜倩, 王哲, 运乃茹, 等. 仙灵骨葆胶囊安全性系统评价 [J]. 中国药业, 2017, 26 (19): 37-43.
- [134] 孙丽, 唐汉武. 仙灵骨葆胶囊辅助治疗骨质疏松性疼痛疗效与安全性的 meta 分析 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13 (7): 422-425.
- [135] 黄莉, 李悦, 邱建利, 等. 骨疏康治疗原发性骨质疏松症随机对照临床研究 Meta 分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18 (4): 85-88.
- [136] 蔡攀, 陆燕, 娄玉健, 等. 金天格胶囊对老年高血压患者骨密度、骨代谢及骨硬化蛋白水平的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23 (12): 1621-1624.
- [137] 高爱荣, 王雅萍, 路丽, 等. 金天格胶囊治疗骨质疏松症疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22 (1): 99-101, 106.
- [138] 何保玉, 滕涛, 刘宝戈, 等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (2): 168-174.
- [139] Wei X, Xu A, Shen H, et al. Qianggu capsule for the treatment of primary osteoporosis: evidence from a Chinese patent medicine [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17 (1): 108.
- [140] 廖星, 宇文亚, 董福慧, 等. 原发性骨质疏松症中医临床实践指南 (摘录) [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (7): 1886-1890.
- [141] Xie YM, Yu WY, Dong FH, et al. Clinical practice guideline of traditional medicine for primary osteoporosis [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17 (1): 52-63.
- [142] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37 (1): 1-10.
- [143] Forciea MA, McLean RM, Qaseem A. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women [J]. Ann Intern Med, 2017, 167 (12): 904.
- [144] 邱贵兴, 裴福兴, 胡慎明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南 (骨质疏松性骨折诊断及治疗原则) [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8 (5): 371-374.
- [145] 印平, 马远征, 马迅, 等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (6): 643-648.
- [146] Khan A, Fortier M, Menopause, et al. Osteoporosis in menopause [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36 (9): 839-840.
- [147] 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 (1): 23-57.
- [148] Glusko, Lorenc RS, Karczmarewicz E, et al. Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update [J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124 (5): 255-263.
- [149] Gianferotti L, Brandi ML. Guidance for the diagnosis, prevention and therapy of osteoporosis in Italy [J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2012, 9 (3): 170-178.
- [150] Wang J, Yao M, Xu JH, et al. Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Osteoporos Int, 2016, 27 (5): 1683-1690.
- [151] Goldenstein PT, Jamal SA, Moyses RM. Fractures in chronic kidney disease: pursuing the best screening and management [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24 (4): 317-323.
- [152] Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45 (4): 638-649.
- [153] Sadowski CA, Spencer T, Yuksel N. Use of oral bisphosphonates by older adults with fractures and impaired renal function [J]. Can J Hosp Pharm, 2011, 64 (1): 36-41.
- [154] Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20 (12): 2105-2115.
- [155] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs [J]. Am J Med, 2002, 112 (4): 281-289.
- [156] Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17 (1):

- 1-10.
- [157] Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(3): 687-693.
- [158] 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]. J Bone Miner Res, 2006, 21(11): 1785-1790.
- [159] Burch J, Rice S, Yang H, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment; the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups[J]. Health Technol Assess, 2014, 18(11): 1-180.
- [160] Funck-Brentano T, Biver E, Chopin F, et al. Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41(2): 157-169.
- [161] Varahra A, Rodrigues IB, MacDermid JC, et al. Exercise to improve functional outcomes in persons with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(2): 265-286.
- [162] Simas V, Hing W, Pope R, et al. Effects of water-based exercise on bone health of middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Open Access J Sports Med, 2017, 8: 39-60.
- [163] Sun Z, Chen H, Berger MR, et al. Effects of tai chi exercise on bone health in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 1-11.
- [164] Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 2913-2933.
- [165] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development[M]. 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [166] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 250-253.
- [167] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care[J]. Prev Med, 2010, 51(5): 421-424.
- [168] 陈耀龙, 王小琴, 王琪, 等. 遵循指南报告规范提升指南报告质量[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(3): 168-170.
- [169] Chen Y, Yang K, Marušić, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the right statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132.
- [170] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7(1): 1-7.
- [171] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [172] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.
- [173] Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, et al. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(5): e2195.
- [174] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.
- [175] 陈耀龙, 姚亮, Norris S, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [176] 姚亮, 陈耀龙, 杜亮, 等. GRADE 在诊断准确性试验系统评价中应用的实例解析[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1407-1412.
- [177] 陈耀龙, 姚亮, 杜亮 等. GRADE 在诊断准确性试验系统评价中应用的原理、方法、挑战及发展趋势[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1402-1406.
- [178] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp)[J]. PLoS Med, 2017, 14(1): e1002207.

(收稿日期: 2018-10-24;修回日期: 2018-11-04)

《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018) 工作组

名誉主编		研究室	
邱贵兴 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院骨科		编写组 (按姓氏笔画排序)	
顾 问 (按姓氏笔画排序)		于 龙	解放军第 309 医院骨科
王以朋 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院骨科		于秀淳	沈阳军区总医院骨科
刘维林 中国老年学和老年医学学会		马 迅	山西大医院骨科
刘 强 山西大医院骨科		王拥军	上海中医药大学上海市中医药研究院脊柱病研究所
朱汉民 上海华东医院骨质疏松科		王黎明	南京市第一医院骨科
朱丽华 南京鼓楼医院骨科		邓廉夫	上海伤骨科研究所 上海骨与关节病损重点实验室
邢小平 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科		史晓林	浙江中医药大学附属第二医院骨科
吴宜勇 北京医院妇产科		刘宏建	郑州大学第一附属医院骨科
李维国 解放军第 309 医院		孙雪娇	解放军第 309 医院骨内科
李新华 中国疾病预防控制中心		毕 娜	解放军第 309 医院护理
杨定焯 四川大学华西第四医院骨质疏松科		阮祥燕	首都医科大学附属北京妇产医院妇产科
陈耀龙 兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心		何 丽	中国疾病预防控制中心营养与健康所
周 赞 《医学参考报》报社		吴 青	解放军总医院心血管内科
林守清 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科		张 驰	北京大学国际医院中心实验室
罗先正 北京友谊医院骨科		张 萍	北京积水潭医院干部保健科
徐 苓 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科		李 利	解放军总医院第一附属医院骨科
陶天遵 哈尔滨医科大学附属第二医院骨科		李 玲	解放军总医院第一附属医院康复科
常映明 中国健康促进基金会		杨乃龙	青岛大学附属医院内分泌科
黄公怡 北京医院骨科		杨惠林	苏州大学附属第一医院骨科
潘长玉 解放军总医院内分泌科		邵西仓	贵州省人民医院神经电生理科
主 编 (按姓氏笔画排序)		陈伯华	青岛大学附属医院骨科
马远征 解放军第 309 医院骨科		林晓生	深圳宝安第二人民医院 (集团) 总医院
王 亮 解放军第 309 医院骨内科		郑丽丽	郑州大学第一附属医院内分泌科
朱汉民 上海华东医院骨质疏松科		贺 良	北京积水潭医院骨科
秦 岭 香港中文大学医学院骨科		徐卫东	海军军医大学附属长海医院骨科
陶天遵 哈尔滨医科大学附属第二医院骨科		陶树清	哈尔滨医科大学附属第二医院骨科
方法学专家		曹永平	北京大学第一医院骨科
陈耀龙 兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心		银和平	内蒙古医学院第二附属医院骨科
陈 捷 北京大学人民医院临床流行病学研		葛继荣	福建中医药大学中医药研究院
陈 捷 北京大学人民医院临床流行病学研		曾 强	解放军总医院健康管理研究院
审阅组 (按姓氏笔画排序)		马远征	解放军第 309 医院骨科
		王 亮	解放军第 309 医院骨内科

王 莉 天津医院骨内科
朱汉民 上海华东医院骨质疏松科
李春霖 解放军总医院内分泌科
杨定焯 四川大学华西第四医院骨质疏松科
陈卫衡 中国中医科学院望京医院骨科
陈耀龙 兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心

秦 岭 香港中文大学医学院骨科
郭亦超 中国疾病预防控制中心辐射安全所
陶天遵 哈尔滨医科大学附属第二医院骨科
程晓光 北京积水潭医院放射科

参与学会：

中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会
中华医学会健康管理学分会
中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松分会
亚洲骨骼学会
北方骨质疏松联盟

国际华人骨研学会
中国非公立医疗机构协会骨质疏松分会
中国健康促进基金会骨质疏松专项基金管理委员会
中国老年保健医学研究会老年骨质疏松分会
中华中医药学会精准医学分会
中国老年医学学会骨与关节分会骨质疏松专业委员会
北京医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会
北京医学会老年医学分会骨质疏松学组
中国医师学会放射医师分会肌骨专业委员会
中国研究型医院学会骨科创新与转化分会骨质疏松学组
中国中西医结合学会骨伤科专委会骨质疏松学组
中国人民解放军医学科学技术委员会骨科专业委员会骨质疏松学组