



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.001

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.001>

· 综述与讲座 ·

原发性骨质疏松症的研究进展与最新指南解读

吕遐 扶琼

[关键词] 原发性骨质疏松症; 指南

根据 WHO 定义,骨质疏松症(OP)是一种以骨量低、骨组织微结构损坏导致脆性增加、易骨折为特征的进展性全身性骨病^[1]。OP 与年龄增加相关^[2],随着人口老龄化的加剧,OP 已成为最常见的骨骼疾病,亦是脆性骨折的高危因素^[3]。脆性骨折也称骨质疏松性骨折,多由 OP 导致,是指受到轻微创伤或日常活动中即发生的骨折。脆性骨折的常见部位包括椎体、髌部、前臂远端、肱骨近端和骨盆等,其中最常见为椎体骨折^[4]。有研究显示,发生髌部骨折后 1 年内,约 20% 患者会死于感染、血栓事件等各种并发症,约 50% 患者出现残疾,生活质量明显下降^[5]。脆性骨折患者的医疗、护理需投入巨大人力、物力,造成沉重的家庭和社会负担。因此,OP 及其引起的脆性骨折已成为包括我国在内的全球各国共同面临的重要公共卫生问题。

OP 分为原发性和继发性两大类,前者包括绝经后 OP(I 型)、老年 OP(II 型)和特发性 OP(包括青少年型);后者指由任何影响骨代谢的疾病和(或)药物及其他明确病因导致的骨质疏松(如糖皮质激素导致的 OP)。尽管 OP 可发生于任何年龄,但多见于绝经后女性和 50 岁以上男性^[6]。根据国际骨质疏松基金会(IOF)统计,亚洲/大洋洲、欧洲、北美洲、拉丁美洲、中东及非洲在内的各地区 OP 相关诊疗指南多数聚焦于原发性 OP,尤其是绝经后 OP 和老年 OP。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会于 2006 年发布第一版《原发性骨质疏松症诊疗指南》,此后经过两次修订更新,分别于 2011 年、2017 年发布第二、三版指南^[7]。2018 年我国发布了《中国老年骨质疏松症诊疗指南》^[8]。绝经后 OP 在欧美国家得到较多关注,2018 年、2019 年欧洲及美国先后发布了最新版绝经后妇女 OP 诊疗

指南^[9-10]。本文以我国《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[11](简称“2017 版中国指南”)为基础,结合国内外其他最新指南的相关推荐意见,总结原发性 OP 的临床诊疗重点。

一、OP 的风险预测

如何基于循证依据制定经济、有效的诊疗流程是 OP 相关指南的重要内容。其中,危险因素与风险预测对于回答“应该对哪些人群进行骨质疏松筛查”和“应该何时启动抗骨质疏松治疗”这两个关键问题具有重要意义。国内外指南均对 OP 的危险因素和风险预测进行了详细阐述。

2017 版中国指南推荐使用的风险预测方法包括 IOF 一分钟测试、亚洲人骨质疏松自我筛查工具(OSTA)及骨折风险评估工具(FRAX)。其中,IOF 一分钟测试简单快速,可用于 OP 的初步筛查;OSTA 基于亚洲国家和地区的研究数据制定,适用于我国绝经后妇女;FRAX 是 WHO 推荐的骨折风险预测工具,需结合部分临床危险因素及骨密度共同评估,计算方法相对复杂,适用于具有骨质疏松骨折危险因素、尚未发生过脆性骨折、未接受过抗骨质疏松药物治疗的低骨量人群。依据 FRAX 评估结果启动抗骨质疏松治疗具有重要意义,但其临床应用仍有一定局限性,主要包括以下方面:(1)干预阈值的界定:FRAX 最初的干预阈值界定基于 9 项大样本人群队列研究,其中 8 个队列均为高加索队列,仅 1 个队列来自日本^[12]。地区及人口差异可影响 OP 的危险因素判定,从而影响 FRAX 在不同人群中的预测结果。2017 版中国指南发布时尚无中国大样本流行病学研究结果^[11],但国内已有研究提示 FRAX 可能低估了中国人群的骨折风险^[13],因此,该指南建议髌部骨折概率超过 3% 或任何主要部位脆性骨折概率超过 20% 即为骨折高危患者。2018 年中国 OP 流行病学调查结果显示,我国 50 岁以上人群 OP

患病率为 19.2%, 其中女性为 32.1%, 65 岁以上人群 OP 患病率达 32.0%, 其中女性为 51.6%^[14]。与其他国家及地区已有数据比较, 我国男性 OP 患病率与各国差异不大, 女性患病率明显高于欧美国家, 与日本、韩国等亚洲国家相近(美国 50 岁以上女性 OP 患病率为 16.5%, 加拿大为 15.8%, 韩国为 38.0%)。基于中国人群队列的 FRAX 干预阈值仍需进一步研究与验证。(2)FRAX 纳入的骨折风险因素有限。多数继发性因素和影响骨质疏松的药物均未被列入; 跌倒是脆性骨折的独立危险因素, 但亦未被纳入在内, 对于老年人群, 应重视对跌倒相关环境及自身因素的评估^[8]。

二、原发性 OP 的诊断

OP 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检查。临床上原发性 OP 的诊断应包括两方面: 确定是否为 OP 和排除继发性 OP^[8]。2017 版中国指南提出的 OP 诊断标准包括以下 3 项^[11]: 髌部或椎体脆性骨折; 双能 X 线吸收检测法(DXA)测量的中轴骨或桡骨远端 1/3 骨密度的 T -值 ≤ -2.5 ; 骨密度测量符合低骨量/骨量减少 ($-2.5 < T$ -值 < -1.0), 伴肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折。符合以上 3 项中任何 1 项即可诊断为 OP。此标准的提出基于以下基础:

1. DXA 测量骨密度是多国指南公认推荐的 OP 诊断方法。骨密度是指单位体积(体积密度)或单位面积(面积密度)所含的骨量。骨密度测量方法较多, 不同方法在 OP 的诊断、疗效监测及骨折风险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除 DXA 外, 还包括定量电子计算机断层扫描(QCT)、外周 QCT(pQCT)和定量超声(QUS)等。美国放射学会(ACR)2017 年发布的 OP 和骨密度适宜性标准^[15]总结了已有的循证医学证据, 提出 DXA 是筛查 65 岁以上女性和 70 岁以上男性是否患 OP 的首选诊断方法; 也适用于 65 岁以下且具备其他骨折危险因素的绝经后女性; 同时是 OP 确诊患者的首选随访指标。WHO 对于骨密度的定义亦基于 DXA 测量的 T -值; 除上文提到的骨质疏松与低骨量外, T -值 ≥ -1.0 定义为正常骨密度; T -值 ≤ -2.5 合并脆性骨折定义为严重骨质疏松。应用 DXA 测量骨密度时主要测量中轴骨, 建议同时测量腰椎 1~4 和股骨近段; 如患者有甲状旁腺功能亢进症、测量髌部或腰椎受限等情况, 可选择测量非优势侧桡骨远端 1/3 的骨密度^[8, 11]。同时, 需使用当地人群作为 T -值的参考数据库来源。

2. 脆性骨折是 OP 的最终结局及重要临床表现。部分患者可“静悄悄”地发生椎体骨折, 延误 OP 的诊

断和治疗。因此, 早期识别脆性骨折对于 OP 的及时诊断具有重要意义, 除了仔细询问骨折病史外, 应重视椎体骨折的影像学筛查。2017 版中国指南建议进行椎体骨折评估的指征包括: (1) 70 岁以上女性、80 岁以上男性椎体、全髌或股骨颈骨密度 T -值 ≤ -1.0 ; (2) 65~69 岁女性、70~79 岁男性椎体、全髌或股骨颈骨密度 T -值 ≤ -1.5 ; (3) 绝经后女性、50 岁以上男性具有任一特殊危险因素(包括 50 岁后非暴力性骨折病史、较年轻时最高身高缩短超过 4cm、1 年内身高进行性缩短超过 2cm、超过 3 个月的糖皮质激素使用史)。同时推荐首选胸腰椎 X 线侧位影像检查判定骨质疏松性椎体压缩性骨折, 并推荐采用 Genant 目视半定量判定法^[11]。DXA 胸腰椎的侧位椎体成像(VFA)与 X 线评估椎体骨折的特异度、灵敏度相当^[8], 也可用于椎体骨折的诊断。

符合 OP 诊断后, 仍需结合患者的详细既往病史和必要的实验室、影像学等检查结果, 排除影响骨代谢的内分泌疾病和类风湿关节炎等免疫疾病、影响钙和维生素 D 吸收、代谢的消化、肾脏系统疾病、神经肌肉疾病、多发性骨髓瘤等恶性疾病、使用特殊药物等因素, 方可诊断原发性 OP^[11]。继发性因素鉴别涉及领域广泛, 在国内外指南中所占篇幅均较少, 应引起重视。

三、原发性 OP 的治疗

1. 非药物治疗

多国指南对 OP 患者的生活方式及营养元素补充作出了具体要求^[4, 16]。2017 版中国指南针对生活方式的调整措施较 2011 版更为细化; 同时采用 2013 版中国居民膳食营养素摄入量建议, 更新了骨健康基本补充剂。单独补充钙剂或维生素 D 并不被推荐用于骨折的预防^[3]; 老年人群因缺乏日照、维生素 D 合成能力下降及吸收障碍, 必要时可补充活性维生素 D^[8]。

针对脆性骨折, 可根据患者情况采取手术治疗。应考虑骨质疏松性骨折骨质量差、愈合缓慢等不同于一般创伤性骨折的特点, 酌情使用特殊器材手术固定, 或采用骨水泥等局部强化技术治疗^[17]。

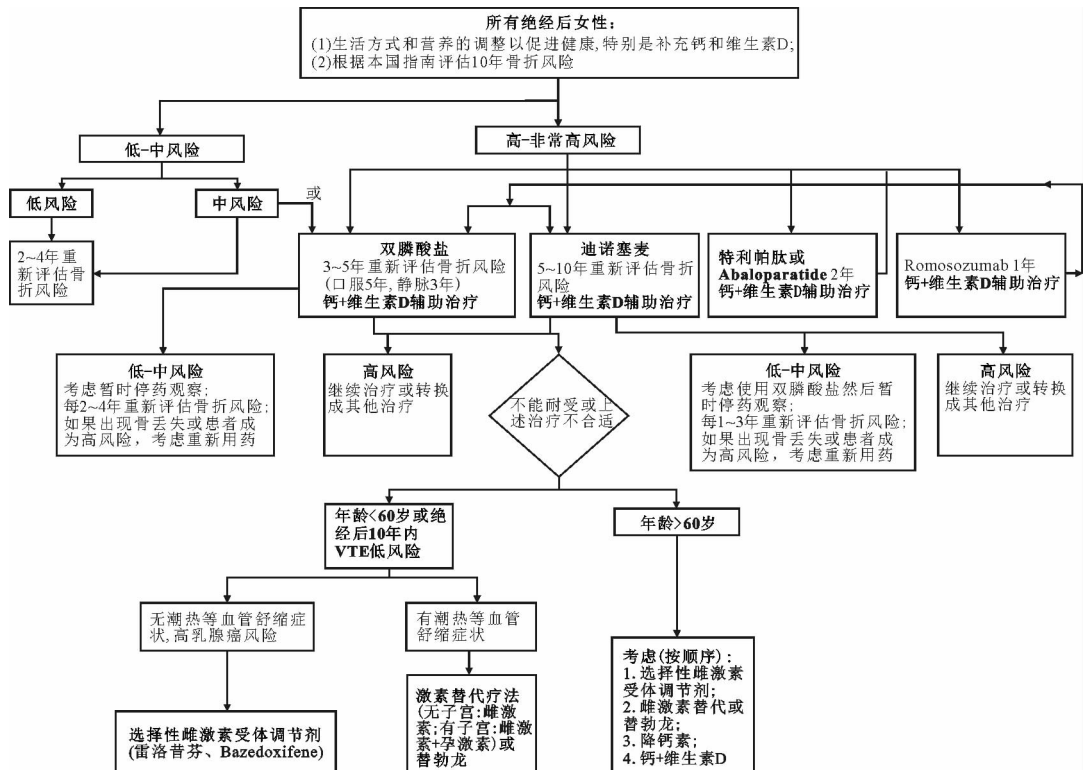
2017 版中国指南亦推荐针对 OP 的康复治疗, 包括运动疗法、理疗等。康复治疗可改善骨强度、降低骨折的发生率, 提高患者的工作能力和生活质量^[11]。

2. 抗 OP 药物治疗

2017 版中国指南建议的抗 OP 药物治疗适应证包括诊断明确的 OP 或达到 FRAX 干预阈值的低骨量患者, 并提出国内主要的抗 OP 药物根据作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物及传统中药^[11]。表 1 结合各国最新指南推荐, 总结了现有

表 1 现有抗 OP 药物总结^[3,9-11,18]

作用机制	药物类型	代表药物	适应证	不良反应	注意事项
	双膦酸盐类	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、氯膦酸二钠	均可用于绝经后 OP, 部分药物适用于老年性 OP 和其他类型 OP	胃肠道不良反应、一过性“流感样”症状、肾毒性、下颌骨坏死、非典型股骨骨折等	口服治疗 5 年、静脉治疗 3 年后需重新评估并考虑药物假期
	降钙素类	鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素类似物	OP	面部潮红、恶心、过敏	-
骨吸收抑制剂	绝经激素治疗	雌激素补充疗法、雌、孕激素补充疗法	预防和治疗绝经后 OP	雌激素依赖性肿瘤、血栓	绝经早期使用、应用最低有效剂量、个体化方案
	选择性雌激素受体调节剂 (SERM)	雷洛昔芬、Bazedoxifene	预防和治疗绝经后 OP	潮热、下肢痉挛	不适用于男性 OP
	特异性 RANKL 人源化单抗	迪诺塞麦	国外批准用于骨折高风险的绝经后 OP	低钙血症、严重感染、皮疹、皮肤瘙痒、下颌骨坏死、非典型股骨骨折	治疗时必须纠正低钙血症, 联合补充钙剂和维生素 D
骨形成促进剂	PTH 类似物	特利帕肽、Abaloparatide	骨折高风险的绝经后 OP、国外亦可用于男性 OP 和糖皮质激素性 OP	高钙血症	疗程不超过 2 年; 序贯应用骨吸收抑制剂 ^[19]
双重作用药物 (抑制骨吸收并促进骨形成)	锆盐	雷奈酸锆	绝经后 OP	恶心、腹泻、头痛、皮炎 (DRESS); 可能引起心血管严重不良反应	欧洲限制使用; 仅用于无法使用其他药物治疗者
	硬骨素单抗	Romozosumab	骨折高风险的绝经后 OP	仍有待临床观察; 存在心肌梗死、卒中等严重心脑血管事件可能 ^[20]	疗程不超过 1 年; 序贯应用骨吸收抑制剂 ^[19]
其他机制类药物	活性维生素 D 及其类似物	α-骨化醇、骨化三醇	绝经后及老年性 OP	-	不宜同时补充大剂量钙剂; 监测血钙、尿钙
	维生素 K ₂ 类	四烯甲萘醌	提高 OP 患者骨量	胃肠道反应、皮肤瘙痒、水肿、转氨酶轻度升高	服用华法林患者禁用



注: VTE: 静脉血栓栓塞

图 1 美国内分泌学会绝经后 OP 推荐治疗流程^[18]

不同种类抗 OP 药物的作用机制、代表药物、适应证、不良反应及使用注意事项等。除中药外,其他几类药物亦被多国指南推荐。值得注意的是,2017 版中国指南中提到了尚未获批 OP 适应证的特异性核因子(NF)- κ B 受体活化体配体(RANKL)的完全人源化单克隆抗体——迪诺塞麦(Denosumab),其于 2019 年首先被批准上市用于治疗不可手术切除的骨巨细胞瘤或手术切除可能导致严重功能障碍的成人和骨骼发育成熟的青少年患者。其他新型抗 OP 药物亦不断研发上市,国外目前已获批准的新型抗 OP 药物还包括甲状旁腺激素(PTH)类似物 Abaloparatide、Romosozumab、选择性雌激素受体调节剂 Bazedoxifene 等。近年来,多数新药的获批适应证为绝经后 OP。美国内分泌学会多次更新《绝经后骨质疏松症的药物治疗指南》^[10],2020 年最新版增加了新型药物 Romosozumab,并更新了推荐治疗流程^[18]供参考(图 1)。

四、总结

原发性 OP 已经成为 50 岁以上人群的重要健康问题,中老年女性的骨质疏松问题尤为严重。多国 OP 诊疗指南推荐使用 FRAX 等方法进行筛查和风险预测,基于 DXA 测定的骨密度和脆性骨折病史进行 OP 的诊断,并根据患者个体选择综合治疗方案,包括调整生活方式、手术治疗、康复治疗、抗 OP 药物治疗等。新型抗 OP 药物的获批上市为绝经后 OP 带来新的治疗选择。

参 考 文 献

[1] Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(8): 1137-1141.
 [2] Serio B, Paolino S, Casabella A, et al. Osteoporosis in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2013, 25(Suppl 1): S27-S29.
 [3] Roux C, Briot K. The crisis of inadequate treatment in osteoporosis[J]. Lancet Rheumatol, 2020, 2(2): e110-e119.
 [4] 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.
 [5] Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs[J]. Osteoporos Int, 2004, 15(7): 567-574.
 [6] Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski J, 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.
 [7] 章振林, 金小岚, 夏维波. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 版)要点解读[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 411-412.
 [8] 《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, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.
 [9] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1): 3-44.
 [10] Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women; an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1595-1622.
 [11] 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): 413-444.
 [12] Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX[J]. Arch Osteoporos, 2018, 13(1): 118.
 [13] Zhang ZM, Qu YN, Sheng ZF, et al. How to decide intervention thresholds based on FRAX in central south Chinese postmenopausal women[J]. Endocrine, 2014, 45(2): 195-197.
 [14] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.
 [15] Expert Panel on Musculoskeletal Imaging, Ward RJ, Roberts CC, et al. ACR Appropriateness Criteria® Osteoporosis and Bone Mineral Density [J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(5S): S189-S202.
 [16] 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-Executive Summary [J]. Endocr Pract, 2016, 22(9): 1111-1118.
 [17] 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): 1-9.
 [18] Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): 1-8.
 [19] Lukert BP. Which Drug Next? Sequential Therapy for Osteoporosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): dgaa007.
 [20] Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1417-1427.

(收稿日期:2020-03-29)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

- 第一期 血栓与止血
- 第二期 肺部肿瘤的诊治进展
- 第三期 肿瘤相关性肾病
- 第四期 药物相关性消化系统损害或疾病
- 第五期 骨质疏松症的诊治进展
- 第六期 脑小血管病的诊治进展

- 第七期 心力衰竭的诊治进展
- 第八期 乙型肝炎的规范诊治和管理
- 第九期 肥胖及其慢性并发症的防治
- 第十期 肺部肉芽肿性疾病
- 第十一期 疑难肝病的诊治进展
- 第十二期 心房颤动的诊治进展