·综 述·

绝经后骨质疏松症的治疗进展

及金宝，郑淑萍*
（上海市嘉定区江桥镇社区卫生服务中心全科医疗科，上海 201803）

摘要：骨质疏松症的发病机制是骨吸收和骨形成的失衡，绝经后骨质疏松症（PMOP）的发病率较高，易形成骨折，尤其是椎体骨折，影响患者的生活质量，严重时可致残。目前治疗骨质疏松症的方法是在强调改善生活方式、适量运动、纠正不良生活习惯的基础上予以抗骨质疏松药物治疗。治疗的终极目标是防止脆性骨折发生。药物治疗安全性较高，但也有一定的不良反应，临床医生在选择药物治疗时，要根据患者的自身情况进行安全评估，个体化选择用药。本文对 PMOP 的治疗方法予以综述。

关键词：绝经后妇女；骨质疏松症；治疗
中图分类号：R681；R977　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)09-0647-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.015

Treatment progress of postmenopausal osteoporosis

JI Jin-bao, ZHENG Shu-ping*
(*Department of General Medicine, Shanghai Jiading District Jiangqiao Town Community Health Service Center, Shanghai 201803, China*)

Abstract: The basic mechanism of osteoporosis is imbalances of bone resorption and bone formation. The incidence of osteoporosis is higher among postmenopausal women, and it is easy to form fracture, especially vertebral fracture. Osteoporosis will influence the patient's quality of life, resulting in disability when condition gets worst. The present method of treatment is to give anti-osteoporosis drugs on the basis of improving lifestyles, keeping physically activities, and correcting bad habits. The goal of treatment is to prevent the fragility fracture. The security of drug therapy is higher, but it has a certain adverse drug reactions. When clinicians choose drugs, it has to be comprehensively evaluated patients' self-conditions, and choose drugs individually for every patient. This article gives summarize of therapeutic method of postmenopausal osteoporosis.

Key words: postmenopausal woman; osteoporosis; treatment

世界卫生组织（WHO）将骨质疏松症（OP）定义为一种以骨量低下，骨微结构破坏，导致骨脆性增加，易发生骨折为特征的全身性骨病[1]。绝经后骨质疏松症（PMOP）是其中一大类[2-3]，其发病机制可能是因为妇女绝经后卵巢功能减退，雌激素水平急剧下降所致；其危害性为易骨折，致残率高，严重危害绝经后妇女的身体健康，降低绝经后妇女的生活质量，成为较为严重的社会问题[4]，迫切需要临床医生高度重视，安全评估，合理治疗。目前临床的治疗方法主要有基础治疗、药物治疗、物理治疗等。本文总结 PMOP 的治疗的研究进展，供临床医生参考。

收稿日期：2018-05-18；**修回日期**：2018-07-23
作者简介：及金宝，主任医师，研究方向：社区骨质疏松的诊断和治疗。
通信作者：郑淑萍，副主任医师，研究方向：社区常见慢性病的诊治。
基金项目：上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201640348)；嘉定区医学重点学科项目(2017SQ02)。

1 基础治疗

1.1 合理膳食

富含维生素 D、钙、低盐和适量蛋白质的均衡饮食是治疗 PMOP 的基础。维生素 D 和钙是提高老

年女性骨密度的重要手段；低盐饮食可以减少尿钙的排出；摄入适量蛋白质，能合成充足的骨基质蛋白。骨代谢还需维生素 C 的参与，能促进人体组织吸收钙，从而增加骨骼中沉积的钙的量[5]。钱素凤等[6]调查了 195 例绝经后女性，发现坚持喝牛奶、低盐、适量蛋白质和富含维生素的膳食有助于骨健康。

1.2 运动疗法

国内外研究已证实，适宜的运动能防治 PMOP。彭春雷等[7]的研究纳入 76 例平均年龄为 (55.2±5.7) 岁的绝经后妇女进行不同程度的有氧运动，结果发现，中等强度的有氧运动能提高 PMOP 患者的骨密度。适量的运动能促进机体组织吸收利用钙，促进钙在骨骼内沉积，刺激护骨因子的生成，刺激骨代谢相关的激素如性激素、降钙素 (PTH) 生成增多，从而增加骨密度。运动还能改善机体的平衡功能、增强肌力，降低骨折的发生风险[8]。

1.3 纠正不良生活习惯

骨质疏松的发生与不良生活习惯有关，如嗜酒、吸烟、不晒太阳等，这类人群更易导致骨质疏松症的发生。研究认为，暴露在二手烟环境下的绝经后妇女与良好环境下的绝经后妇女相比较，发生骨质疏松症的比例明显增高。人体中的维生素 D，绝大部分是由太阳照射皮肤后转化而来，因此提倡绝经后妇女常晒太阳[9]。还有某些不良生活习惯，如高糖高脂饮食、经常饮用茶水、咖啡及碳酸饮料等，也会增加骨质疏松症发生的风险。

2 药物治疗

药物治疗的目的是防止脆性骨折的发生，通过观察绝经后妇女的骨密度及骨代谢指标判断治疗效果[10]。药物主要有三大类：①骨吸收抑制剂 [双膦酸盐类、降钙素、雌激素及选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、植物雌激素等]；②骨形成促进剂 (甲状旁腺素、氟化钠、他汀类、雄性激素)；③骨矿化物药物 (钙剂、维生素 D 及其类似物、锶盐)。

2.1 骨吸收抑制剂

2.1.1 双膦酸盐类

双膦酸盐类是目前治疗 PMOP 的一线药物，临床上将双膦酸盐类与钙剂、维生素 D 联合应用。其主要机制是抑制破骨细胞的重新生成和已有破骨细胞的活性，加快破骨细胞的凋亡，抑制骨吸收。常用药物有阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸等。口服制剂为阿仑膦酸钠，服用方法为每周 1 次，每次 1 片 (70 mg)，利塞膦酸钠一日 1 次，每次 1 片 (5 mg)，需至少餐前 30 min 直立位服用，一杯 (200 ml 左右) 清水送服，服药后 30 min 内不宜卧床。伊班膦酸钠和唑来膦酸为注射剂，需静脉滴注，适用于不能口服的患者，如有食管异常 (狭窄或驰缓不能)，不能站立或坐直至少 30 min 者，低钙血症。

临床研究已证实，双膦酸盐类药物可明显降低 PMOP 患者脆性骨折的发生率[11]。虽然此类药物安全性比较高，但也有一些不良反应如胃肠道刺激、发生流感样症状、偶发轻度低血钙或肌肉疼痛等，罕见不良反应有非典型股骨骨折与颌骨坏死，已经连续用药 5 年或 5 年以上的患者，不良反应的发生率可能增加，可考虑暂时性停药，对于停药时间到底多长合适至今仍无定论[12]。故而临床医生在应用此类药物时，需要根据患者自身情况做全面评估，合理使用。

2.1.2 降钙素

是调节钙代谢，抑制甲状旁腺的激素之一。所有的降钙素结构上相似，由单链、排列不同的 32 个氨基酸构成。鲑鱼降钙素具有十分良好的临床效果，作用持续的时间更长。主要药理作用是抑制破骨细胞活性，降低骨钙丢失，同时刺激成骨细胞形成和活性。对 PMOP 患者所致的脊柱压缩性骨折所致的骨骼疼痛具有止痛作用。使用时每支加 1 ml 灭菌注射用水溶解 , 皮下或肌肉注射，一日 1 次，每次 50 ～ 100 IU 或隔日 100 IU，为防止骨质进行性丢失，应根据个体需要，适量摄入钙和维生素 D。

2.1.3 雌激素与 SERM

PMOP 患者的发病机制主要为雌激素水平急剧下降所致的骨量丢失，故而补充雌激素，可抑制破骨细胞活性，减少破骨细胞数目，抑制骨转换。临床上常用药物有孕马雌酮 (结合型雌激素)，长效雌激素尼尔雌醇联合安宫黄体酮、雌二醇贴剂等，有研究显示，雌激素能显著降低绝经后女性脊椎、非

脊椎以及股骨颈等处的新发骨折风险，但因其有增加乳腺肿瘤以及心脑血管系统血栓发生的不良反应，目前不推荐为 PMOP 的一线用药[13-14]。

SERM 可选择性地结合并激活体内不同部位的雌激素受体。目前临床上常见的药物是雷洛昔芬，可有效抑制骨吸收、适量增加脊椎骨组织的骨密度，降低脊柱骨折发生率达 30%，但其对非脊椎骨折或股骨颈骨折的预防未见明显效果。对于高风险人群，长期使用雷洛昔芬可有效降低发生乳腺肿瘤的风险，但其同时增加了血管栓塞的发生率[11]。新近上市的药物巴多昔芬与雌激素联合应用，可用于预防 PMOP 而非治疗。雌激素和双膦酸盐类联合应用尚在临床评估中[15]。

2.1.4 生物制剂——狄诺塞麦

狄诺塞麦是一种人 IgG_2 单克隆抗体，是第一个用于治疗骨质疏松症的生物制剂。其药理作用是通过结合核因子 κB 受体激活因子配体（RANKL）继而激活相应受体产生下游效应并最终抑制破骨细胞的分化成熟；适用于治疗有骨质疏松高危骨折的绝经后妇女，也适用于肾功能不全的女性患者。用法为：每 6 个月在上臂、大腿或腹部皮下注射 60 mg，同时服用钙一日 1 000 mg 和至少一日 400 IU 的维生素 D。研究已发现，本品可以显著降低 PMOP 患者脊椎、股骨颈与非脊椎部位骨折的发生率[16]。严重不良反应有低钙血症、感染、皮肤不良反应、颚骨坏死。最常见不良反应是背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、高胆固醇血症、便秘和膀胱炎。本品可能增加罹患乳腺肿瘤的风险。

2.1.5 植物雌激素

植物雌激素对 PMOP 患者骨折有一定的预防作用，目前已知从大豆中提取的大豆异黄酮是天然的植物雌激素，研究认为我国 PMOP 患者脆性骨折的发生率远低于西方国家，可能与我国女性喜食大豆，大豆异黄酮的平均日摄取量高于西方国家女性有关[17]。

2.2 促进骨形成的药物——特立帕肽

甲状旁腺激素（PTH）主要功能是直接作用于成骨细胞刺激骨骼形成，间接增加肠道钙的吸收，增加肾小管钙的重吸收和增强磷酸盐在肾脏的排泄，调节骨骼内钙的平衡，促进骨骼生成，降低骨折风险。特立帕肽是人内源性 PTH 的活性片段（1-34）。用法为皮下注射一日 20 μg，注射部位应选择大腿或腹部。本品可显著降低脊椎及非脊椎骨折的发生率，因其应用于人体后药物活性逐渐衰减，最多连续用药 2 年。停药后可改用抑制骨吸收的药物维持治疗，极其罕见的不良反应为可能增加骨肉瘤发生的风险，超过百万例长期使用该药患者的临床研究仅发现 1 例发生骨肉瘤的情况，发生率极低。还有氟化物、锶盐、类胰岛素生成因子 -1、他汀类药物、7- 甲基炔诺酮、维生素 K、前列腺素 E 等。在服用此类药物时须加用钙剂及维生素 D 制剂。

2.3 骨矿化药物

骨矿化药物包括钙剂、维生素 D 及其类似物如骨化三醇胶丸和阿法骨化醇软胶囊等，是治疗 PMOP 的常用的基本药物。补钙是延缓老年女性骨质丢失的重要措施，体内单位骨量的多少与钙的摄取、吸收和利用有关，补充钙的适当剂量是一日 800 ～ 1 000 mg[18]，餐后 1 ～ 1.5 h 口服，现应用较多的是以碳酸钙为主的含有钙和维生素 D 的第三代复合制剂。在补充钙的同时应注重营养、锻炼、接触阳光等健康的生活方式。

维生素 D 的代谢产物是 1, 25-$(OH)_2$Vit D_3，是一类旁分泌因子，是机体调节钙的激素之一，能通过促使小肠和肾小管吸收钙，促进骨骼的生成。维生素 D 类似物骨化三醇胶丸即为 1, 25-$(OH)_2$Vit D_3，机体吸收后可直接发挥作用，故得名为活性维生素 D；阿法骨化醇软胶囊需经过肝脏 25- 羟化酶的作用转变为 1, 25-$(OH)_2$Vit D_3 后，才能发挥其生物学效应。由此可知，补充 1,25-$(OH)_2$Vit D_3 有助于提高人体的骨骼密度，同时可防止骨量的丢失，进而降低骨折的发生率。

2.4 中草药

中医理论中没有绝经后骨质疏松症这样的诊断，多归为“骨痿”范畴；临床上应用中医的辨证分型方法进行诊疗，临床上予以单味中药、复方中药治疗。单味中药的代表药物有淫羊藿、熟地黄、黄芪、当归、杜仲、补骨脂、丹参、山茱萸、山药以及骨碎补等；

复方中药的代表方剂有六味地黄丸。目前已有多篇研究报道[19-21]，值得进一步研究。

3 物理疗法

物理疗法常用的方法有短波、中频电疗、超声波治疗、蜡疗等，可在一定程度上改善患者的骨密度，维持机体的正常骨骼结构、关节的形态和功能，起到止痛和改善局部血液循环的作用。

4 总结

综上所述，临床上治疗 PMOP 患者，可采取以下综合方案：合理膳食，坚持适量的运动，纠正不良生活习惯，坚持服用钙剂（一日 1 000 ～ 1 500 mg）与维生素 D（一日 600 ～ 800 IU），规律合理安全地使用抗骨质疏松药物，同时可结合有效的物理治疗方法。

PMOP 的一线用药推荐使用双膦酸盐类药物，疗效是肯定的，其发生非典型性股骨骨折或颌骨骨折等的不良反应罕见，连续使用双膦酸盐类药物长达 5 年甚至更久的患者，予以全身基本状况的评估后，采取间歇性给药方式，可能会降低不良反应的发生率。强调临床医生在选择药物治疗时，要根据患者的自身情况进行安全评估，个体化选择用药。

参考文献：

[1] 及金宝, 林兴喜, 朱翔蓉, 等. 骨代谢标志物对社区绝经后骨质疏松症患者发生髋部骨质疏松及骨折的评估作用[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1625-1628.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-15.

[3] Jiannong W, Junjie J, Yanming X, *et al*. Effect of naringenin in Qianggu capsule on population pharmacoki-netics in Chinese women with primary osteoporosis[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(2): 141-153.

[4] 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.

[5] 孟讯吾. 应重视原发性骨质疏松症防治的基础措施[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2): 77-82.

[6] 钱素凤, 边平达, 吴芬, 等. 老年女性生活方式与其骨密度关系的调查[J]. 浙江医学, 2016, 36(15): 1299-1301.

[7] 彭春雷, 钱志远, 温仲民. 不同程度有氧运动对绝经后骨质疏松患者骨密度和雌激素水平影响的研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2016, 26(1): 101-117.

[8] Evstigneeva L, Lesnyak O, Bultink IE, *et al*. Effect of twelve-month physical exercise program on patients with osteoporotic vertebral fractures: a randomized, controlled trial[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(8): 2515-2524.

[9] Farrar MD, Webb AR, Kift R, *et al*. Efficacy of a dose range of simulated sunlight exposures in raising vitamin D status in South Asian adults: implications for targeted guidance on sun exposure[J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(6): 1210-1216.

[10] 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.

[11] Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, *et al*. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: all updated systematic review[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(10): 711-723.

[12] Adler RA, E1-Hajj FG, Bauer DC, *et al*. Managing osteoporosis in patients oil-long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research[J]. Bone Miner Res, 2016, 31(1): 16-35.

[13] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al*. CIinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.

[14] 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.

[15] 湖琼, 陆启滨. 骨质疏松症治疗研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(4): 735-737.

[16] Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 254-262.

[17] Levis S, Lagari VS. The role of diet in osteoporosis prevention and management[J]. Curr Osteoporos Rep, 2012, 10(4): 296-302.

[18] Hiligsmann M, Ben SW, Bruyère O, *et al*. Cost-effectiveness of vitamin D and calcium supplementation in the treatment of elderly women and men with osteoporosis[J]. Eur J Public Health, 2015, 25(1): 20-25.

[19] 葛继荣, 郑洪新. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.

[20] 吴海洋, 索欢, 王平. 绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 34(2): 89-90.

[21] 林广珍, 蒋云霞, 莫文秋, 等. 中药活性成分防治骨质疏松机理研究概况[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(3): 47-48.

（责任编辑：赵绪韬）