

骨质疏松症的治疗研究进展

伯伟^{1*}, 陈涛^{2#}, 付选¹, 秦俊鹤¹, 彭中钰¹, 万青¹

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南中医药大学第一附属医院/云南省中医医院骨科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月15日

摘要

骨质疏松症是一种全身代谢性骨病, 其特征为骨量减少、骨组织显微结构破坏, 进而导致脆性增高和易发生骨折。随着人口老龄化进程不断加速, 骨质疏松症的患病率逐年攀升, 如何预防和治疗该疾病已成为全球重要的公共健康问题之一。本文旨在通过介绍目前临床中常用的各种治疗手段对骨质疏松症进行干预, 通过药物类别分析便于临床医生根据患者实际情况进行更合适的药物选择进行治疗。

关键词

骨质疏松症, 研究进展, 治疗选择

Progress in the Treatment of Osteoporosis

Wei Bo^{1*}, Tao Chen^{2#}, Xuan Fu¹, Junhe Qin¹, Zhongyu Peng¹, Qing Wan¹

¹The First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine/Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: Dec. 13th, 2024; accepted: Jan. 6th, 2025; published: Jan. 15th, 2025

Abstract

Osteoporosis is a systemic metabolic bone disease characterized by decreased bone mass and microstructure destruction of bone tissue, which leads to increased bone fragility and fracture. With the acceleration of population aging process, the prevalence of osteoporosis is increasing year by year. How to prevent and manage this disease has become one of the important public health issues in the world. The purpose of this paper is to intervene in osteoporosis by introducing various treatment methods commonly used in clinical practice, and to facilitate clinicians to choose more

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 伯伟, 陈涛, 付选, 秦俊鹤, 彭中钰, 万青. 骨质疏松症的治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 471-480. DOI: 10.12677/acm.2025.151065

appropriate drugs for treatment according to the actual situation of patients through drug category analysis.

Keywords

Osteoporosis, Research Progress, Treatment Options

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症(OP)是一种以骨量低下、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。随着时代的发展,我国已经成为老年人口绝对数最大的国家[1],21世纪后我国对于50岁以上老人的椎体和股骨的骨密度(BMD)检测结果表明,50~60岁的人群中,女性患有骨质疏松症的比率为20.7%,男性为14.4%,60岁以上人群骨质疏松症患病率显著升高,女性尤为突出。有研究表明,女性一生中骨质疏松骨折的发生率为40%,男性一生中骨质疏松性骨折发生率为13%。骨质疏松患者常表现为腰背酸痛,临床特征为骨微结构损坏[2],该病症随着年龄的增长,机体生理性衰退而发生骨代谢失衡[3]。骨是一种具有新陈代谢功能的活组织,是骨细胞生成、破骨细胞吸收旧骨的转换过程[4]。骨质疏松症多发于高龄人群中[5],由于骨质疏松的影响,增加患者骨折的发生率,且对患者的身体和活动功能有很大影响[6],骨质疏松临床症状表现为四肢关节痛、腰痛、行走困难等[7]。研究表明,内分泌疾病患者容易发生骨质疏松,且伴随肾功能下降[8],以骨组织矿物质或骨基质减少为表现类型,严重危害人类身心健康,降低生活质量[9][10]。研究表明,对于骨质疏松症采取及时治疗措施很关键[11]。目前临床上各类治疗药物五花八门,如何能够根据患者实际情况做出最优选成为临床医师在治疗过程中的考验。

OP分为原发性、继发性和特发性三类,以原发性OP最常见。在骨质疏松症的并发症中,骨质疏松性骨折(或称脆性骨折)是骨质疏松症最为严重的并发症,指受到轻微创伤或日常活动中发生的骨折。在40岁及以上人群中,男性椎体骨折发生率为10.5%,女性为9.7%[12]。全国45岁以上人群的髌部骨折发病率为2.36%[13]。80岁以上女性椎体骨折患病率可高达36.6%[14],最为可能的原因主要还是老龄化相关的骨质疏松率较高。据估计,2035年我国主要骨质疏松性骨折(腕部、椎体和髌部)次数预计约为483万例次,到2050年预计约达599万例次[15]。适当运动锻炼、适当摄入乳制品是预防原发性骨质疏松的重要保护措施,而吸烟则是其危险因素[16][17]。由此,我们就更加需要注重骨质疏松症的防治以及治疗,要把它并发症及时地遏制在摇篮之中。

就目前而言,治疗骨质疏松症的药物比较多,主要有以下几种[18]:

2. 基础补充类

基础补充类顾名思义就是改善骨质疏松症的基础,类似于建房所需的地基,只有基础牢固,房子才能越建越高,只有基础补充足够,我们身体才会越来越好。基础措施包括调整生活方式和服用骨健康基本补充剂[19]。调整生活方式包括加强营养,均衡膳食,坚持锻炼身体,每天适度晒太阳等方式。骨健康基本补充剂包括钙剂和维生素D,钙是骨生长和发育不可或缺的重要组成部分。因此,应用钙制剂药物对患者的骨量维持具有一定效果。相较于其他治疗骨质疏松的药物,钙制剂类药物在临床上显示出一

定局限性。然而,在缺钙患者中使用这些药物时,取得了较好的治疗效果。维生素 D 对人体内钙、磷平衡状态产生直接影响,其作用机理是通过代谢生成骨化三醇,并最终在肾脏中积聚。因此,在服用该药之前需要检查患者是否存在严重肾功能障碍。根据最近发布的中国居民膳食营养素参考摄入量建议:中国青年推荐每日元素钙摄入量为 800 mg;50 岁以上中老年、妊娠晚期及哺乳期人群推荐每日摄入量为 1000~1200 mg,可耐受的最高摄入量为 2000 mg [20];成人每日维生素 D 推荐摄入量为 400 IU,维生素 D 用于骨质疏松症防治时,每日剂量可为 800~1200 IU。

虽然 VD 和钙剂作为基础补充,但是需知道 VD 和钙剂是两种不同的物质,两者单独使用不能抗 OP。肾功能不全患者可选择 VK2 维持骨健康。长期服用钙剂和维生素[21]易致高钙血症、尿路结石[22]等。用药期间需要听从专业医师建议及定期监测血钙、尿钙水平。

3. 骨吸收抑制类药物

3.1. 双膦酸盐类(Bisphosphonates, BPs)

双膦酸盐类(bisphosphonates, BPs)药物是没有禁忌症的老年 OP 的首选药物,可减少骨痛和骨折发生[23]。双膦酸盐类对骨骼无机成分羟基磷灰石具有极高的亲和力,且在活跃的骨表面结合能力强,通过抑制法尼基焦磷酸合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase, FPPS)的活性来抑制破骨细胞活动,从而阻止了骨吸收。目前临床上常用的 BPs 药物包括阿仑膦酸钠(alendronate sodium, AS)、唑来膦酸钠(zoledronic acid, ZA)和伊班膦酸钠等。根据患者年龄及病情选择合适的药物治疗方案:唑来膦酸钠通常每年使用一次,伊班膦酸钠则为每三个月一次。值得注意的是,在选择时应考虑患者年龄以及肝肾功能状态良好程度等因素,目前唑来膦酸钠较为适用于患者年龄不大且肝肾功能较好者。用药前尽可能多了解患者肾功能,避免在合并上消化道疾患、贫血、心律失常患者人群中应用。长期应用可导致骨重建能力受损以致非典型股骨骨折发生。而且需要注意的是 BPs 常见有流感样症状以及骨骼或肌肉的酸痛等不良反应,停药后可自行缓解,临床中一般反应较小,症状严重者可给予非甾体类药物进行对症治疗[24]。

3.2. 降钙素类

降钙素类药物对于绝经后女性、成年男性和 GIOP 患者以及骨折相关急性疼痛患者,鲑降钙素均呈现出一定的疗效,研究表明鲑鱼降钙素联合钙剂能抑制骨吸收,改善骨密度[25]。降钙素基因相关肽参与骨生长及修复[26]。据欧洲药品管理局人用药机构委员会报告,长期使用鲑降钙素口服或鼻喷剂型与恶性肿瘤发生风险轻微增加有关,但目前仍无法肯定其确切关系,故建议连续使用鲑降钙素时间不要超过 3 个月。临床上一般用于缓解骨质疏松性骨折的急性疼痛[27],可作为二线治疗选择。

3.3. 雌激素及选择性雌激素受体调节剂(SERMs)

绝经后女性患骨质疏松症的风险显著增加,这与绝经后女性体内雌激素分泌水平下降密切相关。因此,补充雌激素是治疗绝经后骨质疏松的一项措施之一。直接使用雌激素会增加绝经后骨质疏松患者发生某些癌症(如乳腺癌、子宫内膜癌等)的风险[28]。临床上常采用选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)代替雌激素治疗绝经后骨质疏松症[24]。SERMs 与雌激素受体具有高度亲和力,在不同靶器官中可表现为对雌激素的促进或拮抗作用,在骨组织中发挥对雌激素的促进作用以改善骨质疏松,而在子宫和乳腺组织中则起到对雌激素的拮抗作用以减少相应副作用的发生[29]。据报道,联合使用共轭马来酸异戊二十碳四稠环化合物与甲羟孕酮可提高骨密度(BMD),预防由于骨质流失引起的压缩性或非压缩性断裂[30]。戊酸雌二醇联合阿仑膦酸钠能有效改善绝经后骨质疏松[31]。然而,使用 SERMs 可出现潮热、肌肉痉挛、关节痛和感染等不良反应,严重者可导致深静脉血栓形成;且

SERMs 不适用于肝肾功能不全的患者[32], 故非脊柱骨骨折及静脉血栓高风险的骨质疏松症患者建议慎用 SERMs。

3.4. 单克隆抗体药物

狄诺塞麦(denosumab)是治疗骨质疏松症的单克隆抗体药物, 他的疗效主要是抑制破骨细胞分化, 能够有效减少骨吸收, 临床疗效与骨保护素类似。动物研究[33] [34]证明其不仅能增加去卵巢(ovariectomized, OVX)食蟹猴股骨颈骨密度(bone mineral density, BMD), 还能增加骨皮质厚度及骨小梁体积, 力学测试的椎体强度也比对照组增加 57%。Cummings 等研究[35]结果显示狄诺塞麦组新发椎体、全髌和非椎体骨折发生相对风险分别降低 68%、40%和 0%, 而腰椎及全髌 BMD 分别增加 9.2%和 6.0%。最近一项研究[36]显示, 狄诺塞麦不仅能有效降低骨折和跌倒风险, 还对肌肉功能和质量产生积极影响。在使用狄诺塞麦药物 6 个月后, 其血清浓度开始显著下降, 并且抗骨吸收效果减弱。因此, 通常将给药间隔时间设定为 6 个月。此外, 狄诺塞麦的作用具有可逆性, 在停药后会迅速导致骨量流失。为了维持已获得的治疗效果, 需要序贯应用双膦酸盐类药物。值得注意的是, 使用狄诺塞麦可能会引发颌骨坏死等不良反应, 这可能与异常的骨代谢和免疫机制有关。目前在临床中使用广泛, 效果稳定, 皮下注射也较为方便, 半年一次周期长, 患者依从性较好, 属于临床一线用药, 目前在我国已为医保报销范畴, 为广受患者青睐的治疗药物。

3.5. Src 激酶抑制剂

Src 激酶属于 Src 蛋白酪氨酸激酶类别的一种, 应用于骨质疏松的治疗过程中, 主要是对破骨细胞的生长进行促进, 并对骨吸收表面褶边发育产生促进效果。I 期临床试验表明, 口服 Src 激酶抑制剂塞卡替尼(saracatinib)组骨吸收标志物呈剂量依赖性降低, 而对骨形成标志物没有显著影响, 也没有严重不良反应[37]。在对标准治疗耐药的晚期实体恶性肿瘤患者进行的 I 期试验中也观察到了类似结果[38]。但其目前主要用于各种晚期癌症的研究, 骨质疏松症方面的疗效仍需 II、III 期临床试验进一步验证。

4. 促进骨形成类药物

4.1. 甲状旁腺素(PTH)和甲状旁腺素相关肽(PTHrP)类

甲状旁腺素(PTH)和甲状旁腺素相关肽(PTHrP)类药物为典型促成骨药物, 他们均通过与 PTH1 受体结合发挥调节骨代谢的作用。其中特立帕肽为典型药物, 绝经后女性、成年男性和 GIOP 患者, 特立帕肽均呈现出了显著的疗效。对于绝经后女性 OP 患者, 特立帕肽已被证明可以减少这类患者的椎体和非椎体骨折[39]。与双膦酸盐相比, 特立帕肽可以更好地降低椎体骨折风险(RR = 0.57; 95%CI: 0.35~0.93), 并显著增加 6 个月、12 个月和 18 个月腰椎 BMD 的平均变化百分比[40]。季祥等[41]发现, 骨质疏松性转子间骨折患者长期应用特立帕肽可明显促进骨形成、改善腰椎及髌部骨密度(bone mineral density, BMD)、缩短骨折愈合时间, 但无法代替手术治疗。一项为期 24 个月的 RCT 研究显示, 与利塞膦酸钠相比, 特立帕肽可显著降低患者椎体骨折的风险[42]。对糖皮质激素导致的骨质疏松症患者的研究显示, 与阿仑膦酸钠相比, 特立帕肽可明显增加患者的骨密度[43]。然而动物实验显示无论是特立帕肽还是阿巴洛肽均会增加大鼠骨肉瘤的发病率[44] [45], 因此 PTHa 类药物的使用时长建议不超过 24 个月, 一些具有骨肉瘤潜在风险的患者也应避免使用该类药物。对于严重骨质疏松患者首选推荐可配合地舒单抗等药物同时治疗。尽管多项研究表明, 特立帕肽可以增加骨密度, 防止脊椎和非脊椎脆性骨折, 但由于特立帕肽在我国尚未纳入医保统筹范围, 其作为生物医药产品的高昂成本给个体患者和医疗保健系统带来了沉重的负担[46]-[48]。

4.2. 骨硬化蛋白单克隆抗体

骨硬化蛋白(Sclerostin)是一种由骨细胞分泌的含有胱氨酸结构的糖蛋白,通过阻止 Wnt 与受体 LRP5/6 之间的相互作用,从而抑制关键调控因子 β -catenin 的磷酸化和降解,从而抑制成骨细胞的分化和功能。此外,骨硬化蛋白还可以通过 RANKL 依赖的信号通路促进破骨细胞形成。其中代表药物罗莫单抗,对于绝经后女性 OP 患者,罗莫单抗在促进新骨形成和抑制骨再吸收的同时,还能够增加骨量、骨小梁和皮层厚度,也可显著增加腰椎、全髋关节和股骨颈的骨密度,降低椎体、非椎体和临床骨折的发生率;此外,同时观察到跌倒发生率降低[49][50]。一些研究表明,罗莫单抗可能会增加患者心血管风险,并有可能引发心肌梗死、卒中或心血管死亡等不良事件。因此,为确保其安全性,对于这类药物的临床应用仍需进行大量试验[51]。目前我国正在进行 III 期临床试验,该药尚未上市[52]。

5. 其他类药物

5.1. 锶盐

锶盐具有促进骨形成和抑制骨吸收的双向作用[53]。锶是在人体内的一种微量元素,几乎全位于骨骼中。锶通过对成骨细胞的促进作用、对破骨细胞的抑制作用以及间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的调控发挥其抗骨质疏松作用。雷奈酸锶(strontium ranelate, SR)是常用的锶盐药物。研究显示,雷奈酸锶可降低椎体和非椎体骨折发生风险[54]。在治疗绝经后骨质疏松患者中,使用雷奈酸锶与维生素 D 相较于未使用药物的患者,在为期 3 年的治疗过程中,用药组患者的骨折率显著降低,并且实现了骨密度增长,增幅达到 8.2%;此外,在髋部方面也出现了 9.8%的增长。值得注意的是,该药物并未引起明显临床不良反应。但是,根据 2014 年欧洲药品管理局发布的雷奈酸锶评估报告指出,由于其可能导致严重心脑血管不良反应,因此仅适用于无法使用其他药物进行治疗的重度骨质疏松患者。

5.2. 氟化物

含氟较高的地区 OP 发生率低[55]。氟对 OB 的增殖和分化有双向调节作用,高浓度抑制 OB 导致骨软化病;低浓度促进骨形成降低骨折发生。目前临床用药较少,待进一步研究。

5.3. 中药类

在传统中医学中无骨质疏松的概念,但有相应的描述。例如:《素问宣明五气论》中称:“肾生骨髓”;《素问脉要精微论》中称:“骨者,髓之府,不能久立,行则振掉,骨将惫矣”;《医经精义》中进一步指出:“肾藏精,精生髓,髓养骨,故骨者,肾之合也”[56]。经总结,可以将其归为“骨萎”“肾亏”“骨枯”等,而关于此类疾病的治疗,中医学认为,这类疾病的治疗受到肾气不足、脾胃功能损伤、瘀血堵塞和痰浊阻滞等因素的影响,并在多种因素共同作用下导致发生。因此,涉及骨质疏松的内脏器官包括脾脏、肝脏和肾脏等,而肾气盛衰直接影响着骨组织的健康与恢复。相较于西药治疗方法,中药具有许多优点,例如淫羊藿或杜仲等药物,在治疗骨质疏松过程中能够促进骨髓间充质干细胞的增殖,促进骨形成,对于作用机制仍不明确,需要深入研究。而目前主要中药治疗 OP 的作用机制为以下几点:

(1) 促进成骨细胞增殖和分化

中药中的多糖类、黄酮类、皂苷类等活性成分能够上调成骨细胞相关基因的表达,如碱性磷酸酶(ALP)、Runx2 相关转录因子 2 (RUNX2)等,从而促进成骨细胞的增殖和分化。例如,孙文星等[57]发现,黄芪多糖处理后,GIOP 大鼠成骨细胞 p-AKT、p-mTOR 表达升高,可作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,逆转地塞米松对成骨细胞增殖分化能力和 ALP 活性的抑制,增加骨密度。

(2) 抑制破骨细胞活性

中药中的某些成分能够抑制破骨细胞的生成和活性,从而减少骨吸收。例如,研究表明,牛膝多糖可以抑制破骨细胞形成,减少破骨细胞分化,提高成骨细胞活性。ZHANG 等[58]对牛膝多糖进一步纯化得到牛膝多糖 3,后者可浓度依赖性改善地塞米松诱导的骨量丢失,通过刺激骨形成达到良好的治疗效果。

(3) 调节骨代谢相关激素和因子

中药还可以通过调节骨代谢相关激素和因子的水平来治疗骨质疏松症。例如,黄芪多糖可以上调成骨细胞维生素 D 受体 mRNA 及蛋白的表达,进而增强成骨细胞活性。此外,一些中药还具有雌激素样作用,能够改善因雌激素缺乏而产生的骨丢失,维持骨稳态。

(4) 多系统、多靶点调节作用

中药治疗骨质疏松症的优势之一在于其多系统、多靶点的调节作用。中药中的多种活性成分可以作用于不同的信号通路和靶点,从而协同发挥治疗作用。

多项研究表明[59],中药多糖具有防治骨质疏松症的潜力。例如,牛膝多糖被证实能够显著提高卵巢切除大鼠的骨密度、骨矿含量等,对卵巢切除大鼠骨质疏松有显著的治疗作用。其他中药多糖,如黄芪多糖,也被发现具有促进成骨细胞增殖分化的作用,从而有助于骨质疏松的治疗。例如黄芪:作为补气中药,黄芪被证实对骨质疏松症的防治卓有成效。研究表明,黄芪多糖和黄芪甲苷等成分可以促进成骨细胞的增殖和分化,增强骨形成。淫羊藿:淫羊藿素软胶囊是一种中药创新药,其活性成分为淫羊藿素。虽然主要用于治疗不可切除的肝细胞癌患者,但淫羊藿在传统中医药中也具有补肾壮阳、强筋健骨的功效,可能对骨质疏松有一定的辅助治疗作用。其他中药:如巴戟天、牛膝、枸杞、(川)续断、淫羊藿、狗脊、锁阳等滋补肝肾、强筋骨的中药材,以及具有健脾、润肺、益肾功效的黄精等,也被广泛研究用于骨质疏松症的防治。左归丸的临床效果也较为显著,动物实验研究表明左归丸可以通过 G 蛋白耦联受体 GPR48 信号通路促进骨细胞成骨与抑制破骨细胞的骨吸收来抗 OP,且对于降低血清含量提高 BMD,促进骨形成也有积极作用[60]。有动物实验结果显示,特殊中药的使用对于动物的骨密度提升效果显著,可表现出对骨细胞增殖和分化的促进效果。现如今,还有通过针灸疗法练功疗法、中药熏洗、穴位贴敷等等方法改善骨质疏松,这也从侧面反映出中医药对于骨质疏松症的治疗优势体现在多靶点、多途径方面,无论是提升骨量或者是缓解症状,都有着较好的效果。

6. 药物选择及序贯

近几年,在骨质疏松治疗领域,确实发表了一系列重要的研究成果,特别是在新药研发、联合用药以及个体化治疗方面取得了显著进展。包括了众多类型的新药,例如:(1) 抗 Rankl 抗体:这是一种新型骨形成促进剂,通过抑制 Rankl 与骨细胞表面的 Rankl 受体结合,从而促进骨形成和抑制骨吸收。临床研究表明,抗 Rankl 抗体可显著提高骨密度,降低骨折风险,为骨质疏松症患者提供了新的治疗选择。(2) Dickkopf-1 抗体: Dickkopf-1 桥接 LRP5/6 和跨膜蛋白 Krm,触发细胞表面 LRP5/6 的内化和消耗,阻断经典 Wnt 信号传导。研究表明 DKK-1 抗体的抑制作用阻止溶骨性病变的发生,增加骨形成[61]。长期使用 Wnt 抑制剂需对骨骼安全进行监测。(3) 生物调节剂[62]:包括了骨形态发生蛋白、整合素拮抗剂、铁螯合剂、细胞因子疗法等多种类型药物。(4) Sclerostin 抑制剂、Osteocrine 调节剂、Piezo1 小分子激动剂等多种新型复杂的药物,但是由于很多类型药物仍处于试验阶段,所以新药仍然有更多进步空间。

而面对如此之多药物,如何选择及联合用药成为临床工作中必须掌握的,在骨质疏松症的联合用药方面,研究主要关注于不同作用机制的药物之间的组合,以优化治疗效果并减少不良反应。也就是我们临床中常说的序贯治疗[63],主要是指在一种药物治疗效果不佳或患者进入药物假期时,可以考虑序贯其

他抗骨质疏松药物,以维持治疗效果并降低骨折风险。例如,地舒单抗可以序贯双膦酸盐或其他抗骨质疏松药物。骨吸收抑制剂与骨形成促进剂的联合:对于极高骨折风险的骨质疏松症患者,推荐地舒单抗(骨吸收抑制剂)与特立帕肽(骨形成促进剂)等作为初始治疗药物,以期通过不同机制协同作用,提高治疗效果。当然,我们依然要根据患者的实际经济条件进行选择,选择个体化治疗逐渐成为骨质疏松症治疗的新趋势。个体化治疗强调根据患者的具体情况(如年龄、性别、病情、生活习惯等)制定个性化的治疗方案,以提高治疗的针对性和有效性。基于骨密度和骨折风险的个体化治疗:根据患者的骨密度和骨折风险评估结果,制定个性化的药物治疗方案。例如,对于高骨折风险的患者,推荐使用疗效更强的药物;对于低风险患者,则可以选择相对温和的治疗方案。结合生活方式调整的个体化治疗:在药物治疗的基础上,结合饮食调整、体育锻炼、纠正不良生活习惯等个体化措施,以全面改善患者的骨骼健康状况。例如,对于钙和维生素D摄入不足的患者,建议增加富含这些营养素的食物摄入;对于缺乏运动的患者,则推荐进行适度的有氧运动和力量训练。

综上所述,骨质疏松症的药物治疗有很多,大部分患者在接受积极、及时、系统的治疗后,无论是提升骨量还是缓解并发症的症状,都能起到很好的效果。但是在西药的应用中要注意其不良反应,例如[64]在使用钙剂时要关注其血钙水平,高血钙水平可能引起心血管事件;过多摄入维生素D,血药浓度大于500 nmol/L时易出现中毒,表现为恶心、厌食、倦怠等,严重时甚至引起肾功能衰竭;近10年来,双磷酸盐的两类不良反应引起关注,即下颌骨坏死和非典型股骨骨折,以及出现的流感症状都是造成患者继续治疗的阻碍;而降钙素等亦会引起消化道不适及过敏症状。

7. 结语

随着人口老龄化越来越严重,骨质疏松症也越发受到大家的重视,但是面对种类繁杂的治疗药物,如何才能为患者做出最优选择,给临床医师提出了新要求,根据不同的患者筛选出最安全有效的抗OP药物,而且做好药物的联合使用和序贯治疗已是当务之急。

参考文献

- [1] 史晓林, 刘康. 骨质疏松性骨折中医诊疗指南[J/OL]. 中国骨质疏松杂志, 1-16. <http://kns--cnki--net--https.cnki.yznyy.keleike.com:2222/kcms/detail/11.3701.r.20221102.1121.002.html>, 2025-01-09.
- [2] 温乙托, 梁培日, 吴亚丹, 等. 强筋健骨胶囊联合常规治疗对老年骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(5): 1202-1205.
- [3] 朱晓峰, 姜玲玲, 周梦佳, 等. 量化监控下运动康复治疗结合个体化健康教育在原发性骨质疏松症患者中的应用效果[J]. 护理实践与研究, 2021, 18(17): 2538-2541.
- [4] 王岩, 孙晓东, 范阿灵. 双膦酸盐类药物联合骨化三醇对乳腺癌内分泌治疗引起的骨质疏松症患者骨密度的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13): 85-88, 92.
- [5] 米娜瓦尔·卡尔曼. 老年内分泌失调性骨质疏松症内分泌综合治疗临床分析[J]. 中国保健营养, 2021, 31(27): 65.
- [6] 姚娜, 张瑾, 王龙, 等. 骨质疏松症的中西医结合康复治疗研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(7): 657-661.
- [7] 杨红林, 王俊波, 马远. 阿仑膦酸钠维D3片与阿仑膦酸钠片治疗骨质疏松症的效果对比观察[J]. 东方药膳, 2021(8): 128.
- [8] 李健, 李宗怡. 内分泌综合治疗对老年内分泌失调性骨质疏松症患者疼痛情况与骨密度的影响[J]. 大医生, 2021, 6(5): 58-60.
- [9] 张欣凯, 李惠媛, 张鑫杰, 等. 中药结合脉冲磁场治疗仪治疗原发性骨质疏松症临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(3): 355-357.
- [10] 杨家庄, 常建军, 张娜, 等. 老年性骨质疏松症中医综合治疗临床观察[J]. 中国社区医师, 2021, 37(2): 114-115.
- [11] 罗琳. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的效果观察[J]. 健康必读, 2021(12): 1.
- [12] Wang, L., Yu, W., Yin, X., Cui, L., Tang, S., Jiang, N., et al. (2021) Prevalence of Osteoporosis and Fracture in China.

- JAMA Network Open*, **4**, e2121106. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21106>
- [13] 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.
- [14] Ling, X., Cummings, S.R., Mingwei, Q., Xihe, Z., Xiaoashu, C., Nevitt, M., *et al.* (2000) Vertebral Fractures in Beijing, China: The Beijing Osteoporosis Project. *Journal of Bone and Mineral Research*, **15**, 2019-2025. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.10.2019>
- [15] Si, L., Winzenberg, T.M., Jiang, Q., Chen, M. and Palmer, A.J. (2015) Projection of Osteoporosis-Related Fractures and Costs in China: 2010-2050. *Osteoporosis International*, **26**, 1929-1937. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3093-2>
- [16] 马文学. 老年骨质疏松症患者的流行病学特点及相关危险因素分析[J]. 中国综合临床, 2019(6): 557-558.
- [17] 张芳纯. 浅析年龄因素与吸烟因素对老年人骨密度的影响[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(6): 100-102.
- [18] 王月明. 骨质疏松症治疗药物的研究进展[J]. 中国社区医师. 2022(15): 9-11+14.
- [19] 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(2022) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(6): 573-611.
- [20] 中国营养学会. 中国居民膳食指南-2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [21] 陈小香, 谭新, 邓伟民. 骨质疏松症患者骨密度与血清 25 羟维生素 D 的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 851-855.
- [22] Fan, H., Ji, F., Lin, Y., Zhang, M., Qin, W., Zhou, Q., *et al.* (2016) Electroacupuncture Stimulation at CV4 Prevents Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats via Wnt-B-Catenin Signaling. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 2485-2491. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4849>
- [23] 董占玲. 唑来膦酸治疗骨质疏松症的不良反应相关危险因素研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(5): 786-788.
- [24] 叶丹. 骨质疏松药物治疗的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(1): 148-151.
- [25] 林霞, 黎明, 赵文. 鲑鱼降钙素联合基础药物治疗老年骨质疏松的疗效分析[J]. 当代医学, 2017, 23(13): 106-108.
- [26] 郭纪涛, 谭雄进. 降钙素基因相关肽对骨质疏松症骨组织及胃肠作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 121-124.
- [27] Woo, T. and Adachi, J.D. (2001) Role of Bisphosphonates and Calcitonin in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **15**, 469-481. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0161>
- [28] Hofbauer, L.C. (2004) Clinical Implications of the Osteoprotegerin/Rankl/Rank System for Bone and Vascular Diseases. *JAMA*, **292**, 490-495. <https://doi.org/10.1001/jama.292.4.490>
- [29] Khosla, S. and Hofbauer, L.C. (2017) Osteoporosis Treatment: Recent Developments and Ongoing Challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 898-907. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30188-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30188-2)
- [30] JH 皮卡. 共轭雌激素和醋酸甲羟孕酮的组合物及其用途[P]. 中国, CN1239160C, 2006-02-01.
- [31] 赵庆国. 阿仑磷酸钠联合戊酸雌二醇治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2017, 4(20): 101, 104.
- [32] 汪纯. 抗“骨松”药物治疗不可少[N]. 家庭医生报, 2021-01-18(06).
- [33] Ominsky, M.S., Libanati, C., Niu, Q., Boyce, R.W., Kostenuik, P.J., Wagman, R.B., *et al.* (2015) Sustained Modeling-Based Bone Formation during Adulthood in Cynomolgus Monkeys May Contribute to Continuous BMD Gains with Denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 1280-1289. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2480>
- [34] Lee, D.C., Varela, A., Kostenuik, P.J., Ominsky, M.S. and Keaveny, T.M. (2016) Finite Element Analysis of Denosumab Treatment Effects on Vertebral Strength in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *Journal of Bone and Mineral Research*, **31**, 1586-1595. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2830>
- [35] Cummings, S.R., Martin, J.S., McClung, M.R., Siris, E.S., Eastell, R., Reid, I.R., *et al.* (2009) Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **361**, 756-765. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0809493>
- [36] Chotiyarnwong, P., McCloskey, E., Eastell, R., McClung, M.R., Gielen, E., Gostage, J., *et al.* (2020) A Pooled Analysis of Fall Incidence from Placebo-Controlled Trials of Denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*, **35**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3972>
- [37] Hannon, R.A., Clack, G., Rimmer, M., Swaisland, A., Lockton, J.A., Finkelmann, R.D., *et al.* (2010) Effects of the Src Kinase Inhibitor Saracatinib (AZD0530) on Bone Turnover in Healthy Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Ascending-Dose Phase I Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, **25**, 463-471. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090830>

- [38] Hannon, R.A., Finkelman, R.D., Clack, G., Iacona, R.B., Rimmer, M., Gossiel, F., *et al.* (2012) Effects of Src Kinase Inhibition by Saracatinib (AZD0530) on Bone Turnover in Advanced Malignancy in a Phase I Study. *Bone*, **50**, 885-892. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.12.017>
- [39] Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., Prince, R., Gaich, G.A., Reginster, J., *et al.* (2001) Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **344**, 1434-1441. <https://doi.org/10.1056/nejm200105103441904>
- [40] Yuan, F., Peng, W., Yang, C. and Zheng, J. (2019) Teriparatide versus Bisphosphonates for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **66**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.03.004>
- [41] 季祥, 纪泉, 孙凤坡, 等. 老年骨质疏松性转子间骨折患者长期使用特立帕肽的效果分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(12): 1352-1356.
- [42] Kendler, D.L., Marin, F., Zerbin, C.A.F., Russo, L.A., Greenspan, S.L., Zikan, V., *et al.* (2018) Effects of Teriparatide and Risedronate on New Fractures in Post-Menopausal Women with Severe Osteoporosis (VERO): A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **391**, 230-240. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32137-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32137-2)
- [43] Saag, K.G., Shane, E., Boonen, S., Marín, F., Donley, D.W., Taylor, K.A., *et al.* (2007) Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **357**, 2028-2039. <https://doi.org/10.1056/nejmoa071408>
- [44] Vahle, J.L., Long, G.G., Sandusky, G., Westmore, M., Ma, Y.L. and Sato, M. (2004) Bone Neoplasms in F344 Rats Given Teriparatide [rhph(1-34)] Are Dependent on Duration of Treatment and Dose. *Toxicologic Pathology*, **32**, 426-438. <https://doi.org/10.1080/01926230490462138>
- [45] Jollette, J., Attalla, B., Varela, A., Long, G.G., Mellal, N., Trimm, S., *et al.* (2017) Comparing the Incidence of Bone Tumors in Rats Chronically Exposed to the Selective PTH Type 1 Receptor Agonist Abaloparatide or PTH (1-34). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **86**, 356-365. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.04.001>
- [46] Miyauchi, A., Matsumoto, T., Sugimoto, T., Tsujimoto, M., Warner, M.R. and Nakamura, T. (2010) Effects of Teriparatide on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Japanese Subjects with Osteoporosis at High Risk of Fracture in a 24-Month Clinical Study: 12-Month, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind and 12-Month Open-Label Phases. *Bone*, **47**, 493-502. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.05.022>
- [47] McClung, M.R., San Martin, J., Miller, P.D., Civitelli, R., Bandeira, F., Omizo, M., *et al.* (2005) Opposite Bone Remodeling Effects of Teriparatide and Alendronate in Increasing Bone Mass. *Archives of Internal Medicine*, **165**, 1762-1768. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1762>
- [48] Orwoll, E., Scheele, W., Paul, S., Adami, S., Syversen, U., Diez-Perez, A., *et al.* (2003) The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men with Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **18**, 9-17. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.9>
- [49] Cosman, F., Crittenden, D.B., Adachi, J.D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., *et al.* (2016) Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1532-1543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607948>
- [50] Singh, S., Dutta, S., Khasbage, S., Kumar, T., Sachin, J., Sharma, J., *et al.* (2021) A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Romosozumab in Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **33**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06095-y>
- [51] 刘红, 罗灵光, 覃保瑜, 等. 塞来昔布预防唑来磷酸治疗老年性骨质疏松症不良反应的疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 91-94.
- [52] 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(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [53] Chu, J., Dai, M., Wang, Y., Tian, F., Song, H., Xiao, Y., *et al.* (2017) Strontium Ranelate Causes Osteophytes Overgrowth in a Model of Early Phase Osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **18**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1399-2>
- [54] Meunier, P.J., Roux, C., Seeman, E., Ortolani, S., Badurski, J.E., Spector, T.D., *et al.* (2004) The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **350**, 459-468. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022436>
- [55] 刘建立, 张忠兰, 张全, 等. 氟化物加钙防治绝经后骨质疏松症[C]//中国老年学学会骨质疏松委员会. 骨质疏松研究与防治文集. 1994: 4.
- [56] 张炳荣. 中药黄芪防治骨质疏松研究进展[J]. 甘肃科技, 2020(14): 151-153.
- [57] 孙文星, 黄万新, 刘传慧, 等. 黄芪多糖通过 PI3K/AKT/mTOR 促进激素性骨质疏松症大鼠成骨细胞增殖[J]. 中

- 国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 35-40.
- [58] Zhang, S., Zhang, Q., Zhang, D., Wang, C. and Yan, C. (2018) Anti-Osteoporosis Activity of a Novel Achyranthes Bidentata Polysaccharide via Stimulating Bone Formation. *Carbohydrate Polymers*, **184**, 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.070>
- [59] 侯博, 李东楠, 张永政, 等. 中药单体成分治疗糖皮质激素性骨质疏松症的机制及应用研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(32): 92-96.
- [60] 余晓波. 骨质疏松症的临床研究进展[J]. 中国医学创新, 2022(21): 175-178.
- [61] Frost, H.M. (1979) Treatment of Osteoporoses by Manipulation of Coherent Bone Cell Populations. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No. 143, 227-244. <https://doi.org/10.1097/00003086-197909000-00038>
- [62] 王露, 刘伟兵, 钟嘉伟, 等. 骨质疏松症药物治疗的现状和研究进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(27): 124-128.
- [63] 游如旭, 张聪, 张玉. 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识(2023) [J/OL]. 中国医院药学杂志, 2024: 1-24. <https://user.tsgyun.com/user/login?insid=1219>, 2024-12-05.
- [64] 郭冰凌, 李法琦. 老年人骨质疏松症的药物治疗进展[J]. 重庆医学, 2014(33): 4542-4544.