

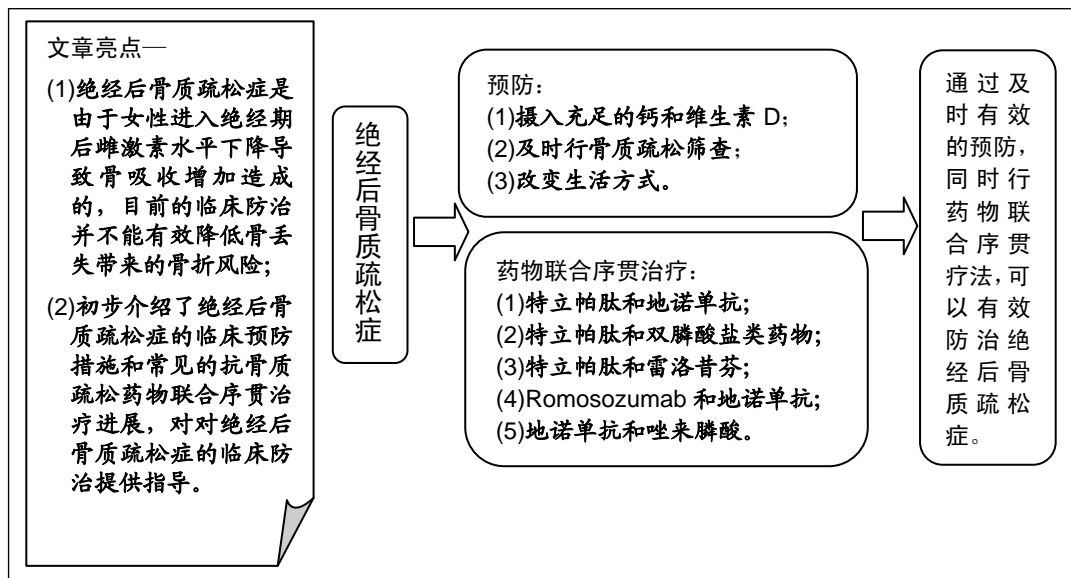
绝经后骨质疏松症的预防和药物联合序贯治疗

孙国平¹, 罗选翔², 潘彬¹(¹南京市高淳人民医院, 江苏省南京市 211300; ²徐州医科大学, 江苏省徐州市 221000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2338

ORCID: 0000-0002-1731-9443(孙国平)

文章快速阅读:



孙国平, 男, 1981年生, 江苏省南京市人, 汉族, 2004年江苏大学药学院毕业, 副主任药师, 主要从事临床药学等方面的研究。

通讯作者: 罗选翔, 医师, 徐州医科大学, 江苏省徐州市 221000

文献标识码:A

投稿日期: 2020-02-25

送审日期: 2020-02-29

采用日期: 2020-03-21

在线日期: 2020-05-20



文题释义:

绝经后骨质疏松症: 绝经后妇女由于雌激素和维生素D缺乏导致骨吸收增加、骨量减少、骨皮质变薄和骨小梁断裂, 是一种慢性进行性疾病。

药物联合序贯治疗: 是一种治疗方法的选择, 旨在增加疗效、减低毒副作用、提高患者的顺应性。

摘要

背景: 绝经后的妇女由于雌激素水平下降导致骨吸收迅速增加, 造成骨吸收和形成之间的不平衡, 增加了骨质疏松和相关部位骨折的风险。然而, 目前的临床防治并不足以抑制长期的骨丢失和不断增加的骨折风险。近年来, 针对绝经后骨质疏松症及时有效的预防和抗骨质疏松药物序贯联合治疗已成为必然趋势。

目的: 就绝经后骨质疏松症的预防和抗骨质疏松药物治疗的相关文献进行总结, 介绍绝经后骨质疏松症的临床预防措施和常见的抗骨质疏松药物联合序贯治疗进展。

方法: 作者于2020年1月应用计算机检索2009年1月至2019年12月中国期刊全文数据库CNKI、万方和PubMed数据库的相关文章, 中文检索词“绝经后骨质疏松症, 预防, 药物, 治疗”; 英文检索词“Postmenopausal osteoporosis, prevention, drug therapy, medication”, 根据纳入标准及排除标准筛选41篇文章进行分析讨论。

结果与结论: ①绝经后妇女要及时进行骨密度测试, 通过改变饮食结构和生活方式进行预防, 以降低骨折风险; ②与单一药物相比, 联合序贯疗法可以更有效地治疗绝经后骨质疏松症, 对绝经后骨质疏松症的治疗具有深远的意义。

关键词:

骨; 绝经后; 骨质疏松症; 骨折; 预防; 药物

中图分类号: R459.9; R318; R68

基金资助:

国家自然科学基金资助项目(81801213), 项目负责人: 潘彬

Prevention and sequential therapies combined with drugs for postmenopausal osteoporosis

Sun Guoping¹, Luo Xuanxiang², Pan Bin² (¹Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China; ²Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: In postmenopausal women, a rapid increase in bone resorption due to decreased estrogen levels leads to an imbalance between bone resorption and bone formation, increasing the risk of osteoporosis and associated fractures. However, current clinical interventions are not sufficient to inhibit long-term bone loss

Sun Guoping, Associate chief pharmacist, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Luo Xuanxiang, Physician, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

and increased risk of fracture. In recent years, it has become an inevitable trend to treat postmenopausal osteoporosis with timely and effective prevention and sequential combination of anti-osteoporosis drugs.

OBJECTIVE: To summarize the literature on the prevention of postmenopausal osteoporosis and the anti-osteoporosis drug therapy, and introduce the progress of the clinical preventive measures and the common anti-osteoporosis drug combination sequential treatment of postmenopausal osteoporosis.

METHODS: The author retrieved the relevant articles in CNKI, Wanfang and PubMed databases from January 2009 to December 2019 in January 2020. The search words were “postmenopausal osteoporosis, prevention, drug therapy, medication” in Chinese and English respectively. Finally, 41 articles were selected according to inclusion and exclusion criteria for analysis and discussion.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Postmenopausal women should receive the test of bone mineral density and osteoporosis was prevented by changes in diet and lifestyle to reduce the risk of fractures. (2) Compared with single drugs, combination with sequential therapies can be more effective in the treatment of postmenopausal osteoporosis, which has far-reaching significance for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: bone; postmenopausal; osteoporosis; fracture; prevention; drugs

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81801213 (to PB)

0 引言 Introduction

骨是一种新陈代谢活跃的组织, 骨形成和骨吸收的过程是连续的。在正常情况下, 成骨细胞和破骨细胞的耦联作用确保骨组织不断更新, 维持正常的骨骼结构^[1]。此外, 由骨细胞介导的骨重建能够使骨结构和骨强度适应身体负荷情况^[2]。如果在生长过程中未能获得最佳的骨量和强度, 或者骨吸收和骨形成之间失衡, 都可能导致骨质疏松症的发生^[3]。骨质疏松症是一种以低骨密度和骨微结构恶化为特征的退行性骨病, 随着世界范围内预期寿命的延长, 骨质疏松症的患病率正在急剧上升, 已经成为世界范围内一个日益严重的健康和经济问题^[4], 会导致骨量和骨强度的降低, 增加骨折风险, 其最常见的累及部位是椎体、髌部和前臂。全世界有2亿妇女患有骨质疏松症, 50岁以上的妇女中就有1/3患有骨质疏松性骨折, 这是由于女性进入绝经期后, 雌激素水平下降导致骨吸收迅速增加, 骨吸收和形成之间的不平衡导致骨丢失, 增加了骨质疏松和相关部位骨折的风险^[5]。骨质疏松性骨折给患者、家人和社会带来了相当大的负担, 髌部骨折的患者失去日常活动能力, 需要长期护理、死亡率高^[6]; 脊柱骨折会导致疼痛、身高下降、胸椎后凸畸形和行动不便; 骨折会增加患者对他人的依赖, 并可能导致抑郁、焦虑和自尊的改变^[7]。

从临床角度来看, 骨质疏松症是一种无声的疾病, 通常在患者发生第一次骨折后才会被诊断出来^[8]。因此, 在这种情况下, 治疗的首要目的是防止其他部位再次骨折。对于医务工作者来说, 还需要对低骨密度的绝经期妇女进行早期诊断, 并随后进行预防或治疗, 以降低骨折风险。在当今世界, 通过改变生活方式和及时行骨质疏松药物治疗来预防骨折是具有成本效益的, 可以提高绝经后妇女的生活质量, 并减轻与骨质疏松症相关的医疗费用负担^[9]。在此次综述中, 总结了预防绝经后骨质疏松症的方案, 并讨论了抗骨质疏松药物联合序贯治疗的进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 作者于2020年1月应用计算机检索

2009年1月至2019年12月中国期刊全文数据库CNKI、万方和PubMed数据库相关文章。中文检索词“绝经后骨质疏松症, 预防, 药物, 治疗”; 英文检索词“Postmenopausal osteoporosis, prevention, drug therapy, medication”, 根据纳入标准及排除标准摘选文章进行分析讨论。

1.2 纳入标准 ①文章所述内容为绝经后骨质疏松症的预防; ②文章所述内容为绝经后骨质疏松症的药物联合或序贯治疗; ③观点明确并具有原创性和创新性。

1.3 排除标准 ①文章中的试验设计存在缺陷, 质量较差; ②文章中的数据不完整, 结局效应不明确; ③文章中涉及的试验统计方法出现错误; ④重复性研究。

1.4 数据的提取 计算机初次检索总共得到765篇文献, 包括综述、论著及回顾性研究。阅读文献标题及摘要进行筛选, 最终纳入文献41篇。文献检索流程图图1。

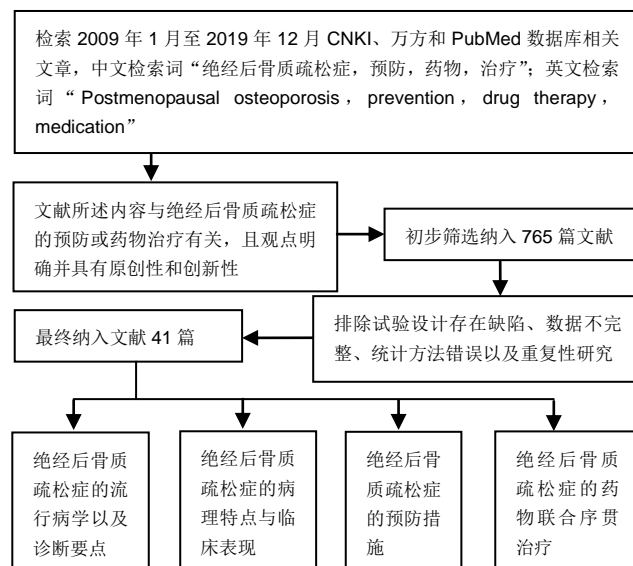


图1 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 绝经后骨折疏松症的预防 骨质疏松症是一种无声的疾病, 通常直到骨折才被发现, 因此对于绝经后妇女骨质疏松症的预防尤为重要, 建议在更年期过渡期间通

过营养咨询来改变饮食结构和生活方式,同时对65岁及以上、有危险因素的年轻绝经后妇女或接受治疗的妇女进行骨密度测试,及早诊断出低骨密度,并进行预防或治疗,以降低骨折风险^[10]。

2.1.1 摄入充足的钙和维生素D 摄入充足的钙和维生素D是预防和治疗骨质疏松症的重要组成部分。最近的一项研究通过使用妇女健康倡议组织的数据分析了钙和维生素D补充剂的健康益处和风险,重点关注了骨折、心血管疾病、癌症和总死亡率,结果表明补充钙和维生素D后髌部骨折风险显著降低,且对其他结果没有显著影响^[11]。绝经后妇女理想的总钙摄入量为1 200 mg/d,首选来源是饮食^[12]。如果仅通过饮食不能获得,建议使用补充剂。

在临床上,维生素D缺乏症很常见,是导致骨质疏松症的重要危险因素,补充维生素D对维持骨骼和肌肉力量至关重要^[13]。根据最近一项维生素D口服试验的盲、随机、对照试验的综合分析显示,大剂量的维生素D补充(800 IU/d)在预防髌部骨折和非脊椎骨折方面是有利的^[14]。维生素D替代疗法也被证明可以改善老年人的肌肉力量,减少身体晃动,降低因跌倒发生骨折的风险^[15]。维生素D的含量可以通过测量其主要循环代谢产物25-OH-D来评估,最低理想浓度为30 µg/L。临床上,许多患者每天需要补充维生素D 2000 IU以上,才能达到这个水平。维生素D2在维持循环中的25-OH-D浓度方面似乎和维生素D3一样有效,但如果每周或每月给药,维生素D2可能不如维生素D3有效^[16]。

2.1.2 及时行骨质疏松筛查 脊柱、髌部或前臂双能X射线骨密度仪测量骨密度是诊断骨质疏松症的金标准,T值 ≤ -2.5 即可确诊^[17],见表1。而在临床上,无论T值的高低,骨质疏松症可以在遭受低强度创伤或脆性骨折的患者中直接做出诊断。65岁及以上的妇女应至少进行一次骨质疏松筛查,同时有研究表明,65岁以下的高危绝经后妇女也应该接受筛查^[18]。北美绝经协会认为,除了65岁及以上的妇女外,还应对风险较高的年轻绝经后妇女进行筛查,包括那些有骨丢失或其他危险因素的妇女,如脆性骨折(从站立高度坠落造成的骨折);还建议考虑筛查骨折(颅骨、手指、脚趾、面骨或脚踝除外)、骨质量指数 $<21 \text{ kg/m}^2$ 或体质量 $<57.7 \text{ kg}$ 、双亲髌部骨折史、当前吸烟者、类风湿性关节炎或过量饮酒(超过2 U/d)的绝经后妇女^[19]。

表1 WHO对骨质疏松症的诊断分类

种类	T值
正常	≥ -1.0
骨量低	-2.5至-1.0
骨质疏松症	≤ -2.5

2.1.3 改变生活方式 改善骨骼健康的生活方式包括停止吸烟和过量饮酒(每天超过3杯)、增加物理锻炼。烟

草产品对人体骨骼和整体健康都有害;每天摄入3个或更多单位酒精对骨骼健康有害,并增加跌倒的风险;阻力和负重运动可增加肌肉质量,并可短暂增加骨密度。尽管缺乏来自随机试验的数据表明物理锻炼可降低骨折风险,但一项高分辨率计算机断层扫描的纵向研究表明,常规物理锻炼对骨骼的微结构是有益的^[20]。除此之外,瑜伽和太极可能会改善肢体平衡,增加肌肉张力,并降低老年人跌倒的风险。

2.2 绝经后骨质疏松症的药物联合序贯治疗 常用的抗骨质疏松症药物可分为抗吸收药、合成代谢药和骨矿化药,作为临床使用的主要抗吸收药,双膦酸盐类药物是一种通过抑制破骨细胞功能来降低骨转换的抗吸收药物,通常用于预防或治疗女性的骨质疏松症^[21];由于其在人体肠道的吸收率不足5%,因此其药物不良反应主要包括腹痛、恶心呕吐等胃肠道反应。选择性雌激素受体调节剂是一种非激素性药物,具有与雌激素受体结合的能力,能够在骨骼中发挥雌激素激动剂的特性^[22]。雷洛昔芬(raloxifene)是目前唯一被批准在临床上用于治疗绝经后骨质疏松症的选择性雌激素受体调节剂,其常见的不良反应包括血管扩张、小腿痛性痉挛,甚至会导致下肢深静脉血栓和肺栓塞。地诺单抗(Denosumab)通过与核因子受体激活剂 $\kappa\beta$ 配体结合,可以有效阻断RANK和RANKL的相互作用并抑制骨吸收,从而减少破骨细胞的分化;由于患者仅需2年接受1次地诺单抗治疗,且患者的药物耐受性良好,因此地诺单抗可能作为治疗骨质疏松症的一线用药^[23]。作为骨形成促进剂,甲状旁腺激素家族中的多肽被广泛用于治疗骨质疏松症,目前临床上应用的主要药物是特立帕肽(Teriparatide),它可以有效刺激新骨形成,然而也会伴随着骨吸收的增加^[24]。此外,硬化蛋白阻断也是治疗骨质疏松症的另一种潜在方式。硬化素由骨细胞分泌,可通过抑制成骨细胞的活性减少骨形成^[25]。Romosozumab作为硬化素的单克隆抗体,通过阻断硬化素发挥骨合成作用^[26]。唑来膦酸能够有效降低骨折风险并预防新的骨折发生,在骨质疏松的绝经后妇女中,唑来膦酸可以显著增加患者腰椎和髌部的骨密度,降低腰椎和髌部骨折的发生率^[27];且在唑来膦酸治疗3年后停止治疗,对骨密度的有利影响至少可以再持续3年。以往绝经后骨质疏松症的药物治疗通常是将抗吸收药物作为首选药物,因为其具有提高骨密度、降低骨折患病率的作用,然而其使用安全性和有效性仍不理想^[28]。近年来,为了避免抗吸收药物的不良反应,合成代谢等药物逐渐被用于治疗骨质疏松症,在上述骨质疏松治疗的基础上,联合序贯抗骨质疏松治疗对骨质疏松的防治具有重要意义。

2.2.1 特立帕肽和地诺单抗 特立帕肽和地诺单抗联合治疗能够有效改善绝经后女性骨密度,对骨质疏松症具有良好的治疗作用。TSAI等^[29]曾进行了一项评价特

立帕肽与地诺单抗联合治疗效果的大规模试验。在这项试验中, 100名骨折风险较高的绝经后妇女按1:1:1的比例随机应用特立帕肽(20 µg/d)、地诺单抗(60 mg/6个月)或同时服用特立帕肽和地诺单抗。12个月后, 联合用药组相比单用特立帕肽或地诺单抗组, 腰椎、股骨颈和全髌部的骨密度明显增加; 骨转换的生物标记物, 包括骨钙素、I型原胶原N端前肽和I型胶原C末端肽, 在单独用药组均较基线显著增加, 联合组生物标志物从基线开始的变化与单用地诺单抗组相似, 几乎所有测量时间点(3, 6, 9, 12个月)都观察到稳步下降; 联合组桡骨、胫骨、桡骨小梁和胫骨皮质的体积骨密度均明显高于2个单用组, 且胫骨皮质厚度均较其他组增加^[30]。在LEDER等^[31]进行的一项随机对照试验中, 患者分为特立帕肽(20 µg/d)、地诺单抗(60 mg/6个月)和2种药物联合治疗组。2年后, 各组脊柱平均骨密度略有增加, 但组间差异无显著性意义; 值得注意的是, 特立帕肽组的总髌部/股骨颈和桡骨骨密度比地诺单抗组增加的更多, 但2组的增加都小于联合组。此外进一步的研究表明, 与单独使用任何一种药物相比, 联合使用地诺单抗组的女性腰椎、全髌关节和股骨颈有显著的骨密度反应^[32]。

2.2.2 特立帕肽和双膦酸盐类药物 相比单独用药, 特立帕肽和双膦酸盐类药物的联合序贯治疗效果并不理想。FINKELSTEIN等^[33]随机选择93例从未接受过骨质疏松治疗的绝经后妇女, 在阿仑磷酸钠服用6个月后, 分别服用阿仑磷酸钠和特立帕肽, 以及同时服用这2种药物, 疗程24个月。超过1/3的接受特立帕肽(单独或联合使用)的患者很早就停止了试验, 主要是因为每日药物注射带来的相关不适。治疗24个月后, 联合用药组对腰椎或股骨颈骨密度的改善作用并不比单独用药明显, 生物标志物在联合治疗组中比单独用药组降低。因此, 阿仑磷酸钠被认为可以减弱特立帕肽诱导的骨转换, 且阿仑磷酸钠和特立帕肽联合应用会降低特立帕肽增加骨密度的能力。

2.2.3 特立帕肽和雷洛昔芬 特立帕肽和雷洛昔芬的序贯治疗能够显著提高绝经后妇女的骨密度, 而两者联合治疗的临床效果仍然需要进一步的临床试验加以证明。在EASTELL等^[34]进行的一项前瞻性随机对照试验中, 507名绝经后妇女每日皮下注射特立帕肽20 mg, 持续治疗1年后, 将所有受试者随机分为特立帕肽组、雷洛昔芬组和未持续治疗组, 分别应用特立帕肽、雷洛昔芬和安慰剂进行治疗, 1年后雷洛昔芬组的脊柱骨密度较基线明显增加。MUSCHIZ等^[35]调查了125名患有骨质疏松症且连续服用特立帕肽(20 µg/d)9个月的妇女, 然后参与者随机接受阿仑磷酸钠(70 mg/周, 雷洛昔芬(60 mg/d)联合特立帕肽(20 µg/d)或单独接受特立帕肽治疗。之后, 除特立帕肽组外, 其余各抗吸收

药物均继续用药12个月, 结果显示, 阿仑磷酸钠组的骨密度增幅在各组中最大, 雷洛昔芬组的腰椎骨密度明显增加。

2.2.4 Romosozumab 和地诺单抗 在接受Romosozumab治疗后继续使用地诺单抗能够有效改善绝经后骨质疏松症患者的骨密度。MCCLUNG等^[36]随机选择了419例绝经后骨质疏松症的妇女, 分别接受Romosozumab (70 mg/月、140 mg/月、210 mg/月、140 mg/3个月、210 mg/3个月)或安慰剂治疗2年。之后参与者随机服用安慰剂或地诺单抗(60 mg/6个月), 疗程1年。结果显示Romosozumab组在12个月内骨密度显著增加, 并在2年内继续增加; 值得注意的是, 每月服用210 mg的Romosozumab组在所有组中骨密度增加最为明显; 2年后可以观察到地诺单抗组的骨密度进一步增加。

2.2.5 地诺单抗和唑来膦酸 地诺单抗和唑来膦酸的序贯治疗在提升患者骨密度方面效果并不显著。ANASTASILAKIS等^[37]选择69例绝经后妇女, 分别接受唑来膦酸治疗1年或安慰剂治疗; 之后服用地诺单抗(60 mg/6个月), 疗程1年。结果显示唑来膦酸组和安慰剂组患者的骨密度都有显著上升; 在第3个月时, 2组受试者的I型胶原N-前肽和C端交联端肽均有不同程度的下降; 在第6和12个月时进一步达到唑来膦酸组的基线水平。ANASTASILAKIS等^[38]的另一项研究将58例低骨密度妇女随机分为2组, 先用唑来膦酸治疗12个月, 再接受地诺单抗(60 mg/6个月)或继续用唑来膦酸治疗1年。结果表明, 2组患者腰椎骨密度均较基础水平明显升高, 但差异无显著性意义($P > 0.05$)。

3 讨论 Discussion

当人体骨骼出现损伤时, 会吸引破骨细胞启动骨吸收过程, 这一过程需要3-5周, 成骨细胞随后在骨形成中的作用可能需要3-5个月^[39]。骨重建过程的持续时间在骨小梁和骨皮质之间是不同的, 且重建的启动、维持和完成的信号传递过程仍在深入研究中, 尚未被完全阐明^[40]。绝经后妇女由于雌激素缺乏, 骨吸收增加, 患骨质疏松症的风险明显提高, 需要及时行骨质疏松筛查, 并通过摄入足够的钙和维生素D, 避免吸烟和过量饮酒, 同时合理进行物理锻炼, 以有效预防骨质疏松症的发生。

绝经后骨折疏松症药物联合序贯治疗的结果在一定程度上反映了治疗骨质疏松症的挑战。特定抗吸收药物的特立帕肽联合地诺单抗以及双膦酸盐类药物分别进行治疗后, 绝经后骨质疏松症取得了理想的效果, 而与雷洛昔芬行联合序贯治疗后, 效果并不理想; 此外, 地诺单抗作为人源性抗核因子受体激活剂的单克隆抗体, 与Romosozumab进行序贯治疗后有效改善了绝经

后骨质疏松症患者的骨密度,而与唑来膦酸的序贯治疗在提升患者骨密度方面效果并不显著。并且联合序贯疗法的试验研究时间较短,治疗后骨密度的变化需要几个月到几年的时间才能达到最大效果^[41],因此现有的临床试验还不能看到治疗的全部效果。目前,随着对骨代谢过程认知的不断发展以及抗骨质疏松症药物的研究和开发,新型抗骨质疏松症药物相继进入临床一线,需要针对不同患者疾病发展的进展程度和个体差异,合理进行抗骨质疏松药物的联合用药和序贯治疗,有效治疗绝经后骨质疏松症的同时,减少因长期服用单一药物而产生的不良反应。

致谢: 感谢徐州医科大学附属医院骨科罗选翔对综述写作的指导。

作者贡献: 孙国平综述,潘彬及罗选翔审校。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金资助项目(81801213)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南: 本研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] YAN G, HUANG Y, CAO H, et al. Association of breastfeeding and postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a community-based retrospective study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):110.
- [2] SHEN Y, GRAY DL, MARTINEZ DS. Combined pharmacologic therapy in postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;46(1):193-206.
- [3] THOR U, LIS S, JENS B. Bone matrix levels of dickkopf and sclerostin are positively correlated with bone mass and strength in postmenopausal osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2896.
- [4] TANG D, JU C, LIU Y, et al. Therapeutic effect of icariin combined with stem cells on postmenopausal osteoporosis in rats. *J Bone Miner Metabol*. 2018;36(2):180-188.
- [5] LIU H, LI B. Prospect of combination and sequential therapies for postmenopausal osteoporosis. *Curr Pharm Design*. 2017;23(41):6251-6255.
- [6] CHAN DC, LEE YS, WU YJ, et al. A 12-year ecological study of hip fracture rates among older Taiwanese adults. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(5):397-404.
- [7] MILLER DP. Management of severe osteoporosis. *Exp Opin Pharmacother*. 2016: 14656566.
- [8] HILIGSMANN ML, EVERS SM, BEN SEDRINE W, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(3):205-224.
- [9] MIGNOT MA, TAISNE N, LEGROUX I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporosis Int*. 2017;28(12):3431-3438.
- [10] JACKSON RD, MYSIW WJ. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative. *Semin Reprod Med*. 2014;32(6):454-462.
- [11] PRENTICE RL, PETTINGER MB, JACKSON RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporosis Int*. 2013;24(2):567-580.
- [12] VERBRUGGE FH, EVELIEN G, KOEN M, et al. Who should receive calcium and vitamin D supplementation? *Age Ageing*. 2012; (5): 5.
- [13] 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]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309.
- [14] BISCHOFF-FERRARI HA, WILLETT WC, ORAV EJ, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;367(1):40-49.
- [15] 王建华. 骨质疏松症治疗药物的分类与用药选择[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2019, 5(5): 297-300.
- [16] ROSEN CJ, ADAMS JS, BIKLE DD, et al. The nonskeletal effects of Vitamin D: an endocrine society scientific statement. *End Rev*. 2012;33(3):456-492.
- [17] DIAB DL, WATTS NB. Diagnosis and treatment of osteoporosis in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):305-317.
- [18] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, CURRY SJ, KRIST AH, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(24):2521-2531.
- [19] BONNICK SL, HARRIS ST, KENDLER DL, et al. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25-54.
- [20] EVANS RK, NEGUS CH, CENTI AJ, et al. Peripheral QCT sector analysis reveals early exercise-induced increases in tibial bone mineral density. *J Musculoskel Neur Int*. 2012;12(3):155-164.
- [21] 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 Cell Biochem*. 2018; 119(6):4469-4481.
- [22] HSIAO FY, HSU WW. Comparative risks for cancer associated with use of calcitonin, bisphosphonates or selective estrogen receptor modulators among osteoporosis patients: a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(10):935-941.
- [23] BEAUDOIN C, JEAN S, BESSETTE L, et al. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2016; 27(9): 2835-2844.

- [24] MA YL, MARIN F, STEPAN J, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2011;48(5):972-978.
- [25] LI X, OMINSKY MS, WARMINGTON KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):578-588.
- [26] APPELMAN-DIJKSTRA NM, PAPAPOULOS SE. Sclerostin inhibition in the management of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):370-380.
- [27] BLACK DM, REID IR, CAULEY JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934-944.
- [28] GENNARI L, ROTATORI S, BIANCIARDI S, et al. Treatment needs and current options for postmenopausal osteoporosis. *Exp Opin Pharmacother*. 2016;17(8):1141-1152.
- [29] TSAI JN, UIHLEIN AV, HANG L, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9886):50-56.
- [30] TSAI J, UIHLEIN A, BURNETT-BOWIE S, et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2016:20161160.
- [31] LEDER BZ, TSAI JN, UIHLEIN AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015; 386(9999): 1147-1155.
- [32] LEDER BZ, TSAI JN, NEER RM, et al. Response to therapy with teriparatide, denosumab, or both in postmenopausal women in the DATA (denosumab and teriparatide administration) study randomized controlled trial. *J Clin Densitom*. 2016;19(3):346-351.
- [33] FINKELSTEIN JS, WYLAND JJ, HANG L, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1838-1845.
- [34] EASTELL R, NICKELSEN T, MARIN F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res*. 2009; 24(4):726-736.
- [35] MUSCHITZ C, KOCIJAN R, FAHRLEITNE-PAMMER A, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density the CONFORS study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(8):1777-1785.
- [36] MCCLUNG MR, BROWN JP, DIEZ-PEREZ A, et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8): 1397-1406.
- [37] ANASTASILAKIS AD, POLYZOS SA, EFSTATHIADOU ZA, et al. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism*. 2015;64(10): 1291-1297.
- [38] ANASTASILAKIS AD, POLYZOS SA, GKIOMISI A, et al. Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid. *Osteoporosis Int*. 2015; 26(10): 2521-2527.
- [39] LIN J, ZHU J, WANG Y, et al. Chinese single herbs and active ingredients for postmenopausal osteoporosis: From preclinical evidence to action mechanism. *Biosci Trends*. 2017;11(5): 496-506.
- [40] KOMM BS, MORGENSTERN D, YAMAMOTO LA, et al. The safety and tolerability profile of therapies for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(6):1-16.
- [41] MANDEMA JW, ZHENG J, LIBANATI C, et al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3746-3755.