

医学参考报

骨质疏松学专刊

Osteoporosis

第五期 NO.05

慢性肝病导致肌肉骨骼疾病的分子机制

专家简介

现任郑州大学第一附属医院内分泌科副主任医师、医学博士。专业方向：糖尿病及其并发症、骨质疏松及骨代谢疾病，肥胖。社会兼职：中国老年学会骨质疏松专业委员会委员、郑州市医学会减重代谢外科专委会委员、河南省医学会骨质疏松分会内分泌学组委员、河南省医师协会骨质疏松分会委员、医学参考报骨质疏松学专刊第三届常务编委。



李冲 副主任医师

【据《Int J Mol Sci》2021 年 3 月报道】题：慢性肝病中导致肌肉骨骼疾病的分子机制概述：骨质疏松症、肌少症和骨质疏松性肌少症（作者 Young Joo Yang 等）

骨质疏松症的特征是骨量减少，骨的宏观结构和微结构破坏；是慢性肝病患者常见的并发症。慢性肝病患者骨质疏松症的患病率为 10%~40%，高于无肝病的一般人群。无论病因和严重程度如何，肝病患者的骨质疏松均会对其生活质量、生存率和肝脏相关并发症的临床结局产生不利影响。自从肌少症在 1989 年首次被提出作为与年龄相关的肌肉质量损失的概念以来，许多研究已经证实了其分子发病机制和临床意义，特别是在慢性肝病的背景下，因为肝脏是碳水化合物、蛋白质和脂质代谢的重要器官，肌少症的发生和恶化导致蛋白质供应失调和高氨血症，不可避免地影响骨骼肌稳态。因此，近半数肝硬化患者观察到合并肌少症，并对肝病的死亡率和预后产生负面影响。骨质疏松症（osteoporosis）与肌少症（sarcopenia）之间的相互作用并共同存在的临床现象为提出骨质疏松性肌少症（osteosarcopenia）的概念提供了最新证据，肌少症和骨质疏松症是随着年龄增长而发生的肌肉骨骼并发症，它们具有共同的遗传、内分泌和机械危险因素。骨质疏松性肌少症可导致跌倒、残疾和骨折，这对生活质量和临床结局都有负面影响，从而导致更高的死亡率，这凸显了骨质疏松性肌少症作为全球健康问题的严重性。然而，尽管骨质疏松症和肌少症在肝病患者中的患病率和临床意义很高，但在临床实践中，这些肌肉骨骼疾病的关注和管理策略经常被忽视。此外，目前对慢性肝病患者骨骼和肌肉方面的分子机制理解有限。因此，在本

综述中，研究者描述了目前已知的慢性肝病中骨质疏松症、肌少症和骨质疏松性肌少症的分子机制，以全面了解这些肌肉骨骼疾病如何伴随肝病的发病机制。

慢性肝病中的骨质疏松症

慢性肝病相关性骨质疏松症的病理生理学是复杂的。骨吸收增加是骨质疏松症的一个重要病理特征，特别是在终末期胆汁淤积性肝病、病毒性肝炎和非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）患者中。慢性肝病中骨吸收的分子机制包括核因子 kappa（RANK）-RANK 配体（RANKL）-骨保护素（OPG）系统激活，促炎细胞因子（如白细胞介素-1（IL-1）、IL-6 和肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）浓度增加，以及睾酮水平低下。骨细胞和成骨细胞通过调节活化、再吸收、逆转、形成和终止阶段的不同细胞因子和激素来严格调节骨重塑。涉及各种类型的信号，包括机械应力、骨损伤，以及通过巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）、RANKL 和成骨细胞分泌的 OPG 进行的激素诱导的骨重塑。RANKL 和 OPG 是 TNF 超家族的成员，对骨吸收的调节至关重要。RANKL 通过其受体 RANK 激活破骨细胞的形成、活化和存活，而 OPG（RANKL 的另一种受体）通过结合 RANKL 来抑制破骨细胞生成并抑制骨质流失，以防止 RANK-RANKL 级联反应。RANKL 是一种具有 C 端细胞外结构域的 II 型跨膜蛋白。这种外切结构域被基质金属蛋白酶切割，在细胞外环境中产生可溶性 RANKL（sRANKL），并且膜结合和 sRANKL 都与 RANK 结合。在慢性肝病中，RANKL 和 OPG 之间的不平衡导致高 sRANKL 水平升高，这会加快骨骼更新。因此，OPG/sRANKL 的比值预示着骨量稳态的动态调整。

在慢性炎症状态下，促炎细胞因子（尤其是 IL-6、IL-1 和 TNF- α ）有助于破骨细胞活化和随后的骨吸收。IL-6 和 IL-1 通过增强破骨细胞功能直接调节破骨细胞生成。它们还被证明可以通过促进成骨细胞中 RANKL 的产生间接促进破骨细胞活化。另一种有效的炎性细胞因子 TNF- α 也通过刺激成骨细胞和组织基质细胞中的 RANKL 表达参与骨吸收，从而促进破骨细胞活化。特别是，TNF- α 在破骨细胞发生的初始阶段增强 CSF-1 受体基因表达，随后刺激成骨细胞前体，这导致独立于 RANKL 途径的破骨细胞形成增加。这些促炎细胞因子对病毒性肝炎和 NASH 中的骨质疏松症有影响。

在慢性肝病中，有毒物质、硬化素和合成代谢激素减少，骨形成也会受损，同时可导致 PBC、晚期肝硬化、遗传性血色病和威尔逊病患者的骨质疏松症。胰岛素样生长因子（IGF-1）由生长激素（GH）刺激肝细胞分泌，通过稳定 Wnt/ β -连环蛋白通路抑制成骨细胞凋亡和增强成骨细胞生成，从而对骨骼生长具有合成代谢作用。此外，IGF-1 通过 OPG 和 RANKL 系统减少了骨吸收。在终末期肝病中，肝细胞功能障碍和 GH 受体降低导致血清 IGF-1 水平下降，进而导致骨质疏松症。

慢性肝病中的肌少症

肝脏是碳水化合物、蛋白质和脂质代谢的重要器官。支链氨基酸（BCAA，包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸）对于肌肉质量保存至关重要。特别是，亮氨酸通过 mTOR 途径激活蛋白质合成，并优先用于骨骼肌的能量产生。因此，肝硬化中 BCAA 水平的降低通过肌肉破坏导致肌肉减少。肝脏是氨处理的重要器官，肝硬化中门体分流和肝细胞功能障碍的进展导致尿素生成障碍和随后

执行主编简介



郑丽丽 教授

现任郑州大学一附院内分泌科教授、主任医师、博士生导师。中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会常务委员，河南省骨质疏松和骨矿盐疾病专科分会第一届主任委员（现名誉主任委员），河南省科普学会骨质疏松专业委员会主任委员，河南省高血压专病医联体第一届副理事长，华夏医学科技奖理事、中国老年保健医学会骨质疏松分会副主任委员；中国老年医学会骨质疏松分会常务委员，河南省代谢性骨病诊疗中心主任。曾任河南省高血压防治委员会副主任委员，曾任河南省内分泌暨糖尿病学会副主任委员。中华骨质疏松与骨矿盐疾病杂志编委，中国骨质疏松杂志常务编委，郑州大学学报（医学版）编委。

导 读

- 肢端肥大症相关骨骼疾病机制2版
- 妊娠和哺乳相关的骨质疏松3版
- PD-1 阻断剂可抑制小鼠破骨细胞形成和鼠骨癌痛4版
- 老年人骨质疏松症抗骨吸收治疗的疗效——随机临床试验的系统评价和荟萃分析5版
- 骨质疏松症的遗传学6版
- 抗骨质疏松药何时停？7版
- 郑州大学第一附属医院代谢性骨病中心简介8版

下转第 8 版 ▶

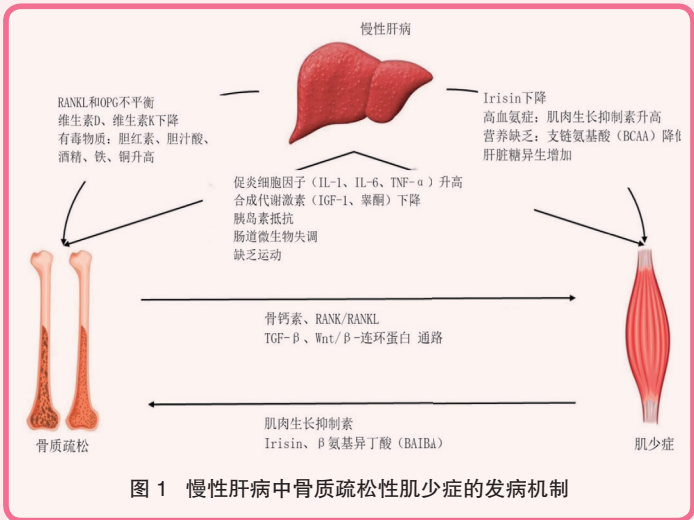


图 1 慢性肝病中骨质疏松性肌少症的发病机制

肢端肥大症相关骨骼疾病机制

【据《Eur J Endocrinol》2019 年 8 月报道】题：肢端肥大症相关骨骼疾病机制（作者 Mazziotti G 等）

摘要

生长激素（GH）和胰岛素样生长因子-1（IGF-1）通过刺激儿童骨骼纵向生长、获得青春期骨量和维持成人骨骼结构，在整个生命周期中对骨骼发挥重要的生理作用。当 GH 和 IGF-1 分泌过多时，骨重建加快导致骨微结构破坏和骨强度下降。肢端肥大症会导致骨脆性增加，很多患者报告了椎骨骨折的发生。由于对该病认识不足，骨折风险难以预测，即使肢端肥大症患者病情得到控制，骨折风险也仍然存在，治疗肢端肥大症的骨骼方面药物有效性未知，因此肢端肥大症患者骨折风险的管理面临着挑战。

肢端肥大症是一种慢性致残性疾病，其特征是生长激素（GH）分泌过多导致循环中的 GH 和胰岛素样生长因子（IGF-1）水平升高。生理条件下，GH 和 IGF-1 对骨骼健康有益，因为二者促进骨骼纵向生长、骨重建及骨构建。基于 GH 和 IGF-1 的生理作用和肢端肥大症患者特征性骨骼增大的事实，肢端肥大症作为骨脆性增加、易于骨折的危险因素往往被忽视。最近的研究结果表明过量的 GH 和 IGF-1 可能引起骨小梁和皮质骨结构异常，从而导致骨强度降低和椎体骨折（VF）风险增加。

骨骼中 GH-IGF-1 轴的生理作用

20 岁以前，GH 和 IGF-1 通过刺激软骨细胞增殖和分化在软骨内成骨中发挥核心作用。GH 和 IGF-1 对骨骺板的影响与其对骨重建的作用是平行的，通过成骨细胞和破骨细胞独立、非偶联的作用骨骼被塑造或重塑。骨重建发生在骨骼发育过程中或成年后，贯穿整个生命过程中。GH 和 IGF-1 刺激骨重建，骨重建过程中骨吸收和骨形成呈紧密偶联，对于维持钙稳态、去除潜在的骨微损伤是必需的。骨重建借助破骨细胞和成骨细胞的活性在微观基本多细胞单位（BMU）中进行。破骨细胞是来源于造血谱系的单核前体产生的多核细胞，负责骨吸收，这个过程需要 3~5 周。此后，骨吸收的表面会吸引成骨细胞，用新的基质填充 BMU，这个过程需要 3~5 个月。成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞，可以进一步分化成骨衬细胞或成骨细胞，或者因细胞凋亡而死亡。骨细胞具有细胞质突起，这些过程将它们相互连接或与骨骼环境中的其他细胞连接，形成一个通信网络，在维持骨的材料特性和结构强度方面发挥作用。骨细胞负责骨骼对机械应力的反应，并且是 NF-κB 受体活化因子配体（RANKL）的重要来源。

GH 和 IGF-1 对骨形成和骨吸收的体外影响

GH 受体在软骨细胞和成骨细胞上表达，其表达受 IGF-1 和 IGF 结合蛋白（IGFBP）的调控。GH 直接或间接地刺激成骨细胞生成。GH 还刺激骨形态发生蛋白（BMP）的表达，BMP 与 Wnt 在增强成骨细胞生成中发挥作用。GH 刺激骨钙素的羧化，而骨钙素是成骨细胞功能的标志物。

虽然 GH 可能对成骨细胞有直接影响，但对成骨细胞和骨形成的影响主要通过 IGF-1 介导。值得注意的是，成骨细胞中 IGF-1 的合成不会被 GH 增强，而是受甲状旁腺激素（PTH）调控。IGF-1 对成骨细胞分化有一定影响，可增强成熟成骨细胞的功能。IGF-1 上调 I 型胶原蛋白转录并减少基质金属蛋白酶 13（一种胶原蛋白降解蛋白酶）的合成，以确保维持适当水平的骨基质和骨量。IGF-1 刺激 RANKL 的表达，由此诱导破骨细胞生成。IGF-1 受体存在于破骨细胞前体和成熟破骨细胞中，IGF-1 增强骨髓巨噬细胞培养物中破骨细胞样细胞的形成。

IGF-1 对骨骼的影响受 IGFBP-2 和 IGFBP-4 的调节。IGFBP-2 刺激成骨细胞生成，而 IGFBP-4 抑制祖细胞分化及成骨细胞和破骨细胞的功能。后一种效应可能会被 IGFBP-4 诱导的 IGF-1 生物利用度增加所抵消。

GH 和 IGF-1 对骨形成和骨吸收的体内影响

早期的动物实验发现，IGF-1 对于维持皮质骨结构是所必需的，而骨骼局部 IGF-1 似乎在维持松质骨中起更重要的作用。携带 GH 释放激素受体突变（lit/lit 小鼠）或 GH 受体突变的小鼠表现出皮质骨减少，但骨小梁正常，这可能是骨骼局部 IGF-1 不受 GH 调控的原因。同样，携带肝脏特异性 IGF-1 缺失的小鼠表现出皮质骨体积减小，继发于骨膜骨形成减少。相反，条件性敲除成骨细胞 IGF1 受体（IGF1r）的小鼠出现骨形成和骨小梁体积减小。

体外 / 离体研究发现，IGFBP-2 促进成骨细胞生成。IGFBP-2-null 小鼠骨钙素水平降低、骨小梁结构异常和矿化表面 / 骨表面减少，与体外研究一致。这些效应在雄性小鼠中观察到，而在雌性小鼠中未观察到，提示雌性小鼠体内可能存在持续高 IGF-1 水平的保护作用。有趣的是，重组 IGFBP-2 刺激骨形成并防止去卵巢大鼠的骨丢失。

为了评估 IGFBP-4 对小鼠骨骼的影响，采用 IGFBP-4 失活或过表达及给予重组 IGFBP-4 进行研究。IGFBP-4-null 雄性小鼠表现为骨小梁增加，而雌性 IGFBP-4-null 小鼠骨小梁体积减小。这种与性别有关的差异原因尚不清楚。体外 / 离体研究同样发现，IGFBP-4 抑制成骨细胞生成。与体外 / 离体研究一致的是，表达 Bglap 的成骨细胞中，IGFBP-4 过表达的转基因小鼠表现为骨形成率和矿物质沉积率降低，与类骨质体积、类骨质表面和成骨细胞数量显著减少相关。相比之下，给予重组 IGFBP-4 的小鼠表现出骨形成增加，可能是因为通过 IGFBP-4 蛋白酶依赖性机制增加了 IGF 的生物利用度。综上所述，与 IGFBP-5 一样，IGFBP-4 具有抑制成骨细胞功能和骨形成的作用。

GH-IGF-1 对钙磷代谢的作用

GH 和 IGF-1 通过激活维生素 D 调节钙磷代谢。动物实验和体内实验均证实，GH 通过 IGF-1 刺激近端肾小管 1α-羟化酶活性而刺激骨化三醇合成。维生素 D 的激活导致正钙平衡，继发于肠钙吸收和远端肾小管对钙重吸收增加。GH 使肾小管对磷重吸收增加，而与 PTH 的作用无关。GH 和 IGF-1 可能影响昼夜 PTH 节律和脉冲分泌，但目前机制不清。

GH 过量对骨形成和吸收的影响

肢端肥大症患者骨转换加快，骨吸收大于骨形成。骨转换加快与循环中 GH 和 IGF-1 的水平直接相关。骨重建加快可能是由于 IGF-1 刺激 RANKL 表达导致破骨细胞生成增强所致。分析肢端肥大症受试者蝶骨组织样本中的基因表达，Belaya 等人发现 GH 过量可能会诱导间充质干细胞向软骨或脂肪细胞分化，而不是向成熟的成骨细胞分化。据推测，GH 过量诱导的软骨生长或许直接影响成骨细胞和破骨细胞功能，类似于正常软骨内骨化过程。有人推测肢端肥大症骨病和关节病具有共同的病理生理机制，正如有人同时存在骨关节炎和骨质疏松症一样。

专家简介



许莉军 副主任医师

现任郑州大学第一附属医院副主任医师、医学博士、硕士研究生导师。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会青年委员，河南省医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会常委，河南省医师协会骨质疏松和骨矿盐疾病分会副会长，河南省医学会糖尿病学会青年委员。主持 1 项、参与 2 项国家自然科学基金，第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 7 篇。

下转第 5 版 ▶

医学参考报

骨质疏松学专刊

理事长兼总编辑：巴德年
社 长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞
副社长：周 赞

社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮 编：100055
总 机：010-63265066
网 址：www.yxckb.com

名誉主编：邱贵兴
专家委员会委员：（按姓氏笔画排序）

王 莉 王以朋 王拥军 邢小平 朱 平 朱丽华
沈 霖 秦 岭 陶天遵 曹永平 薛庆云

主 编：王 亮
副 主 编：（按姓氏笔画排序）
阮祥燕 孙 强 李涯松 杨乃龙 何 飞 宋洁富
周 萍 郑丽丽 赵志刚 程晓光

常务编委：（按姓氏笔画排序）
王 浩 王 植 王 蕾 王永福 王金榜 孔清泉
甘 露 边平达 李 玉 李 冲 李 波 李大伟
李志伟 李娟娟 李静怡 李毅中 杨俊华 宋 升
张 岩 张东伟 张润云 罗世兴 罗展鹏 周建林
周惠琼 荆志振 晁爱军 黄 河 梁莉萍 董红宇
曾玉红 鞠 蕊

编 委：（按姓氏笔画排序）
马庆录 王 军 王 峰 王志华 王娜妮 王超群
车艳军 卢桂才 代 芳 白 煜 冯法博 刘贤莉

刘笑开 羊德旺 孙 晶 孙艳格 杜玉国 李春林
吴家昌 张永青 陈 娟 陈昌胜 陈国仙 周江军
庞琳娜 赵长福 荣杰生 姜 宇 秦德安 唐国柯
黄昶奎 戚露月 葛 龙 程 静 程勇前 蔡思清
廖京辉 霍 晋

骨质疏松学专刊第二届青年编辑委员会

主任编委：王 亮（兼任）
副主任编委：任伟亮 李长俊
青年编委：（按姓氏笔画排序）

于 龙 于 斐 马伟凤 王 岩 王天天 王丽丽
叶 彬 冯 友 李青梅 沙西卡·那孜尔汗 宋旭萍
张树军 张 斌 陈 龙 陈逸青 周 群 赵中涛
赵文娟 侯梦雅 郭 柱 董 福 翟武杰

编辑部主任：郭亦超
编辑部副主任：马雪梅
编 辑：纪冉冉 王天天 马伟凤 翟武杰

妊娠和哺乳相关的骨质疏松

编译者简介



王志芳 主治医师

医学博士，现任郑州大学第一附属医院内分泌科主治医师，河南省医学会骨质疏松及骨矿盐疾病专科分会肾性骨病学组副组长，河南省医师协会骨质疏松及骨矿盐疾病专科分会青年委员兼秘书，中华医学会影像技术分会骨密度影像技术专业委员会青年委员，中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会河南省专家委员会委员兼秘书，于上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松与骨病专科上海市骨疾病临床研究中心进修学习1年。长期从事内分泌相关疾病的诊治，擅长骨质疏松症、代谢性骨病、性腺疾病、糖尿病、甲状腺疾病及垂体肾上腺等相关疾病的诊治。

发表多篇SCI及核心期刊文章。

【据《Calcified Tissue International》2022年5月报道】
题：妊娠和哺乳相关的骨质疏松（作者 Sarah A Hardcastle 等）

妊娠相关骨质疏松症（PAO），也称为妊娠和哺乳相关骨质疏松症（PLO），是一种较少见的疾病，女性在妊娠期间或产后发生与BMD显著降低相关的脆性骨折。由于PAO的罕见性，迄今为止系统研究受到限制，病因知之甚少，但传统的骨质疏松症风险因素和遗传因素可能发挥作用。少数病例可能是由于潜在的代谢性骨病或单基因疾病所致。PAO最常发生椎体骨折，且多为多发性。由于其罕见性，临床医生最初可能不会怀疑在妊娠期间或之后发生背痛的女性PAO，从而导致诊断延误。

一、PAO 骨折

PAO 骨折最常发生在分娩

后。常见于第一次妊娠的妇女，也可能会在以后的妊娠中首次发病。大多数PAO病例伴有椎体骨折，这被认为是该疾病的标志。最常见的症状是腰痛和（或）身高下降。PAO中椎体骨折占主导地位可能有几个促成因素，包括主要发生在小梁部位的骨质流失，以及妊娠对脊柱的机械影响，如体重增加和腰椎前凸增加。有关PAO的报道中包含的其他低创伤性骨折包括髌部骨折、髌臼骨折、髌骨骨折、耻骨支骨折、肋骨骨折、肱骨骨折、胫骨骨折和足部骨折。大多数已发表的病例系列研究都将PAO定义为低创伤性骨折，通过DXA测量，患有PAO的女性通常BMD显著降低。在典型的伴有椎体骨折的PAO中，脊柱BMD通常比髌骨BMD降低的程度更大。脊柱的Z值通常在-3或更低的区域内，而髌部Z值通常更接近-2。

二、PAO 的病因及风险因素

部分表现明显PAO的女性除了妊娠本身之外，可能还有发生骨质疏松症的风险因素。具有此类危险因素病例比例因研究系列而异，这可能与研究的纳入标准有关（一些研究特别排除了患有骨质疏松症或易感疾病的女性，而另一些则没有）。迄今为止发表的关于PAO风险因素的最大研究是Hadji的一项观察性病例对照研究，纳入102名患有PAO的女性[定义为Z评分降低，和（或）在妊娠或哺乳期间发生的一处或多处脆性骨折]与102名健康者对照。88.8%的病例至少有一处骨折。与对照组相比，病例更有可能具有低BMI（ $< 18 \text{ kg/m}^2$ ）。病例也更有可能在儿童时期报告牙齿问题。发现青春期前后的身体活动水平在对照组中较高，这表明相对不活动可能起到了作用。同样，在妊娠期间因呕吐、宫颈缩短和先兆子痫等并发症而无法活动的情况在这些病例中更为常见。值得注意的是，这项研究排除了患有骨质疏松症的已知诱因。另外妊娠可能会暴露出一种罕见的潜在代谢性骨病存在。例如，一些病例系列包括成骨不全症患者，这些患者在出现PAO之前未被诊断。因此患有PAO的女性要考虑是否存在潜在的代谢性骨疾病

的可能性。

Peris 等人研究了家族史在PAO中的作用，研究中，5名患者的15名亲属与患者一起测量BMD，发现53%的人患有骨质疏松症（相比之下，来自同一地理区域的年龄分布相似的对照组家庭中有15%的人患有骨质疏松症）。在这项研究中，特别是3个家族包含多个具有骨质疏松范围BMD的成员，推测这些先证者中的PAO可能具有显著的遗传成分。

三、PAO 的骨组织学 / 微结构

由于已发表报告的异质性，PAO中骨组织学的研究变得复杂。史密斯等人对11名PAO患者进行髌骨活检，结果显示PAO可能是成骨细胞活性降低而不是骨吸收增加的一种情况。科恩等人对7名患有PAO的女性进行了骨活检，并将她们与2个对照组（与妊娠无关的绝经前骨质疏松症女性和健康女性）进行了比较。发现与其他2组相比，PAO女性的矿物质沉积率和骨形成率显著降低。但各组之间的成骨细胞数量相似，表明成骨细胞功能可能存在缺陷。骨折的存在可以通过X射线或磁共振成像来确认，这可以证明是否存在椎体畸形和骨髓水肿，从而确定骨折的新旧。对于出现髌部疼痛的女性，对受影响的髌部进行X线和（或）MRI扫描是合适的。DXA扫描很有意义，可以在女性分娩后进行。通常DXA扫描将显示所有部位的BMD降低，如上所述，脊柱BMD降低相对较大。可以为椎体骨折评估提供有用的基线，以便诊断任何后续骨折，从而有助于评估对治疗的反应。假设BMD较低，需要进行骨质疏松继发性原因的筛查。这应该包括全血细胞计数、电解质、肾功能、维生素D、TSH和TTG。也有建议行骨转换标志物检测，但一旦发生骨折，其在急性环境中的效用可能有限。但是，它们可能在以后的随访过程中仍然有用。

四、POA 的治疗时机、治疗方法及疗效

是否应该对患有PAO的女性进行药物治疗及这种治疗的时机仍然存在争议。因目前研究已明确妊娠和哺乳



期间BMD会出现流失，但预计在产后6~12个月内会自发改善。

在开始对患有PAO的女性进行药物治疗时，临床医生应仔细考虑此类治疗的目标、计划的持续时间和终点。必须强调的是，以下讨论的所有药物（包括双膦酸盐、地诺单抗、特立帕肽和锶）目前在妊娠和哺乳期间均被视为禁忌。同样重要的是要认识到患有PAO的女性与绝经后骨质疏松症的女性是不同的群体。虽然预计绝经后妇女会持续骨质流失，但绝经前妇女没有理由出现这种情况。已经完成妊娠和哺乳的人，因此给予抗吸收剂以减少骨质流失的理由可能不那么强烈。尽管存在这些问题，大多数标准的骨质疏松症治疗已经在PAO中进行了尝试，并且文献表明它们被广泛使用。

1. 保守治疗

无论是否提供其他药物治疗，通常通过补充剂确保钙和维生素D的充足水平是所有PAO女性的重要考虑因素。维生素D不足在PAO病例系列中非常频繁地观察到，在任何情况下，通常建议所有孕妇和哺乳期妇女补充。此外，通常建议患有PAO的女性要么完全避免母乳喂养，要么将其持续时间限制在最短。

2. 双膦酸盐

许多临床病例报告和病例系列包括接受过口服和静脉双膦酸盐治疗的PAO女性，然而，迄今为止，还没有随机对照试验来确定接受这种治疗的女性是否比保守治疗的女性有更好的结果。有研究认为，应用双膦酸盐治疗BMD可能会更快、更大程度地改善。另外也有研究表明双膦酸盐可有效降低PAO中的骨转换标志物。

但在育龄妇女中使用双膦酸盐仍存在潜在安全问题。众所周知，双膦酸盐具有较长的骨骼保留时间并且容易穿过胎盘。这导致一些临床医生倾向于使用认为作用持续时间较短的治疗方法，例如利塞膦酸盐和伊班膦酸盐，虽然它们对骨转换的抑制作用较弱。尽管存在这些担忧，但迄今为止，基

于人类在妊娠前或妊娠期间接触这些药物的文献一直令人欣慰，没有出现无法解释的先天性畸形。

3. 狄诺塞麦

现在有许多已发表的关于狄诺塞麦用于治疗PAO的报道。报道显示骨密度均有不同程度的改善。与双膦酸盐相比狄诺塞麦起效快，对患有PAO的女性来说，这可能是一种更好的治疗选择。然而，停用狄诺塞麦后骨转换增加的反弹是一个潜在问题，特别是在已经遭受椎骨骨折的女性中。而若在这个相对年轻的患者群体中进行了无限期的治疗，预计还会带来不良影响（包括颌骨坏死/非典型股骨骨折）的风险。

4. 特立帕肽

现在文献中关于使用特立帕肽治疗PAO的报道较多，但同样没有正式的试验。多项报道均显示患者疼痛改善且BMD有不同程度提高。目前没有头对头的研究比较特立帕肽与其他药物治疗PAO的效果。

5. 锶盐

雷尼酸锶用于治疗PAO的报道屈指可数。Zarattini等报告了1名27岁女性出现7处椎体压缩性骨折的病例，除了补充钙、维生素D和使用胸腰骶矫形器外，还接受雷尼酸锶治疗。3个月后观察到疼痛减轻和活动能力有所改善，并且在12个月的随访影像中未发生进一步的椎体骨折。观察到腰椎和髌部骨密度的连续改善。但产褥期是血栓形成风险增加的时期，椎骨骨折疼痛可能导致活动能力下降，应用锶盐会进一步增加血栓风险。可以说在PAO的早期阶段使用锶盐收益比不太有利。

6. 其他治疗

后凸成形术和椎体成形术已用于治疗PAO的椎体骨折。博纳克等人报道了1例伴有8处胸腰椎骨折的PAO病例，其中对4块腰椎进行了后凸成形术，患者在6个月的随访中情况良好，未报告任何并发症。Choe报告PAO病例椎体成形术，但术后疼痛没有改善。

但美国骨与矿物研究协会工作组在2019年对现有证据

下转第8版 ▶

PD-1 阻断剂可抑制小鼠破骨细胞形成和鼠骨癌痛

【据《J Clin Invest》2020 年 7 月报道】题：PD-1 阻断剂可抑制小鼠破骨细胞形成和鼠骨癌痛（作者 Kaiyuan Wang 等）

晚期癌症患者所经历的疼痛大部是因为转移癌引起的骨痛，一般来说，晚期乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、膀胱癌和许多其他癌症的骨转移可能会形成溶骨性病变，导致病理性骨折和严重的骨骼疼痛，免疫检查点抑制剂是癌症免疫治疗的一种革命性方法，例如抗程序性细胞死亡-1（抗 PD-1）单克隆抗体-纳武利尤单抗，但 PD-1 阻断剂如何影响骨癌痛仍不清楚，值得注意的是，免疫检查点通路与破骨细胞的形成有关。Kaiyuan Wang 通过动物研究发现敲除小鼠 Pdcd1 基因（PD-1^{-/-}小鼠）可保护股骨接种 Lewis 肺癌细胞（LCC）诱导的骨破坏，PD-1 缺乏或纳武利尤单抗处理可抑制破骨细胞生成。从机制上讲，PD-L1 通过 JNK 激活和趋化因子 C-C 基序配体 2（CCL2）分泌促进了低剂量 RANKL 诱导的破骨细胞生成，纳武利尤单抗处理在体外及骨癌小鼠体内阻断了破骨细胞的形成。

该研究结果如下：

Pd-1 缺失可防止骨癌进展过程中的骨破坏。该研究通过在 WT 和 PD-1^{-/-}小鼠股骨中接种 LLC 诱导骨癌。使用 X 线平片评估肿瘤引起的溶骨性破坏的等级评分。在 WT 小鼠中，在第 8 天出现骨破坏并在第 15 天达到峰值。PD-1 敲除小鼠导致 LLC 接种后第 8、11 和 15 天的骨破坏改善。此外，LLC 接种后第 15 天的 X 线片显示 40% 的 WT 小鼠发生骨折，而 PD-1^{-/-}小鼠都没有发生骨折。研究者还对幼稚和荷瘤 WT 小鼠及 KO 小鼠的股骨远端进行了离体 3D 重建的 Micro-CT 分析以观察骨骼的形态结构，没有发现幼稚 WT 和 PD-1^{-/-}小鼠之间骨组织形态学参数的差异，在肿瘤接种后的第 8 天，WT 小鼠的骨破坏明显，BV/TV 和 Conn.D 急剧下降，然而，这些参数在 PD-1^{-/-}小鼠中没有变化。这提示在转移性骨癌的发展过程中，PD-1^{-/-}小鼠的骨破坏得到了保护。该研究还比较了 WT 和 KO 小鼠骨癌疼痛的性别差异。观察到 PD-1 缺失对雄性和雌性小鼠的癌痛和骨破

坏均具有保护作用。

纳武利尤单抗可防止 LLC 接种后的骨质破坏。从 LLC 接种之日开始，与对照剂 IgG4 处理相比，纳武利尤单抗处理在第 8 天和第 11 天减轻了骨破坏。第 8 天的 Micro-CT 扫描显示，纳武单抗增加了同侧股骨远端的小梁 BV 和密度。在第 15 天，X 线显示 29.4% 的对照 IgG 处理小鼠（5/17）出现骨折。与之形成鲜明对比的是，纳武利尤单抗处理的小鼠（0/19）都没有骨折。值得注意的是，纳武利尤单抗处理对无肿瘤幼稚小鼠的骨微结构没有影响。亚组分析显示，纳武利尤单抗对雄性和雌性小鼠的骨保护作用都很明显，并且没有明显的性别差异。

不同的肿瘤细胞系对抗 PD-1 处理表现出不同的反应。该研究又检测了纳武利尤单抗对由 CMT-167 细胞诱导的骨转移的作用。纳武利尤单抗处理可保护由 CMT-167 诱导的骨破坏，该研究还观察了延迟纳武利尤单抗处理对癌痛和骨质破坏的作用。在肿瘤接种后第

5 天开始纳武利尤单抗或人 IgG 治疗，此时骨痛和骨破坏明显。结果显示纳武利尤单抗延迟处理对骨折仅产生轻微影响，纳武利尤单抗的延迟处理在减轻癌症疼痛和骨质破坏方面也有效，但与预处理相比，疗效有所降低。

纳武利尤单抗抑制荷瘤股骨中的 TRAP+ 破骨细胞分化。骨形成和破坏取决于 BM 微环境中破骨细胞和成骨细胞的稳态平衡。肿瘤细胞通过产生破骨细胞激活剂导致溶骨性损害。为此，该研究评估了纳武利尤单抗处理是否会在 LLC 接种 8 天后影响荷瘤 BM 中破骨细胞和成骨细胞的形成。他们通过抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP）染色观察到重复纳武利尤单抗注射有效减少了破骨细胞的形成，相比之下，纳武利尤单抗处理并未改变股骨切片碱性磷酸酶（ALP）染色显示的成骨细胞数量。同样地，荷瘤的 PD-1^{-/-}小鼠也表现出股骨远端的破骨细胞减少，并且没有发现荷瘤的 PD-1^{-/-}小鼠和 WT 小鼠之间的成骨细胞数量

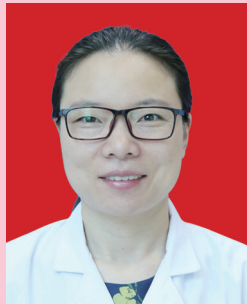
差异，幼稚 WT 小鼠和 PD-1^{-/-}小鼠之间的破骨细胞和成骨细胞数量也没有差异。为了进一步确定纳武利尤单抗或 IgG 处理后破骨细胞和成骨细胞的活性，该研究在 LLC 接种后第 8 天和第 17 天收集荷瘤小鼠血清并测量 PINP（骨形成指标）和 CTX-I（骨破坏指标），这两项指标在肿瘤接种后第 8 天升高，纳武单抗可抑制血清 CTX-I 水平，但不影响血清 PINP 水平，因此，纳武利尤单抗处理可以减少小鼠骨癌中破骨细胞的活性。

PD-L1 通过 JNK 激活促进 RANKL 诱导的破骨细胞生成。该研究进一步确定了 PD-L1 和 PD-1 通路在体外对破骨细胞分化中的作用。低剂量的 RANKL 诱导 RAW 264.7 细胞破骨分化；RAW 264.7 细胞与纳武利尤单抗一起孵育后 TRAP+ 多核细胞数量不增加，PD-L1 和 IgG 联合处理可促进破骨细胞生成，而 PD-L1 和纳武利尤单抗联合处理可阻断破骨细胞生成，因此，PD-L1 在 RANKL 存在下通过 PD-1 诱导破骨细胞生成。为了验证 PD-L1 在破骨细胞生成中的关键作用，该研究收集 BM 细胞并用 MCSF 和 RANKL 进行破骨细胞诱导，PD-L1 增加破骨细胞分化，纳武利尤单抗可阻断 PD-L1 的作用。该研究收集 WT 和 PD-1^{-/-}小鼠 BM 细胞进行诱导破骨分化，发现 PD-L1 未能影响 PD-1^{-/-}小鼠 BM 细胞的破骨分化，这进一步证实 PD-L1 通过 PD-1 增强破骨细胞分化，并且该作用可能通过 JNK/MAPK 信号通路介导。

该研究通过细胞因子阵列检测破骨细胞分化过程中细胞因子和趋化因子的表达，分析了 BM 和破骨细胞中的 CCL2/CCR2 信号传导。证实了在破骨细胞到破骨细胞转变期间培养基中的 CCL2 上调，PD-L1 通过 JNK 信号途径调节 BMDM 的 CCL2 表达。PD-L1 诱导的 CCL2 分泌可被纳武利尤单抗阻断。结果表明 PD-L1 可以增加 BMDM 的 CCL2 释放，并且 PD-1 和 JNK 参与介导该过程。

PD-1 阻断不影响幼稚小鼠的破骨细胞形成和骨微结构。为了解决免疫疗法的免疫激活可能导致骨量减少的问题，该研究评估了纳武单抗或人 IgG 处理幼稚小鼠破

专家简介



张丽侠 副主任医师

现任郑州大学第一附属医院内分泌科医学博士、副主任医师。研究方向为骨矿盐与骨代谢疾病，擅长骨质疏松症及遗传代谢性骨病、维生素 D 及相关代谢性疾病、佝偻病、骨软化症、低磷血症等内分泌及代谢性疾病的诊治。河南省医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会青年委员、河南省医师协会首届骨质疏松和骨矿盐疾病医师分会委员、河南省医学会糖尿病分会青年委员、中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会河南省专家委员会委员。以第一作者及通讯作者发表 SCI 论文多篇，主持国家自然科学基金 1 项。

骨细胞生成和骨微结构，结果显示纳武利尤单抗并未改变幼稚小鼠中破骨细胞和成骨细胞的形成，此外，纳武利尤单抗和 IgG 处理小鼠的 micro-CT 分析的形态学参数显示 BV/TV、Conn.D、小梁厚度（Tb.Th）、小梁分离（Tb.Sp）和小梁数没有差异。这提示，纳武利尤单抗处理不会影响骨骼的正常结构。

综上所述，该研究探索了 PD-1 阻断剂对肿瘤所致癌痛及骨破坏的保护机制（见图 1），PD-L1/PD-1 轴直接参与调节破骨细胞的形成，抗 PD-1 治疗或 PD-1 基因敲除可阻断该作用。体外研究还表明，纳武利尤单抗可阻断 RANKL 诱导的 BM 细胞向破骨分化，也可以阻断 JNK 及 CCL2/CCR2 引起的癌痛及骨破坏。并且纳武利尤单抗处理未影响无癌动物的正常骨骼结构。这提示通过抗 PD-1 免疫疗法保护癌症患者骨折和减轻骨骼癌痛具有高度的创新性及其可行性。

（张丽侠 郑丽丽 编译）

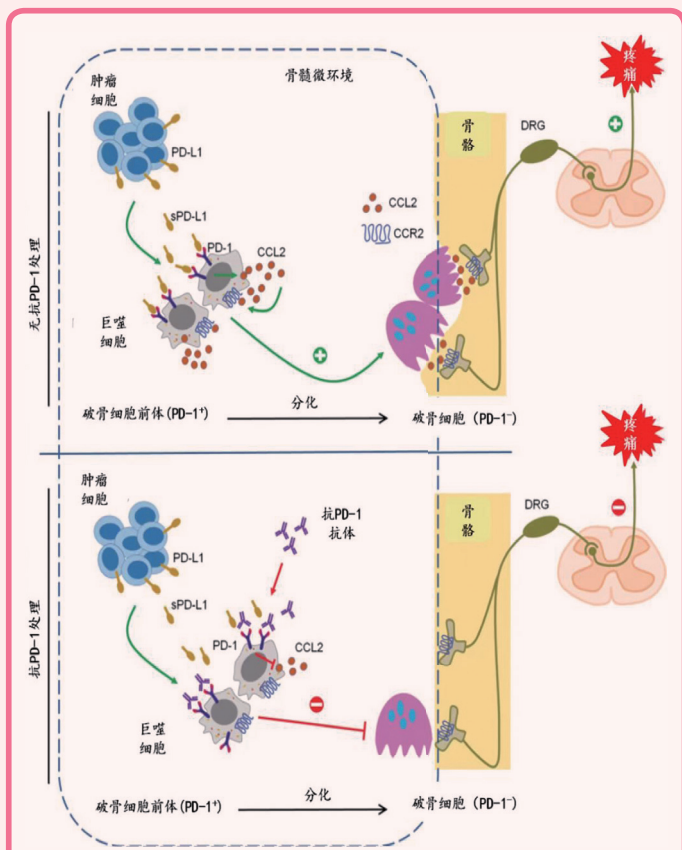


图 1 PD-L1 和 PD-1 轴调节破骨细胞分化、骨破坏和骨癌疼痛示意图

在含有肿瘤的骨髓中，肿瘤细胞产生高水平的 PD-L1 并进一步释放 sPD-L1。在癌症微环境中，破骨细胞前体（包括巨噬细胞和单核细胞）高度表达 PD-1，但成熟破骨细胞不表达。破骨细胞前体中 sPD-L1 结合 PD-1 导致 JNK 激活和 CCL2 释放。CCL2 促进破骨细胞分化。CCL2 也作用于 DRG 神经元上表达的 CCR2，引起癌症疼痛。此外，用抗 PD-1 治疗可以通过抑制 CCL2 的生成，在体内外阻止破骨细胞向破骨细胞分化，从而保护骨破坏和骨癌疼痛。

老年人骨质疏松症抗骨吸收治疗的疗效——随机临床试验的系统评价和荟萃分析

【据《Journal of Nutrition Health & Aging》2022 年 7 月报道】题：老年人骨质疏松症抗骨吸收治疗疗效的系统评价和荟萃分析（作者：BA Cedeño Veloz 等）

骨质疏松症是一种与年龄有关的综合征，与残疾、跌倒和骨折风险增加、丧失独立性、医疗保健系统的高成本、过早死亡风险增加等不良结果相关。抗骨吸收药物通常是老年人（≥ 65 岁）的一线治疗；然而，没有明确的证据表明它们在老年人群中有用，并且围绕其益处存在一些争议：首先，一项基于老年女性骨质疏松症筛查的研究显示并未降低骨质疏松症相关骨折的发生率；其次，根据最近的一项荟萃分析，骨质疏松症的所有药物治疗与总体死亡率之间没有显著关联；最后，许多研究中非特异性排除标准（合并症、严重疾病、预期寿命低…）导致老年人在研究中被误代表，尤其是那些超过 75 岁的人群。因此，进行了一项系统评价，以评估抗骨吸收治疗在预防 ≥ 65 岁骨质疏松症老年人骨质疏松性髋部骨折方面的疗效，也包括骨质疏松症管理中的其他重要结果（BMD 和 BTM），以及对老年人有临床意义的结果（任何类型的骨折、死亡率、不良事件）。

该系统评价是依据 PRISMA 声明（系统评价和 Meta 分析的优先报告项目）进行。审查方案在 PROSPERO 数据库中注册，注册号为 CRD42020165960。在线数据库 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials、ISI Web of Science 和 Scopus，使用关键字和受控词汇的组合搜索 2021 年 7 月 9 日以前的研究，没有限制发表年限。该评价仅限于以英语、西班牙语、法语、德语和葡萄牙语发表的研究。仅纳入随机对照试验（RCT），参与者是老年人（65 岁及以上）骨质疏松症（既往有无脆性骨折），受试者随机分配到抗骨吸收治疗组（双磷酸盐、地舒单抗等）与安慰剂组或非骨质疏松治疗组。排除继发性骨质疏松、65 岁以下患者及未报告髋部骨折的研究。主要结局是髋部骨折，并使用 GRADE 评估进行亚组分析（≥ 75 岁，不同药物类型和二级预防）和敏感性分析。次要结果是任何类型的骨折、椎体骨折、骨标志物和不良事件。使用 Covidence 对已识别的参考文献进行筛选和分类，偏倚风险使用 Cochrane 偏倚风险工具评估。

抗骨吸收药物被广泛用作预防骨质疏松性骨折的一线药物治疗，这是第一个关于其对老年人髋部骨折的系统评价，重点关注髋部骨折作为老年人的结果。结果显示：共有 12 项随机对照试验（RCT）符合这项荟萃分析的条件，共有 36 196 名参与者，平均年龄为 75.2 岁。

骨质疏松症患者的抗骨折作用方面：抗骨吸收治疗对预防髋部骨折具有统计学意义（ $RR=0.70$ ； $95\%CI$ 0.60 ~ 0.81），但证据质量中等，需治疗人数（NNT）为 186（ $95\%CI$ 123 ~ 395）；降低任何类型的骨折风险（ $RR=0.67$ ； $95\%CI$ 0.62 ~ 0.71）、椎体骨折的风险（ $RR=0.39$ ； $95\%CI$ 0.30 ~ 0.50）、非椎体骨折的发生率（ $RR=0.79$ ； $95\%CI$ 0.74 ~ 0.86）。4 项 75 岁及以上患者的研究显示：其并未降低该人群的髋部骨折风险， $RR=0.81$ （ $95\%CI$ 0.66 ~ 1.00）， $I^2=40\%$ ；NNT 324（125 ~ 522），分析显示该人群的异质性较高，相关证据稀少，间接表明 75 岁以上老年人髋部骨折的治疗没有获益。

所有研究在报告时都显示了 BMD 和 BTM 的益处，但由于缺乏足够的数据，无法进行荟萃分析。

积极治疗与严重不良事件之间未发现有统计学意义的关联： $RR=0.98$ （ $95\%CI$ 0.95 ~ 1.01）。关于死亡率，我们的分析并未显示骨质疏松症治疗与风险降低之间存在任何关联（ $RR=0.96$ ； $95\%CI$ 0.86 ~ 1.07）。但最近的分析也表明，骨质疏松症的治疗并不能降低总体死亡率。只有 3 项研究报告了发生心血管事件的患者数量，但未发现组间有任何差异（ $RR=1.04$ ； $95\%CI$ 0.85 ~ 1.27）。也未观察到胃肠道不良事件的差异，但这些有可能被低估了： $RR=1.01$ （ $95\%CI$ 0.95 ~ 1.07）。由于抗再吸收药物的不良事件可能有更高的退出风险治疗，尽管显著的异质性无法得出确切的结论（8 项研究， $I^2=68\%$ ）。抗骨吸收药物许多副作用与胃肠道反应有关。这些研究中未报告其他潜在的不良事件如颌骨坏死 和非典型股骨骨折等已知与治疗相关的副作用。研究的中位随访时间（36 个月）可能是缺乏事件的原因。新的潜在副作用，例如狄诺塞麦停药后的反弹相关骨折，增加了对这些药物长期安全性的担忧。

考虑到髋部骨折的绝对益处有限或在死亡率方面缺乏益处、预期的不良反应，以及对利益冲突和偏倚风险的担忧，抗骨吸收治疗对老年骨质疏松症患者的益处尚不清楚。此外，必须考虑成本机会（个人在选择一种替代方案时错过的潜在利益）。虽然重点放在药物治疗上，但没有在可能更有效的措施上投入足够的努力，例如生活方式的改变和体育锻炼（渐进式抗阻训练和平衡训练）。不应忘记，大多数老年人的骨折是由跌倒而不是由骨质疏松症引起的，尤其是在体弱的患者中。这表明需要多因素干预以预防老年人骨折，抗骨吸收剂作为一种治疗选择，疗效值得怀疑，更有可能用于二级预防。

该研究的优势在于纳入了所有将髋部骨折作为老年人结局的研究，并且关注临床结局（如髋部骨折）而不是替代指标。此外，还进行了广泛的偏倚风险和 GRADE 评估。主要限制与研究的质量有关，其中大多数显示不清楚 / 偏倚风险高。因此，应谨慎解释 Meta 分析结果。此外，老年参与者的数据主要基于对女性绝经后研究的大型研究的亚组，在老年男性中没有相关研究结果。

综上，抗骨吸收药物在预防髋部骨折方面具有统计学意义，但证据质量中等，绝对值低（NNT 186）。不同药物类型、二级预防和敏感性分析的结果与主要分析相似，关注点相同。阿仑膦酸盐、地舒单抗、利塞膦酸盐和唑来膦酸盐可能在预防髋部骨折方面发挥重要作用，但证据基于存在偏倚和利益冲突风险的研究。最大的优势在于二级预防（NNT 80）。关于老年人（≥ 75 岁）的证据并不显著，而且研究极少。需要在这些老年（≥ 75 岁）骨质疏松症患者中进行更多的随机对照试验。

（王亭亭 郑丽丽 编译）

编译者简介



王亭亭 主治医师

现任郑州大学第一附属医院综合科主治医师，在读博士。河南省医学会骨质疏松分会社区学组委员，河南省 OSCG 专家委员会秘书，ISCD 认证临床骨密度评价医师。

◀ 上接第 2 版

GH 过量对骨组织形态学和骨结构的影响

肢端肥大症中骨转换增加可能导致骨丢失和骨结构异常。在金属硫蛋白 1 转录调节因子控制下过表达 GH 的转基因小鼠模型表现为骨吸收明显增加、小梁骨和皮质骨结构破坏及抗机械能力下降。肢端肥大症患者中也发现了骨结构异常。事实上，骨组织形态学分析开创性地揭示了骨小梁和皮质骨量的增加及组织水平上破骨细胞和成骨细胞活性增加。然而，Dalle Carbonare 等通过微结构和组织形态学分析发现肢端肥大症患者骨小梁体积减小、骨小梁厚度减少和骨小梁分离度增加，提示松质骨减少，同时发现骨皮质厚度增加，但与非肢端肥大症患者相比，肢端肥大症和 VF 患者皮质骨是多孔的。Madeira 等人使用高分辨率外周定量计算机断层扫描（HR-pQCT），发现肢端肥大症患者胫骨远端和桡骨的骨小梁密度、骨小梁体积 / 组织体积和骨小梁数量减少，这些结构改变与研究对象的性腺功能密切相关。然而，随后的研究发现，即使在性腺功能正常的情况下，活动性肢端肥大症患者的骨小梁微结构和强度也存在异常。除了松质骨的变化外，皮质骨也受到影响，GH 过量与皮质孔隙率 / 孔体积增加和皮质密度降低有关。

GH 过量对骨折风险的影响

肢端肥大症患者松质骨结构异常可解释 VF 发生率增加，但似乎并非长骨脆性骨折的原因。外周骨的脆性主要与皮质骨的特性有关，皮质骨以独特的方式受 GH 的影响，可能是因为皮质骨中的骨重建不如小梁骨活跃。此外，GH 分泌过多会促进膜内成骨，从而增加皮质骨量，这可能部分抵消骨重建加快导致多孔皮质骨的

潜在负面影响。GH 过量导致椎体脆性增加，与椎体骨小梁产生应力上升有关。这些影响与主要发生在松质骨的高骨重建密切相关。应用放射学和形态测量方法，Bonadonna 等人首次描述了绝经后肢端肥大症患者的 VF 患病率增加。此外，很多横断面研究同样证实了这一发现，并证明绝经前女性和男性肢端肥大症患者 VF 的发生率同样增加。肢端肥大症中 VF 的平均患病率约为 40%，与对照组相比，骨折风险高出 3~8 倍。有趣的是，男性的 VF 患病率略高于女性。最近的一项研究表明 VF 是骨骼暴露于过量 GH 和 IGF-1 的结果，因为骨折的风险与肢端肥大症活动期的持续时间相关。此外，在携带 GH 受体第 3 外显子缺陷型的个体中发现骨折的发生率更高。

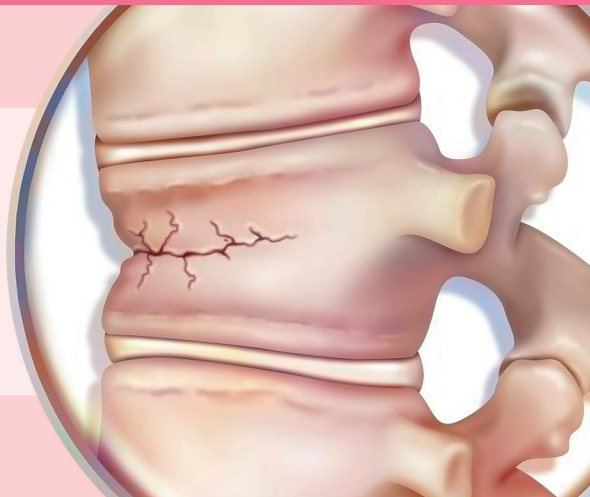
值得注意的是，VF 在胸椎中高发，通常是椎体前端楔形骨折，可能导致肢端肥大症患者后凸畸形。超过 50% 的骨折患者患有多发性或重度 VF，使骨折患者出现背痛、生活质量下降及心肺并发症等情况。

GH 过量对钙磷代谢

活动性肢端肥大症与轻度高磷血症、高钙血症和高钙尿症的倾向有关，这是由于骨化三醇使肠道对钙磷重吸收增加及 IGF-1 直接抗磷酸盐作用。高钙尿症至少部分被认为是骨骼脆性增加的标志，反映了 GH 过量引起的骨转换增加。尽管 GH 和 IGF-1 促进肾脏对维生素 D 的活化，肢端肥大症患者常发现维生素 D 缺乏。有证据表明，由于肢端肥大症患者血清中维生素 D 结合蛋白水平升高，维生素 D 的外周生物利用度较低。GH 过量通过延长 PTH 脉冲持续时间和增加脉冲波峰而影响 PTH 脉冲分泌，然而这些作用对骨骼的影响尚不清楚。（许莉军 编译）

骨质疏松症的遗传学

郑州大学第一附属医院 齐光照



专家简介



齐光照 副主任药师

现任职于郑州大学第一附属医院药学部临床药学科，中共党员，副主任药师，医学博士。2016年毕业于北京大学基础医学院，药理学专业。主持河南省自然科学基金1项，以第一作者发表科研论文10篇。

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨结构破坏为特征的疾病，导致骨骼脆弱和骨折风险增加，以桡骨远端（Colles骨折）、脊柱和股骨近端骨折为特征。在50岁以上的人群中，50%女性和20%男性在未来会发生骨质疏松性骨折，从而造成沉重的医疗负担。

老年期的骨量取决于两个因素：①成年早期达到的骨量峰值，这主要受到遗传因素以及性激素水平、营养和运动量的影响；②年龄相关骨量丢失速率。绝经后妇女骨量丢失的一个主要影响因素是雌激素缺乏。骨质疏松和骨折风险是由遗传和环境因素之间的复杂相互作用决定的。早期的双生子研究显示个体间骨密度差异的80%是由遗传因素决定的。许多单基因遗传疾病可以引起骨骼脆性表型，例如X连锁骨质疏松症、成骨不全症和Paget病等。但是，引起这些疾病的基因变异体仅仅解释了一般人群中骨密度和骨质疏松风险差异的一小部分。

全基因组关联研究（genome-

wide association study，GWAS）是一种用于确证与某种疾病或性状统计相关的基因组变异体的研究方法，通过比较疾病组和对照组受试者的基因组变异体发生频率，来发现与所研究疾病或性状相关的基因位点。GWAS的成功依赖于研究样本大小、致病基因变异体的效应值、变异体的等位基因频率以及观察到的变异体与未知致病变异体的连锁不平衡等。随着GWAS研究样本的不断增加，所发现的和骨密度相关的遗传位点也快速增加。2008年，2项GWAS几乎同时发现了5个常见变异体与一般人群骨密度相关。拥有8557个受试者的研究确证了2个分别在LRP5和TNFRSF11B（OPG）基因上的变异体和腰椎及股骨颈骨密度相关。此外，LRP5变异体和骨质疏松性骨折也相关，这与前期候选基因研究的结果是一致的。另一项拥有13786个冰岛受试者的GWAS研究发现在TNFRSF11B（OPG）、ESR1、ZBTB40和MHC的基因位点与骨密度和骨质疏松性骨折相关。同一研究组在扩大样本量（15375个受试者）之后，确证了新的变异体包括TNFRSF11A（RANK）、SOST、MARK3和SP7（osterix，一种具有锌指结构的对骨形成十分重要的转录因子）。其中SP7基因在第一项儿童的骨密度GWAS中（5275个受试者）也被确证。儿童颅骨及全身骨密度和腕骨骨折结果与WNT16相关。

不同研究组之间协作合并样本数据进行的GWAS荟萃分析相继确证了已发现的变异体和更多新的变异体和骨密度的个体间差异相关。与骨密度相关的包括FAM210A、SLC25A13、LRP5、MEPE、SPTBN1和DKK1等基因的14个变异体也与骨质疏松性骨折相关。年龄分层分析发现ESR1和RANKL的变异体具有年龄特异性效应。这些年龄特异性变异体的数量

较少，大部分的变异体是通过影响骨密度峰值而发挥作用，并且这些影响可以持续数十年。在对英国生物样本库（UK Biobank）中的样本进行骨密度的研究中，骨密度从足跟超声数据中获得，来自142487个样本的数据发现了203个和骨密度相关的位点。而另一项包含426924个样本的数据分析显示518个位点（其中301个新位点）和骨密度相关。

大部分的GWAS考察的是常见变异体（等位基因频率大于5%）。通过全基因组关联研究已经确证了500多个影响骨密度的常见遗传变异体，这些变异体累计可以解释25%的骨密度个体间差异。此外，研究发现罕见变异体（等位基因频率小于1%）相对于常见变异体可能发挥更大的效应。研究极低或极高骨密度的个体的基因组可以发现拥有相对大效应的罕见变异体。对一项包括4931低骨密度病例和69034对照受试者的全基因组测序研究发现，LGR4一个罕见的无义突变（等位基因频率为0.17%）c.376C>T和低骨密度和骨折风险相关。COL1A2基因2个罕见突变也与低骨密度相关。对英国生物库240个极高骨密度（Z-评分≥+3.2）以及1055个高骨密度和900个低骨密度的受试者基因组分析发现2个新的遗传位点：NPR3（rs9292469，等位基因频率为0.33%）和腰椎骨密度相关；SPON1（rs2697825，等位基因频率0.17%）和髌骨骨密度相关。EN1罕见的非编码变异体和骨密度也具有很强的相关性。

骨质疏松最重要的临床结局就是骨折。以椎骨骨折为终点的GWAS所发现的遗传位点都是已知的和骨密度相关的位点。总体上，这些变异体对骨折的效应小于对骨密度的效应，说明骨密度降低导致骨折还有其他的未知的因素发挥作用。此外，在

包括维生素D水平和钙摄入等15个检测的临床因素中，只有骨密度对骨折具有显著的因果效应。

通过GWAS发现的大部分基因位于已知的骨活性通路中。对于骨代谢关键的通路主要有5个：间质细胞分化，WNT，NOTCH，Hedgehog，OPG-RANK-RANKL信号通路。间质干细胞（mesenchymal stem cell）可以分化为成骨和成软骨细胞系。许多转录因子例如RUNX2，Osterix（Osx）和SOX9可以诱导间质干细胞的成骨性分化。这些转录因子已在骨密度GWAS中被确证。RUNX2参与软骨细胞和成骨细胞分化，是成骨细胞发育早期阶段的关键因子，而Osx对于成骨细胞前体分化为功能性成骨细胞的效应是显著的。

WNT信号通路对于胚胎发育期间的骨骼发育及出生后骨骼形成、吸收和增长都发挥了关键的作用。WNT蛋白由细胞合成并分泌，调节骨细胞的增殖、分化和凋亡。WNT蛋白通路对于骨骼生物学是最重要的。当Wnt蛋白和卷曲膜受体及低密度脂蛋白（LDL）受体相关蛋白5/6（LRP5/6）结合之后将激活WNT/β-catenin通路。随即β-catenin转位到细胞核并和转录因子LEF1/TCF结合以启动靶基因的转录。WNT通路的许多基因已被GWAS确证：LRP5、WNT16、AXIN1、CTNNB1、DKK1、WLS、LPR4、MEF2C、RSPO3、SERP4、SNT16、SOST、WNT4、WNT5B和EN1。在GWAS研究出现之前LRP5已经被发现和骨质疏松相关。LRP5是WNT信号通路的关键成分，它作为一个共受体参与WNT蛋白与卷曲蛋白受体的结合。

NOTCH是表达于细胞表面的4次跨膜蛋白家族，通过包括JAG1等配体结合相邻细胞表面的受体而活化。配体结合

诱导蛋白剪切进而释放NOTCH蛋白胞内结构域（NICD），后者进入细胞核并启动NOTCH靶基因的转录。骨骼中，成骨细胞和破骨细胞的分化和功能发挥需要NOTCH信号通路。骨密度GWAS发现的基因如JAG1，MAPT和NOTCH2属于NOTCH信号通路。

Hedgehog信号通路（Indian Hedgehog，IHH）包括对于颅骨膜内成骨和骨骼系统其他部分的软骨内成骨非常关键的信号分子。在软骨内成骨骨化期间，软骨细胞分化并经过一个精密调控的增殖、肥大和凋亡的发育程序，最终在骨化中心被成骨细胞替代。IHH信号通路在软骨内成骨发育期间和Wnt/β-catenin通路相互作用调控成骨细胞分化。GWAS发现的相关基因包括WNT1、WNT4、WNT5b、WNT16、DHH和PTCH1。

OPG-RANK-RANKL信号通路主要调控成骨细胞和破骨细胞活性的偶联。成骨细胞分泌NF-κB受体活化因子的配体（RANKL），后者和单核细胞上的NF-κB受体活化因子（RANK）结合导致成骨细胞分化和活化。OPG是成骨细胞分泌的RANKL受体类似物，可以通过和RANK竞争性结合RANKL而阻止破骨细胞的诱导。这些因子是肿瘤坏死因子配体和受体超家族的一部分，除了参与骨骼重塑之外，在血管钙化，糖尿病和癌症中也具有潜在的作用。

GWAS促进了对于骨质疏松和骨折风险遗传结构的理解，关键的骨骼生物学相关基因和通路的发现也推动了新的药物靶点发现和治疗。随着GWAS和后GWAS技术的进步，遗传学的相关成果可以更好地被整合到临床实践当中，进而促进更好的疾病预测和风险评估，使得骨质疏松症的患者获得更大的受益。

抗骨质疏松药何时停？

编译者简介



韩超 主治医师

现任职于郑州大学第一附属医院药学部临床药学科，中共党员，主治医师，医学硕士。2011年毕业于郑州大学临床医学系，内分泌及代谢病专业；2016—2017年公派赴美国哈佛大学麻省总医院做访问学者1年。2020年获得河南省紧缺人才项目临床药师带教师资。参与国家自然科学基金项目研究，以第一作者发表科研论文4篇。

【据《Drugs》2021年9月报道】题：停止抗骨质疏松药物治疗后的骨密度丢失和骨折风险（作者 Laura P. B. Elbers 等）

停用所有抗骨质疏松药会导致骨密度（BMD）的降低，停药后骨转换标志物（BTM）水平的快速升高也证实了这一观点。在接受阿仑膦酸盐和唑来膦酸治疗的患者中，髋关节和股骨颈总 BMD 在停止治疗 1 年后至少降低了约 0.4%/ 年。在其他有报道的药物（利塞膦酸盐、伊班膦酸盐、依替膦酸盐、雷洛昔芬、特立帕肽、地诺单抗和罗莫索单抗）中，BMD 丢失百分比也至少达到 -1%，其中，停用地诺单抗和罗莫索单抗后 BMD 下降幅度最大。在涉及 BTM 的研究中，对其增幅的报道差异较大（+10% 到 +1 000% 不等），这些差异可能由研究中所应用的药物种类、观察的 BTM 指标的不同及样本收集和分析方法的不同所导致。然而，除地诺单抗外（停药后 BTM 增加幅度超过基线 250% 或更多），大部分药物停药后 1 年内 BTM 没有恢复到基线水平。这说明骨质疏松症应被视为一种慢性疾病，需要长期的骨折风险管理，以便在必要时作为评估和开具抗骨质疏松药物的依据，从而达到特定的治疗目标，防止 BMD 的大幅下降和伴随的骨折风险的增加。

文章提到，在应用双膦酸盐方案的患者中，停药 1 年后髋关节的 BMD 下降幅度大于脊椎，并解释这可能是由于动脉粥样硬化和（或）脊椎疾病引起的脊椎 BMD 的局部增加导致（这也是

该项研究以髋部 BMD 的变化作为主要研究指标的原因）。相反，在特立帕肽研究中，停药 1 年后 BMD 的最大减低发生在脊椎，这可能是由于不同的抗骨质疏松药物在不同骨骼水平（即脊椎和髋关节）上的作用方式不同所致。在应用地诺单抗后停药的患者中，长期使用者（> 2.5 年）的骨代谢反弹及骨质流失比短期使用者（< 2.5 年）更明显。

目前只有一项小型研究报道了依替膦酸盐对脊椎 BMD 的影响。但由于数据有限，无法从中得出可靠结论。另一个值得注意的问题是口服双膦酸盐之间的差异：根据法尼基焦磷酸合成酶（FPPS）的抑制效力、与羟基磷灰石的亲和力及积累与饱和潜力，目前推荐利塞膦酸盐的药物假期是 1~2 年，阿仑膦酸盐和唑来膦酸是 2~3 年。

停用抗骨质疏松药物治疗后骨折风险的相关数据很少。即使有相关报道，也会因为纳入患者数量太少而无法观察到停药对骨折风险的影响，比如罗莫索单抗。既往有关停用双膦酸盐的研究表明（停药时间约 3~5 年），与长程治疗相比，停用阿仑膦酸盐和唑来膦酸会显著增加椎体骨折的风险。尽管在这些研究中观察到停药只造成 BMD 轻微的下降，但由于这些研究规模相对较大，研究者也能观察到停药后对骨折风险的影响。相比之下，地诺单抗停药后，非椎体骨折率升高至与安慰剂组患者相当的水平。此外，停用地诺单抗后，大多数椎体骨折的患者存在多发性椎体骨折，且好发于既往有椎体骨折病史的患者。最关键的是，停用地诺单抗的患者应序贯抗骨吸收药物治疗（也就是停用地诺单抗后应继续应用抗骨吸收药）。具体来说，在 ECTS-position 声明中建议，在短期（< 2.5 年）地诺单抗治疗后改用双膦酸盐 12~24 个月或唑来膦酸 1~2 年序贯治疗。长期地诺单抗治疗后（此处定义为 > 2.5 年），应在最后一次注射地诺单抗后 6 个月给予唑来膦酸治疗，并于 12 个月后进行第二次唑来膦酸治疗，或根据 BTM 升高水平选择在地诺单抗应用后 3 个月和 6 个月给予唑来膦酸治疗（也可选择继续进行 10 年以上的地诺单抗治疗）。停用利塞膦酸钠和特立帕肽后骨折风险的变化目前难以解释：与对照组（安慰剂组）相比停药后骨折风险降低。然而这些研究并未进行停药患者与长期治疗患者骨折风险的比较。

当从筛选到的随机临床试验（RCT）中提取数据时，不同的研究设计和不同的数据报告方式不尽相同。并非所有研究最初都是以探索停用抗骨质疏松药物的影响为初衷。一部分研究比较了同一组患者停药前后的数据变化，其他则比较了停药后与基线水平各指标的百分比变化，并将此结果与长期用药组进行比较。后者中，大多数研究采用图片而不是确切的数字来表示百分比变化，使得数据的提取不够精确且难以解释。这些局限性使不同化合物和不同研究之间的比较存在风险。为了进行不同化合物间的比较，研究者尽可能多地计算了停止治疗 1 年后 BMD 和 BTM 的百分比变化。如果由于随访时间不是 1 年而必须对其进行矫正，就可能低估了第 1 年的 BMD 丢失，例如，在 Bone 等人进行的一项研究中，前地诺单抗组的大部分 BMD 减低发生在停药后的第 1 年。

研究所纳入患者主要为女性，这也与日常实践相符，但这一局限性导致当前数据无法适用于其他患者群体（如男性）。另一个问题是在所有口服双膦酸盐的研究中均使用每日剂量，而目前通常采取每周或每月 1 次的治疗方案。早期数据表明，应用周期性治疗方案的患者骨质流失大于每日用药患者（利塞膦酸盐），因此，上述问题也可能会影响到当前数据的普遍适用性。文中涉及的大部分研究的研究对象都是骨质疏松症或骨量减少症患者。尽管研究者预先定义了骨质疏松症的纳入标准，但也纳入了两项涉及其他人群的研究：其一是 Wasich 等人有关阿仑膦酸盐的研究中的女性更为年轻、更接近绝经期。这可能解释了在此项研究中停用阿仑膦酸盐后观察到的更大程度的 BMD 的减低。另一项研究是 Neele 等人关于雷洛昔芬的报道，他们选择纳入接受雷洛昔芬治疗 5 年的子宫切除术后绝经妇女，由于这是唯一一项发现治疗持续时间较长的研究（符合纳入标准），因此研究者也纳入了这项研究。

总之，该综述表明，停用抗骨质疏松药 1 年可导致 BMD 降低，地诺单抗和罗莫索单抗停药后 BMD 下降幅度最大。停止治疗后 BTM 的增加进一步印证了上述观点，其中，停用地诺单抗后增加幅度最大，远高于基线水平。很少有研究报道停用抗骨质疏松药后骨折风险的数据，其中大多数研究都因检验功效不足（样本量过小）而无法发现差异。然而，在大规模的研究中显示，停用阿仑膦酸盐，唑来膦酸，特别是地诺单抗，可显著增加椎体骨折的风险，主要是在患有普遍椎体骨折的女性中。因此，骨质疏松症应更多地被视为一种慢性疾病，需要持续治疗。不同的是阿仑膦酸盐和唑来膦酸，停止 1 年或更长时间的药物治疗或许是可以接受的。为了维持慢性骨质疏松症治疗的长期获益，对骨折风险的管理应包括持续评估和监测所有抗骨质疏松药物（尤其是地诺单抗）的治疗干预措施。

随着社会人口老龄化的加速，我国骨质疏松症患病率急剧上升。采取有效防控措施，减少骨质疏松性骨折的发生率，对于减轻骨质疏松及相关并发症对国民健康和社会经济的危害具有重要意义。目前骨质疏松症治疗药物主要包括骨营养剂、骨吸收抑制剂、骨形成促进剂等。药物长程和（或）序贯治疗能够持续增加骨密度、降低骨折风险，是骨质疏松症药物治疗的新趋势，但基于骨折风险及不良反应的科学治疗方案仍需深入探讨。

（韩超 辛莹 郑丽丽 编译）

公益广告



积极配合 疫苗接种

接种新冠病毒疫苗是有效防护手段，要积极配合疫苗接种。任何一款疫苗都不能百分之百的预防感染，接种疫苗之后，仍要继续做好个人防护。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导
中国健康教育中心 制作

郑州大学第一附属医院代谢性骨病中心简介

郑州大学第一附属医院始建于1928年9月，其前身为原河南中山大学医科。1930年医科改为医学院。1931年建立省立河南大学附属医院。1942年更名为国立河南大学附属医院。1952年更名为河南医学院附属医院。1958年从开封迁址郑州，更名为河南医学院第一附属医院。1985年更名为河南医科大学第一附属医院。2000年原郑州大学、郑州工业大学、河南医科大学三校合并，医院正式命名为郑州大学第一附属医院。2012年成为省部共建医院。2017年临床医学成为国家“双一流”建设学科。医院是集医疗、教学、科研、预防、保健、康复为一体，具有较强救治能力、较高科研水平和国际交流能力的三级甲等医院，在中国医院排行榜（复旦大学）中，我院综合排名位居全国19位；在中国医院科研量值排行榜中居全国第21位。

目前，医院有河医、东院区、北院区、南院区和西院区（正在建设）5个院区，实行一院多区差异化发展、同质化管理、标准化建设和规范化运行。医院有河南省口腔医院、河南省眼科医院、河南省基因医院、河南省血液病医院，郑大一附院儿童医院、肿瘤医院、心血管病医院、脑血管病医院、生殖与遗传专科医院、耳鼻喉医



院、器官移植中心、消化病医院、肾脏病医院、呼吸病医院14个院中院，总占地面积871亩，临床医技科室120个，病区279个，编制床位10500张，年门诊量828万余人次，年出院病人68万余人次，年手术台数36万余台。其中，河医院区占地237亩，建筑面积35万m²，病区133个，编制床位5000张。东院区占地345亩，建筑面积78万m²，编制3000张床位，病区86个。北院区占地100亩，建筑面积1.9万m²，病区17个，编制床位500张。南院区占地面积189亩，规划建筑面积40万m²，目前在用

建筑面积35万m²，编制床位2000张，首批开放床位1694张，病区43个。

河南省骨质疏松与骨矿盐学会是在第一届主任委员郑丽丽教授领导下于2012年3月4日成立的，该会的成立开启了河南骨质疏松与骨矿盐疾病知识的普及和疾病的研究，紧接着在2012~2016年之间先后举行60余场地市县学术交流会，其中2015年还主办了“中华医学会第八次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会”，来自全国各地参会人员近千人，现场还进行了大型义诊活动，全省各地约700名群众前来参加，

此次大会的胜利召开让全国同仁听到了来自河南省的声音，同时也大大推动了河南骨质疏松防治工作的开展。2014年成立了“河南省代谢性骨病中心”，作为河南省代谢性骨病诊疗中心主任，我院内分泌科郑丽丽教授参与制定多项全国指南，包含2016年肌少症共识、原发性骨质疏松诊疗指南（2017）、甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南（2018）、原发性骨质疏松社区诊疗指导原则（2019）、男性骨质疏松诊疗指南（2020）、骨转换生化标志物临床应用指南（2020）。在骨代谢疾病诊疗方面，致力于罕见病的诊治，

仅2020年一年我科就成功诊治成骨不全7例、X连锁低磷血症1例、肿瘤相关低磷性骨软化3例、成年起病的严重维生素D缺乏性骨软化症1例、成年早期特发骨质疏松1例、妊娠和哺乳期骨质疏松3例、家族性低尿钙性高钙血症2例、假性甲状旁腺功能减退症11例等。科研方面，承担了骨质疏松和代谢性骨病相关课题4项，每年发表相关文章近30余篇；科普方面，坚持在我院举办“骨质疏松月月谈”、每年骨质疏松日和母亲节举办“骨质疏松大型义诊活动”等，并在多次基层医生会议上进行国内外最新指南的推广和培训，努力提高全省各级医院骨质疏松的诊疗水平，在骨质疏松领域内影响力相当大。

所谓上医治未病，中医治欲病，下医治已病。为更好地做好疾病的预防，今年6月12日在郑丽丽教授的牵头下又率先成立了河南省科普学会骨质疏松专业委员会，委员来自全省17个地市108家医疗机构，这些医护人员将在郑丽丽主任委员的带领下致力于骨质疏松的科普和宣传，为河南省乃至全国人民骨质疏松防治工作做出巨大贡献。

道阻且长，行则将至，行而不辍，未来可期，在骨质疏松防治的路上我们一直在前进。

（郑丽丽 报道）

◀ 上接第1版

的高氨血症。在高氨血症状态下，肌肉通过谷氨酰胺合成酶将氨转化为谷氨酸和谷氨酰胺。由于来自肌肉中三羧酸（TCA）循环的碳分子通过该途径重新定位到其他组织，因此骨骼肌会出现功能障碍、蛋白平衡受损和肌肉减少。骨骼肌氨摄取增加会导致有利于肌少症的分子改变，从而导致恶性

循环，伴有氨清除率降低和肝硬化结局恶化。大量文献提出了高氨血症诱导的肌少症的多种病理生理学机制。另外，睾酮通过IGF-1和随后的mTOR激活增加肌肉质量并增强肌肉蛋白质合成。生长激素和睾酮还通过抑制肌肉生长抑素分泌和信号传导来促进卫星细胞的活性。然而，肝硬化中血清芳香酶活性增加会降低血清睾酮

水平，这表明睾酮水平下降是肌少症的潜在因素，尽管这些激素变化是否对蛋白质合成和肌肉生长抑制素表达有实际影响尚不清楚。最近，肠道微生物引起了人们对肌少症病理生理学的极大兴趣。在肝硬化中，肠道微生物群的组成变化增加了肠道通透性和内毒素血症，同时损害了短链脂肪酸（SCFA）的产生和抗氧化功能。

这些功能改变通过合成代谢抵抗、伴有IL-6和TNF- α 升高的慢性炎症、线粒体功能改变以及氧化应激导致肌少症的发展。

如上所述，肌少症和骨质疏松症具有共同的危险因素和潜在的病理生理机制，包括胰岛素抵抗，合成代谢激素（如IGF-1和睾酮）减少，以及上调的炎性细胞因子（如IL-1，

IL-6和TNF- α ），这可能导致肝病中骨质疏松性肌少症的发展（见图1），尽管它们很少在模型中得到证实。此外，肌肉和骨骼之间复杂的双向调控不仅包括机械相互作用，还包括旁分泌和内分泌，在骨骼和肌肉稳态中起作用（图1）。因此，肌肉功能下降导致骨骼负荷能力降低，最终导致骨质疏松。

（李冲 郑丽丽 编译）

◀ 上接第3版

进行的全面审查得出结论，目前没有明确的证据表明椎体增强术在治疗疼痛性椎体骨折方面优于安慰剂。一般而言，不能排除增加的伤害风险（例如相邻椎体骨折）。

五、PAO的预后

PAO女性的症状持续时间在不同研究之间似乎存在很大

差异。Kyveritakis等人对107名患有PAO的女性进行了6年（中位数）的随访。报道了诊断和疼痛完全消退之间的间隔从2~3个月到>3年不等。6年后，71%的骨折女性生活受到某种形式的持续限制，包括行动不便、无法工作或不得不兼职工作。但无论治疗如何，预计BMD都会在妊娠/母乳喂养

完成后出现改善。但在接受双膦酸盐/特立帕肽治疗的女性中BMD较未治疗组改善更好。以往认为PAO在随后的妊娠中发生进一步骨折的风险很低。但新近报道指出，PAO患者继续妊娠仍有较高骨折风险。因此，如果再次妊娠应该建议她们及时报告任何新的背痛。

六、结论

尽管随着时间的推移，通过观察性研究和病例报告，研究者对PAO的理解有所提高，但目前关于其原因和最佳管理仍有许多悬而未决的问题。对于临床医师来说，重要的是要意识到在妊娠和哺乳期间发生脆性骨折的可能性，以便及时诊断和适当的进一步检查。但

应始终牢记潜在的代谢性骨病的可能性。似乎大多数患有PAO的女性都有良好的结果，随着时间的推移疼痛和活动能力改善，骨密度的增加。然而，有时确实会在随后的妊娠中发生进一步的脆性骨折。治疗患有PAO的女性的最佳方法仍有待确定，并且应该是未来研究的重点。

（王志芳 郑丽丽 编译）



石药集团 欧意药业有限公司

