综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003571

骨质疏松症的发病机制及临床药物治疗研究进展

陈长军[1,2]，王秋入[1]，赵　鑫[3]，马清伟[2]，张　磊[2]，潘　新[4]，康鹏德[1]
（1.四川大学华西医院骨外科，成都　610041；2.山东第一医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院骨外科，山东省风湿免疫病转化医学重点实验室，济南　250014；3.山东第一医科大学附属省立医院骨科，济南　250021；4.山东大学齐鲁医院骨外科，济南　250014）

【摘　要】骨质疏松症是一种全身性代谢性骨病，可以造成骨密度下降，骨微结构破坏，骨强度降低，进而增加患者骨折风险。随着我国人口老龄化形势的加剧，越来越多的患者正被骨质疏松症所困扰，并且，骨质疏松症及其相关并发症也不断影响患者日常生活活动能力并降低患者生活质量。近年来，国内外学者对本病的研究逐渐深入，其发病机制及临床诊治也取得了一定的进展。文献检索发现，慢性肝肾脏功能障碍、酗酒、内分泌功能紊乱等疾病可以通过影响骨代谢而影响骨质疏松症的发病，Wnt信号通路、骨生长因子相关信号通路、RANKL/RANK/OPG信号通路是影响骨质疏松症发病的较为关键信号通路；而双膦酸盐类药物、地舒单抗等是目前临床抗骨质疏松治疗的常用药物，对于骨质疏松性骨折高风险人群可尝试使用特立帕肽、罗莫单抗等骨形成药物，合理的药物序贯治疗有助于增强抗骨质疏松治疗效果。本文将对上述进展展开综述，以期提高临床医师及社会对本病的认识，并促进临床医师做出更好的治疗决策。

【关键词】骨质疏松症；发病机制；临床药物治疗；研究进展；综述
【中图分类号】R580　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-04-30

Research advances in the pathogenesis and clinical drug treatment of osteoporosis

Chen Changjun[1,2], Wang Qiuru[1], Zhao Xin[3], Ma Qingwei[2], Zhang Lei[2], Pan Xin[4], Kang Pengde[1]
(1. Department of Orthopaedics Surgery, West China Hospital; 2. Department of Orthopedic Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong Key Laboratory of Rheumatic Disease and Translational Medicine; 3. Department of Orthopedic Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University; 4. Department of Orthopedic Surgery, Qilu Hospital of Shandong University)

【Abstract】Osteoporosis is a systemic metabolic bone disease, which can cause decreased bone density, bone microstructure destruction, and decreased bone strength, thus increasing the risk of fracture. With the aging of China's population, an increasing number of patients are suffering from osteoporosis. This condition and its related complications continue to affect patients' daily activities and reduce their quality of life. In recent years, global researchers have conducted increasingly in-depth research on this disease, leading to progress in its pathogenesis and clinical diagnosis and treatment. Literature search revealed that chronic liver and kidney dysfunction, alcohol consumption, and endocrine dysfunction can affect the development of osteoporosis by influencing bone metabolism. The Wnt signaling pathway, bone growth factor related signaling pathway, and RANKL/RANK/OPG signaling pathway are the key signaling pathways affecting the development of osteoporosis. Moreover, bisphosphonates and denosumab are commonly used drugs in the clinical treatment of osteoporosis. For individuals at high risk of osteoporotic fractures, bone-forming agents such as teriparatide and romosozumab can be considered. A rational sequence of drug therapy can help enhance the effectiveness of osteoporosis treatment. In this article, we will review the above advances to raise the awareness of clinicians and society about this disease, and help clinicians make better treatment decisions.

【Key words】osteoporosis; pathogenesis; clinical drug treatment; research advances; review

作者介绍：陈长军，Email：Chenchangjun888@qq.com，研究方向：骨科基础与临床研究。
通信作者：康鹏德，Email：kangpd@163.com。
基金项目：国家重点研发计划资助项目（编号：2020YFC2004900）；国家自然科学基金资助项目（编号：82172414，82372392）；山东省自然科学基金资助项目（编号：ZR2023QH517、ZR2022QH252）；济南市临床医学科技创新计划资助项目（编号：202328059）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240820.1451.002（2024-08-21）

骨质疏松症（osteoporosis，OP）是一种常见的慢性代谢性骨病，多见于老年人和绝经后女性，其显著的特征表现为骨量低下、骨微结构破坏、骨折风险增加[1]。随着人口老龄化加速和人均寿命的不断延长，骨质疏松症日益成为一个全球性的流行病。此外，骨质疏松性骨折还会严重影响患者的生活质量，并给国家和社会带来沉重的经济负担。在澳大利亚，2017 年骨质疏松症治疗的直接总成本为 34.4 亿美元，较 2007 年上涨高达 3 倍之多，其中骨质疏松骨折的治疗费用占其总费用的 68%，而髋部骨折则占骨质疏松骨折总费用的 43% 之多[2]。而从全球来看，目前有超过 2 亿人患有骨质疏松症，到 2025 年，骨质疏松性骨折的治疗费用预计将至少达到 250 亿美元[3]。因此，明确骨质疏松症的发病机制并进行针对性治疗，这对于降低骨质疏松特别是骨质疏松性骨折治疗的相关费用具有重要意义。为了提高临床医师及社会对本病的认识，并帮助临床医师做出更好的治疗决策，本文就目前骨质疏松症的发病机制及临床诊治研究的现状进行重点介绍。

1 骨质疏松症的分类

骨质疏松症可分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症两大类，其中原发性骨质疏松症多发于绝经后妇女和老年男性，而继发性骨质疏松症多继发于影响骨代谢的疾病和（或）药物。绝经后骨质疏松多因雌激素缺乏所致，通常导致骨小梁和皮质骨的骨质流失，进而引起椎体骨折和髋关节骨折；大多数男性的骨骼比女性更大更强壮，在一生中骨质流失也更少，但是男性骨质流失在 70 岁以后更为明显，故老年男性骨质疏松的发病与睾酮芳构化导致雌激素水平降低、成骨细胞和骨细胞代谢降低，并主要影响骨小梁，因此，临床上髋关节骨折发生更为多见[4-6]。此外，多种其他因素也影响着老年性骨质疏松症发病，包括性激素水平的下降、维生素 D 的缺乏、活性氧水平的增加、内源性糖皮质激素水平高等[7]。继发性骨质疏松症多有明确病因，并且继发性骨质疏松症在男性中比女性更常见[5]。

2 骨质疏松症的发病机制

2.1 原发性骨质疏松症的发病机制

对正常成年人而言，成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收处于一种动态平衡状态，随着年龄的增长这种动态平衡逐渐被打破，其中女性骨骼密度在 20~30 岁达到最大值并一直保持在该较高水平，峰值骨量在 40 岁左右后开始下降，在绝经之前下降较为缓慢，绝经后则下降更为明显[8]。机制上，当破骨细胞活性的增加使得骨量的丢失增多，或成骨细胞功能的减弱造成骨量的形成减少，均可以导致骨形成的增加不足以弥补骨吸收的增加，进而导致骨质疏松的发病[9-10]。随着年龄的增长，骨组织中衰老细胞的聚集和衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）的积累，可引起骨稳态失衡、骨量减少、骨小梁结构改变和骨脆性增加[11]。近年来随着骨免疫与骨病关系研究的不断深入，相关研究发现骨质疏松症与 T 细胞介导的炎症和骨免疫失衡密切相关，这可干扰正常的骨代谢，损害骨形成、促进骨吸收，导致绝经后骨质疏松症的发生[12-13]。

此外，骨吸收和骨形成间的平衡还与循环激素和细胞因子的自分泌和旁分泌作用有关，并受到机械刺激所触发的肌肉和骨骼信号分子的影响。其中，机械应力能够促进骨细胞和成骨细胞的增殖，触发骨硬化蛋白（sclerostin，SOST）依赖性和非依赖性的成骨反应，而机械应力刺激的缺乏可引起骨细胞产生核因子 κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）[14]。老年男性多合并肌少症，而肌少症与跌倒、脆性骨折和无法进行日常活动之间的联系被称为“运动障碍综合征”，因此，肌肉力量低和身体状况差也成为骨折的独立风险因素[6]。此外，雌激素缺乏也是导致男性骨质疏松症发展的重要因素。雌激素能与雌激素受体结合，促进骨保护素（osteoprotegerin，OPG）的表达，抑制 RANKL 的作用，从而抑制破骨细胞的形成和骨吸收活动，此外，它还能够激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进成骨，上调 BMP 信号通路促进间充质干细胞向成骨细胞分化，而雌激素缺乏不仅抑制骨形成，还会改变雌激素靶基因的表达，增加 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等的分泌，促进骨吸收[6,15]。相关研究也表明，适度运动可作为有效的非药物治疗，有助于促进骨形成，缓解骨质疏松，其相关机制包括运动产生的机械应力刺激可促进释放肌源性激素并分泌抗炎细胞因子，或通过改变非编码 RNAs 的表达来促进 BMSCs 成骨分化，或者通过减少 DNA 甲基化增加成骨相关基因的表达等[16]。

2.2 继发性骨质疏松症的发病原因及机制

2.2.1 慢性肝肾脏功能障碍、过度饮酒 骨质疏松是慢性肝肾病患者的常见并发症之一。近来发现肝硬化患者随着胆管炎的加重以及肉芽肿的出现可增加骨硬化蛋白（sclerostin，SOST）的表达水平，进而抑制 Wnt/β-catenin 信号通路干扰骨形成。此外，肝硬化患者胆汁淤积物如胆红素和胆汁酸等可造成胰岛素生长因子-1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）等因子减少、RANKL/OPG 比率增高，这种改变可抑制成骨细胞的增殖和矿化及骨形成，导致成骨细胞功能障碍，并促进骨吸收及骨质流失[17]。相关研究还发现，随着慢性肾脏病进展，骨量减少/骨质疏松的患者比例逐渐增加，并且主要累及髋关节，这种现象在估算的肾小球滤过率（glomerular filtration rate eGFR）<60 mL/（min·1.73 m^2）尤其明显；并且高龄和甲状旁腺功能亢进是骨质疏松累及髋关节的主要独立危险因素，而女性、高龄和高钙血症是骨质疏松累及脊柱的主要独立危险因素[18]。过量饮酒被认为是骨质疏松症的独立危险因素。研究发现，过量饮酒能够增加血清 SOST 水平，同时，降低血清骨钙素（osteocalcin）、IGF-1、睾酮和骨化三醇等骨合成标志物的水平、增加骨分解标志物（如皮质醇等）的水平，并且研究还发现血清 SOST 水平增加与患者的肝功能障碍而非乙醇摄入以及营养状态密切相关，这表明过度饮酒所致的肝功能紊乱可能比乙醇本身更具有危害性[19]。在骨质疏松性骨折方面，有证据表明，饮酒量增加与骨质疏松性髋部骨折的风险增加有关，然而轻度饮酒者的骨密度高于戒酒者，但饮酒有益的精确范围还无法确定[20]。

2.2.2 内分泌功能紊乱以及心血管疾病 糖尿病、肥胖、甲

状腺功能亢进等可通过影响骨质的流失而引起骨质疏松[21-22]。研究表明，糖尿病可以诱发糖尿病骨病，并且糖尿病骨病患者可表现出不同程度的骨质流失、骨密度降低、骨微结构损害，增加患者骨质疏松性骨折风险，并降低其骨折愈合能力[23]。研究表明，1型糖尿病的骨质疏松症发病比血管、神经和皮肤病变出现得更早，在儿童和青少年患者中就已出现骨密度的降低；2型糖尿病患者髋部、大腿、足部、肱骨和全身骨折的风险都会增加，其机制与慢性炎症状态、跌倒风险的增加、继发性并发症以及药物治疗等相关[24]。甲状腺激素作为促进骨骼发育的重要激素，骨质疏松症发病与也与甲状腺激素水平密切相关。甲状腺功能减退的患者则出现骨转化率减低，破骨吸收减少，但成骨细胞骨形成也减少；甲状腺功能亢进的患者骨转化率增高，骨重塑增加，骨吸收率增加，可引起严重骨质疏松性骨折，但由于及时诊断和治疗很少发病，此外，亚临床甲状腺功能亢进也可以降低骨密度、增加骨折风险[22]。研究发现，老年骨质疏松症发病与心血管疾病的危险因素密切相关。相关研究发现，血清同型半胱氨酸水平、低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）水平和总胆固醇水平是老年骨质疏松发病的主要危险因素，而高密度脂蛋白、体质量是其保护因素；此外，女性、高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病是老年骨质疏松患者发生并发症的主要危险因素[25]。

2.2.3 风湿免疫疾病及糖皮质激素相关性 风湿免疫类疾病（如类风湿、系统性红斑狼疮等）也与骨质疏松的发病密切相关。例如，类风湿关节炎患者体内的促炎细胞因子产生增多，同时，这些患者的Wnt信号通路的抑制剂（如dickkopf-1和骨硬化蛋白等）的活性会增加、RANKL受体活化增加、骨保护蛋白活性抑制，从而导致成骨细胞凋亡增加、骨形成减少、破骨细胞寿命延长，最终增加骨吸收并干扰骨形成[26]。此外该患者多需长期服用糖皮质激素（glucocorticoid，GCs）治疗，而GCs能够抑制成骨细胞功能、抑制骨形成，并引起成骨细胞和骨细胞的凋亡，此外还可抑制肠道钙吸收、减少性腺激素的合成，故长期服用GCs可引发骨质疏松症发病[27]。低剂量应用GCs依然可增加脆性骨折的风险，最早可发生在应用GCs治疗的第1个月，而长期服用GCs其脆性骨折（特别是椎体骨折）的发生比例可高达30%~50%[27-28]。骨质疏松在系统性红斑狼疮患者中也很常见，一方面此类患者的治疗药物（如糖皮质激素、抗疟药、抗惊厥药、钙神经蛋白抑制剂等）可影响维生素D的代谢或下调维生素D受体的功能，同时，此类患者需避免阳光直射，故内源性维生素D产生不足或肾功能不全均可导致患者缺乏维生素D，从而导致其骨密度的持续丢失，引起骨质疏松性骨折，但是补充维生素D和钙剂可有显著提高此类患者的骨密度[29-30]。

2.2.4 维生素K缺乏 维生素K缺乏在老年男性骨质疏松和绝经后女性的骨质疏松的发病过程中发挥重要作用。维生素K包括维生素K_1和维生素K_2，它是一种脂溶性维生素，并且能够调节骨代谢，促进骨矿化和抑制骨吸收；研究发现，维生素K_2的作用改善成骨作用更为显著，它可以促进间充质干细胞成骨分化、骨钙素羧化，并抑制破骨细胞的产生，而维生素K_1则无此作用[31]。同时，维生素K_2可以抑制成骨细胞凋亡，增加OPG的表达并降低RANK的激活，进而减少破骨细胞分化、促进骨形成和抑制骨吸收[32]。

2.2.5 妊娠相关性等 妊娠相关性骨质疏松症是一种罕见的影响女性的疾病，该病通常发生于在妊娠晚期和产后早期，且临床表现以椎体骨折居多，患者多诉背部疼痛。原因可能是怀孕期间胎儿骨骼的形成需要大量的钙，这部分钙需孕妇增加肠道钙吸收甚至吸收母体自身骨骼的来补充，并且母乳喂养者母体钙质丢失会更明显，甚至引起母体骨密度下降，但是这种骨密度的下降多是暂时的，多于断奶后的6~12个月逐渐恢复，因此，有部分患者会在这段恢复时间内发生脆性骨折[33]。

3 影响骨质疏松症发病的关键信号通路

3.1 Wnt信号通路

Wnt信号通路在细胞成骨分化和骨质疏松发病过程中发挥重要作用[3]。Wnt信号是组织形态发生的基础，能促进血管发育、骨和软骨的形成，Wnt信号的激活能够调控生理性和病理性血管生成，并促进骨与血管的再生，能加速充质干细胞的成骨分化、促进创伤修复[34]。其中，Wnt蛋白是哺乳动物细胞分泌的一种疏水糖蛋白，共有19种，广泛参与多种细胞的生理过程，能够调节细胞增殖、分化、迁移，参与胚胎发育和成人组织稳态，可与多种受体结合，根据受体不同，可被分为经典的（β-catenin依赖的）和非经典的（β-catenin非依赖的）Wnt信号通路[35]。Wnt蛋白分泌后，它可以自分泌方式起作用，也可作为一种旁分泌的信号分子通过远距离运输来诱导靶细胞的特异性反应[36]。例如，锂盐是一种具有成骨活性的小分子药物，它能够激活Wnt信号通路，其经典机制是：通过抑制GSK3β激活并降低其激酶活性，抑制β-catenin的磷酸化及降解，使β-catenin在胞质内浓度升高并进入胞核，最终促进Wnt信号通路的表达而促进成骨[37-38]。经典的Wnt信号通路可以被Wnt抑制蛋白所拮抗，包括dickkopf相关蛋白1（dickkopf1，Dkk-1）、分泌型卷曲相关蛋白（secreted frizzled-related protein，SFRP）、SOST、Wnt抑制因子1（Wnt inhibitor factor 1，Wif1）[39]。因此，Wnt抑制蛋白的表达增加可通过抑制Wnt信号通路而阻抑成骨和骨形成，靶向调节Wnt信号通路也是骨质疏松治疗的重要手段。

3.2 骨生长因子相关信号通路

骨生长因子的表达改变也可通过干扰骨形成而促进骨质疏松的发病。许多骨生长因子，例如转化生长因子β（transforming growth factor β，TGF-β）、甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）等，它们也在骨质疏松发生发展过程中发挥重要作用[3]。例如，TGF-β信号还可通过调控MAPKs和Smad2/3通路，或与PTH、Wnt、骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）和FGF相关信号通路协同，促进成骨细胞增殖、早期分化和向成骨谱系分化[40]。作为TGF-β超家族的一员，BMP2已在临床广泛用于骨再生，但其细胞渗透性较差、循环半衰期短，而通过增加BMP2的细胞渗透性有助于增加其生物利用度，并通过结合BMP受体2激活Smad磷酸化进而更有效促进骨再生[41]。而FGF广泛存在于人骨基质中，同TGF-β一样，FGF也可通过增加合成代谢以

促进骨形成，并且能够减少骨质疏松模型中的骨质流失[42]。其中FGF2是促进骨形成的关键蛋白，并在机体对PTH和BMP2的反应中发挥关键作用，同时FGF2信号还可与Wnt信号通路和PTH信号通路串扰，以促进骨形成和骨修复[43]。但是FGF23却在绝经后骨质疏松的患者中表达增高，这种改变可能造成绝经后骨质疏松早期骨代谢增加，并进而对骨密度造成不利影响[44]。因此，调控骨生长因子相关信号通路也成为抗骨质疏松症药物开发的前景靶点。

3.3 RANKL/RANK/OPG信号通路

RANKL/RANK/OPG信号通路的发现为骨质疏松症的治疗和新药开发提供巨大机遇。该通路由核因子κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）、核因子κB受体活化因子（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）及血清OPG组成，是维系骨形成和骨吸收动态平衡的关键通路，其活化有助于破骨细胞成熟和骨吸收[45]。成骨细胞及破骨细胞的前体细胞表面表达RANK，而RANK是RANKL的受体，破骨细胞表面的RANKL能特异性识别并结合破骨细胞前体细胞的RANK，从而诱导破骨细胞分化，并介导骨吸收；但是，OPG是RANKL的诱饵受体，它能与RANK竞争RANKL的结合位点，抑制RANK的激活及破骨细胞介导的骨吸收[46]。研究发现，菊苣酸可通过靶向RANKL抑制破骨细胞活性和骨质流失，对于预防卵巢切除术引起的骨质疏松效果明显[47]。作为植物雌激素大豆异黄酮的体内代谢物，雌马酚（equol，Eq）能够上调成骨细胞中OPG的表达以及OPG/RANKL比率，促进成骨细胞增殖，抑制成骨细胞凋亡，增加S期和G_2/M期成骨细胞比例，进而对绝经后骨质疏松症发挥保护作用[48]。因此，RANKL/RANK/OPG信号通路是骨质疏松症治疗的关键通路也是新药物开发的关键靶点。

4 骨质疏松症的临床常用的药物治疗

原发性骨质疏松症诊疗指南推荐贯穿生命全过程骨质疏松症的防治，主要措施包括调整生活方式（如加强营养、均衡膳食、充足日照、规律运动、戒烟、限酒、避免过量饮用咖啡及碳酸饮料等）和使用骨健康基本补充剂（钙剂、维生素D）。此外，对于风险人群可进行有效的抗骨质疏松药物治疗，以缓解疼痛、抑制急性骨丢失、增加骨密度、改善骨量和骨质量，进而降低骨折发生风险[49]。特别的，在骨质疏松骨折后需积极给予规范的骨质疏松基础治疗措施和增加抗骨质疏松药物干预[50]。但是，如果未能识别和治疗继发性骨质疏松症的潜在病因，那么常规的抗骨质疏松症治疗效果可能不佳。因此，对继发性骨质疏松的病因（如甲状旁腺功能亢进、库欣综合征-糖皮质激素诱导性骨质疏松症、甲状腺功能亢进、性腺功能减退、糖尿病、类风湿性关节炎、囊性纤维化病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肝病、慢性肾脏病、特发性高钙尿症、脑性瘫痪、脊柱裂、杜氏肌营养不良症、多发性硬化症、帕金森病、脑卒中等）需注意有效识别并进行针对性治疗，在积极治疗原发病的基础上，必要时可给予有效的抗骨质疏松药物[51]。临床常用的抗骨质疏松药物包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、中药等。

4.1 抗骨吸收类药物

4.1.1 双膦酸盐类药物 双膦酸盐类药物是一类人工合成的焦膦酸类似物，双磷酸盐对骨矿物有很高的亲和力，因为它们与羟基磷灰石晶体结合，抑制羟基磷灰石的分解，此外双磷酸盐可干扰其破骨细胞功能或诱导其凋亡，从而有效地抑制破骨细胞活性及骨吸收、提高骨密度，双膦酸盐在骨骼保留取决于羟基磷灰石结合位点的可用性，未在骨骼中保留的双磷酸盐通过肾脏排泄而迅速从循环中清除；双膦酸盐主要包括含氮和不含氮2种双磷酸盐，其中含氮的双膦酸盐（如阿仑膦酸钠、依班膦酸、帕米膦酸二钠、唑来膦酸）效果更好[52]。除了抗骨质疏松作用，双膦酸盐还可减轻癌症等相关的慢性疼痛[53]。此外，由于晚期乳腺癌、前列腺癌和甲状腺癌常见的转移部位是骨，最新的研究表明唑来磷酸可降低此类人群骨骼相关并发症的发生率，且每4周应用1次唑来磷酸与每12周应用1次唑来磷酸在降低骨骼相关并发症方面疗效类似[54]。但是，尽管发病率较低，非典型股骨骨折和下颌骨坏死是长期应用双膦酸盐类药物带来的的主要风险[55]。

4.1.2 地舒单抗（Denosumab） 地舒单抗作为一种新型的抗骨吸收药物，对RANKL具有高度的亲和力和特异性，阻止RANKL与RANK结合，抑制破骨细胞的合成、活性及其寿命，最终抑制破骨细胞介导的骨吸收[56]。1项针对激素相关性骨质疏松症的随机对照试验表明，治疗24个月后，地舒单抗较利塞膦酸优势明显，能够更显著增加脊柱和髋部骨密度且其安全性相当；并且目前数据表明地舒单抗可作为治疗绝经后骨质疏松症的一线药物以及双膦酸盐的替代品[57]。但是美国医师协会建议临床医师将地舒单抗作为二线治疗药物用于降低男性和绝经后女性原发性骨质疏松患者的骨折风险，特别是当这些患者对双膦酸盐类药物存在禁忌证或出现不良反应时[58]。

4.2 雌激素替代疗法

绝经后的骨质疏松是最常见的骨质疏松类型，主要由雌激素缺乏引起的，在绝经期，血清17 β-雌二醇水平显著降低，导致骨吸收和骨形成之间失平衡[59]。对存在雌激素缺乏、闭经或有骨折病史等骨质流失加速表现的绝经前妇女，雌激素替代疗法可能有益，口服避孕药可显著减少此类人群骨质流失；对绝经后妇女，雌激素替代疗法可以改善其骨密度、降低骨折风险并改善围绝经期症状，但是替代治疗可增加其乳腺癌、心脏病和中风等的风险，故雌激素替代疗法目前已不是绝经后骨质疏松症的一线治疗方法[60]。

4.3 雌激素受体调节剂

选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators，SERMs）除了有助于乳腺癌的治疗，还具有抗骨质疏松作用，它可以提高骨密度和骨机械强度，SERMs主要用于年龄较小的绝经后妇女，并且有侵袭性乳腺癌的家族病史更适合使用此药，因为它能够大大降低其乳腺癌的发病率[61]。雷洛昔芬是目前美国FDA唯一批准用于预防和治疗骨质疏松症的SERMs，它能够降低绝经后骨质疏松症妇女椎体骨折的发生率，但在减少非椎体骨折方面疗效较差[62]。此外，尚有研究发现选择性雌激素受体调节剂能够提高椎体骨密度和椎体骨小梁质量，增加密致骨量，增加骨桥连接，促进脊柱融合[63]。但是，使用SERMs能够增加血栓风险，术

前应用SERMs可能会导致深静脉血栓形成甚至加重[64]。

4.4 降钙素类

降钙素是一种多肽，由32种氨基酸组成，从甲状腺的腺旁细胞（C细胞）分泌到血液中，它可以迅速降低循环中的钙含量，减少钙从骨中流出，抑制骨的吸收，在调节骨代谢方面发挥着重要作用[65]。其中鲑鱼降钙素通过结合激活破骨细胞的降钙素受体，能够产生抗吸收作用，一直以来用于治疗骨质疏松症和其他骨代谢紊乱，如Paget's病等；但其降低骨折风险的作用有限，无法有效提高患者腰椎、股骨颈和髋部骨密度[1,65-66]。目前降钙素特别是鲑鱼降钙素在镇痛方面的作用更受到关注，对急性骨质疏松性椎体压缩性骨折疼痛、急性骨质疏松性桡骨远端骨折短期镇痛、急性腰痛以及偏头痛也有一定缓解作用，并且能够抑制糖尿病神经病变和复杂区域疼痛综合征相关的疼痛以及腰椎间盘突出症或腰椎管狭窄症所致的根性疼痛，其次鲑鱼降钙素在抑制软骨代谢失衡、软骨细胞凋亡和软骨下骨重塑方面作用明显，能够延缓腰椎关节突关节软骨和软骨下骨的退行性改变[67-70]。

4.5 促成骨类药物

4.5.1 特立帕肽 特立帕肽是甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）的1~34片段，拥有PTH的大部分生物活性，能够动员骨钙入血，促骨储存，直接地刺激骨形成，可以快速增加骨形成生物标志物，延迟增加骨吸收生物标志物，一直以来用于骨质疏松症骨折高风险人群的治疗，但是骨折后应用特立帕肽无法有效促进骨折愈合[71]。特立帕肽每日1次或每周1次的治疗频率均可促骨形成、增加骨细胞的数量以及活性，显著增加腰椎骨密度，但是部分研究证实特立帕肽改善股骨颈骨密度效果欠佳，但能够降低骨质疏松性骨折风险[72]；其他研究发现间歇应用特立帕肽治疗也可以刺激成骨，增加骨髓间充质干细胞和循环间充质干细胞密度和数量、促进其成骨分化，这对增加脊柱骨密度效果明显[1,73]。但是特立帕拉肽禁用于骨代谢率增高的患者，如高钙血症、甲状旁腺功能亢进、骨Paget's病、不明原因的碱性磷酸酶升高、骨骼进行外照射或植入放射治疗的患者、患骨骼恶性肿瘤或骨转移的患者等[74]。

4.5.2 罗莫佐单抗（Romosozumab） 罗莫佐单抗是一种通过抑制SOST单克隆抗体而发挥抗骨质疏松作用的新药，能够增加骨形成并减少骨吸收。有研究发现，罗莫佐单抗可以显著降低椎体、非椎体和临床骨折的发生率，并降低跌倒的发生率，增加腰椎、全髋关节和股骨颈的骨密度，对绝经后骨质疏松的治疗效果好，且副作用低[75]。与地舒单抗相比，罗莫佐单抗可以更明显地提高患者腰椎、股骨颈和髋部骨密度[76]。与特立帕肽相比，罗莫佐单抗可更明显地改善绝经后骨质疏松症患者腰椎和股骨的骨密度，并显著减轻背痛，因此，这对于骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗可能效果更好[77]。并且相关研究还发现，罗莫佐单抗对于之前未接受过抗骨质疏松治疗的患者效果更好，可以更明显地提高患者腰椎的骨密度，对于此类患者在应用罗莫佐单抗之后序贯使用地舒单抗、双膦酸盐或特立帕肽有助于维持骨骼部位的增加的骨密度值[78]。

4.6 中医药防治骨质疏松症

骨质疏松症的治疗主要以改善骨代谢、抑制骨吸收、促进骨形成为目的，但是单一药物往往在安全性和有效性方面存在局限性。随着研究的深入，中医药（如中草药提取物、中草药方剂）在治疗骨质疏松症方面也展现出独特的优势，其治疗机制主要包括调控Wnt/β-catenin信号通路、TGF-β/BMP信号通路、MAPK信号通路等[79]。例如，研究发现中药黄酮类化合物可通过靶向Wnt/β-catenin、OPG/RANKL/RANK等信号通路调节骨稳态，进而影响成骨细胞/破骨细胞活性、促进骨质疏松的治疗[80]。临床常用的抗骨质疏松治疗药物有仙灵骨葆胶囊、金天格胶囊等，但是多以辅助用药为主[81]。1项系统综述表明，仙灵骨葆胶囊在骨质疏松症患者中单独使用或与常规药物联合使用能显著提高患者生活质量并缓解疼痛[82]。另一系统综述表明，金天阁胶囊治疗骨质疏松性椎体压缩骨折具有较高的安全性和有效性，它能够增加BMD、增加血清骨钙蛋白和碱性磷酸酶水平、缓解疼痛，降低功能障碍指数（oswestry disability index，ODI）并改善Cobb角[83]。

4.7 抗骨质疏松症药物的序贯和联合使用

研究表明，双膦酸盐、地舒单抗、特立帕肽和罗莫单抗以及阿仑膦酸钠，可减少绝经后骨质疏松症女性的临床骨折，但是应用特立帕肽会增加因不良事件停药的风险。尽管罕见，但较长时间的应用双膦酸盐可增加非典型的股骨骨折和颌骨坏死的风险[84]。此外，为了增加药物经济学，目前推荐序贯和联合使用抗骨质疏松症药物。对于骨折风险较高的患者，为了达到最佳骨量改善效果并降低患者脆性骨折的风险，可选择在使用促进骨形成的药物之后序贯使用抑制骨吸收药物，并推荐将特立帕肽与地舒单抗结合起来使用[85]。研究发现，对于绝经后骨质疏松的患者，当从特立帕肽序贯地舒单抗治疗后，患者的骨密度持续增加，而从地舒单抗序贯特立帕肽治疗后可引起进行性或暂时性骨质流失[86]。同时，对于绝经前女性特发性骨质疏松症，序贯特立帕肽-地舒单抗治疗后，继续接受双膦酸盐类药物治疗有助于维持患者BMD的稳定[87]。对于绝经后骨质疏松的患者，在应用罗莫单抗之后，与伊班膦酸钠相比，更推荐使用地舒单抗序贯治疗，因为地舒单抗效果更好、副作用更小，可更有效提高骨密度[88]。同时，与使用抑制骨吸收药物之后使用罗莫单抗相比，首先使用罗莫单抗可以更高效实现的骨密度的改善和提高，这将能够更有效地提高骨强度，降低骨折风险，因此，使用罗莫单抗之后序贯使用抑制骨吸收药物将产生更大的疗效[89]。相关研究还发现，对于先前接受口服双磷酸盐治疗的绝经后骨质疏松的女性，与每年静脉使用5 mg唑来磷酸相比，每半年使用60 mg地舒单抗能够更显著地提升腰椎、髋关节、股骨颈和桡骨部位的骨密度，并更明显地抑制骨重塑[90]。

5 结语与展望

针对骨质疏松症发病机制的研究已经取得了巨大的进步、靶向干预骨质疏松症发病机制的新药也不断涌现，但是仍无法实现骨质疏松症彻底治愈。目前临床骨质疏松症的治疗仍然存在诸多不足，今后应继续深入探索骨质疏松症确切发病机制、针对新的发病机制开发探索新的治疗药物，同时针对现有的治疗药物寻找合适的治疗配伍以提高临床骨

质疏松症的治疗效率，最终预防或减少骨质疏松性骨折的发生。此外，还应特别注意骨质疏松症药物长期治疗可能存在潜在危害并积极应对。同时，也应该积极关注中医药在骨质疏松治疗中所展示的巨大潜力，但目前中药研究多以基础研究为主、临床转化能力欠佳，未来可结合现有的新技术提高中医药的临床转化能力[91]。同时临床上使用中医药进行抗骨质疏松仍需辨证。因此，为了更好地促进骨质疏松的治疗，临床医师应针对性提高针对骨质疏松症的中医辨证施治的能力。同时，应继续深入探索中医药与目前常规抗骨质疏松药物联合使用的治疗效率，并寻找高效的配伍方案。

综上，明确骨质疏松症的发病机制并进行治疗对临床医师来说依然是一个巨大挑战。因此，有必要针对高危人群早期进行健康教育，早识别危险因素并进行早期干预。同时，在抗骨质疏松治疗过程中，需适时监测药物的疗效并早期发现药物的不良反应，这有助于进一步提高对疾病及药物的认识。在药物选择上，在提高疗效的同时需注重其成本效应，并针对高危人群选择合理的序贯治疗方案，并探索联合应用中医药以提高骨质疏松症的治疗效率，这对提高骨质疏松症的治疗效果、减少骨质疏松骨折的风险很有帮助。

参 考 文 献

[1] Chen CJ, Alqwbani M, Zhao J, et al. Effects of teriparatide versus salmon calcitonin therapy for the treatment of osteoporosis in Asia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(5): 932-942.

[2] Tatangelo G, Watts J, Lim K, et al. The cost of osteoporosis, osteopenia, and associated fractures in Australia in 2017[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(4): 616-625.

[3] Gao YG, Chen N, Fu ZD, et al. Progress of Wnt signaling pathway in osteoporosis[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 483.

[4] Alejandro P, Constantinescu F. A review of osteoporosis in the older adult: an update[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(3): 437-451.

[5] Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(4): 273-283.

[6] Mendoza FA, Le Roux M, Ahmed I. Primary osteoporosis in men: an unmet medical need[J]. Fertil Steril, 2019, 112(5): 791-798.

[7] Wang TT, He HC, Liu SX, et al. Autophagy: a promising target for age-related osteoporosis[J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(3): 354-365.

[8] Jaghsi S, Hammoud T, Haddad S. Relation between circulating vitamin K_1 and osteoporosis in the lumbar spine in Syrian post-menopausal women[J]. Open Rheumatol J, 2018, 12: 1-9.

[9] 陈长军. 特立帕肽与鲑鱼降钙素治疗亚洲人群骨质疏松症的疗效对比-meta分析[D]. 济南：山东大学，2019.
Chen CJ. Comparison and-meta-analysis of the efficacy of teripartite and salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in Asian population[D]. Jinan: Shandong University, 2019.

[10] 陈长军，赵 鑫，陈李毅乐，等. 外泌体在骨代谢及骨、关节疾病诊治中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2021，46(5)：610-617.
Chen CJ, Zhao X, Chen LYL, et al. Progress of exosomes in bone metabolism, and diagnosis and treatment of bone and joint diseases[J]. J Chongqing Med Univ, 2021, 46(5): 610-617.

[11] Huo SC, Tang XZ, Chen WJ, et al. Epigenetic regulations of cellular senescence in osteoporosis[J]. Ageing Res Rev, 2024, 99: 102235.

[12] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 687551.

[13] Chen CJ, Zhao X, Luo Y, et al. Imbalanced T-cell subsets may facilitate the occurrence of osteonecrosis of the femoral head[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 4159-4169.

[14] Uda Y, Azab E, Sun NY, et al. Osteocyte mechanobiology[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(4): 318-325.

[15] Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1376.

[16] Zhang L, Zheng YL, Wang R, et al. Exercise for osteoporosis: a literature review of pathology and mechanism[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1005665.

[17] Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease[J]. Liver Int, 2018, 38(5): 776-785.

[18] Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, et al. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine [J]. Osteoporos Int, 2019, 30(5): 1015-1023.

[19] González-Reimers E, Martín-González C, de la Vega-Prieto MJ, et al. Serum sclerostin in alcoholics: a pilot study[J]. Alcohol Alcohol, 2013, 48(3): 278-282.

[20] Godos J, Giampieri F, Chisari E, et al. Alcohol consumption, bone mineral density, and risk of osteoporotic fractures: a dose-response meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(3): 1515.

[21] Neglia C, Argentiero A, Chitano G, et al. Diabetes and obesity as independent risk factors for osteoporosis: updated results from the ROIS/EMEROS registry in a population of five thousand post-menopausal women living in a region characterized by heavy environmental pressure [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11): 1067.

[22] Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1): 99-109.

[23] Wu B, Fu ZY, Wang XY, et al. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1052592.

[24] Martiniakova M, Biro R, Penzes N, et al. Links among obesity, type 2 diabetes mellitus, and osteoporosis: bone as a target[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 4827.

[25] Lian XL, Zhang YP, Li X, et al. Exploration on the relationship between the elderly osteoporosis and cardiovascular disease risk factors [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4386-4390.

[26] Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(4): 559-571.

[27] Hill QA, Grainger JD, Thachil J, et al. The prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with immune thrombocytopenia receiving steroids: a British Society for Hematology Good Practice Paper[J]. Br J Haematol, 2019, 185(3): 410-417.

[28] Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(6): 1145-1156.

[29] Edens C, Robinson AB. Systemic lupus erythematosus, bone health, and osteoporosis[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015, 22(6): 422-431.

[30] Al-Kushi AG, Azzeh FS, Header EA, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Saudi J Med Med Sci, 2018, 6(3): 137-142.

[31] Myneni VD, Mezey E. Immunomodulatory effect of vitamin K2: Implications for bone health[J]. Oral Dis, 2018, 24(1/2): 67-71.

[32] Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: a review of mechanisms of action and evidences[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(18): 3959-3970.

[33] Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(5): 939-948.

[34] Houschyar KS, Tapking C, Borrelli MR, et al. Wnt pathway in bone repair and regeneration - what do we know so far[J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 170.

[35] Bengoa-Vergniory N, Kypta RM. Canonical and noncanonical Wnt signaling in neural stem/progenitor cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(21): 4157-4172.

[36] Yu J, Chia J, Canning CA, et al. WLS retrograde transport to the endoplasmic reticulum during Wnt secretion[J]. Dev Cell, 2014, 29(3): 277-291.

[37] Meffre D, Grenier J, Bernard S, et al. Wnt and lithium: a common destiny in the therapy of nervous system pathologies?[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(7): 1123-1148.

[38] Chen CJ, Fu L, Luo Y, et al. Engineered exosome-functionalized extracellular matrix-mimicking hydrogel for promoting bone repair in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(24): 28891-28906.

[39] Jiang HW, Zhang ZK, Yu YY, et al. Drug discovery of DKK1 inhibitors[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 847387.

[40] Chen GQ, Deng CX, Li YP. TGF-β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(2): 272-288.

[41] Kang MG, Lee S, Seo JP, et al. Cell-permeable bone morphogenetic protein 2 facilitates bone regeneration by promoting osteogenesis [J]. Mater Today Bio, 2024, 25: 100983.

[42] Fromigué O, Modrowski D, Marie PJ. Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for fibroblast growth factor and transforming growth factor beta[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(21): 2593-2603.

[43] Fei YR, Gronowicz G, Hurley MM. Fibroblast growth factor-2, bone homeostasis and fracture repair[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(19): 3354-3363.

[44] Celik E, Guzel S, Abali R, et al. The relationship between fibroblast growth factor 23 and osteoporosis in postmenopausal women[J]. Minerva Med, 2013, 104(5): 497-504.

[45] Abdulrahman SJ, Abdulhadi MA, Turki Jalil A, et al. Conjugated linoleic acid and glucosamine supplements may prevent bone loss in aging by regulating the RANKL/RANK/OPG pathway[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(12): 10579-10588.

[46] Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 2-11.

[47] Xian YS, Gao YJ, Su YJ, et al. Cichoric acid targets RANKL to inhibit osteoclastogenesis and prevent ovariectomy-induced bone loss[J]. Phytother Res, 2024, 38(4): 1971-1989.

[48] Ni XM, Wu B, Li S, et al. Equol exerts a protective effect on postmenopausal osteoporosis by upregulating OPG/RANKL pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 108: 154509.

[49] 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.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis(2022) [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(14): 1671-1691.

[50] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松性骨折诊疗指南(2022年版)[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(22): 1473-1491.
Chinese Orthopaedic Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures(2022 edition)[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2022, 42(22): 1473-1491.

[51] Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, et al. Secondary osteoporosis [J]. Endocr Rev, 2022, 43(2): 240-313.

[52] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(9): 1032-1045.

[53] Tzschentke TM. Pharmacology of bisphosphonates in pain[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(9): 1973-1994.

[54] Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(1): 48-58.

[55] Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2): 182-195.

[56] Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review[J]. Singapore Med J, 2019, 60(7): 364-378.

[57] Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(7): 1174-1184.

[58] Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2): 224-238.

[59] Salamanna F, Borsari V, Contartese D, et al. Link between estrogen deficiency osteoporosis and susceptibility to bone metastases: a way towards precision medicine in cancer patients[J]. Breast, 2018, 41: 42-50.

[60] MacKnight JM. Osteopenia and osteoporosis in female athletes[J]. Clin Sports Med, 2017, 36(4): 687-702.

[61] Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186: 1-24.

[62] Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data[J]. Maturitas, 2015, 80(1): 52-57.

[63] Park SB, Kim CH, Hong M, et al. Effect of a selective estrogen receptor modulator on bone formation in osteoporotic spine fusion using an ovariectomized rat model[J]. Spine J, 2016, 16(1): 72-81.

[64] Kishida K, Furukawa M, Nakashima M, et al. Selective estrogen

receptor modulators and deep venous thrombosis after an emergent operation in senior women[J]. JA Clin Rep，2023，9(1)：73.

[65] Naot D，Musson DS，Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone[J]. Physiol Rev，2019，99(1)：781-805.

[66] Henriksen K，Byrjalsen I，Andersen JR，et al. A randomized，double-blind，multicenter，placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D[J]. Bone，2016，91：122-129.

[67] Terashima Y，Takebayashi T，Jimbo S，et al. Analgesic effects of calcitonin on radicular pain in male rats[J]. J Pain Res，2019，12：223-230.

[68] Gou Y，Tian FM，Kong QF，et al. Salmon calcitonin attenuates degenerative changes in cartilage and subchondral bone in lumbar facet joint in an experimental rat model[J]. Med Sci Monit，2018，24：2849-2857.

[69] Kilinc E，Dagistan Y，Kukner A，et al. Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol，2018，45(6)：536-546.

[70] Karponis A，Rizou S，Pallis D，et al. Analgesic effect of nasal salmon calcitonin during the early post-fracture period of the distal radius fracture[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact，2015，15(2)：186-189.

[71] Shi ZJ，Zhou HX，Pan B，et al. Effectiveness of teriparatide on fracture healing：a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One，2016，11(12)：e0168691.

[72] Ikeda T，Kaji H，Tamura Y，et al. Once-weekly teriparatide reduces serum sclerostin levels in postmenopausal women with osteoprosis[J]. J Orthop Sci，2019，24(3)：532-538.

[73] Tang YT，Xia H，Kang L，et al. Effects of intermittent parathyroid hormone 1-34 administration on circulating mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporotic women[J]. Med Sci Monit，2019，25：259-268.

[74] Raef H，Al-Bugami M，Balharith S，et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis：a local perspective[J]. Ann Saudi Med，2011，31(2)：111-128.

[75] Singh S，Dutta S，Khasbage S，et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int，2022，33(1)：1-12.

[76] Kobayakawa T，Miyazaki A，Saito M，et al. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment[J]. Sci Rep，2021，11(1)：11801.

[77] Park D，Kim SE，Shin HK，et al. Comparison of the efficacy of romosozumab and teriparatide for the management of osteoporotic vertebral compression fractures[J]. Neurospine，2023，20(4)：1217-1223.

[78] Miyauchi A，Hamaya E，Shimauchi J，et al. Effectiveness of romosozumab in patients with osteoporosis at high fracture risk：a Japanese real-world study[J]. J Bone Miner Metab，2024，42(1)：77-89.

[79] Cao G，Hu SQ，Ning Y，et al. Traditional Chinese medicine in osteoporosis：from pathogenesis to potential activity[J]. Front Pharmacol，2024，15：1370900.

[80] Du JZ，Wang YC，Wu CL，et al. Targeting bone homeostasis regulation：potential of traditional Chinese medicine flavonoids in the treatment of osteoporosis[J]. Front Pharmacol，2024，15：1361864.

[81] 史晓林，刘 康. 老年性骨质疏松症中西医结合诊疗指南[EB/OL].（2024-04-09）[2024-04-30]. https://link.cnki.net/urlid/11.3701.R.20240409.1033.002.

Shi XL，Liu K. Guideline for diagnosis and treatment of senile osteoporosis with the integrated traditional Chinese and western medicine[EB/OL].（2024-04-09）[2024-04-30]. https://link.cnki.net/urlid/11.3701.R.20240409.1033.002.

[82] Cheng BR，Wu RY，Gao QY，et al. Chinese proprietary medicine xianling gubao capsule for osteoporosis：a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Front Endocrinol，2022，13：870277.

[83] Fu YS，Wang WG，Zhao MH，et al. Efficacy of the Chinese herbal medicine Jintiange capsules in the postoperative treatment of osteoporotic vertebral compression fractures：a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med，2023，10：1289818.

[84] Ayers C，Kansagara D，Lazur B，et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis：a living systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians[J]. Ann Intern Med，2023，176(2)：182-195.

[85] Sauhta R，Makkar D，Siwach PS. The sequential therapy in osteoporosis[J]. Indian J Orthop，2023，57(Suppl 1)：S150-S162.

[86] 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[J]. Lancet，2015，386(9999)：1147-1155.

[87] Kamanda-Kosseh M，Shiau S，Agarwal S，et al. Bisphosphonates maintain BMD after sequential teriparatide and denosumab in premenopausal women with idiopathic osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab，2024：dgae240.

[88] Kobayakawa T，Miyazaki A，Takahashi J，et al. Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy：the prospective VICTOR study[J]. Bone，2022，162：116480.

[89] Cosman F，Kendler DL，Langdahl BL，et al. Romosozumab and antiresorptive treatment：the importance of treatment sequence[J]. Osteoporos Int，2022，33(6)：1243-1256.

[90] Miller PD，Pannacciulli N，Brown JP，et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates[J]. J Clin Endocrinol Metab，2016，101(8)：3163-3170.

[91] 陈长军，赵 鑫，罗 月，等. 外泌体的优化策略及在促进骨修复再生中的应用研究进展[J]. 中华骨科杂志，2023，43(24)：1688-1694.

Chen CJ，Zhao X，Luo Y，et al. Enhancing bone regeneration：advances and innovations in exosome engineering[J]. Chin J Orthop，2023，43(24)：1688-1694.

（责任编辑：曾 玲）