

· 指南解读 ·

骨质疏松性骨折的西药治疗

——《骨质疏松性骨折中医诊疗指南》解读

孙贵才, 万亭

(南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006)

摘要 骨质疏松性骨折具有发病率高、致残和致死率高、医疗花费高的特点, 而我国骨质疏松性骨折的诊疗存在诊断率低、治疗率低、治疗依从性和规范性低的问题。为规范骨质疏松性骨折的诊疗, 中华中医药学会组织多学科专家制定发布了《骨质疏松性骨折中医诊疗指南》(以下简称《指南》)。《指南》以中医为主, 涵盖西医诊疗, 值得临床参考。本文从用药原则和治疗药物两个方面对《指南》中的西药治疗部分进行了解读, 以便于临床工作者更好地理解和应用《指南》。

关键词 骨质疏松性骨折; 药物疗法; 西药; 指南

骨质疏松性骨折也称脆性骨折, 是骨质疏松症最严重的并发症。骨质疏松性骨折的危害巨大, 是老年患者致残和致死的主要原因之一^[1-2]。随着人口老龄化的加剧, 我国骨质疏松性骨折的发生率仍处于高速增长期。而骨质疏松性骨折的医疗和护理, 会给家庭和社会造成巨大的负担。2023 年, 中华中医药学会组织多学科专家制定发布了《骨质疏松性骨折中医诊疗指南》^[3] (以下简称《指南》), 该指南以中医为主, 涵盖西医诊疗。本文对《指南》中的西药治疗部分进行了解读, 以期临床工作者更好地理解和应用《指南》提供参考。

1 用药原则

骨质疏松性骨折药物干预的目的是缓解疼痛, 抑制急性骨丢失, 改善骨量和骨质量, 提高骨强度, 降低再骨折风险^[4]。对于骨质疏松性骨折的西药治疗, 《指南》提出了明确的治疗原则: ①骨折急性期, 推荐同时应用镇痛与抗骨质疏松药物。骨质疏松性骨折围手术期的镇痛以非甾体抗炎药为基础, 疼痛较为严重时可加用弱阿片类镇痛药及镇静催眠药以缓解疼痛; 降钙素类药物也能缓解骨质疏松性骨折后急性骨丢失造成的急性骨痛^[5-6]。②已规范应用抗骨质疏松药物治疗且无不良反应者, 推荐继续按原用药方案治疗。③骨折前未应用抗骨质疏松药物者, 应根据患者情况选择治疗方案。骨折后急诊或早期进行内固定手术者, 建议患者术后全身情况稳定后, 及时进行抗骨质疏松治疗; 骨折后暂无法进行手术或拟采用非

手术治疗的, 建议待全身创伤反应稳定后及时进行抗骨质疏松治疗。④推荐根据骨转换类型、骨折风险级别、骨折部位、患者经济条件等因素, 选择骨吸收抑制药物或骨形成促进药物。骨转换类型可通过测定骨代谢指标确定, 常用的骨代谢指标有骨特异性碱性磷酸酶、骨钙素、I 型原胶原 C 端前肽、I 型原胶原 N 端前肽、抗酒石酸酸性磷酸酶、I 型胶原交联 C 末端肽、I 型胶原交联 N 末端肽等。绝经后骨质疏松症为高转换型, 治疗时应考虑应用骨吸收抑制药物; 部分老年性骨质疏松症为低转换型, 可考虑联合应用骨形成促进药物^[7]。

2 治疗药物

2.1 基础治疗药物

钙剂和维生素 D 是维持骨骼健康的基础补剂, 抗骨质疏松药物在有足量钙剂和维生素 D 的条件下可以发挥最大疗效^[8]。

2.1.1 钙剂 充足的钙摄入有利于维持骨骼健康, 但摄入过量钙剂可能增加肾结石和心血管疾病的风险, 高钙血症和高钙尿症患者应避免补充钙剂^[2]。建议正在接受抗骨质疏松药物治疗的患者每日补充元素钙 1000 mg; 部分患者对钙含量高的碳酸钙胃肠道反应明显, 必要时可使用钙含量较低, 但胃肠道反应较小的枸橼酸钙^[9]。

2.1.2 维生素 D 定期检测血清 25OHD 和甲状旁腺激素水平, 以确定患者是否缺乏维生素 D。建议将患者血清 25OHD 水平调整至 30 ~ 50 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 以预防因维生素 D 缺乏而继发的甲状旁腺功能亢进症和骨密度降低^[8-9], 并降低跌倒风险^[10-11]。需要注意

通讯作者: 孙贵才 E-mail: ndsfy0740@ncu.edu.cn

的是,血清 25OHD 含量 $>150 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,维生素 D 中毒的风险会显著增加^[10]。为促进皮肤合成维生素 D,建议患者每天接受 30 min 以上的日晒;不能满足日晒时长的患者,可每天补充 600 ~ 1000 U 的普通维生素 D。

2.2 活性维生素 D 及其类似物

活性维生素 D 及其类似物能增加肠内钙的吸收,减少骨吸收和继发性甲状旁腺功能亢进,增加骨密度,增强肌肉力量及身体平衡能力,减少跌倒事件的发生^[12]。活性维生素 D 及其类似物适用于老年患者及合并肝肾功能不全和维生素 D 代谢障碍者^[7]。临床常用的活性维生素 D 及其类似物是骨化三醇和阿法骨化醇。在确定药物剂量时,不应选择血清 25OHD 水平,而应测定血清甲状旁腺激素水平和骨转换标志物水平。如果患者有严重的维生素 D 缺乏症(血清 25OHD 含量 $<10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),可同时给予普通维生素 D 和活性维生素 D 及其类似物。在用药过程中应定期监测患者血清及尿钙浓度,避免因用药过量引起高钙血症或高钙尿症^[12]。

2.3 骨吸收抑制药

2.3.1 双膦酸盐类

双膦酸盐类药物具有抑制破骨细胞活性或促进破骨细胞凋亡的作用,是目前临床上应用最为广泛的抗骨质疏松药物^[13-14]。目前用于防治骨质疏松症的双膦酸盐类药物有:阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠和米诺膦酸。术前应用双膦酸盐可以在骨折后短期内维持骨量,提高内固定的稳定性^[2,15]。服用阿仑膦酸钠后 30 min 内需要保持上半身直立(站立或坐位),因此需要卧床休息的围手术期患者不推荐使用阿仑膦酸钠。第 1 次使用唑来膦酸的患者可能会出现短暂的流感样症状,如发热、肌肉和关节疼痛,大部分患者的症状会在 1 ~ 3 d 内消退,因此术前应用时须考虑因用药耽误手术时机的问题。对于肾功能异常的患者,双膦酸盐类药物应慎用或酌情减少剂量;静脉输注双膦酸盐类药物,给药前应检测肾功能^[16]。少数患者口服双膦酸盐类药物后可出现轻度胃肠道反应,建议严格按照说明书服药^[17]。

2.3.2 降钙素类

降钙素是一种钙调节激素,通过特异性受体抑制破骨细胞的生物活性,减少破骨细胞的数量和骨质流失,增加骨量^[18]。另外,降钙素还可以有效缓解骨痛。目前临床上应用的降钙素制剂有

2 种:鳗鱼降钙素类似物依降钙素和鲑降钙素。降钙素类药物安全性较好,其中鲑降钙素推荐用于创伤后疼痛性骨质疏松症^[7]。

2.3.3 雌激素类

①雌激素:目前推荐的雌激素治疗方案主要包括无子宫妇女单雌激素治疗、有子宫妇女雌激素加孕激素治疗及替勃龙治疗^[2]。大量循证医学证据表明,绝经期雌激素治疗可以有效减少绝经后妇女的骨质流失,降低骨折风险^[19]。绝经早期(60 岁前或绝经后 10 年内)接受雌激素治疗的患者获益更多,但使用雌激素治疗时需严格掌握适应证和禁忌证,乳腺癌、子宫内膜癌、血栓性疾病、不明原因的阴道出血、肝脏疾病和结缔组织疾病是绝对禁忌证^[20]。推荐从最低有效剂量开始使用,用药后定期对乳房和子宫进行检查^[2]。②选择性雌激素受体调节剂:雌激素受体调节剂与雌激素受体结合后,在不同的靶组织可产生不同的生物效应。雷洛昔芬是第 1 个批准用于治疗骨质疏松症的选择性雌激素受体调节剂,总体安全性较好;该药可在骨组织中发挥雌激素样作用,抑制骨吸收,增加骨密度,降低脊柱骨折风险;该药在乳腺及子宫可发挥拮抗雌激素的作用,不刺激乳腺和子宫^[21-22]。目前没有证据表明雷洛昔芬可以降低髌部骨折的风险,同时该药有增加静脉栓塞的风险,不推荐长期卧床患者使用,因此该药被认为是二线药物^[23]。当患者乳腺癌的风险很高且有其他药物禁忌证时,可考虑使用。

2.3.4 核因子 κB 受体激活蛋白配体抑制剂

地舒单抗属于核因子 κB 受体激活蛋白配体(receptor activator of nuclear factor- κB ligand, RANKL)抑制剂,可以与核因子 κB 受体激活蛋白竞争性结合 RANKL,抑制破骨细胞形成、功能和存活,从而减少骨吸收,提高皮质骨和松质骨的骨量和强度,降低骨折风险^[24]。地舒单抗只需每 6 个月皮下注射 1 次,且不良反应较双膦酸盐类药物更少,患者依从性较好^[24-25]。同时,地舒单抗联合碳酸钙 D3 片较双膦酸盐或特立帕肽联合碳酸钙 D3 片更具经济性^[26-27]。但要注意的是,地舒单抗停药后药物反弹作用大,药物作用不持续,可序贯双膦酸盐或其他药物防止骨质迅速丢失^[27]。

2.4 骨形成促进药

甲状旁腺激素类似物为促骨形成药物,目前临床应用的药物为特立帕肽。特立帕肽低剂量给药治疗绝经后骨质疏松症是安全、有效的,其安全性与双膦

酸盐类药物相当^[28-29],但疗效优于双膦酸盐类药物^[28,30]。另外,特立帕肽还能减轻炎症反应和肌肉无力的症状,促进神经元修复,有助于缓解术后疼痛和促进功能恢复^[31]。

雄激素作用于受体后可促进骨细胞增殖、分化,促进骨基质蛋白合成,刺激骨形成,也能抑制破骨细胞前体细胞向破骨细胞转换^[32]。雄激素药物的不良反应较多,如可导致红细胞增多症、睡眠呼吸困难加重、男性乳房胀痛及增大等^[33]。氟制剂能够增加骨密度,但目前没有证据表明其可以降低骨折的发生率,而且长期应用会有胃肠道反应,也可产生外周疼痛综合征^[34]。因此,指南未推荐雄激素药物和氟制剂。

2.5 双向作用药物

罗莫珠单抗(Romosozumab)是一种针对硬骨抑素的单克隆抗体,可通过抑制硬骨抑素的活性,拮抗其对骨代谢的负向调控作用,在促进骨形成的同时抑制骨吸收^[35]。该药的总体安全性良好。需要注意的是,该药可能增加心肌梗死、卒中和心血管疾病死亡的风险^[36-37]。在用药过程中还应注意过敏反应,若发生过敏反应,应立即停药并给予抗过敏治疗。应用此药期间应该补充足够的钙剂和维生素 D^[2]。

3 小结

骨质疏松性骨折药物干预的目的是缓解疼痛,抑制急性骨丢失,改善骨量和骨质量,提高骨强度,降低再骨折风险。西药在骨质疏松性骨折围手术期治疗中的作用已得到临床验证。与骨质疏松症患者相比,骨质疏松性骨折患者的病情更为复杂,在药物选择方面需要考虑更多因素,导致可选药物的种类受到限制。《指南》总结了西药治疗骨质疏松性骨折的用药原则,并根据药物的作用原理对常用药物进行了分类推荐,值得临床参考。

参考文献

[1] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会,上海中医药大学附属龙华医院,中日友好医院,等. 骨质疏松性骨折中西医结合诊疗专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 895-900.

[2] 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.

[3] 中华中医药学会. 骨质疏松性骨折中医诊疗指南[J]. 中医正骨, 2023, 35(1): 1-9.

[4] 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年版)[J]. 中国全科医学, 2023,

26(14): 1671-1691.

[5] KNOPP-SIHOTA J A, NEWBURN-COOK C V, HOMIK J, et al. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(1): 17-38.

[6] LOUIE G H, TEKTONIDOU M G, CABAN-MARTINEZ A J, et al. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey [J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2011, 63(2): 247-260.

[7] 中华医学会骨科学分会青年骨质疏松学组, 中国医师协会急救复苏专业委员会创伤骨科与多发伤学组, 上海市中西医结合学会骨质疏松专业委员会. 中国骨质疏松性骨折围手术期处理专家共识(2018)[J]. 中国临床医学, 2018, 25(5): 860-866.

[8] 裴育, 董进, 李梅. 维生素 D 与骨质疏松症[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 44-50.

[9] 王林, 李春霖. 钙剂和维生素 D 在老年骨质疏松症中的应用[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(1): 30-33.

[10] WIMALAWANSA S J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging [J]. Biology(Basel), 2019, 8(2): 30.

[11] EBELING P R. Vitamin D and bone health: epidemiologic studies [J]. Bonekey Rep, 2014, 3: 511.

[12] LIAO R X, YU M, JIANG Y, et al. Management of osteoporosis with calcitriol in elderly Chinese patients: a systematic review [J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 515-526.

[13] STOCKTON K A, Mengersen K, Paratz J D, et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(3): 859-871.

[14] 林华, 夏维波. 双膦酸盐治疗骨质疏松症的依从性管理和药物假期选择[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(2): 103-109.

[15] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(5): 371-374.

[16] 张禄锴, 马剑雄, 李风波, 等. 双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(3): 184-187.

[17] 余伯龙, 李义凯. 使用双膦酸盐类药物的不良反应[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(1): 80-85.

[18] 万金红. 唑来膦酸联合鲑降钙素治疗老年性骨质疏松的临床效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(22): 57-59.

[19] 刘云, 罗晓婷, 李崇, 等. 雌激素治疗绝经后骨质疏松症

- 的研究进展[J]. 实用临床医学, 2020, 21(10): 91-96.
- [20] 吴隆琦. 雌激素替代治疗绝经后骨质疏松症引发的争议[J]. 中国临床康复, 2003, 7(3): 452.
- [21] HIOKI T, MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, TOKUDA H, et al. Selective estrogen receptor modulators, acting as agonists of estrogen receptor α in osteoblasts, reduce the TGF- β -induced synthesis of macrophage colony-stimulating factor via inhibition of JNK signaling pathway [J]. Biomed Res, 2022, 43(6): 211-221.
- [22] 方岩, 朱涛. 绝经后骨质疏松症的治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(8): 1192-1200.
- [23] JOHNSTON C B, DAGAR M. Osteoporosis in older adults [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(5): 873-884.
- [24] 马宁, 张浩沙强, 王志刚, 等. 地舒单抗在骨质疏松中的应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13454-13463.
- [25] 罗健, 李东文. 唑来膦酸对比地舒单抗治疗原发性骨质疏松研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(3): 317-323.
- [26] 杜桂平, 李玉坤, 李敏, 等. 地舒单抗和特立帕肽治疗中国女性绝经后骨质疏松症的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2023, 34(2): 173-178.
- [27] 张婧璇, 王红梅, 孔令希, 等. 地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及成本-效果分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 480-484.
- [28] 谷营营, 董伟. 特立帕肽治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(9): 1331-1334.
- [29] 阿卜杜吾普尔·海比尔, 阿里木江·玉素甫, 买合木提·亚库甫, 等. 特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折有效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(4): 639-645.
- [30] SILVERMAN S, MILLER P, SEBBA A, et al. The direct assessment of nonvertebral fractures in community experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(8): 2309-2317.
- [31] 黄国伟, 毛伟, 陈环, 等. 骨质疏松性椎体压缩骨折术后使用特立帕肽疗效的 meta 分析[J]. 中国医药科学, 2023, 13(1): 183-186.
- [32] 杨宝峰, 陈建国. 药理学 [J]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 355.
- [33] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 男性骨质疏松症诊疗指南 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(5): 381-395.
- [34] 张敏, 郭雄. 氟、锶与骨质疏松症 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2005, 26(2): 53-55.
- [35] 谢静, 陈佳, 陈曦, 等. 罗莫珠单抗与安慰剂治疗骨质疏松症疗效与安全性的 meta 分析 [J]. 重庆医学, 2022, 51(24): 4258-4262.
- [36] SAAG K G, PETERSEN J, BRANDI M L, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1417-1427.
- [37] PAIK J, SCOTT L J. Romosozumab: a review in postmenopausal osteoporosis [J]. Drugs Aging, 2020, 37(11): 845-855.

(收稿日期: 2023-10-09 本文编辑: 李晓乐)