

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.015  
文章编号: 1005-8982 (2020) 04-0082-06

## 老年髋部骨折术后抗骨质疏松药物治疗的研究进展

许永峰, 高春林, 姜虹

(大连医科大学附属大连市友谊医院 骨二科, 辽宁 大连 116001)

**摘要:** 老年髋部骨折是最常见的骨质疏松性骨折, 其致残率和致死率较高, 给患者及家属带来较高的经济负担和生活负担。作为骨质疏松性骨折, 其治疗基本原则为复位、固定、功能锻炼及抗骨质疏松治疗。临床对老年髋部骨折患者术后抗骨质疏松治疗认识度不够、治疗不规范, 笔者通过总结相关抗骨质疏松药物的治疗进展, 希望将抗骨质疏松药物治疗与骨折复位、固定及功能锻炼有机结合起来, 借以指导临床工作。

**关键词:** 髋骨折; 骨质疏松性骨折; 药物疗法; 治疗结果; 综述

**中图分类号:** R274.19

**文献标识码:** A

## Research progress of anti-osteoporosis drugs in elderly patients with hip fracture after operation

Yong-feng Xu, Chun-lin Gao, Hong Jiang

(Department of the Second Orthopedics, Affiliated Dalian Friendship Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116001, China)

**Abstract:** Hip fracture in the elderly is the most common osteoporotic fracture, which has a high disability and mortality rate, and brings a high financial burden and living burden to patients and their families. As an osteoporotic fracture, its basic principles are reduction, fixation, functional exercise and anti-osteoporosis treatment. Clinical understanding of anti-osteoporosis treatment after hip fracture surgery in the elderly is not enough, and the treatment is not standardized. By summarizing the progress of anti-osteoporosis drugs, the author hopes to combine anti-osteoporosis drugs with fracture reduction, fixation and functional exercise to guide clinical work.

**Keywords:** hip fractures; osteoporosis; drug therapy; treatment outcome; review

老年髋部骨折约占骨质疏松性骨折总数的20%<sup>[1]</sup>。临床主要有股骨颈骨折及股骨转子间骨折, 其多采取内固定治疗及人工关节置换术等方式, 但即便处理及时, 也有约20%患者在1年内会再发骨折<sup>[2]</sup>。为预防骨折的再发生, 术后系统抗骨质疏松治疗就显得尤为重要<sup>[3]</sup>。大多数学者指出, 骨质疏松性骨折治疗的基本原则是复位、固定、功能锻炼及抗骨质疏松治疗<sup>[4-5]</sup>。临床对前3个原则都能很好的把握, 但却常忽

视抗骨质疏松治疗, 尤其是药物治疗。现笔者将老年髋部骨折患者术后抗骨质疏松药物治疗的相关研究进展综述如下。

### 1 基础药物

钙剂与活性维生素D<sub>3</sub>类药物联合应用是治疗骨质疏松的基础药物<sup>[6]</sup>, 但钙剂和活性维生素D的准确剂量仍然未知, 推荐口服钙剂600~1200 mg/d。骨

折患者早期骨丢失较快,服用钙剂可酌情加量。活性维生素D<sub>3</sub>可以促进钙吸收、加速骨形成和矿化、增强肌肉力量、提高神经肌肉协调性及防止术后跌倒<sup>[7]</sup>。目前推荐骨化三醇或阿法骨化醇口服0.5 μg/d。临床应注意患者个体化差异和用药安全,定期监测血钙或尿钙,避免过量后导致肾结石或心血管意外的发生。

## 2 抗骨吸收药物

### 2.1 双膦酸盐类

目前临床首选用于治疗骨质疏松症,其是一种常用的抗骨吸收的药物。抗骨吸收作用主要是通过抑制破骨细胞吸收功能所必需的焦磷酸法尼酯酶来实现,其能有效抑制破骨细胞的分化、再吸收活性,诱发破骨细胞凋亡,减少单核破骨细胞前体聚合,影响其成熟化;进而抑制骨吸收,提高骨密度,降低再骨折风险,缓解骨质疏松引起的疼痛<sup>[8]</sup>。阿仑膦酸盐是一种新一代的双膦酸盐类药物,具有较低的穿透和广泛分布于更深骨皮质基质的能力。其可以有效降低全身多处骨折的风险,尤其在髋部骨折方面更有优势<sup>[9]</sup>,对于绝经后妇女及老年男性患者都适用,因此推荐为老年髋部骨折术后一线用药。临床常用阿仑膦酸钠片(商品名:福善美,美国默沙东公司,70 mg/片),术后4个月开始服用,连服3个月,推荐剂量为70 mg/d,每周固定1天清晨进食前30 min服用,服药后最好直立30 min。常见的不良反应相对较轻,一般无需停止治疗。伊班膦酸盐与骨基质矿物结合紧密,在骨皮质中的浓度低于骨小梁。研究显示,应用伊班膦酸后骨小梁的重塑减少,骨强度提高,但皮质内重塑抑制或皮质骨强度无改善<sup>[10]</sup>。常用伊班膦酸钠注射液,但不推荐为首选用药,用药之前用生理盐水进行水化,根据血钙等情况调整用量。利塞膦酸盐结合骨基质矿物的亲和力更低,因此其在骨中的分布更广泛,可能有助于早期降低骨折风险<sup>[11]</sup>。常用利塞膦酸钠片,多用于绝经后妇女,应用人群没有阿仑膦酸钠广泛,并非指南推荐一线用药。

近年来,对唑来膦酸的研究已经取得一些进展,其抗骨吸收能力强于其他药物,与阿仑膦酸钠口服给药相比,其通过静脉给药,无需空腹及直立等待30 min,对食管和胃肠刺激较小,治疗的依从性高,临床上应用越来越广泛。通常每年注射5 mg,1次/年,持续3年。文献证实,应用后髋部骨折的风险可降低

41%,骨折后死亡率降低28%<sup>[12]</sup>,用药期间注意定期监测及预防药物的不良反应。

### 2.2 降钙素

作为一种抗骨吸收剂,具有钙调节功能,能与破骨细胞上的相应受体结合,从而抑制破骨细胞的生物活性功能,减少破骨细胞数量,改善骨质量,提高骨密度,增强骨的生物活性<sup>[13]</sup>。

骨折患者术后早期应用,可以缓解骨痛,阻止骨的进一步丢失,从而改善全身的骨质状况。但需要指出的是,降钙素的使用与癌症增加的风险相关。有研究数据表明,与双膦酸盐类比较,使用降钙素后癌症增加的风险多2倍<sup>[14]</sup>。因此,老年髋部骨折患者术后抗骨质疏松治疗时并不作为首选推荐,需要结合患者自身情况慎重选择,注意交代相关不良反应及风险。

### 2.3 雌激素

雌激素也是一种骨吸收抑制剂,可以通过抑制破骨细胞的活性,降低骨质的吸收来调节骨质代谢。雌激素能延缓绝经后骨丢失,缓解骨痛,降低骨折风险;还能改善更年期症状,主要用于绝经后骨质疏松症的治疗,男性患者并不适用。老年女性髋部骨折患者术后抗骨质疏松治疗中可选择应用,但要注意应用后有增加心血管风险及增高乳腺癌、宫颈癌等发病率的可能<sup>[15]</sup>。建议临床应个体化治疗,以最小的代价达到有效的结果,用药期间须严格监测各种不良反应。

雷洛昔芬(Raloxifene)是一种选择性雌激素受体调节剂(SERMs),于1999年被批准用于骨质疏松症的治疗,在降低椎体骨折发生率方面效果显著,但对于非椎体骨折疗效并不明显<sup>[16]</sup>。有研究表明,雷洛昔芬可以促进内置物与骨小梁的结合,降低骨质疏松风险,其并不会降低骨髓脂肪组织的体积和脂肪细胞的大小,但有增加绝经后骨质疏松妇女体内脂肪细胞数量的趋势<sup>[17]</sup>。

自2008年来,已有多种SERMs药物被研制出来,如拉索昔芬(Lasofexifene)<sup>[18]</sup>。大剂量使用时能降低椎体骨折的风险,对非椎体骨折也有一定的效果,同时可减少心脏疾病和罹患乳腺癌的风险,但由于低剂量情况下引起的血栓栓塞事件,最终没有得到美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准。类似的情况也出现在巴多昔芬(Bazedoxifene)<sup>[19]</sup>,同样是引起血栓和中风的风险而没有获得批准。

雌激素领域的进一步发展研究导致第一个结合

雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 巴多昔芬 (Bazedoxifene) 的组织选择性雌激素复合物 (tissue selective estrogen complex, TSEC) 的产生, 该复合物结合两者生物活性的优点。TSEC 已被批准用于治疗绝经后症状和预防绝经后骨质疏松症<sup>[20]</sup>。

近年来, 对于植物性雌激素的研究越来越多, 大豆异黄酮作为一种植物性雌激素, 被认为是天然 SERMs 的物质, 在体内由雌激素受体亚型 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  介导, 可以发挥类雌激素的作用, 已被证明是一个剂量依赖性和特异性的细胞/组织类型, 有研究强调其具有体外抗氧化活性和抗增殖活性, 对于骨质疏松有一定的防治作用<sup>[21]</sup>。其在老年髌部骨折患者术后抗骨质疏松治疗中不属于一线用药, 但由于其不良反应较雌激素低, 因此在临床也可以根据情况灵活选择。建议个体化服用, 其服用过量仍可能造成类似雌激素样的不良后果。

### 3 促骨形成药物

#### 3.1 甲状旁腺激素

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 是一种 84-氨基酸多肽, 可以与 PTH/PTHrP 1 型受体 (PTH1R) 结合。PTHrP 是一个 34-氨基酸性多肽, 也与 PTH1R 结合, 其广泛表达于骨骼发育过程中的许多组织中。PTHrP 具有调节软骨细胞分化和成骨细胞活性的功能。实验研究表明, 选择性缺失 PTHrP 基因会导致骨形成减少和骨量降低, 而 PTHrP 功能的丧失也与人类的骨骼畸形有关<sup>[22]</sup>。

PTH 目前被批准用于患有骨质疏松症的男性和具有高骨折风险的绝经后妇女, 以及糖皮质激素诱导的骨质疏松症的治疗。有研究表明, PTH 能有效提高骨折术后骨痂的生物力学强度, 促进骨愈合, 增加术后骨折周围骨小梁的数目, 减少二次骨折风险<sup>[23]</sup>, 在老年髌部骨折患者术后抗骨质疏松治疗方面已经得到越来越广泛的应用, 尤其是不能耐受双膦酸盐类和雌激素类药物使用时。

临床上常用特立帕肽 (Teriparatide), 其是一种人工合成的 PTH。有研究表明, 其比双膦酸盐 (如利塞膦酸盐、阿仑膦酸盐) 在改善骨骼结构、增加骨密度 (bone mineral density, BMD) 以及减少骨折风险方面更有效<sup>[24]</sup>。尽管其合成代谢作用的潜在机制尚未完全阐明, 但是研究表明可能与硬化蛋白抑制、Wnt 10b 信号刺激、胰岛素样生长因子 -1 增加和骨钙素的产

生等方面有关<sup>[25]</sup>。推荐皮下注射, 20  $\mu$ g/次, 1 次/d。有头痛、消化道不良反应及骨肉瘤、高钙血症和高钙血症等风险, 注意个体化用药, 用药期间注意监测相关指标。

阿巴帕肽 (Abaloparatide) 是一种人甲状旁腺激素相关肽 [PTHrP (1-34)] 类似物。2017 年 4 月份阿巴帕肽在美国批准上市, 与特立帕肽相比, 其在增加骨密度方面更有力, 具有更强的抗骨折功效, 同时有较低的高钙血症风险, 可更有效地降低上肢、髋关节及椎体骨质疏松性骨折的发生概率<sup>[26]</sup>。阿巴帕肽在啮齿动物模型中, 有导致骨肉瘤的风险, 但尚未在人类研究中得到证实。因此建议在患者处于骨肉瘤的风险增加时, 不要使用阿巴帕肽, 且不推荐累计使用阿巴帕肽或特立帕肽超过患者生命期的 2 年。阿巴帕肽推荐剂量为 80  $\mu$ g 皮下注射, 腹部脐周给药, 1 次/d, 用药期间患者应补充钙和维生素 D 或注意从膳食中摄取。

#### 3.2 他汀类药物

他汀类药物是潜在的治疗骨质疏松的一类药物, 对骨的作用可能涉及多种机制, 包括增殖、分化、减少破骨细胞和保护成骨细胞等。目前尚未完全阐明他汀类药物调控骨合成代谢的机制, 可能与影响骨合成代谢的一些途径有关<sup>[27]</sup>。可以确定的是, 他汀类药物可以影响骨钙素 (Osteocalcin, OC), 但是否影响骨吸收仍不确定。一项荟萃分析表明, 他汀类药物在降低骨折风险, 改善腰椎和全髋关节骨密度, 增加 OC 浓度方面是有效的; 此外, 关于他汀类药物对骨质疏松症的疗效, 男性患者应用比女性患者更明显<sup>[28]</sup>, 目前已作为抗骨质疏松治疗的二线药物使用, 在有心血管疾病患者的骨质疏松患者中应用或许更为合适。

### 4 双向作用机制药物

#### 4.1 维生素 K2

维生素 K2 是一种具有叶绿醌生物活性的萘醌基团的衍生物, 人体中不可缺少的重要脂溶性维生素之一。维生素 K2 可以帮助骨钙素 OC 在体内的羧化。研究显示, 通过膳食摄入的维生素 K2 普遍不足, 年龄越大, 摄入水平越低; 而摄入的缺乏, 严重影响骨钙素在体内的羧化<sup>[29]</sup>。失羧化的骨钙素, 其结构完整性遭到破坏, 会丧失与矿物羟基磷灰石结合的能力, 进而影响骨骼内钙的矿化活性, 从而造成老年人骨质疏松的进一步加重, 造成骨折的风险。

有数据表明, 在未经治疗的绝经后妇女血清中失

羧化骨钙素增加骨折相关风险的临界值浓度为 4.5 ng/ml,而在使用氨基双膦酸盐类治疗的绝经后妇女体内,该浓度为 2.6 ng/ml,相比有所下降,因此认为维生素 K2 可能在预防绝经后骨质疏松妇女骨折中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。适量补充可以降低破骨活性、促进成骨活性,从而增加骨密度,减少骨折的风险。

四烯甲萘醌(Menatetrenone)是一种合成的维生素 K2,其不仅是一种简单的膳食补充剂,更是在亚洲范围内被当作抗骨质疏松治疗的一类药物使用。虽然不属于一线用药,但也逐渐得到临床医师的认可和推荐。四烯甲萘醌可能的副作用是胃肠道症状,如腹泻和胃部不适等,禁忌证与华法林合用,因两者有抵抗作用;除此之外,并无严重不良反应<sup>[31]</sup>。四烯甲萘醌最佳每日摄入剂量为 45 mg/d,推荐与双膦酸盐类联合应用,抗骨质疏松效果更佳。

食物中富含维生素 K2 以纳豆(一种发酵的大豆)、肉类、奶酪、凝乳及家禽蛋类为多,其中纳豆是已知维生素 K 最丰富的来源。因此,饮食中多添加这类食物也有助于对抗骨质疏松。

#### 4.2 单克隆抗体

Romozosumab 是一种人源单克隆抗体,其与骨硬化蛋白结合后可以抑制骨吸收,增强骨形成。通过快速增加骨小梁数目来改变骨骼结构,进而提升整体骨骼的强度<sup>[32]</sup>。有研究表明,与对照组(阿仑膦酸盐)相比,应用 Romozosumab 治疗组骨形成增加,骨吸收标志物减少,骨折发生率较低<sup>[33]</sup>。但需要指出的是,尽管其抗骨质疏松效果明显,但是在严重心血管疾病方面风险相对更高,FDA 曾出于这方面担心暂停其上市,经再次评估后,最近已再次批准 Evenity(romozosumab-aqqg)上市<sup>[34]</sup>。

地诺单抗(Denosumab)是一种针对核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)的全人单克隆抗体,RANKL 是破骨细胞发育的主要调控因子,能抑制破骨细胞的募集、活性和生存。地诺单抗 2010 年被 FDA 批准用于绝经后妇女骨质疏松症的治疗,还可以适用于目前其他治疗方法无效或不能耐受的患者,目前已经成为老年髋部骨折术后抗骨质疏松治疗的一线用药,推荐为每 6 个月皮下注射 60 mg。研究表明,其几乎完全抑制骨重塑<sup>[35]</sup>。

经过 10 年的临床实验,地诺单抗应用耐受性一般较好,治疗 3 年后,椎体骨折减少 68%,髋部骨折减少 40%,非椎体骨折减少 20%。与其他抗骨吸收药

物相比,地诺单抗的重塑抑制作用更强。这种对重塑的更强抑制作用导致绝经后服用地诺单抗的妇女骨密度比未服用地诺单抗的妇女更高,但骨密度的差异是否转化为骨折风险降低的差异目前尚不清楚<sup>[36]</sup>。

#### 4.3 雷尼酸锶

雷尼酸锶是一种较为新型的化学合成药物,既能促进骨形成,又能抑制骨吸收,且可以防止药物治疗的中断,保持对骨质的长期作用。其可以增加骨骼强度和骨密度,改善骨微结构,进而降低骨折的风险<sup>[37]</sup>。2004 年 10 月雷尼酸锶获欧盟批准上市,用于严重骨质疏松、高危骨折风险和其他抗骨质疏松药物无效的患者,作用持久,依从性好,安全性高。在老年髋部骨折患者术后抗骨质疏松治疗上可能逐渐成为双膦酸盐类的替代药物,目前国内尚未注册上市,国外临床常用雷尼酸锶口服混悬颗粒(法国 Protelos 公司),常见的副作用是头痛、恶心、皮肤刺激和腹泻等。

### 5 补肾壮骨类中成药

目前临床上多用鹿茸、淫羊藿、补骨脂、杜仲及骨碎补等补肾壮骨类药物,其中药提取物具有多种氨基酸及激素类药物,具有促进骨髓细胞合成,延缓细胞退变,抑制破骨细胞分化,减少骨丢失,增加骨重建,促进骨生长,提高骨密度等作用。临床可根据患者情况与西药的抗骨质疏松药物联合应用,治疗骨质疏松的效果更好,且安全性高<sup>[38]</sup>。

### 6 其他新型抗骨质疏松药物

研究表明,骨质疏松症的发生与重组蛋白骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)的基因多态性关系密切。由于 OPG 具有抗破骨细胞活性,目前已成为治疗骨质疏松症的候选基因<sup>[39]</sup>。有分析结果显示,中国绝经后妇女骨密度、骨质疏松症与遗传多态性呈相关性。OPG 有多种基因型,如 GG、GA 及 AA 等。研究发现,与 GG 基因型相关的女性 BMD 高于与 GA 和 AA 基因型相关的女性。因此认为,A 等位基因是骨密度和骨质疏松症的危险因素<sup>[40]</sup>。通过对 OPG 的研究来调控 OPG 基因,从而研制出相应的基因药物,已经成为抗骨质疏松治疗的又一热点,具有广泛的应用前景。

### 7 小结和展望

髋部骨折作为最常见的骨质疏松性骨折,术后抗

骨质疏松药物治疗仍存在很大不足,笔者希望通过总结抗骨质疏松药物的治疗进展,以提高临床工作中对骨质疏松及抗骨质疏松药物治疗的认识度。在临床治疗老年髋部骨折患者时,临床医师要根据患者情况综合评定,制定个体化、系统化的术后抗骨质疏松药物治疗方案,还应保证治疗的长期有效化以提高诊治的效果。

#### 参 考 文 献:

- [1] MOHAMMED A, AHMAD A, DAVID L K. Management of male osteoporosis: an update[J]. *Current Treatment Options in Rheumatology*, 2018, 4(4): 355-366.
- [2] MOHD T N, THOMAS P, MOHAMED S M, et al. Cost-effectiveness of bisphosphonates for prevention of fracture related to glucocorticoid-induced osteoporosis in Malaysia[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(3): 647-655.
- [3] 林华,徐又佳,刘强,等.骨质疏松性骨折围手术期干预指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(5): 438-448.
- [4] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组.骨质疏松性骨折诊疗指南[J]. *中华骨科杂志*, 2017, 37(1): 1-10.
- [5] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(1): 38-61.
- [6] LI R C, NAI Y K, KUO H C. Medical treatment for osteoporosis: from molecular to clinical opinions[J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(9): 1-21.
- [7] 陈超,刘志超,祝永刚,等.维生素D的最新研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(10): 1390-1395.
- [8] KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 898-907.
- [9] ASHIYANA P, ABUL K N, MOHD V I, et al. Protective effects of alendronate in triton X-100-induced hyperlipidemia in rats[J]. *the Turkish Journal of Gastroenterology*, 2019, 30(6): 557-564.
- [10] LEE D R, LEE J G. Comparison of the efficacy between once-monthly oral ibandronate and risedronate among Korean women with osteoporosis: a nationwide population-based study[J]. *Osteoporosis International*, 2019, 30(3): 659-666.
- [11] LIEL Y. Teriparatide vs risedronate for osteoporosis[J]. *LANCET*, 2018, 391(10133): 1895.
- [12] GREY A, BOLLAND M J, HORNE A, et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial[J]. *CMAJ*, 2017, 189(36): E1130-E1136.
- [13] HAI F D, FENG L, JIA L, et al. Effect of salmon calcitonin on postoperative humeral head replacement in elderly patients[J]. *China journal of orthopaedics and traumatology*, 2019, 32(2): 136-140.
- [14] HSIAO, HSIAO F, FEI Y, et al. Comparative risks for cancer associated with use of calcitonin, bisphosphonates or selective estrogen receptor modulators among osteoporosis patients: a population-based cohort study[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 47(10): 935-941.
- [15] SHUBHANGI G, MANOJ K G, BHAVNA D, et al. A key mediator in estrogen-dependent suppression of osteoclast differentiation, survival, and function[J]. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 2019, 1865(3): 547-557.
- [16] GALLAGHER J C. Advances in osteoporosis from 1970 to 2018[J]. *Menopause (New York, N.Y.)*, 2018, 25(12): 1403-1417.
- [17] VELDHUIS-VLUG A G, DEN HEIJERM, et al. The effect of raloxifene on bone marrow adipose tissue and bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *BONE*, 2019, 118(1): 62-68.
- [18] ANDERSSON A, BERNARDI A I, STUBELIUS A, et al. Selective oestrogen receptor modulators lasofoxifene and bazedoxifene inhibit joint inflammation and osteoporosis in ovariectomised mice with collagen-induced arthritis[J]. *Rheumatology*, 2016, 55(3): 553-563.
- [19] YADAV A, KUMAR B, TEKNOS T N, et al. Bazedoxifene enhances the anti-tumor effects of cisplatin and radiation treatment by blocking IL-6 signaling in head and neck cancer[J]. *ONCOTARGET*, 2017, 8(40): 66912-66924.
- [20] VIGNOZZI L, MALAVOLTA N, VILLA P, et al. Consensus statement on the use of HRT in postmenopausal women in the management of osteoporosis by SIE, SIOMMS and SIGO[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019, 42(5): 609-618.
- [21] DELIA M T, SIMONA B, CIPRIAN I, et al. Effects of the hormone replacement therapy and of soy isoflavones on bone resorption in postmenopause[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, 7(10): 297.
- [22] PANAGIOTIS A, NIFON K G, MICHAEL P, et al. New therapeutic targets for osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2019, 120(1): 1-6.
- [23] ANNE L T, LOUISE H, PETER V, et al. Long-term benefits and risks of parathyroid hormone treatment in compliant osteoporotic patients. a danish national register based cohort study[J]. *Archives of osteoporosis*, 2018, 13(1): 50.
- [24] DAVID L K, FERNANDO M, CRISTIANO A F, et al. 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[J]. *LANCET*, 2018, 391(10117): 230-240.
- [25] MAKINO A, TAKAGI H, TAKAHASHI Y, et al. Abaloparatide exerts bone anabolic effects with less stimulation of bone resorption-related factors: a comparison with teriparatide[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(3): 289-297.
- [26] LE Q A, HAY J W, BECKER R. Cost-effectiveness analysis of sequential treatment of abaloparatide followed by alendronate versus teriparatide followed by alendronate in postmenopausal women with osteoporosis in the united states[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2019, 53(2): 134-143.
- [27] ADAM C, GLÜCK L, EBERT R, et al. The MEK5/ERK5

- mitogen-activated protein kinase cascade is an effector pathway of bone-sustaining bisphosphonates that regulates osteogenic differentiation and mineralization[J]. *Bone*, 2018, 111(1): 49-58.
- [28] AN T, HAO J, SUN S, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporosis International*, 2017, 28(1): 47-57.
- [29] ZHAO B, ZHAO W Q, WANG Y Q, et al. Prior administration of vitamin K2 improves the therapeutic effects of zoledronic acid in ovariectomized rats by antagonizing zoledronic acid-induced inhibition of osteoblasts proliferation and mineralization[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): 1-18.
- [30] TSUGAWA N, SHIRAKI M, KAMA O M, et al. Usefulness of serum undercarboxylated osteocalcin measurement as a predictor for clinical fractures[J]. *Osteoporos. Jpn*, 2010, 18(1): 254-256.
- [31] SU S, HE N, MEN P, et al. The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Osteoporosis International*, 2019, 30(6): 1175-1186.
- [32] MCCLUNG M R, BROWN J P, 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]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018, 33(8): 1397-1406.
- [33] 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.
- [34] NEWSWIRE P R. FDA approves evenity(romosozumab-aqqg) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk for fracture[J]. *PR Newswire US*, 2019,4(11): 7-14.
- [35] SUEN P K, QIN L, SCLEROSTIN. An emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: a general review[J]. *J Orthop Translat*, 2016, 4(1): 1-13.
- [36] NAOKI I, MOMOKO O, SOSUKE T, et al. Denosumab is effective toward glucocorticoid-induced osteoporosis patients complicated with rheumatic diseases regardless of prior anti-osteoporotic drugs[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2019, 37(3): 554-562.
- [37] RODRIGUES T A, FREIRE A O, BONFIM B F, et al. Strontium ranelate as a possible disease-modifying osteoarthritis drug: a systematic review[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2018, 51(8): e7440.
- [38] 马勇, 司誉豪, 徐力立, 等. 强骨胶囊与维生素D对骨质疏松性骨折患者治疗有效性及安全性的系统评价[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1218-1223.
- [39] VIGNOZZI L, MALAVOLTA N, VILLA P, et al. Consensus statement on the use of HRT in postmenopausal women in the management of osteoporosis by SIE, SIOMMMS and SIGO[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019, 42(5): 609-618.
- [40] QIN S H, ZHANG Q P, ZHANG L. Effect of OPG gene mutation on protein expression and biological activity in osteoporosis[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(2): 1475-1480.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 许永峰, 高春林, 姜虹. 老年髋部骨折术后抗骨质疏松药物治疗的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 82-87.