

· 述评 ·

编者按: 美国骨矿研究学会(The American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR)于1977年在美国成立。到目前为止,ASBMR全球范围已有超过4000名包括临床医生和基础研究者所组成的会员。该学会对全球骨矿研究的进步作出了巨大贡献。2014年ASBMR年会在美国南部城市休斯敦举行,来自全球的研究者们分享了最新的骨矿研究领域疾病的进展。作者根据中国骨质疏松诊疗研现状,汇总大会中诊疗研相关的研究热点,对中国骨质疏松专科医师及所有面对骨质疏松症患者的医师均可获益。

2014年骨质疏松领域进展回顾

——美国骨矿盐研究学会(ASBMR)年会精粹(2014, 休斯顿)

李玉洁^{1*} 朱志伟¹ 刘忠厚^{2*}

1. 礼来苏州制药有限公司,江苏 苏州 215021

2. 中国老年学学会骨质疏松委员会(OCCGS),北京 100102

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)04-0379-16

摘要: 随着全球研究者和临床医师对骨质疏松症及骨代谢过程的认知逐步提高,骨质疏松领域的研究热点逐渐增多且研究方向逐渐清晰。首先,由于原发性骨质疏松症主要是一类老年性疾病,因此骨质疏松与其他年龄相关的慢性病有密切联系,在抗衰老机制的研究中,可以包含骨质疏松病因与治疗机制的研究;其次,随着现代成像技术的研发、微创器械的开发和其他诊断技术的突破,骨质疏松诊断和骨质量评估从过去单一的平面影像学测量矿物质含量,逐渐过渡到对骨强度、骨微结构、骨材料特性等多维度鉴定,使研究者能更准确地评估骨组织损害程度和药物作用;最后,抗骨质疏松药物治疗日趋靶向化,新药研发从细胞活性水平深入至信号传导通路水平,以提高药物效能,而临床上从单一用药推进至序贯和联合用药,或两者组合的给药策略,以便患者获得最长的骨保护期,并减少长期使用单一药物的严重不良事件。本文笔者回顾了2014年骨质疏松领域的重大研究结果,重点关注以下3方面:(1)骨质疏松与其他慢性病之间的联系;(2)骨质疏松诊断和骨折风险评估;(3)新药研发和临床治疗策略的研究。

关键词: 骨质疏松症;糖尿病;骨关节炎;骨转换标志物;骨硬化素;PTH相关蛋白;甲状旁腺素;选择性组织蛋白酶K抑制剂;非典型股骨骨折;下颌骨坏死;序贯治疗

Review of the advance in osteoporosis field in 2014: Highlights in the annual meeting of American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR, Houston, 2014).

LI Yujie¹, ZHU Zhiwei¹, LIU Zhonghou²

1. Lilly Suzhou Pharmaceutical Co. Ltd, Suzhou 215021, Jiangsu

2. Osteoporosis Committee of China Gerontological Society (OCCGS), Beijing 100102, China

Corresponding author: LIU Zhonghou, Email: occgs@126.com; LI Yujie, Email: li_yu_jie@lilly.com

Abstract: With the increase of the understanding of osteoporosis by global researchers and clinicians, the research hotspot of osteoporosis field increases gradually and the research direction becomes gradually clear. First of all, because primary osteoporosis is mainly a kind of senile disease, it is closely linked to other chronic diseases in the elderly. The study of the anti-aging mechanism includes the study of etiology and mechanism of osteoporosis. Secondly, with the development of modern imaging technology and the breakthrough of minimally invasive devices and other diagnostic technology, the diagnosis of osteoporosis and assessment of bone quality advance from a single plane image to measure mineral content in the past, to the multi-dimension identification of bone strength, bone microstructure, and bone material properties. Researchers can evaluate the extent of bone damage and the effect of drugs more accurately. Finally, the anti-osteoporosis drug therapy becomes more targeted. The research and development of new drugs have advanced from cell activity level to signal transduction level in order to improve drug efficacy. The clinical medication has

*通讯作者: 刘忠厚, Email: occgs@126.com; 李玉洁, Email: li_yu_jie@lilly.com

improved from the single drug use to sequential and combination use of the drug, so that patients obtain long bone protection period and reduced adverse events due to the long-term use of a single drug. The authors review the major findings in the osteoporosis field in 2014, and focus on the following 3 aspects: 1) The correlation between osteoporosis and other chronic diseases; 2) The diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk; 3) New drug development and clinical research of therapeutic strategies.

Key words: Osteoporosis; Diabetes Mellitus; Osteoarthritis; Bone Turnover Marker; Sclerostin; PTH-related protein; Parathyroid; Cathepsin K inhibitors (Odanacatib); Atypical femur fracture (AFF); Osteonecrosis of the jaw; Sequential therapy

引言

在2014年美国骨矿盐研究学会(ASBMR)年会上,来自全球的研究者们分享了最新的骨矿盐疾病研究进展,本文总结了其中的精华部分,并结合2014年度发表的骨质疏松领域重要数据,分成3大部分详细展开。

1 骨质疏松症和其他疾病

1.1 糖尿病与骨质疏松症

骨质疏松性骨折和糖尿病均是21世纪重要的慢性病,全球1/2的老年女性和1/3的老年男性将会发生骨质疏松性骨折,而到2030年,糖尿病人群将达世界总人口的4.4%^[1]。

目前已证实的2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2D)并发症有大血管病变、视网膜病、肾脏病变和神经病变,并伴脆性骨折风险增加(髌部骨折风险增加40%~70%)。另外,T2D患者较普通人群发生脆性骨折时的骨矿物质密度(BMD)高,提示此类患者即使BMD未显著下降,但骨强度和骨质量已遭到破坏。有研究通过微刻痕技术(OsteoProbe[®]),比较了60例绝经后妇女(30例T2D, >10年 vs 30例非T2D)的胫骨骨材料强度(Bone Material Strength, BMS),T2D患者BMS较同年龄普通人群显著降低11.7% ($P < 0.001$),矫正体重后降低10.5% ($P < 0.001$)。然而,双能X射线(DXA)测量的BMD和高分辨率周围定量CT(HRpQCT)测量的骨微结构指标无显著差异(进行体重校正后)。另外,T2D患者骨转换指标显著降低($P < 0.001$)。需要指出的是,患者10年内平均糖化血红蛋白(HbA1c)与BMS呈负相关($r = -0.41, P = 0.026$)。目前在T2D引起的骨质量下降患者中使用任何获批的抗骨质疏松症药物均无禁忌,但是针对糖尿病患者专门开展的研究很少。不同治疗T2D的药物对于骨折风险的影响是不同的,目前有数据显示TZD类药物与非椎体骨折的风险增加相关,而肠促胰岛素、GLP-1受体激动剂

(Dulaglutide)和DPP-4抑制剂则对骨健康可能有保护作用^[2]。

Samelson在ASBMR上汇报了一项应用HRpQCT测定T2D患者皮质骨结构的研究,纳入了627例患者(367例女性,260例男性),其中71例T2D患者(40例男性,31例女性),结果发现T2D患者与非T2D患者相比,胫骨的总体积骨密度(vBMD)和骨小梁vBMD均较高,骨小梁数量增多,但这一数据未达到显著差异;T2D患者的皮质vBMD显著低于非T2D患者(796.7 mg/cm^3 vs 814 mg/cm^3),而皮质孔隙度较高(11.17% vs 10.03%)。糖化血红蛋白(HbA1c)增加的患者的骨小梁指标较好,但是皮质骨指标较差,这一研究提示T2D和A1c增加与胫骨的皮质微结构和密度的缺损相关。尽管结果并不能完全解释T2D患者的小腿骨折发生率增加这一现象,但对于糖尿病骨的骨骼脆性相关机制研究提供了新的思路^[3]。

还有一项荟萃分析比较了T2D患者与健康对照人群在骨转换指标上的差异(纳入2012年8月前发表的相关研究),共有22篇研究符合入选标准。荟萃分析发现:骨转换指标中的骨钙素(OC)和I型胶原交联C-末端肽(CTX)在糖尿病患者中显著低于健康对照人群,但其他指标无显著差异。同时,通过I2统计所有骨转换指标均存在较大的人群差异。研究者认为,对糖尿病患者进行骨转换标志物(Bone Turnover Marker, BTM)检查作为诊断标准可能无临床意义^[4]。

综上所述,D2M患者的骨质疏松症不同于原发性骨质疏松症,通常伴随着更为严重的骨质量下降,即在BMD尚未降低时便出现骨材料特性下降而导致的骨强度下降。因此,对于D2M病情管理需要注意以下几点:(1)避免服用TZD类药物;(2)控制血糖;(3)避免低血糖;(4)预防并发症,尤其是糖尿病肾病;(5)评估和预防跌倒;(6)补充Ca和维生素D;(7)抗骨质疏松药物的使用^[5]。

1.2 骨关节炎与骨质疏松症

骨关节炎(osteoarthritis, OA)与软骨下成骨增加

相关,因此刺激软骨下区域成骨会增加 OA 发病。尽管 OA 的具体机制尚不清楚,但是目前普遍观点认为一些软骨细胞并不来源于内源性的软骨生成过程,而是直接来自于骨组织,并且这些软骨细胞在 OA 时大量聚集从而造成骨硬化。最新的一项研究也证实了这一论点,该研究发现在正常的关节软骨中,一些软骨细胞可以转化成为骨细胞,这些骨细胞在 OA 患者中会大量聚集^[6]。一旦 OA 形成,疼痛和制动将导致骨量丢失,尤其是受累肢体。然而,由于 OA 发病前大量骨矿沉积,因此即使 OA 发病后出现骨丢失,OA 患者的 BMD 仍可高于未患 OA 的同龄人群。但是,OA 患者疼痛和关节活动度受限还会导致肌肉萎缩和姿态不稳,从而增加骨折风险。因此,OA 和骨质疏松症(OP)之间的关系复杂且相互影响,临床医生在评估患者病情和骨折风险时需要行双重考量^[7]。

一项研究比较了股骨骨折患者和骨关节炎患者的骨微量元素含量,结果发现,虽然两组患者的 BMD 无明显差异,但骨折患者的骨样本中钙、镁、锌元素含量均比骨关节炎患者低,提示这些元素可能在骨代谢过程中起着重要的作用^[8]。

一项随机、对照、双盲的临床研究纳入了患骨关节炎且需要行髋关节置换术(THR)的患者,在行手术前接受平均 6.1 周(4.6 ~ 11.8 周)的特立帕肽(Teriparatide, TPTD)或安慰剂治疗,并在治疗的第 3 周行四环素标记;此后,在患者接受 THR 中取出股骨颈的骨标本进行分析,结果提示 TPTD 可快速刺激这些患者股骨颈部位的骨生成,其中对松质骨被膜和皮质骨内膜均有显著影响^[9]。

因此,OA 和 OP 关系紧密而复杂,虽然两者造成骨强度下降的机制不同,但两者相互影响。一些抗骨质疏松药物如 TPTD 可能对于晚期 OA 患者亦有临床效用。

2 骨质疏松症及骨折风险诊断进展

2.1 骨小梁评分(TBS)

临床中骨折风险评估往往通过间接的方式进行,单纯使用 BMD 的局限性在于无法对骨强度进行评估,故有大量的研究通过对 DXA 生成的影像进行计算机处理来对骨微结构做出评价,这种方式被称为骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)。

本次 ASBMR 有研究观察椎体强直产生的伪影对脊柱 TBS 的影响,选择年龄 > 40 岁的女性,由

ISCD 认证医师确定需要排除的强直椎体(患椎)。记录全部腰椎椎体、每节段椎体,以及正常椎体和需要排除的患椎(强直椎体)的 BMD 和 TBS,并记录主要部位骨质疏松性骨折、椎体骨折和 ROC 曲线下面积(AUROC)(骨折发生阈,为预测骨折指标,越高则提示预测能力越好,“1”表示预测结果与实际情况一致)。结果提示在纳入的 47736 例女性中 33% 存在需要排除的椎体,这些腰椎节段分布为 L4 (98%)、L3 (63%)、L2 (14%)、L1 (10%)。被排除的患椎对 DXA 指标有较大影响,BMD 平均 T 值:正常椎体为 -1.6,排除的患椎为 -0.4, TBS 平均 T 值:正常椎体为 -1.4,排除的患椎为 -0.5。而使用 AUROC 预测 MOF(主要部位骨质疏松性骨折)BMD T 值为 0.673(排除患椎后的正常椎体)、0.642(未排除患椎的全部椎体);TBS T 值为 0.644(正常椎体)、0.613(全部椎体)。笔者认为:(1)使用 DXA 进行椎体 BMD 或 TBS 检测时,要注意排除会产生伪影的强直患椎;(2)强直患椎的平均 BMD T 值为 -0.4(根据上述研究),约比正常椎体高 1 个标准差(SD),故当患者被测椎体中有一节椎体较其他椎体的 T 值高约 1 个 SD 时,应引起注意;(3)当被测椎体的 T 值结果不一致时(如相差 1 个 SD 以上,或出现 T 值 > 0),可以选择 L1 或最小 T 值作为预测未来骨质疏松性骨折风险的指标;(4)上述研究显示,腰椎 TBS 预测骨折风险的能力不优于 BMD (AUROC 0.673 vs 0.644)^[10]。

另有研究者在 ASBMR 上报了 BMD 和 TBS 对药物治疗后骨折风险的预测作用,发现股骨颈 BMD 的变化与用药后的骨折风险相关,而腰椎 BMD 和 TBS 的变化则与用药后骨折风险无关^[11]。但有研究者认为,TBS 作为 aBMD 的补充数据可预测骨折,同时评估骨量(bone mass)和骨质量(bone quality),且可用于监测药物疗效^[12]。

Oksana 等^[13]报道通过 TBS 评估特立帕肽对骨小梁微结构的影响,其对 30 例患者接受 24 个月 TPTD 治疗前后的 DXA 影像分析,发现 TPTD 治疗后腰椎 BMD 和 TBS 均增加,且这两个指标的改变不相关。同时发现既往是否使用双膦酸盐对 TPTD 改善骨小梁微结构无影响。

另一项研究对比了特立帕肽(TPTD, N = 65)和依班膦酸(IBM, N = 122)治疗绝经后妇女骨质疏松的疗效,结果提示经过 24 个月的治疗以后,TPTD 组较 IBM 组在腰椎 BMD 和 TBS 上的增加均有显著差异(BMD + 7.6% ± 6.3 vs. + 2.9% ± 3.3; TBS +

4.3% ± 6.6 vs. +0.3% ± 4.1; 两者 P 值均 < 0.0001)。腰椎 BMD 和 TBS 在基线时轻度相关,而在治疗 24 个月后改变量则不相关,本研究揭示了相对于 IBN 增加骨矿化提高骨密度的治疗机制而言,TPTD 可促进骨形成、改善骨微结构,同时提高骨密度和骨质量^[14]。从上述研究可以得出,尽管 BMD 和 TBS 均由 DXA 影像分析得来,但两者在监测药物疗效上得到不一致的结果,其原因就在于不同的药物对骨的作用机制不同。骨质疏松患者 BMD 低下,可能由于骨体积 (bone volume) 减少,伴或不伴骨基质矿化作用 (bone matrix mineralization) 减低,后者提示骨转换率和新生骨基质矿物沉积率的变化。抗骨吸收药物降低骨转换率,导致矿化异质性降低、矿化程度升高甚至可能超过正常。促骨形成药物增加骨体积和新生骨,导致一过性矿化程度下降和同质性下降 (异质性升高)。因此,若要精确解释 BMD,了解平均钙盐分布 (矿化程度) 及钙盐分布宽度 (矿化异质性) 是非常重要的,这两者亦是监测药物疗效的敏感指标。骨质疏松症的骨基质矿化表现见表 1,表 2 列举了部分药物对骨基质矿化作用的影响^[15]。此外,与 BMD 不同,TBS 可评估骨小梁微结构,而 TPTD 促进新骨形成则是通过改善骨小梁微结构而提高骨强度。因此对于监测 TPTD 的疗效,TBS 和 BMD 的结果并不一致。

表 1 骨质疏松症的骨基质矿化表现

Table 1 Appearance of bone matrix mineralization in osteoporosis

病种	矿化程度 (平均钙盐分布)	矿化异质性 (钙盐分布宽度)
绝经后骨质疏松症	↓ vs 标准人群	↑ vs 标准人群
特发性骨质疏松症(男性)	↓ vs 标准人群	↑ vs 标准人群

表 2 部分药物对骨基质矿化作用的影响

Table 2 The effect of some medication on bone matrix mineralization

药物种类和疗程	药物对骨基质矿化的作用	
阿伦膦酸钠 3 年	↑ vs 安慰剂	↓ vs 安慰剂
阿仑膦酸钠 10 年	n. s. vs 使用 5 年	n. s. vs 使用 5 年
唑来膦酸 3 年	↑ vs 安慰剂和基线	↓ vs 安慰剂和基线
雷洛昔芬 2 年	↑ vs 基线	n. s. vs 基线
锶盐 3 年	↑ vs 安慰剂	↓ vs 安慰剂
特立帕肽 18~36 月	↓ vs 基线	↑ vs 基线
先双膦酸盐 + 后特立帕肽 1 年	n. s. vs 基线	↑ vs 基线

注:n. s. 无差异, vs 与...相比较

因此,以增加矿化程度为主的抗骨吸收药物可

以用 DXA BMD 监测疗效,而以新骨形成、改善微结构为主的药物疗效监测则应结合 TBS 和 DXA BMD,尤其在药物使用早期出现一过性矿化程度降低时,更需要其他监测方式监测药物疗效。

2.2 高分辨率周围定量 CT (HRpQCT)

骨量减少的人群中仍有一定比例会发生骨质疏松性骨折,因此有研究希望在这一部分人群中鉴别“高”骨折风险人群。该研究纳入 117 例 DXA 诊断为骨量减少的绝经后妇女,其中包括 58 例伴骨折和 59 例不伴骨折。HR-pQCT 结果发现:骨折患者桡骨和胫骨的皮质骨和小梁骨体积骨密度 (vBMD) 更低、皮质更薄、小梁骨结构疏松且失去连接性、骨小梁变薄且板状骨小梁减少。研究者认为,除了松质骨和皮质骨丢失外,骨小梁形态改变 (由板状变为棒状) 是骨量减低女性发生骨折的重要因素^[16]。

另有研究者希望通过 HRpQCT 技术观察年龄对皮质骨的影响。Zebaze 等人通过一个横断面研究,对 122 例白人女性 (年龄在 27~98 岁) 的桡骨远端进行 HRpQCT 扫描,发现在 50~80 岁,桡骨远端丢失的骨量 68% 是皮质骨,32% 是松质骨。从年龄分布来看 50~64 岁骨量丢失占一生之中骨量丢失的 16%,65 岁以后所丢失的骨量占 84%;HRpQCT 在皮质骨多孔性研究中亦有非常重要的作用。研究者还发现皮质骨的多孔性主要发生在骨皮质内表面,在内表面产生大量孔洞后,残留的部分皮质骨“小梁化”,形成类似松质骨的结构,但皮质残留部分连接混乱,结构强度远不如松质骨。故研究者分别比较了这一部分皮质残留对于皮质骨和松质骨 BMD 改变的影响,结果发现,无论 50~64 岁人群还是 80 岁以上人群,皮质骨残留形似小梁骨,使得小梁骨丢失被低估了 4 倍 (14% vs 52%);而在统计多孔性的时候如果未包括松质化的皮质骨孔洞,则对皮质骨多孔性增加低估 3 倍 (15% vs 43%)。具体如表 3^[17]。

表 3 皮质残留对不同部位骨密度检测结果的影响

Table 3 Cortical remnants result in underestimating of BMD at different sites.

种类	骨密度的变化比例 (%)	
	包括皮质残留部分	不包括皮质残留部分
皮质骨	-43*	-15 [#]
松质骨	-14 [#]	-52*

另一篇研究则通过 HRpQCT 观察长期应用抗骨吸收药物的绝经后妇女的皮质骨孔隙率,将发生

过骨折和未发生过骨折的患者进行两两配对,再根据孔隙率进行分层,结果发现在孔隙率低于 45% 的患者组,骨折发生率未改变,且与孔隙率不相关;而在孔隙率 >45% 的患者组,骨折率随孔隙率的增加而成指数增加 ($R^2 = 0.97; P < 0.0001$),并且是孔隙率 <45% 的患者组的 1.6 倍 (66.7% vs 41.6%, $P = 0.05$)。因此笔者认为,在皮质骨孔隙率达到一定程度 (>45%) 时,使用抗骨吸收药物并不能有效降低骨折风险^[18]。

2.3 血生化标志物:骨转换指标(BTM)

临床使用生化标志物来判断骨转换的情况,但生化标志物所显示的骨转换速度是否能代表真实的骨转换? 有研究分析了 370 例绝经后骨质疏松女性的血生化标志物与骨组织形态计量学骨代谢参数之间的相关性。研究使用的骨形成组织形态计量学参数包括:静态参数 ObS/BS (osteoblast surface/bone surface)、OS/BS (osteoid surface/bone surface)、OV/BV (osteoid volume/bone volume)、MS/BS (Mineralizing surface/bone surface) 和动态参数 BFR/BS (bone formation rate/bone surface)、Acf (activation frequency);骨吸收的组织形态计量学参数:ES/BS (eroded surface/bone surface)、OcS/BS (osteoclast surface/bone surface)、EV/BV (resorption volume//bone volume)、E. De (erosion depth);血生化标志物包括骨 ALP、P1NP、sCTX 和 OPG。结果发现骨 ALP 和 P1NP 与骨形成的静态、动态参数显著相关 ($0.13 \leq r \leq 0.34, 0.0001 \leq P \leq 0.015$);sCTX 与所有骨吸收参数显著相关 ($0.13 \leq r \leq 0.28, 0.0001 \leq P \leq 0.017$);OPG 与组织形态计量学参数或其他生化标志物无关^[19]。

由 FACT(随机双盲活性对照研究,第 1 个特立帕肽与阿仑膦酸钠的头对头研究^[20])及 SHOTZ 研究(12 个月的随机双盲活性药对照横断面研究,研究比较了特立帕肽和唑来膦酸的骨组织形态计量学和 BTM 的指标^[21])数据中可以看出(图 1、图 2),使用不同机制的药物后骨转换生化标志物变化是不一致的,因此,BTM 可作为药物疗效判断的指标。

在一项挪威的病例-队列研究纳入 6489 例老年男性和女性平均随访时间为 7.3 年,研究血 P1NP、血 25OHD 与髌部骨折的关系(发生髌部骨折的病例数:男性 117 例、女性 315 例),结果发现:(1)在老年女性中,P1NP 和 BMD 呈负相关 ($P < 0.001$),在男性人群发现相似的趋势;(2)P1NP 和

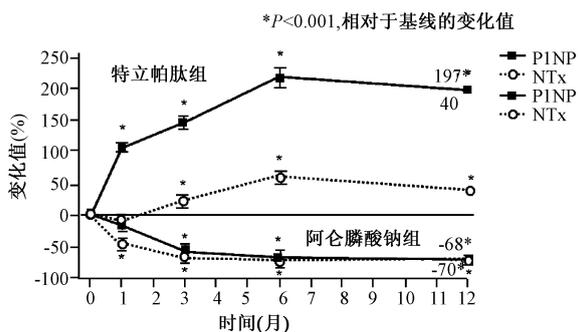


图 1 FACT 研究:P1NP、NTx 改变情况

Fig. 1 FACT Study: Change of P1NP and NTx

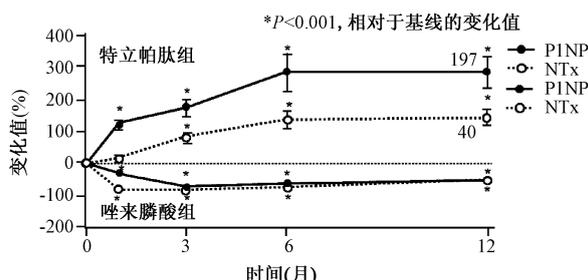


图 2 SHOTZ 研究:P1NP、CTX 改变情况

Fig. 2 SHOTZ Study: Change of P1NP and CTX

25OHD 无相关性;(3)P1NP 与髌部骨折呈 J 型相关:P1NP >60 $\mu\text{g/L}$ 的男性和女性,髌部骨折发生率高;P1NP 极低的女性人群,髌部骨折发生率亦高(独立于 BMD);(4)在髌部骨折发生率最低的女性人群中观察到一种趋势,她们的 P1NP 约为 40 $\mu\text{g/L}$;(5)在曾接受双膦酸盐治疗的女性亚组中($N = 36$,其中 26 例在基线时伴髌部骨折),P1NP 约为 20 $\mu\text{g/L}$ 的人群骨折风险最低 ($P < 0.001$)^[22]。

2.4 骨材料特性(Osteoprobe® 探针的应用)

2014 年 ASBMR 报道了研究者通过微刻痕 (in vivo microindentation) 技术 (OsteoProbe®),比较了 60 例绝经后妇女伴或不伴 T2D 对于骨材料强度 (bone material strength, BMS) 的影响,具体见图 3,该研究首次论证了长期高糖血症对于骨质量的危害主要体现在骨材料特性方面^[2]。

另有研究通过 OsteoProbe® 分析 BMS 与 FRAX 和年龄的相关性,结果发现 BMS 与年龄和 FRAX 评分之间有显著关系,并论证 BMS 是独立于 BMD 的骨强度评估标准之一^[23]。

3 骨质疏松症药物治疗进展

3.1 新药研发进展

治疗骨质疏松症的药物主要包括两大类:抗骨

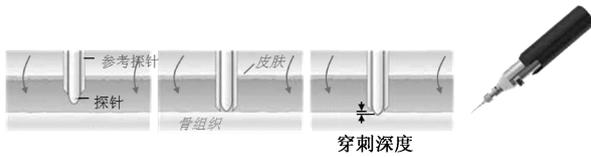


图3 Osteoprobe[®]采用参考点压头对胫骨骨干进行微米压痕法

Fig. 3 Osteoprobe[®] Reference Point Indenter of microindentation to the shaft of tibia in vivo

吸收药物和促骨形成药物,前者包括雌激素、选择性雌激素受体调节剂 (SERMs)、双膦酸盐 (Bisphosphonates, BPs) 等,其中口服 BPs 被认为是目前治疗骨质疏松的一线药物,但是由于其长期应用导致的严重不良反应越来越多的被关注,其使用量也在逐渐降低。目前促骨形成药物有甲状旁腺激素及其类似物,如 PTH1-84 和 PTH1-34,其中被美国 FDA 和中国 CFDA 批准可于临床应用的仅有 PTH 1-34 (teriparatide, TPTD)。虽然 TPTD 具有重建骨微结构、增加 BMD、降低骨折风险等显著优势,但其每日皮下注射的使用方式、大鼠实验中骨肉瘤风险增加以及昂贵的价格限制了临床长期应用。由于目前促骨形成药物选择少但治疗潜力巨大,因此成为研发机构最为感兴趣的研究热点,目前在研的化合物包括甲状旁腺素相关蛋白 (PTHrP)、骨硬化素抗体等,并表现出积极的作用,当然最终是否能够上市还将取决于它们在 III 期临床试验中骨折终点及安全性的结果。同时,新型的抗骨吸收药物如组织蛋白酶 K 抑制剂、RANKL 抗体等也纷纷进入骨质疏松市场,下文简要介绍这些药物的最新研究结果。

3.1.1 PTH相关蛋白 (Abaloparatide): Abaloparatide (ABL) 是由美国 Radius Health 公司研发的 PTHrP (1-34) 类似物,是用于治疗骨质疏松的新型药物之一。在去卵巢 (OVX) 猴模型中使用 ABL 16 个月后,腰椎和股骨 BMD 增加;其中 ABL $\geq 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 组的骨小梁 BV/TV (L6 水平) 增加 35%,但骨小梁数目和厚度无显著增加,在远端股骨, BV/TV 出现升高趋势 (+19%, $P > 0.05$),皮质骨几何形状和孔隙未受影响,上述结果提示 ABL 浓度 $\geq 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 时,可以有效恢复 OVX 引起的骨丢失^[24]。

在另一项多中心、随机对照双盲试验中,绝经后妇女骨质疏松患者每日接受皮下注射 ABL 20 μg 、40 μg 、80 μg 或 TPTD 20 μg 或安慰剂治疗 24 周后测量 BMD 改变,结果如表 4,提示高浓度 ABL 可有效防止绝经后骨丢失^[25]。

表 4 不同组别绝经后妇女骨质疏松患者治疗 24 周后 BMD 变化情况

Table 4 Change of BMD of treatment in postmenopausal women with osteoporosis in different groups after 24 weeks

组别	24 周后 BMD 改变 (%)		
	腰椎 BMD	股骨颈 BMD	股骨颈 BMD
对照组	1.6	0.8	0.4
ABL 20 $\mu\text{g}/\text{d}$	2.9	2.7	1.4
ABL 40 $\mu\text{g}/\text{d}$	5.2*	2.2	2.0 [#]
ABL 80 $\mu\text{g}/\text{d}$	6.7*	3.1*	2.6 [#]
TPTD 20 $\mu\text{g}/\text{d}$	5.5*	1.1	0.5

注: * 较对照组有统计学差异 ($P < 0.05$); # 较 TPTD 组有统计学差异 ($P < 0.05$)。

3.1.2 骨硬化素抗体 (Blososumab, Romosozumab): 骨硬化素 (Sclerostin) 是成骨细胞分泌的糖蛋白类,通过抑制骨内 WNT 信号系统,使成骨活性下降、破骨活性升高;而骨硬化素抗体,则通过抑制骨硬化素,达到相反的生物效应。Blososumab 是美国礼来公司研发的抗骨硬化素单克隆抗体,其 II 期研究主要目的是为了探讨 Blososumab 治疗一年的疗效以及停药后一年内 BMD 的变化。研究者将 419 例绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 妇女分为 4 组,分别接受 Blososumab 180mg 每 4 周一次、180 mg 每 2 周 1 次、270 mg 每 2 周 1 次或安慰剂治疗。结果提示:52 周治疗期间所有部位的 BMD 均增加;52 周中止治疗期间 BMD 降低,但是对于 2 个高剂量组而言仍然显著大于安慰剂组,与全髋关节和腰椎相比,股骨颈 BMD 的降低较不显著。随访期间各组治疗中出现的不良事件相近,其中大多数是由于感染 (infections) 和侵袭 (infestations) 所致 ($n = 39$)^[26]。

另一个已进入 III 期临床研究的骨硬化素抗体 - 靶向性促骨形成药物 Romosozumab 是由美国安进公司研发。2014 年新英格兰杂志上发表了其 II 期临床研究结果,研究纳入 419 名 PMO 妇女,通过不同剂量组 (70 mg/月、140 mg/月、210 mg/月、140 mg/3 个月、210 mg/月)、安慰剂对照组和活性药物对照组 (ALN 70 mg/周, TPTD 20 $\mu\text{g}/\text{日}$) 观察治疗 1 年后骨密度改变情况。研究提示: Romosozumab 210 mg/月剂量组改善腰椎 BMD 效果最佳 (+11.3%),且优于 ALN 组 (+4.1%) 和 TPTD 组 (+7.1%); 一年内骨形成标志物 I 型原胶原 N-端前肽 (PINP) 在 0~1 月短暂升高,之后持续降低;骨吸收标志物 β -CTX 持续降低。Romosozumab 的 III 期临床研究预计于 2016 年得到

初步结果^[27]。

在上述研究中, Rmab12 个月用药可以提高腰椎 BMD11.3%, 但这些增加的骨到底是皮质骨还是小梁骨还未知, ASBMR 报道了两项通过 CT 技术观察 Rmab 和 TPTD 对于皮质骨和小梁骨的作用, 结果见表 5 所示。提示 Romosozumab 治疗组的皮质骨厚度 ($P < 0.001$)、皮质骨 BMD ($P = 0.04$) 和皮质骨量 ($P < 0.001$) 的改善显著大于 TPTD 治疗组。在同样是比较 Romosozumab 和 TPTD 疗效的另外一项研究中, 作者通过 HR-QCT 测量骨矿物含量、骨沉积等参数, 结果经过 12 个月的治疗, Romosozumab 组较 TPTD 组显著改善骨矿物含量和密度, 该作用是通过骨内膜和骨膜部位的骨基质积累获得的, 这两项研究证实了 Romosozumab 的稳健骨生成效应(骨塑建作用), 这和 TPTD 的皮质效应(大部分新骨形成是通过骨重塑作用)不同, 上述结果为 Romosozumab 治疗骨质疏松导致的椎体皮质改变提供了新的证据^[28-29]。

表 5 Romosozumab (Rmab) 和特立帕肽治疗 12 个月后 HR-QCT 结果

Table 5 Change of HR-QCT after 12-month treatment of Rmab and TPTD

种类	HR-QCT 较基线比较改变量 (%)			
	皮质骨厚度	皮质 BMD	小梁骨 BMD	皮质骨量
TPTD	+5.60	-0.50	+17.40	+4.60
Rmab	+11.20**	+1.60*	+22.20	+12.70**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ 。

3.1.3 选择性组织蛋白酶 K 抑制剂 (Odanacatib): Odanacatib 是美国默沙东公司研发的选择性组织蛋白酶 K 抑制剂, 其作用机制主要抑制骨吸收, 而对骨形成的抑制作用较轻微, 也是尚处于研发阶段的治疗骨质疏松的新型药物。其 III 期研究 LOFT 试验(入组人群: >65 岁女性, BMD T 值 ≤ -2.5 或 T 值 ≤ -1.5 合并一次椎体骨折)提示与接受安慰剂治疗的患者相比, 接受 Odanacatib 治疗的患者的影像学和临床椎体骨折发生率分别降低 54% 和 72%, 髌部骨折的发生率降低 47%, 非椎体骨折的发生率降低 23%; 治疗 5 年后腰椎和全髌 BMD 平均增加 11.5% 和 9.5%; 用药后第一年 CTX 显著降低, 此后进行性增加, PINP 第一年轻度降低, 此后进行性增加。研究显示, 药物的安全性令人满意, 并且用药组和对照组的总体 AE 数相当。值得注意的是, 治疗组非典型股骨骨折(atypical femur fracture, AFF)发生率是显著高于对照组的。另外, 还测量了

Odanacatib 对于骨质量和骨强度的一些指标, 结果提示 Odanacatib 具有令人满意的骨安全性: 无骨软化症和无编织骨^[30]。另一项关于 Odanacatib 在男性骨质疏松患者中疗效的研究显示, 在治疗第 24 个月时用药组的腰椎、全髌、股骨颈和转子 BMD 较基线分别升高了 6.9%、1.9%、1.7%、2.8%。同时, 骨形成标志物和骨吸收标志物均被抑制, 骨形成标志物降低幅度在第 3 个月时达到最大, 截至第 24 个月时恢复至基线水平^[31]。

3.1.4 RANKL 单克隆抗体 (Denosumab): Denosumab 是由美国安进公司研发生产的一种 RANKL 的单克隆抗体。RANKL 配体是骨吸收过程中重要的信号物质, Denosumab 通过灭活这一物质从而延缓骨吸收, 降低骨折发生风险。目前 Denosumab 已经通过 FDA 批准在美国上市, 我国目前尚未上市。FREEDOM 研究是由全球 200 多个临床中心参与的 Denosumab 核心研究。ASBMR 上 John 等人分析了 FREEDOM 及其扩展研究数据, 评估了 2207 例参与 FREEDOM 研究中接受安慰剂治疗(3 年), 随后在扩展期研究中接受 Denosumab 每 6 个月 1 次治疗 5 年的女性患者的桡骨 BMD 和腕骨骨折风险的变化。结果提示: 尽管补充了维生素 D 和钙剂, 在 FREEDOM 试验中未使用其他药物治疗(安慰剂组)的绝经后骨质疏松患者的桡骨皮质骨密度逐渐下降, 而在扩展期中 Denosumab 治疗 3 年后则可逆转这一骨丢失, 治疗 5 年后可以降低腕部骨折发生率^[32]。

关于 Denosumab 的安全性问题, Brown 等人曾报道了在 FREEDOM 研究中接受了 5 年 Denosumab 治疗的患者和对照组患者的骨活检标本, 认为尽管 Denosumab 会降低骨转换水平, 但对骨质量没有不良影响^[33]。在本次 ASBMR 上 Nelson 等人则关注了 Denosumab 对 ONJ 的影响, FREEDOM 试验中进入扩展期的患者被要求记录扩展研究期间的侵入性口腔手术史, 同时每 6 个月评估口腔健康史; 扩展期的第 30 个月开始收集颞骨手术信息。结果发现, 扩展研究期间(1~5 年), 经暴露校正的 ONJ 发生率为每年 4.2/10000 患者^[34]。

3.2 联合及序贯治疗

目前, 抗骨质疏松药物的种类越来越多, 随着长时间单用抗骨吸收药物的不良反应逐渐被重视, 抗骨吸收药物和促骨形成药物的联合或序贯用药方式得到更多的关注。部分联合序贯治疗研究见表 6。以下是一些最新的关于抗骨质疏松药物联合或序贯

表6 部分联合序贯治疗研究

Table 6 Sequential therapy and research section

方案	入组标准	测量指标	结果	参考文献
Romosozumab + Denosumab	Romosozumab2年后序贯Denosumab12个月	绝经后妇女(55~85岁), LS、TH或FN T < -2.0且> -3.5	BMD + BTM BMD: Romo治疗2年: 快速、显著增加LS和TH BMD, Romo转换为DMAb治疗BMD继续增加, 转换为安慰剂治疗, BMD恢复至治疗前水平。 BTM: Romo快速、暂时性增加PINP, CTX降低, 维持在基线水平之下, Romo治疗转换到DMAb治疗后PINP和CTX降低, Romo治疗转换到安慰剂治疗后PINP逐渐恢复至治疗前水平, CTX最初升高到基线水平之上, 然后降低。	MR McClung. Effects of 2 Years of Treatment With Romosozumab Followed by 1 Year of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. ASBMR2014 - 1152.
TPTD + Denosumab	TPTD和Denosumab联合用药12个月(DATA)	绝经后妇女(>45岁) LS、TH或FN T < -2.5, 或T < -2.0并伴随一个以上骨折危险因素, 或T < -1且发生过脆性骨折	BMD + BTM BMD: 治疗12个月后联合组LS、FN、THBMD均较单药组明显升高。BTM: TPTD单药组PINP及CTX升高, 联合治疗组及Deno单药组PINP均下降, 其中在3个月和6个月时联合治疗组下降幅度小于Deno单药组, 到12个月两组间无明显差异。CTX在联合治疗组及Deno单药组均显著降低, 但两组间无差异。	Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet. 2013;382:50 - 56.
	在DATA研究的基础上原方案延迟12个月(DATA-EXT)	同上	BMD + BTM BMD: 治疗24个月后联合治疗组LS、FN、THBMD均较单药组明显升高; 在第2年所有组的LS和TH BMD均增长, 同时增长幅度无组间差异。BTM: 联合用药组及Deno单药组的PINP及CTX被同等幅度抑制。	Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99: 1694 - 1700.
	结束DATA-EXT研究后, 将TPTD单药组以及联合用药组均换药成Deno单药治疗12个月, Den组则换药成TPTD继续治疗12个月(DATA-SWITCH)	同上	BMD BMD: 治疗36个月后, 先联合后Deno单用组的THBMD较其他两组明显升高; 先TPTD后Deno组的LS、FN、THBMD在第3年治疗后均有上升; 先Deno后TPTD组的LS、FN、THBMD在换药后均下降, 仅LSBMD在后续治疗中重新恢复上升趋势。	Benjamin Leder. The Transition from Denosumab to Teriparatide or from Teriparatide to Denosumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis: The DATA-Switch Study. ASBME2014 - 1150.
TPTD/PTH + Alendronate	PTH1 - 84和Alendronate联合用12个月	绝经后妇女(55~85岁), LS、TH或FN T < -2.5, 或T < -2.0并伴随一个以上骨折危险因素, 无双膦酸盐长期用药史	BMD + BTM BMD: 治疗12个月后, LSBMD在所有用药组均升高, 且升高幅度在联合用药组及PTH单药组无组间差异; FN、THBMD在PTH单药组无变化, 而联合用药组及ALN单药组均升高, 且联合用药组升高更加显著; DRBMD在三组均降低, 其中PTH单药组最为显著。BTM: 在PTH单药组PINP及CTX均较基线升高, 在ALN组PINP及CTX均较基线降低, 在联合用药组PINP在第一个月时升高之后逐渐降低至基线水平以下, CTX则在第一个月降低之后逐渐恢复至基线水平。	Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003, 349:1207 - 1215.

续表 6

方案	入组标准	测量指标	结果	参考文献
曾接受 ALN 或 RAL 治疗 > 18 个月的患者加用或者换用 TPTD 治疗 18 个月	绝经后妇女 (> 50 岁), 有骨质疏松病史, 曾接受 ALN 或 RAL 治疗 > 18 个月	vBMD + BTM	vBMD: 治疗 18 个月后, LSvBMD 在加药组和换药组均较基线升高, 但组间无差异; THvBMD 在加药组较基线升高, 但换药组无明显升高; BTM: 在所有组内 1 个月和 3 个月时 PINP 较基线的升高值均和 18 个月后的 LS 强度相关。	Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, et al. Hip and spine strength effects of adding vs switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. J Bone Miner Res. 2013, 28: 1328 - 1336.
TPTD (40 μg/d) 和 Alendronate 合用 30 个月, 其中 TPTD 是从第 6 个月开始用药。	绝经后妇女 (46 ~ 85 岁), LS、TH 或 FN T < -2.0	BMD + BTM	BMD: 治疗 30 个月后, LS、TH 及 FNvBMD 在所有用药组均升高, 且在 TPTD 单药组最为显著; DRBMD 在三组均降低, 其中 TPTD 单药组最为显著。BTM: 在 ALN 单药组 OC 和 PINP 在基线到 6 个月时出现下降, 之后保持稳定, NTX 则在 1 ~ 2 个月时即跌到最低点; 在 TPTD 单药组, OC、PINP 及 NTX 水平均在 12 个月时到达顶峰, 之后逐渐下降; 在联合用药组第 6 个月加用 TPTD 后, OC 和 PINP 开始快速升高, 而 NTX 则缓慢升高直到试验终点。	Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010, 95: 1838 - 1845.

或两种形式都包含的用药方式的研究。

3.2.1 Romosozumab 和 Denosumab: ASBMR 报道了一项 II 期临床研究, 研究者在绝经后骨质疏松妇女中采用了 Romosozumab 治疗 2 年后序贯 Denosumab 治疗 1 年的方案, 并评估 BMD 和 BTM 的变化。结果提示, 经过 Romosozumab 2 年的治疗, 患者的腰椎和全髋 BMD 快速升高, 这种疗效在序贯 Denosumab 治疗后仍然保持^[35]。

3.2.2 TPTD 和 Denosumab: 在 DATA 研究中, TPTD 和 Denosumab 联合治疗升高骨密度优于单药治疗^[36], 后续的 DATA 扩展研究在 DATA 研究的基础上延长一年, 第 2 年联合用药组和单药组的 BMD 均

上升, 且上升幅度无组间差异, 提示 TPTD 和 Denosumab 联合用药的优势仅持续一年^[37]。最新的 DATA - 转换研究则比较了不同的用药顺序的疗效差别, 试验设计如图 4, 结果见表 7。提示 Denosumab 可以预防 TPTD 停药后出现的骨丢失并可以持续升高 BMD, 而 TPTD 未能有效预防 Denosumab 停药后出现的骨丢失, 尤其是在髋部, 因此不建议骨折风险较高的女性患者停用 Denosumab 后立即开始使用 TPTD。在各组中, TPTD 联合 Denosumab 用药 2 年后停用 TPTD 继续 Denosumab 治疗 1 年取得了最佳的疗效, 建议高骨折风险患者考虑这一用药方案^[38]。

表 7 DATA 研究 + DATA 扩展研究及转换研究 BMD 结果

Table 7 BMD results of DATA study

2 年	1 年	腰椎 BMD 变化 (%)		股骨颈 BMD 变化 (%)		全髋 BMD 变化 (%)	
		较换药前	较基线	较换药前	较基线	较换药前	较基线
TPTD	DMAB	+5.7	+15.1	+3.5	+5.7	+3.1	+5.3
DMAB	TPTD	+1.6	+10.4	-1.6	+1.6	-2.7	+0.7
联合用药	DMAB	+3.7	+15.0	ns	+7.8	ns	+7.1

Tsai 等报道了通过 HRpQCT 技术检测了 DATA 系列研究中 TPTD 单药组、Denosumab 单药组以及联合用药组中患者治疗前后的皮质骨、小梁骨等的变化, 结果提示联合治疗较单药治疗增加胫骨和桡骨的总 vBMD、胫骨的皮质骨厚度更显著。TPTD 单

药治疗皮质骨孔隙率增加, 而 Denosumab 组和联合用药组均不增加皮质骨孔隙率^[39]。

3.2.3 TPTD/PTH 和 Alendronate, Raloxifene: TPTD 或 PTH 和抗骨吸收药物 (如双膦酸盐、SERMs) 的序贯或联合治疗疗效已经有很多文献报道, 其中以阿

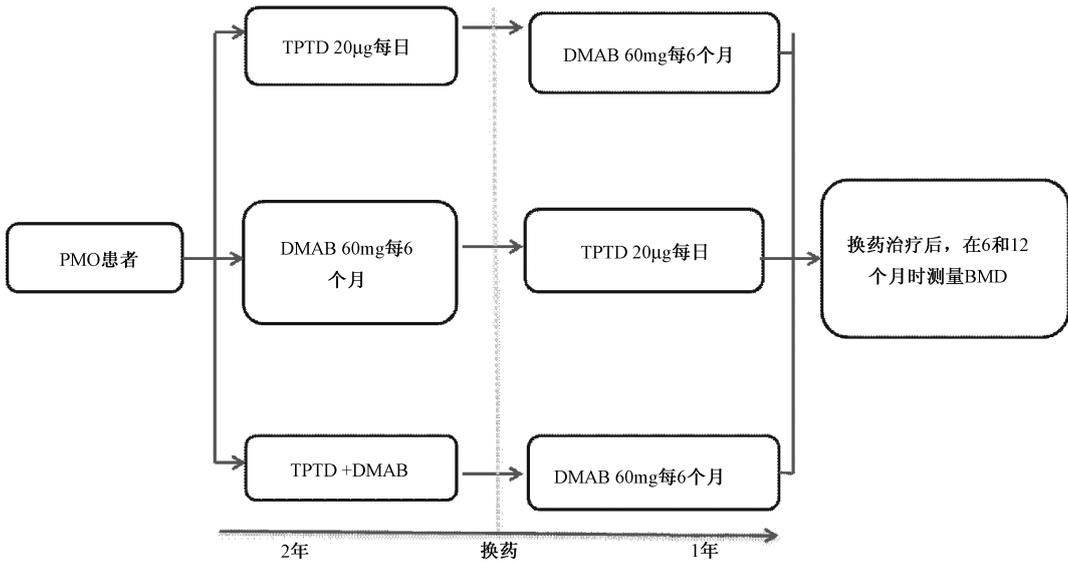


图4 DATA系列研究:特立帕肽和迪诺塞麦联合与序贯治疗方案

Fig. 4 DATA study: Protocol of combination and sequential treatment with TPTD and Denosumab (DMAB).

仑膦酸钠 (Alendronate) 和雷洛昔芬 (Raloxifene) 的研究最多。2003年新英格兰杂志上发表了 PTH1-84 和 Alendronate 合用以及两者分别单用疗效比较的研究, 结果发现椎体 BMD 的变化在 PTH 组和合用组类似, 但是全髌 BMD 在合用组较 PTH 组则明显上升, 同时所有组桡骨 BMD 出现下降, 且在 PTH 单药组更加明显^[40]。Finkelstein 等则研究了在 Alendronate 用药 6 个月后再加用 TPTD 40 µg/日和单药组比较, 研究的结果发现 TPTD 单药组的全髌和股骨颈 BMD 升高较加药组更显著 (注: 本研究入组的患者有 40% 提前终止治疗或未按剂量服药)^[41]。近期发表的 CONFORS 研究探讨了 TPTD、Alendronate (ALN) 以及 Raloxifene (RAL) 的联合与序贯治疗方案, 如图 5 所示。入组患者为抗骨吸收药物疗效不佳的 PMO 女性 (N = 125, 其中 96% 患者治疗期间新发骨折), 全部患者入组后接受 TPTD 治疗 9 个月后, 随机分为 3 组: TPTD + ALN, TPTD + RAL, 以及继续单用 TPTD。结果显示, 所有治疗组在任何观察期 (9、12、18、24、30 个月) aBMD 均显著升高 ($P < 0.05$)。在联合用药期, 在停药期 3 组患者均停用 TPTD, 继续使用 ALN 组髌部 BMD 优于 RAL 组, 作者认为对于抗骨吸收药物疗效不佳的患者, 为了使用 TPTD 转换治疗有效, 同时加强并巩固促骨形成治疗的疗效, 可在 TPTD 治疗数月后加用抗骨吸收治疗药物, 加用 ALN 优于 RLX, 在 TPTD 停用后需要继续使用抗骨吸收药物^[42]。

一项动物实验通过 microCT 也印证了 PTH 和

ALN 合用后疗效更佳, 研究分为 PTH 单药组、ALN 单药组或 PTH + ALN 合用组, 结果发现 PTH + ALN 联合治疗组和 PTH 单药组在 12 天出现骨微结构改善, 较 ALN 组更显著; 通过有限元分析骨硬度 (stiffness), 所有治疗组均提高, 其中 PTH + ALN 联合治疗组提高最显著^[43]。

此外, 有研究观察了长期使用 ALN 或 RAL 治疗停药后换用 TPTD 的疗效, 发现 BTM 的升高和椎体 BMD 的升高均出现延迟, 值得注意的是既往使用 ALN 组患者 BMD 升高幅度显著小于既往使用 RAL 组的患者^[44]; 而另外一项研究则发现在既往长期使用 ALN 治疗的患者中, 加用 TPTD 较换用 TPTD 可获得更高的髌部 BMD, 提示既往接受过 ALN 治疗的患者可能并不适合停药后立即换用 TPTD, 而应当继续使用 ALN 并加用 TPTD^[45]。

3.2.4 TPTD 和 Zoledronic Acid: 一项随机、双盲、对照、多中心临床试验研究了 TPTD 和 Zoledronic Acid (ZOL) 联合用药的疗效, 入组 412 例 PMO 患者, 接受 TPTD/ZOL 单药治疗或者联合治疗, 一年后联合用药、TPTD/ZOL 组患者椎体 BMD 分别升高 7.5%、7.0%、4.4%, 全髌 BMD 分别升高 2.3%、1.1%、2.2%。同时作者发现, 在前 3 个月 ZOL 作用最强的时间内, 联合用药组髌部 BMD 升幅较单药组差值是最大的, 而在 6~12 个月时 ZOL 作用变得较弱, 此时联合用药组和 ZOL 单药组的髌部 BMD 改变幅度基本一致, 说明抗骨吸收药物疗效越强, 则联合用药越有效^[46]。

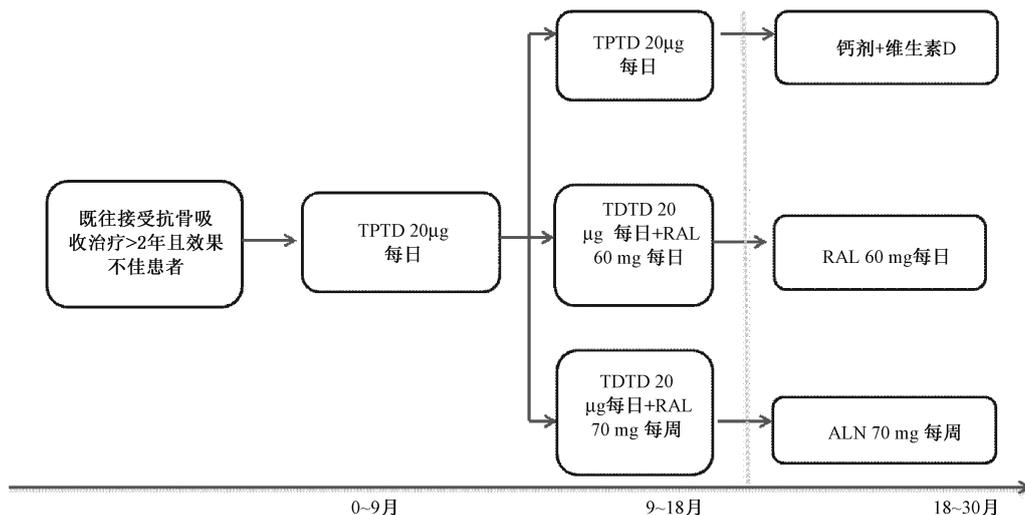


图5 CONFORS研究:特立帕肽、阿仑膦酸以及雷洛昔芬的联合与序贯治疗方案

Fig. 5 CONFORS study: Protocol of combination and sequential treatment with TPTD, Alendronate (ALN), and Raloxifene (RAL)

3.2.5 TPTD 治疗结束后如何治疗:通过非头对头临床研究数据的对比发现,单药 TPTD 治疗对于提高椎体骨密度效果最强。但若无足够内源性雌激素产生,则 TPTD 的疗效将逐渐消失。一项在特发性骨质疏松绝经前妇女中的研究发现,完成 TPTD 治疗 2 年后腰椎 BMD 升高(10.8 ± 8.3)%,停药 2 年后患者出现腰椎 BMD 部分减少(-4.8 ± 4.3)%, P=0.0007。而出现显著骨质流失(>3%)的患者通常年龄较大,同时发现有足够的内源性雌激素产生来维持月经正常的患者可维持 TPTD 治疗带来的 BMD 增加;而患有特发性骨松的绝经前妇女,若年龄在 40 岁以上,则需要接受抗骨吸收治疗来预防停用 TPTD 后出现的骨质流失^[48]。

因此,对于绝经后妇女来说,先使用促骨形成药

物、后使用抗骨吸收药物的序贯治疗方式,可能是一个优化的治疗策略。原理是,双膦酸盐在 TPTD 之后使用,可以促进新骨的矿化,使皮质骨密度进一步提高。有研究者对 92 例骨质疏松患者进行了回顾性研究,发现先用 TPTD 18 个月后再换用双膦酸盐治疗 3 年较先用双膦酸盐治疗 3 年再换用 TPTD 18 个月的患者髌部 BMD 升高更加显著,但椎体 BMD 并无统计学差异^[49]。

3.2.6 TPTD 与抗骨吸收药物联合及序贯应用的治疗策略:目前骨质疏松治疗的局限在于:任何单药治疗在提高皮质骨密度方面都不及提高椎体骨密度,24 个月抗骨质疏松药物治疗后提高腰椎 BMD 在 2.1%~9.7%,提高全髌 BMD 在 1.7%~4.5%,具体药物作用见表 8^[47]。

表 8 抗骨质疏松药物治疗提高腰椎和髌部骨密度的疗效

Table 8 Effects of anti-OP drugs on BMD

种类	腰椎 BMD, %			全髌 BMD, %		
	12 个月	24 个月	36 个月	12 个月	24 个月	36 个月
PTH 1-34 特立帕肽, 20 µg qd	6.9*	9.7*		1.8	3.2	
Dmab 迪诺塞麦, 60 mg q6m	4.9	7.1	8.0	2.7*	4.5*	5.7*
ZOL 唑来膦酸, 5 mg qy	4.5	6.2	6.9	2.6	4.3	5.4
ALN 阿仑膦酸, 10 mg qd or 70 mg qw	4.1	5.7	6.4	2.4	4.0	5.0
IBN 伊班膦酸, 3 mg q3m	3.9	5.4	5.9	2.2	3.7	4.7
RIS 利塞膦酸, 5 mg qd or 35 mg qw	2.9	4.0	4.4	1.6	2.7	3.5
RAL 雷洛昔芬 60 mg qd	1.7	2.1	2.2	1.3	1.7	1.9

注: * 最具优势的药品, qd 每日一次, q6m 每 6 个月一次, q3m 每 3 个月一次, qy 每年一次, qw 每周一次。

Cosman^[72] 在 2014 年的骨关键报道 (Bone Key Reports) 中综述了抗骨吸收药物与促骨形成药物联合治疗较任一单药治疗可能更具提高骨密度、增加

骨强度的效应。一些小样本的临床研究将 TPTD/PTH 与各类抗骨吸收药物 (如雌激素、雷洛昔芬、双膦酸盐类和迪诺塞麦) 联合, 观察治疗前后 DXA

aBMD、QCT vBMD 或有限元分析骨强度,但遗憾的是没有任何一项研究有条件进行骨折发生率的分析。BMD 结果因促骨形成药物使用时间的不同以及选择药物的不同而不一致。另外,联合治疗的疗效在不同的部位表现亦不同。但是,各项研究均显示 TPTD/PTH 联合抗骨吸收药物在髌部 BMD 具有优势,尤其在联合双膦酸盐或迪诺塞麦治疗时。相对而言,多数研究不支持联合治疗在脊柱 BMD 疗效方面的优势。仅有两项例外:TPTD 联合迪诺塞麦,以及 TPTD 治疗 9 个月后联合阿仑膦酸(TPTD 继续使用)。

3.3 药物不良反应:双膦酸盐使用过度了吗

随着全球人口数量增加伴随人口老龄化的加速发展,骨松性骨折患者人数逐年递增,遗憾的是数据统计显示全球近年来抗骨质疏松药物用量整体出现下降趋势尤其是双膦酸盐的使用^[50-52]。有研究者认为这是由于长期使用 BPs 的患者不断增多,导致双膦酸盐引起的严重不良事件出现并逐渐增加。全球研究者和临床医生对这些不良事件过度担心,并开始限制或者减少 BPs 的使用。故此类不良事件的发生机制以及预防措施是亟待研究的方向,以下内容是近期一些学者针对下颌骨坏死和非典型骨折这两类双膦酸盐严重不良事件所做的研究。

3.3.1 下颌骨坏死(ONJ):有牙科诊疗协会对双膦酸盐(BPs)引起下颌骨坏死(osteonecrosis of the jaw, ONJ)的流行病学数据做了统计,结果见表 9,可见双膦酸盐会增加 ONJ 发病率^[53]。我国台湾研究者通过入组 NHIRD (National Health Insurance Research Database)自 2003 年到 2007 年的椎体/髌

部骨折并接受抗骨质疏松治疗的患者,并分为阿仑膦酸钠组(n = 18030)和对照组(雷洛昔芬或降钙素,n = 25615),发现在阿仑膦酸钠使用 6 年的随访时间内,并未增加 ONJ 的风险,并且阿仑膦酸钠组与对照组间也未见差异,两组 ONJ 的发生率每年均在 6.9 ~ 8.6/10000 患者^[54]。但是同时也有台湾研究比较了自 2000 年 1 月至 2012 年 4 月的骨质疏松患者接受不同药物治疗后发生 ONJ 的发生率,结果发现阿仑膦酸组较雷洛昔芬组明显升高($P < 0.05$)^[55]。因此 ASBMR 成立了国际 ONJ 工作组,并在 2014 年完成了一项系统性回顾,发表了共识,通过审查 pubmed 和 EMBASE 的 610 篇文献,工作组总结出 ONJ 的病理生理学机制有以下 4 点:(1)骨转换的抑制;(2)感染/炎症;(3)血管新生的抑制;(4)免疫调节效应。工作组同时提出了相应的预防策略和治疗方法:(1)在开始高剂量抗骨吸收治疗之前鉴别和治疗牙科疾病(C 级);(2)优化和强调口腔卫生(C 级);(3)衡量 ONJ 的风险、脆性骨折风险、骨骼相关事件;(4)对于高危 ONJ 患者,包括接受 BPs 或 Denosumab 给药治疗的癌症患者,应考虑在广泛性口腔癌手术后保留抗骨吸收治疗,直到手术部位愈合伴有成熟的粘膜覆盖(D 级);(5)低危 ONJ 患者,无需中断抗骨吸收治疗。ONJ 的治疗方法以手术治疗为主,有前景的在研的治疗方案为:特立帕肽(TPTD)、局部臭氧、病灶内干细胞移植、低水平的激光治疗、己酮可可碱和维生素 E、富含血小板的血浆、血小板衍生生长因子、Geranylgeraniol(预防性)^[56]。

表 9 药物引起下颌骨坏死的发生率

Table 9 Incidence of BPs-related ONJ

	纳入总人数(N)	ONJ case		P 值
Borromeo GL et al. J Bone Miner Res. 2014. (Australia) ^[53]	4212 (使用双膦酸盐)	40	OR = 13.1	<0.001
Lin TC et al. Osteoporos Int. 2014. (Taiwan) ^[54]	18032 (阿仑膦酸组) 25615 (雷洛昔芬或降钙素组)	25 21	HR = 0.86	>0.05
Chiu WY et al. J Clin Endocrinol MeTab. 2014. (Taiwan) ^[55]	7332 (阿仑膦酸组) 1884 (雷洛昔芬组)	40 16	HR = 7.42	=0.048

其中 PTH/TPTD 对于 ONJ 的治疗机制的研究如下:McCauley 等人综述了 PTH/PTHrP 对骨骼外靶器官的作用,指出在牙齿的表面、牙滤泡、成牙骨质细胞里层均分布有 PTHrP 受体,而 PTHrP 可以促进牙萌出^[57];Abuduwali 进一步研究了 PTH1 受体在牙周膜细胞上的作用途径^[58];Vasconcelos DF 等

人在大鼠实验中发现间断使用 TPTD 能够促进牙周病愈合^[59];Kim KM 等则在 24 例双膦酸盐相关的难治性 ONJ 患者中使用 TPTD,发现 TPTD 对难治性 ONJ 有较显著的效果,同时发现血 vitD 水平适中时 TPTD 的效果最好^[60]。

3.3.2 非典型骨折(AFF):BPs 引起 AFF 的发生率

为每年 3.2 ~ 50 例/10 万人,长期使用 BPs 引起 AFF 的风险可提高至每年 100 例/10 万人。亚洲人种发生 AFF 的风险较高^[61]。Wang 报道了 522287 例在 2006 - 2010 年期间开始使用双磷酸盐的患者的数据,发现服药依从性高的患者其转子下/股骨干骨折发生率高($P < 0.001$),服药依从性越高相对风险越大,且相对风险随服药时间延长而增加:如第 2 年时 $HR = 1.51$, 95 % CI 1.06 ~ 2.15, 第 5 年时 $HR = 4.06$, 95 % CI 1.47 ~ 11.19。但是,服药依从性高的患者其转子间/股骨颈骨折的相对风险小, $HR = 0.69$, 95 % CI 0.66 ~ 0.73。研究者指出,根据服药依从性高的患者和依从性低的患者的骨折数据进行计算,使用 4 年双磷酸盐降低转子间/股骨颈骨折的风险为 312/100000,而增加转子下/股骨干骨折风险为 76/100000。因此,研究者认为双磷酸盐使用 3 ~ 5 年总体获益大于风险^[62]。加拿大骨质疏松协会的报道中也指出,双磷酸盐相关非典型转子下/股骨干骨折的发生率为每年 2 ~ 78/100000 患者^[63]。

2014 年新英格兰杂志发表的一项队列研究回顾分析了 5342 例 55 岁以上股骨干骨折的女性和男性的 X 线片,发现 172 例非典型骨折。经年龄校正使用 BPs 发生 AFF 的相对风险(Relative Risk, RR)为 55.2(男性)和 54.1(女性),在 BPs 使用人群中女性发生 AFF 的绝对风险是男性的 3 倍(RR 3.1),同时在女性中,AFF 风险随用药时间逐渐增高,在使用 4 年 BPs 后相对风险变为 126。由于双磷酸盐会长期沉积在骨表面,故持续使用会导致 AFF 风险增加。综上所述,并非所有患者使用口服双磷酸盐所带来的获益均大于风险,因此多年长期使用口服双磷酸盐是需要进行重新评估的^[64]。

Ashley 等在 ASBMR 报道了采用显微拉曼光谱来评估非典型股骨骨折、典型脆性骨折、非骨折(对照组)患者的骨组织的纳米力学性能,并比较各组矿物/基质比、碳酸盐/磷酸盐比和矿物结晶性。通过在皮质内的 81 个部位采用纳米压痕法来评估模量和硬度的改变,从而评估骨组织的异质性。研究者得出结论:非典型骨折样本的骨组织矿化程度增加表明了骨的年龄和脆性增加,同时发现骨的异质性降低与骨的韧性降低一致^[65]。

为了阐明长期使用双磷酸盐引起的 AFF 的病理学机制,有研究通过狗模型测量了在低能量情况下双磷酸盐导致的皮质骨损害累积。证实阿伦磷酸治疗不减少骨单位数量,而是作用于骨代谢的其他

方面,比如骨单位大小下降($-14%$, $P < 0.01$)和骨细胞腔隙的密度减低($-20%$, $\times 10^2/\text{mm}^2$, $P < 0.05$)。此外,弹性模量与骨细胞腔隙密度呈正相关($R = 0.54$, $P < 0.01$)。这些结果表明,大剂量 ALN 治疗改变骨组织的正常结构,且可降低骨组织受循环压力时的机械性能^[66]。

ASBMR 报道了一项研究对 19 例 AFF 骨折的影像学和形态学特征做了分析,发现在 AFF 的妇女中观察到一些特征与长期双磷酸盐使用相关,如矿化异常和骨生成降低^[67]。

有研究提示 TPTD 对于 AFF 治疗有积极作用,一项回顾性研究对 45 例患有双磷酸盐相关 AFFs 后接受和不接受 TPTD 治疗的患者的骨折愈合情况做了比较,并进一步分析了其中 37 例进行手术治疗的完全性 AFF 的愈合情况。结果显示 TPTD 组的骨折愈合比非 TPTD 组[(5.4 ± 1.5)个月 vs (8.6 ± 4.7)个月, $P = 0.012$]更快。TPTD 组的骨愈合延迟或骨不连发生率低于非 TPTD 组(骨愈合延迟 + 骨不连/总人数分别为 1/16 vs 9/21, $P = 0.014$)^[68]。另一项在 2 年内发生过 AFF 的 14 例患者中进行的前瞻性研究显示:其中 5 例给予每日皮下注射特立帕肽 20 μg 持续 6 个月后,患者的骨折愈合速度增长 2 ~ 3 倍。TPTD 组中 5 例患者有 2 例骨折线消失伴疼痛缓解,而非 TPTD 组中仅 1 例患者在术后 12 个月出现骨折愈合伴疼痛消失。并且在桡骨远端未矿化的新骨含量增加 29.5%,而过度矿化的旧骨含量则降低 16.2%。在对照组中,7 名患者骨折愈合较差且伴随疼痛,1 名出现对侧 AFF,还有 1 名患者在 1 年后骨折才愈合。该研究也提示特立帕肽可促进 AFF 愈合并恢复骨质量^[69]。以上两项研究提示出现 AFF 后,采用特立帕肽治疗可能是较为理想的策略之一。

3.3.3 双磷酸盐药物假期:加拿大骨质疏松协会报道,双磷酸盐相关 ONJ 发生率接近每年 1/100000 患者,双磷酸盐相关 AFF 发生率为每年 2 ~ 78/100000 患者,该协会同时提出对于坚持服药 3 ~ 5 年的低骨折风险患者,应该考虑药物假期^[63]。

ASBMR 上报道了一项回顾性队列研究,比较了停用 BPs 至少 12 个月(药物假期)的妇女与继续使用 BPs(依从性大于 50%)的妇女的脆性骨折的发生率来分析双磷酸盐药物假期与骨折风险的关系。研究纳入 28620 例 1998 - 2009 年期间暴露 BPs ≥ 3 年的 45 岁以上妇女,其中 59.8% 为持续性 BP 使用者和 40.2% 接受药物假期。结果发现药物假期组

脆性骨折风险,特别是髌部骨折风险,并不大于持续用药组^[70]。作者认为患者在双膦酸盐药物假期时需要接受密切随访,尤其是老年人群和低骨量患者。

Diab 等对不同程度骨折风险的患者给予双膦酸盐药物假期时的策略提出指导性建议:(1)中度骨折风险:双膦酸盐治疗 5~10 年+药物假期 3~5 年。例:70 岁女性,于 47 岁绝经,治疗前最低 T 值 -2.8,没有其他危险因素;已接受双膦酸盐治疗 8 年,骨密度提高到最低 T 值 -2.4,可予药物假期。(2)重度骨折风险:双膦酸盐治疗 10 年+药物假期 1~2 年(药物假期期间接受非双膦酸盐治疗,如雷洛昔芬或特立帕肽)。例:70 岁女性,于 45 岁绝经,治疗前最低 T 值 -3.5,目前接受糖皮质激素治疗类风湿关节炎,有椎体骨折史,已接受双膦酸盐治疗 10 年;可予药物假期,并予特立帕肽或雷洛昔芬治疗。(3)药物假期期间,监测间隔:接受利塞膦酸治疗者为 1 年,接受阿仑膦酸治疗为 1~2 年,接受唑来膦酸治疗 2~3 年。建议 BMD 显著下降或新发椎体骨折作为重新开始治疗的指标。总之,药物假期时限需要评估治疗获益和治疗风险^[71]。

3.4 骨质疏松症全程管理模式的探讨

本文笔者回顾了抗骨质疏松新药研发、抗骨质疏松药物不同给药策略的研究,以及经典抗骨质疏松药物治疗的主要困惑(长期使用双膦酸盐导致的严重不良事件)及应对策略(药物假期),认为骨质疏松症应进入“全程管理”的模式。从目前治疗现状和循证医学证据来看,对于相对年轻的普通骨质疏松患者应首选使用抗骨吸收药物治疗,当治疗失败出现脆性骨折时,才考虑使用促骨形成药物。根据目前所有证据,当接受双膦酸盐的患者出现髌部骨折或髌部 BMD 很低或下降时,应推荐开始进行 TPTD 治疗,且同时使用更强的抗骨吸收药物(如唑来膦酸或迪诺塞麦);而当患者仅出现椎体骨折或椎体 BMD 下降时,应换用促骨形成药物,并在促骨形成药物疗程结束后再次序贯抗骨吸收药物维持骨密度和骨强度。对于从未接受抗骨质疏松药物治疗的严重骨质疏松患者(如发生骨质疏松性椎体或髌部骨折),联合 TPTD 和迪诺塞麦可以在早期最大程度提高所有部位骨密度。

4 小结

随着全球研究者和临床医师对骨质疏松症及骨代谢过程的认知逐步提高,骨质疏松领域的研究热点逐渐增多而研究方向逐渐清晰。首先,由于原发

性骨质疏松症主要是一类老年性疾病,因此骨质疏松与其他年龄相关的慢性病有密切联系,在抗衰老机制的研究中,可以包含骨质疏松病因与治疗机制的研究;其次,随着现代成像技术的研发、微创器械的开发和其他诊断技术的突破,骨质疏松诊断和骨质量评估从过去单一的平面影像学测量矿物质含量,逐渐过渡到对骨强度、骨微结构、骨材料特性等多维度鉴定,使研究者能更准确地评估骨组织损害程度和药物作用;最后,抗骨质疏松药物治疗日趋靶向化,新药研发从细胞活性水平深入至信号传导通路水平,以提高药物效能,而临床上从单一用药推进至序贯和联合用药,或两者组合的给药策略,以便患者获得最长的骨保护期,并减少长期使用单一药物的严重不良事件;另一方面,确保严重骨质疏松患者在最短时间内获得最佳的抗骨折疗效。

【 参 考 文 献 】

- [1] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43 (1): 233-243.
- [2] Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (4): 787-795.
- [3] Samelson E, Bouxsein M, Brochin E, et al. Deficits in cortical bone density and microstructure in type 2 diabetes: Framingham HR-pQCT Study. *ASBMR*, 2014; 1083.
- [4] Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int*, 2014, 25 (6): 1697-1708.
- [5] Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 820615.
- [6] YAN Jing. Direct Transformation of Chondrocytes to Bone and Vessel Cells in Patients with Osteoarthritis. *ASBMR*, 2014; 1003.
- [7] Im GI, Kim MK. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32; 101-109.
- [8] Karaaslan F, Mutlu M, Mermerkaya MU, et al. Comparison of bone tissue trace-element concentrations and mineral density in osteoporotic femoral neck fractures and osteoarthritis. *Clin Interv Aging*, 2014, 9; 1375-1382.
- [9] Felicia Cosman. Teraparotide Stimulates Bone Formation Rapidly in the Human Femoral Neck. *ASBMR*, 2014; 1048.
- [10] Leslie WD, Langsetmo L. Choice of lumbar spine bone density reference database for fracture prediction in men and women: a population-based analysis. *J Clin Densitom*, 2014, 17 (2): 295-300.
- [11] William Leslie. Changes in Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score (TBS) as Indicators of On-Treatment Antifracture Effect: The Manitoba BMD Cohort. *ASBMR*, 2014; FR0310.
- [12] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone*

- Miner Res, 2014, 29(3):518-530.
- [13] Oksana Davydov. Effect of Teriparatide on Trabecular Bone Microarchitecture Assessed by the Trabecular Bone Score (TBS) in Patients with Osteoporosis. *ASBMR*, 2014;SU0374.
- [14] Senn C, Günther B, Popp AW, et al. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study. *Osteoporos Int*, 2014, 25:1945-1951.
- [15] Roschger P, Misof B, Paschalis E, et al. Changes in the degree of mineralization with osteoporosis and its treatment. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12:338-350.
- [16] Stein EM, Kepley A, Walker M, et al. Skeletal structure in postmenopausal women with osteopenia and fractures is characterized by abnormal trabecular plates and cortical thinning. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(5):1101-1109.
- [17] Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*, 2010, 375(9727):1729-1736.
- [18] Ego Seeman, Austin Health. Antiresorptive Therapy—Yes, It is Sometimes ‘Too Late’. *ASBMR*, 2014;SA0382.
- [19] Pascale Chavassieux. Are Biochemical Markers Of Bone Turnover Representative Of Bone Turnover Assessed With Histomorphometry? An Analysis In A Sample Of 370 Postmenopausal Women With Osteoporosis. *ASBMR*, 2014;FR0284.
- [20] McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*, 2005, 165:1762-1768.
- [21] Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8):2799-2808.
- [22] Finnes TE, Lofthus CM, Meyer HE, et al. Procollagen type 1 amino-terminal propeptide (PINP) and risk of hip fractures in elderly Norwegian men and women. A NOREPOS study. *Bone*, 2014, 64:1-7.
- [23] Natasha Appelman-dijkstra. Microindentation in vivo captures elements of bone fragility independently of BMD. *ASBMR*, 2014;FR0290.
- [24] Aurore Varela. The Long Term Effects Of Abaloparatide (BA058) On Micro-CT and Histomorphometry in Osteopenic. *ASBMR*, 2014;1050.
- [25] Leder BZ, O’Dea LS, Zanchetta JR, et al. Effects of Abaloparatide, a Human Parathyroid Hormone-related Peptide Analog, on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 13:jc20143718.
- [26] Charles Benson. Effect of Bloszumab on Bone Mineral Density: 52-Week Follow-up of a Phase 2 Study of Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *ASBMR*, 2014;1151.
- [27] McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(5):412-420.
- [28] Tristan Whitmarsh. Romosozumab and Teriparatide Effects on Vertebral Cortical Mass, Thickness, and Density in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density (BMD). *ASBMR*, 2014;1049.
- [29] T Damm. Romosozumab Significantly Improves Vertebral Cortical Bone Mass and Structure Compared With Teriparatide; HR-QCT Analyses of Randomized Controlled Trial Results in Postmenopausal Women with Low BMD. *ASBMR*, 2014;FR0380.
- [30] Michael McClung. Odanacatib Anti-Fracture Efficacy and Safety in Postmenopausal Women with Osteoporosis. Results from the Phase III Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT). *ASBMR*, 2014;1147.
- [31] Eric Orwoll. Randomized Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of Odanacatib in the Treatment of Men with Osteoporosis. *ASBMR*, 2014;1149.
- [32] John P. Bilezikian. Denosumab Restores Cortical Bone Loss at the Distal Radius Associated With Aging and Reduces Wrist Fracture Risk: Analyses From the FREEDOM Extension Cross-over Group. *ASBMR*, 2014;1047.
- [33] Brown JP, Reid IR, Wagman RB, et al. Effects of Up to 5 Years of Denosumab Treatment on Bone Histology and Histomorphometry: The FREEDOM Study Extension. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(9):2051-2056.
- [34] Nelson B, Watts. Evaluation of Invasive Oral Procedures and Events in Women With Postmenopausal Osteoporosis Treated With Denosumab: Results From the Pivotal Phase 3 Fracture Study Extension. *ASBMR*, 2014;FR0387.
- [35] McClung MR. Effects of 2 Years of Treatment With Romosozumab Followed by 1 Year of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. *ASBMR*, 2014;1152.
- [36] Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet*, 2013, 382:50-56.
- [37] Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99:1694-1700.
- [38] Benjamin Leder. The Transition from Denosumab to Teriparatide or from Teriparatide to Denosumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis: The DATA-Switch Study. *ASBMR*, 2014;1150.
- [39] Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res*, 2015, 30:39-45.
- [40] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2003, 349:1207-1215.
- [41] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:1838-1845.
- [42] Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-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.
- [43] Altman AR, Tseng WJ, de Bakker CM, et al. A closer look at the immediate trabecula response to combined parathyroid hormone and alendronate treatment. *Bone*, 2014, 61:149-157.
- [44] Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*, 2004, 19:745-751.
- [45] Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, et al. Hip and spine strength effects of adding vs switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res*, 2013, 28:1328-1336.
- [46] Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(3):503-511.
- [47] 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.
- [48] Adi Cohen. Characteristics of premenopausal women with idiopathic osteoporosis who experience significant bone loss after teriparatide cessation. *ASBMR*, 2014; SU0373.
- [49] Chemel-Mary M. Effects of a previous treatment with 18 months of teriparatide on the cortical bone mineral density response to three years of bisphosphonate treatment in severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(Suppl 2):76-80.
- [50] Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, et al. Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture in U. S. Patients Between 2002 and 2011. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29(9):1929-1937.
- [51] Peeters G, Tett SE, Duncan EL, et al. Osteoporosis medication dispensing for older Australian women from 2002 to 2010: influences of publications, guidelines, marketing activities and policy. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2014, 23:1303-1311.
- [52] Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, et al. The Osteoporosis Treatment Gap. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29(9):1926-1928.
- [53] Borromeo GL, Brand C, Clement JG, et al. A Large Case-Control Study Reveals a Positive Association Between Bisphosphonate Use and Delayed Dental Healing and Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(6):1363-1368.
- [54] Lin TC, Yang CY, Kao Yang YH, et al. Incidence and risk of osteonecrosis of the jaw among the Taiwan osteoporosis population. *Osteoporos Int*, 2014, 25:1503-1511.
- [55] Chiu WY, Chien JY, Yang WS, et al. The Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Taiwanese Osteoporotic Patients Treated With Oral Alendronate or Raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):2729-2735.
- [56] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1):3-23.
- [57] McCauley LK, Martin TJ. Twenty-five years of PTHrP progress from cancer hormone to multifunctional cytokine. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012, 27(6):1231-1239.
- [58] Abuduwali N, Lossdorfer S, Winter J, et al. Functional characterization of the parathyroid hormone 1 receptor in human periodontal ligament cells. *Clin Oral Investig*, 2014, 18(2):461-470.
- [59] Vasconcelos DF, Marques MR, Benatti BB, et al. Intermittent parathyroid hormone administration improves periodontal healing in rats. *J Periodontol*, 2014, 85(5):721-728.
- [60] Kim KM, Park W, Oh SY, et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*, 2014, 25(5):1625-1632.
- [61] Shane E, Yang CY, Kao Yang YH, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1):1-23.
- [62] Wang Z, Ward MM, Chan L, et al. Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric and femoral shaft fractures among female Medicare beneficiaries. *Osteoporos Int*, 2014, 25(8):2109-2116.
- [63] Brown JP, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*, 2014, 60(4):324-333.
- [64] Schilcher J, Koeppe V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *N Engl J Med*, 2014, 371(10):974-976.
- [65] Ashley Lloyd. Cortical Tissue from Postmenopausal Women with Atypical Fractures Shows Reduced Heterogeneity in Nanomechanical Properties. *ASBMR*, 2014; FR0027.
- [66] Bajaj D, Geissler JR, Allen MR, et al. The resistance of cortical bone tissue to failure under cyclic loading is reduced with alendronate. *Bone*, 2014, 64:57-64.
- [67] Aliya Khan. Atypical Femoral Fractures: Radiographic and Histomorphometric Features in 19 Patients. *ASBMR*, 2014; FR0007.
- [68] Miyakoshi N, Aizawa T, Sasaki S, et al. Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide. *J Bone Miner Metab*, 2014 Sep 17. [Epub ahead of print]
- [69] Chiang CY, Zebaze R, Ghasem-Zadeh A, et al. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone*, 2013, 52(1):360-365.
- [70] Annette Adams. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk. *ASBMR*, 2014; 1045.
- [71] Diab DL, Watts NB. Use of drug holidays in women taking bisphosphonates. *Menopause*, 2014, 21(2):195-197.
- [72] Cosman F. Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis: Combination and Sequential Approaches. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(4):385-395.