

围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识

中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部

关键词：围绝经期；绝经后；骨质疏松症；防治；专家共识

中图分类号：R711.5；R681 文献标志码：A 文章编号：2095-8552 (2020) 08-0903-06

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.08.009

随着人口老龄化加重，骨质疏松症已严重威胁中老年人尤其是中老年女性的健康，女性骨质疏松症患病率为男性的3倍。据估计到2020年，国内骨质疏松症患者将增至2.866亿人，髌部骨折人数将达到163.82万人，骨质疏松症患者2050年将会上升至5.333亿人^[1]。在中国，随着预期寿命的增加和70岁以上老年人口的不断增长，骨质疏松和骨折的负担将大幅增长，与骨质疏松症相关的骨折到2035年将增加1倍。骨质疏松症和相关的骨折是增加绝经后妇女死亡率和患病率的重要因素，更年期的女性发生较严重的骨折后的剩余寿命比发生乳腺癌后的剩余寿命要短^[2]。绝经后骨量快速减少，如绝经后早期，前臂远端每年平均减少骨密度约3%，脊椎和股骨颈绝经后3年内平均每年减少骨密度2%~3%，绝经早的女性（45岁前），骨密度下降更快速，平均每年骨密度减少3%~4%^[3]。

中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会及围绝经期骨质疏松防控培训部基于国内外最新循证医学证据，参考近年国际最新相关指南，结合妇产科诊疗具体情况，制定中国围绝经期与绝经后妇女骨质疏松防治首个专家共识。

1 绝经的分期

根据WHO的标准，研究绝经时可分为4个时期：①绝经前（月经停止以前的生命过程）；②绝经（卵巢功能彻底衰退，月经停止>12个月，出现绝经相关的生物学改变，卵泡刺激素>40IU/L）；③围绝经期（依据STRAW+10分期^[4]，从临床特征、内分泌学及生物学上开始出现绝经趋势的迹象，直至绝经1年）；④绝经后期（绝经后的生命过程）。

2 围绝经期或绝经后妇女骨质疏松症的诊断

绝经后骨质流失加速与雌激素缺乏有关。围绝经和绝经后妇女骨质疏松症初期无明显症状，随着病情

进展，患者会出现疼痛、骨骼变形，严重者发生骨质疏松性骨折，同时可出现焦虑、恐惧等心理影响^[5]，绝经后骨质疏松症是绝经后妇女腰腿痛的主要原因，可引起脊椎变形及椎体压缩性骨折，又称I型骨质疏松症，主要由绝经后卵巢合成的雌激素减少所致^[6]。

骨质疏松症的诊断主要基于双能X线吸收法骨密度检测（dual energy X-ray absorptionmetry, DXA）结果和/或脆性骨折，需满足以下3个条件之一：①髌部或椎体脆性骨折；②DXA测量的中轴骨骨密度或桡骨远端1/3骨密度的T-值≤-2.5；③骨密度测量符合低骨量（-2.5<T-值<-1.0）+肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折。同时排除继发性骨质疏松症，可诊断为骨质疏松症^[5]。

需要除外的继发性骨质疏松症包括影响骨代谢的内分泌疾病和免疫性疾病、影响钙和维生素D吸收和代谢的消化系统和肾脏疾病、神经肌肉疾病及多发性骨髓瘤、先天和获得性骨代谢异常疾病以及长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢药物等。首先要通过病史询问除外以上病史，之后可以通过辅助检查辅助鉴别。血钙、血磷、碱性磷酸酶和骨骼X线影像是基本检查，原发性骨质疏松症患者血钙、血磷和碱性磷酸酶一般在正常范围，有骨折时血碱性磷酸酶水平可轻度升高，如以上化验检查异常，应进一步选择血沉、性腺激素、25-羟维生素D、甲状旁腺激素、甲状腺功能等检查。

3 骨折风险评估

围绝经期和绝经后女性，建议每年进行胸腰椎X线检查，如有椎体脆性骨折可及早发现。对没有骨质疏松性骨折的骨质疏松症患者，要进行骨折风险评估。

世界卫生组织推荐的骨折风险预测工具（fracture risk assessment tool, FRAX）可以用来预测骨质疏松性骨折风险。FRAX工具是根据部分临床危险因素

和股骨颈骨密度建立模型,用于评估患者未来10年髌部骨折及主要骨质疏松性骨折(椎体、前臂、髌部或肩部)的概率,其中临床危险因素包括:年龄、性别、体重、身高、既往骨折史、父母髌部骨折史、吸烟、糖皮质激素、是否有类风湿性关节炎、是否有继发性骨质疏松、是否过量饮酒等。根据《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[5]建议,目前采用美国的标准,即FRAX预测的髌部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何主要骨质疏松性骨折概率 $\geq 20\%$ 时,为骨质疏松性骨折高危患者。

4 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松症防治选择

围绝经期和绝经后妇女骨质疏松症防治的选择应该基于有效性、风险和成本的平衡,并符合围绝经期和绝经后妇女的特点采取不同阶段的防治措施与方法。围绝经期开始就要采取措施维持骨健康,包括采用健康生活方式、摄入充足的钙和维生素D,同时可以采用绝经激素治疗(hormone therapy, HT),另外骨折风险高的女性,包括已经诊断骨质疏松症者和骨量低下($-2.5 < T\text{-值} < -1.0$)且FRAX工具计算出未来10年髌部骨折概率 $\geq 3\%$ 或任何主要骨质疏松性骨折发生概率 $\geq 20\%$ 者^[5,7],也可采用其他抗骨质疏松药物治疗。

4.1 健康生活方式 围绝经期和绝经后女性应该注意均衡营养、规律运动等。

4.1.1 健康饮食 每天每顿饭都有水果和蔬菜、全麦纤维,每周2次食用鱼,低脂摄入(推荐橄榄油),控糖($\leq 50\text{g/d}$)、少油($25 \sim 30\text{g/d}$)、限制盐的摄入($\leq 6\text{g/d}$)、戒烟、限酒,每天饮酒量不超过20g。

4.1.2 适当控制体重 体重减轻5%~10%就足以改善与胰岛素抵抗相关的许多异常。BMI $18.5 \sim 23.9\text{kg/m}^2$ 为正常,体重过高增加心血管病风险,低体重增加骨质疏松症风险。提倡规律的负重运动和肌肉强化运动,规律的锻炼可以降低心血管疾病发病率和总死亡率。最佳的锻炼方式是每周至少150min中等强度的锻炼,每周2次额外的抗阻力训练可能会有更多的获益,其中推荐有氧运动的强度时,应考虑到年龄较大者有氧呼吸的舒适度。

4.1.3 摄入足够的钙和维生素D

4.1.3.1 补钙 单纯补钙可以增加骨密度,降低骨折风险^[8]。50岁以上和绝经后女性钙的推荐摄入量为1000mg/d,可耐受最高摄入量为2000mg/d^[9]。营养调查显示,国内居民膳食钙摄入量平均366.1mg/d,其中城市居民膳食钙摄入量(412.4mg/d)高于农村居民(321.4mg/d),故还需补充钙600mg/d^[10]。建议首先通过膳食补充,如果不能从膳食中获得足够的

钙,如乳糖不耐受或缺乏高钙食物,建议通过钙补充剂达到推荐的每日摄入量。为了增加钙吸收率和吸收总量,建议等量的钙以少量多次的方式摄入。

为避免钙过度摄入导致的增加的心血管病风险,美国骨质疏松基金会和美国心脏病预防协会联合声明指出^[11]:从饮食和钙补充剂中摄入的钙应控制在2000~2500mg/d。为减少过度钙摄入导致的可能增加的肾结石风险,建议有肾结石病史者应该评估肾结石的原因,减轻体重,多饮水增加尿量,控制钠盐摄入,增加膳食钙摄入^[12]。

4.1.3.2 补充维生素D 维生素D在钙的吸收和骨骼健康中起着重要的作用,可以改善肌肉性能、增加平衡、降低跌倒的风险、增加骨密度,预防骨质疏松性骨折^[13]。中国成人维生素D推荐摄入量为400IU($10\mu\text{g}$)/d, ≥ 65 岁老年人推荐摄入量为600IU($15\mu\text{g}$)/d^[9]。维生素D用于骨质疏松症防治时,剂量可为800~1200IU/d^[10]。体内的维生素D状况是通过测定血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平来评估的。血25(OH)D的检查有助于明确不同个体的需要量。为降低跌倒和骨折风险,《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》建议绝经后女性血清25(OH)D水平应 $\geq 75\text{nmol/L}$ ^[5]。

体内维生素D的来源主要为皮肤接触日光照射和从膳食中获得。必要时可补充外源性维生素D。补充的维生素D分为普通维生素D和活性维生素D两种。普通维生素D为骨健康基本补充剂,活性维生素D是一种药物,能有效治疗骨质疏松症。目前国内上市用于治疗骨质疏松症的活性维生素D及其类似物有1 α -羟维生素D3(骨化醇 α)和1,25-双羟维生素D3(骨化三醇)两种^[14]。在治疗骨质疏松症时,活性维生素D可与其他抗骨质疏松药物联合应用。使用时应注意个体差异和安全性,定期监测血钙和尿钙浓度。

4.2 激素治疗 国际绝经学会对中年女性的健康管理及绝经HT的建议(2016)指出:对于绝经前后启动HT的女性,可获得骨质疏松性骨折一级预防的好处^[15]。美国内分泌学会2019年发布《ENDO绝经后女性骨质疏松症的药物治疗临床实践指南》^[7],建议患者 < 60 岁,绝经 < 10 年,静脉血栓风险很小,伴随绝经相关症状,未应用绝经HT者,充分评估后可以给予绝经HT。HT可以改善骨重建的负平衡状态。另外,研究发现HT对皮肤、软骨和其他结缔组织也有益处:①激素治疗对软骨的影响。虽然雌激素暴露与骨关节炎没有明确的相关性,全身性肌肉和关节疼痛是女性绝经后最常见的症状之一。绝经

后腰椎间盘变薄,和男性相比,骨关节炎的发病率和患病率女性均较高。此外,女性的关节炎更容易进展和出现症状。雌激素受体 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 已经被鉴定存在于软骨细胞中,最近的研究证实雌激素受体存在于滑膜细胞中,在应用选择性雌激素受体调节剂和 HT 妇女中显示软骨降解缓慢。同时发现女性采用 HT,能够减少 45% 的关节手术。②激素治疗对皮肤的影响。雌激素受体已经被检测到存在于多种皮肤结构中,因此绝经后妇女的雌激素缺乏可能会对皮肤健康有一定的影响。研究显示绝经后皮肤变薄和缺乏弹性,应用雌激素后能够改善皮肤表面纹理、锁水能力、真皮层的胶原蛋白含量和弹性。③激素治疗对韧带和肌腱的影响。雌激素对韧带和肌腱的功能影响,并没有被充分的阐明。女性采用 HT 后,易显现出低肌腱硬度,高纤维密度的转变及较高的胶原代谢。

HT 是围绝经期和绝经后骨质疏松的一级预防措施,绝经 HT 可以预防围绝经期和绝经早期妇女骨丢失,增加或维持妇女的骨密度。文献报道,17 β -雌二醇联合孕激素应用腰椎和股骨颈骨密度均增加,且 1mg 17 β -雌二醇和 2mg 17 β -雌二醇联合孕激素应用增加骨密度效果无明显差异,明显高于安慰剂组^[16],同时其他雌激素均有增加骨密度的效果^[17-18]。正确启动 HT 要注意以下几点。

4.2.1 HT 的启动时机 虽然 HT 可以预防绝经后任何年龄的骨折发生,但是患者采用 HT 的年龄非常重要:①患者 50~60 岁或者绝经<10 年,HT 可作为一线治疗^[15];②60~70 岁患者启动 HT 需要个体化评估受益及风险,应考虑其他有效的药物及最低有效剂量^[15];③不推荐>70 岁患者启动 HT。

4.2.2 HT 应用前评估 HT 可以用于骨质疏松症一级预防,但是用前要进行充分评估:①有 HT 适用证而无禁忌证、患者愿意接受 HT,可以根据情况采用个体化 HT;②存在禁忌证者,不能给予 HT;③绝对禁忌证包括雌激素依赖性肿瘤(乳腺癌、子宫内膜癌)、血栓性疾病、严重肝肾功能不全、不明原因阴道出血、血卟啉症、耳硬化症、脑膜瘤(禁用孕激素)^[19];④慎用情况包括子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜增生症、血栓形成倾向、乳腺良性疾病及乳腺癌家族史、胆囊疾病、系统性红斑狼疮、垂体泌乳素瘤、癫痫、偏头痛、哮喘等^[19]。

4.2.3 方案选择^[19] HT 方案很多,需根据患者的具体情况及愿望进行选择。①单雌激素补充方案适用于子宫切除的妇女,用药方法:口服戊酸雌二醇 0.5mg~2mg/d;雌二醇凝胶 0.5~2 计量尺/d 或

半水合雌二醇贴(1/2~2)贴/周涂抹于手臂、大腿、臀部等皮肤,避开乳房和会阴。②雌、孕激素序贯方案适用于围绝经期或绝经后有完整子宫且仍保留月经的妇女,用药方法:连续序贯方案可选择雌二醇/雌二醇地屈孕酮片(1/10 或 2/10)1 片/d,共 28 d;周期序贯可采用戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片 1 片/d,共 21 d,然后停药 7d 再开始下 1 个周期。③雌、孕激素连续联合方案适用于绝经后有完整子宫但不保留月经的妇女,可采用雌二醇/屈螺酮片 1 片/d 连续给药。④替勃龙治疗:1.25mg~2.5mg/d 连续应用。

4.2.4 用药期限和随访^[19] ①达到 HT 的治疗目标并没有明确的时间限制。虽然在停止 HT 治疗后对骨折预防仍然存在某些程度的作用,但停用 HT 后对骨密度的保护作用会以不可预知的速度下降。因此,以预防骨折作为 HT 持续使用的唯一目的应当考虑到骨折的风险,以及其他可能的长期的风险和受益。至少每年做 1 次全面益处与风险评估,如果无明显风险出现,益处远远大于可能的风险,可以继续进行 HT。②HT 的定期随诊非常重要。开始用药 1 个月、用药 3 个月、用药 6 个月、用药 12 个月,各随访 1 次,以后每 12 个月随访 1 次,了解治疗效果,解释可能发生的乳房胀痛和非预期出血等不良反应,进行个体化调整方案,鼓励适宜对象坚持治疗。

4.2.5 安全性 围绝经期与绝经后妇女正确应用绝经 HT 总体是安全的,但需要注意几点:①对于有子宫妇女,HT 方案中应加用足量及足疗程的孕激素以保护子宫内膜,预防子宫内膜癌,每月孕激素的应用时间应 $\geq 12\sim 14$ d。②乳腺癌是绝经 HT 的禁忌证,乳腺癌风险的增加主要与 HT 方案中添加的合成孕激素有关,并与孕激素应用的持续时间有关。与合成的孕激素相比,微粒化黄体酮和地屈孕酮,乳腺癌的风险更低^[20]。③静脉血栓的风险随年龄增长而增加,且与肥胖程度呈正相关。口服 HT 增加静脉血栓事件风险,有静脉血栓个人史的女性禁用口服雌激素治疗。经皮雌激素不增加静脉血栓的风险,有静脉血栓高风险(体质量指数 $> 30\text{kg/m}^2$ 、吸烟、易栓症家族史)的女性,经皮雌激素可能更安全^[21]。

总之,HT 降低所有骨折(椎骨和髋骨骨折)的发病率,HT 是围绝经和绝经后骨质疏松妇女减少骨折发生率的唯一有效方式。

4.3 其他抗骨质疏松药物治疗 美国内分泌学会 2019 年发布的《ENDO 绝经后女性骨质疏松症的药物治疗临床实践指南》^[7]:骨折风险高的绝经后女性,初始治疗可选用双膦酸盐类、破骨细胞分化因子抑制剂

(地诺单抗)或特立帕肽,以上药品不能耐受或者不能获得,也可应用选择性雌激素受体调节剂、降钙素等。

4.3.1 双膦酸盐 双膦酸盐有效抑制骨的重吸收,已被证明可有效预防椎体和髌部骨折^[22],但是还存在一些安全问题。有报道称在双膦酸盐治疗超过3~5年的患者中存在非典型股骨骨折和骨转换过度抑制的情况。对于骨密度显示治疗反应良好且无骨折的患者,在应用注射用唑来膦酸3年或者口服阿仑膦酸钠治疗5年之后,应该考虑停用一段时间^[23]。双膦酸盐引起的下颌骨坏死是在预防骨折的推荐剂量下很罕见的并发症^[24]。

4.3.2 选择性雌激素受体调节剂 目前常用的选择性雌激素受体调节剂是雷洛昔芬。雷洛昔芬能使椎体骨折风险降低40%,但对降低髌部或非椎体骨折的风险无显著影响^[25]。雷洛昔芬能增加骨密度降低骨折风险,同时应用雷洛昔芬无论是在治疗期间还是在治疗完成后5年内,都可以降低雌激素受体阳性的浸润性乳腺癌风险^[26],所以特别适用于乳腺癌风险增加的妇女。雷洛昔芬药物总体安全性良好,常见的不良反应是潮热和抽筋,唯一严重的不良事件是深静脉血栓栓塞症的增加,但比较罕见^[27]。故有静脉栓塞病史及有血栓倾向者,如长期卧床和久坐者禁用。更年期潮热症状严重者慎用。

4.3.3 降钙素 降钙素轻微增加绝经5年以上女性的腰椎骨密度,降低椎体骨折风险,但对椎骨以外部位效果不明显^[28]。对急性椎体骨折的女性具有镇痛作用^[29]。肠外给药的常见不良反应包括恶心、注射部位的局部炎症反应以及血管舒缩性症状(出汗和面部潮红等)。

4.3.4 甲状旁腺素 甲状旁腺素类似物(特立帕肽)通过促进骨形成显著减少椎体和非椎体骨折的风险。可以用于严重的骨质疏松或同时用其他方法治疗的骨折患者。每天皮下注射,最长可使用18个月;治疗18个月后,应当考虑使用抗骨吸收剂。与其他制剂相比,甲状旁腺素类似物可能因费用高昂而使用受限。特立帕肽(剂量:20mg)的不良反应主要包括头晕和腿部痉挛^[30]及轻微增加血清钙并导致高钙血症^[31],建议在使用前对患者血清钙进行评估,对于血清钙升高的患者不建议使用。

4.3.5 地诺单抗 地诺单抗是一种抗核因子- κ B配体受体激动剂的人单克隆抗体。60mg皮下注射6个月,可显著降低椎体、非椎体和髌部骨折的风险^[32]。地诺单抗是相对安全和容易耐受的,但存在有低钙血症的风险,尤其是维生素D水平低下及骨转换率高的患者^[33]。

4.4 中药治疗 对于不愿意或不能接受HT和其他抗骨质疏松药物治疗的围绝经与绝经后骨量减少、骨

质疏松症或骨质疏松风险的女性,可以选择中药治疗,或者联合中药治疗。中药以补肝益肾、活血化瘀、益气健脾、强筋壮骨为主,最终起到增加骨量、降低骨折风险作用。药物有效成分较明确的中成药主要包括骨碎补总黄酮、淫羊藿苷和人工虎骨粉等^[5,34]。

不同中成药抗骨质疏松效果不同,Meta分析纳入以骨疏康或骨疏康加钙剂或加维生素D为干预措施进行21篇的临床随机对照研究,结果显示骨疏康可以有效提高骨密度、改善骨痛、维持血清磷、碱性磷酸酶、雌激素正常水平,且在维持血钙方面,骨疏康组优于其他抗骨质疏松药物^[35]。最新基础研究结果显示,骨疏康可以明显改善钙代谢,提高25-羟维生素D3含量,提高小肠、肾脏的钙转运、吸收能力,从而减少钙排泄,维持体内钙正向平衡^[36],同时刺激成骨细胞的骨生成和抑制破骨细胞的骨吸收,起到治疗骨质疏松的作用。

多中心随机对照研究显示:仙灵骨葆胶囊治疗绝经后女性骨质疏松症或骨量减少患者(≥ 60 岁),低剂量组(3g/d)使用6个月后,腰椎骨密度值显著升高2.11%,且与对照组比较,差异有显著性($P < 0.05$),但两组股骨骨密度值比较,差异无显著性;12个月后,低剂量组的腰椎骨密度值较6个月时下降,但仍高于基线水平(增长1.00%),与对照组比较,差异无显著性($P > 0.05$)^[37]。基础研究提示和颜®坤泰胶囊可以明显调节去卵巢骨质疏松大鼠的骨密度值、平衡破骨及成骨的作用^[38];临床上和颜®坤泰胶囊应用于绝经骨质疏松骨折妇女,可改善患者卵巢功能,预防骨质丢失,增加骨折愈合程度,缩短骨折愈合时间^[39]。

中药总体是安全的,骨疏康胶囊(颗粒)目前尚无明显不良反应报道。关于仙灵骨葆安全性,系统评价Meta分析报告显示,仙灵骨葆不良反应和不良事件总发生率为5%,包括口干便秘、肝功能异常、腹泻等,绝大多数为轻微不良反应^[40]。建议用药前应检测肝功能,肝功能异常的患者应禁用。

5 小结

骨质疏松症早期不容易引起围绝经期和绝经后女性关注。因此,妇产科医生应该关注围绝经期和绝经后女性骨健康,做好骨质疏松症的预防,同时做好早期筛查,及时发现围绝经期与绝经后骨质疏松症及危险因素,及时防治,避免骨质疏松的发生及骨质疏松性骨折和再次骨折的发生。

作者贡献声明: 本共识除通信作者阮祥燕及共识起草作者孙艳格外,其他作者对本共识的贡献相同。

参与制定本共识的专家：阮祥燕（通信作者及共识起草作者：首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科，Email: ruanxiangyan@163.com）、孙艳格（共识起草作者：首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心）、马远征（解放军总医院第八医学中心全军骨科中心）、王亮（解放军总医院第八医学中心骨内科）、代荫梅（首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科）、许良智（四川大学华西第二医院妇产科）、张炜（复旦大学附属妇产科医院生殖内分泌科）、赖爱鸾（首都医科大学附属复兴医院妇科）、韩历丽（北京妇幼保健院保健部）、胡丽娜（重庆医科大学附二院妇产科）、申素芳（新乡医学院三附院生殖科）、李晓冬（河北医科大学第二医院妇科）、吕淑兰（西安交通大学第一附属医院）、周坚红（浙江大学医学院附属妇产科医院妇三科）、闵敏（中国医科大学航空总医院妇科）、闫岩（首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心）、王瑜（河南省人民医院妇产科）、陈小劲（北京市朝阳区妇幼保健院妇科）、陈蕾（解放军总医院第六医学中心妇产科）、程玲（中国中医科学院望京医院妇科）、白文佩（首都医科大学附属北京世纪坛医院妇产科）、陈于（海军军医大学附属长海医院妇产科）、崔竹梅（青岛大学附属医院妇科）、李永锦（北京市朝阳区劲松社区卫生服务中心全科）、米鑫（北京顺义区妇幼保健院妇产科）、翟建军（首都医科大学附属北京同仁医院妇产科）、刘芸（首都医科大学附属北京友谊医院妇产科）、翟军（郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院）

参考文献：

- [1] SI L, WINZENBERG TM, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7):1929-1937.
- [2] KANIS JA, MCCLOSKEY EV, JOHANSSON H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1):23-57.
- [3] PRINCE RL, SMITH M, DICK IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(17):1189-1195.
- [4] HARLOW SD, GASS M, HALL JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. *Climacteric*, 2012(15):105-114.
- [5] 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治指南(2017年)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017(9):415-416.
- [6] RIGGS BL, KHOSLA S, MELTON LJ 3RD. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men[J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(5):763-773.
- [7] EASTELL R, ROSEN CJ, BLACK DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society* clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5):1595-1622.
- [8] SHEA B, WELLS G, CRANNEY A, et al. WITHDRAWN: Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1):CD004526.
- [9] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[M]. 北京: 科

- 学出版社, 2014: 172-176, 327-335.
- [10] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 2015中国居民营养与慢性病状况报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 11-12.
- [11] KOPECKY SL, BAUER DC, GULATI M, et al. Lack of evidence linking calcium with or without Vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the national osteoporosis foundation and the American society for preventive cardiology[J]. *Annals of internal medicine*, 2016, 165(12):867-868.
- [12] SORENSEN MD, KAHN AJ, REINER AP, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS[J]. *J Urol*, 2012, 187(5):1645-1649.
- [13] WEAVER CM, ALEXANDER DD, BOUSHEY CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation[J]. *Osteoporosis International*, 2016, 27(1):367-376.
- [14] KASUKAWA Y, MIYAKOSHI N, SHIMADA Y. Osteoporosis in orthopedics[M]. Tokyo: Springer, 2016: 179-200.
- [15] BABER RJ, PANAY N, FENTON A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy[J]. *Climacteric*, 2016, 19(2):109-150.
- [16] LEES B, STEVENSON JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone[J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(4):251-258.
- [17] RAN SY, YU Q, CHEN Y, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo-controlled study[J]. *Climacteric*, 2017, 20(4):391-396.
- [18] ZHU SY, DENG Y, WANG YF, et al. Bone protection for early menopausal women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective randomized trial[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(2):165-169.
- [19] 谢梅青, 陈蓉, 任慕兰. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(6):512-525.
- [20] STUTE P, WILDT L, NEULEN J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review[J]. *Climacteric*, 2018, 21(2):111-122.
- [21] L'HERMITE M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT[J]. *Climacteric*, 2013, 16(Suppl 1):44-53.
- [22] BLACK DM, DELMAS PD, EASTELL R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(18):1809-1822.
- [23] SHANE E, BURR D, ABRAHAMSEN B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1):1-23.
- [24] KHAN AA, MORRISON A, HANLEY DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1):3-23.
- [25] OTTO S, MARX R E, TRÖITZSCH M, et al. Comments on "diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus" [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(6):1113-1115.
- [26] CUZICK J, SESTAK I, BONANNI B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet*, 2013, 381(9880):1827-1834.
- [27] ETTINGER B, BLACK DM, MITLAK BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial[J]. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation(MORE) Investigators, *JAMA*, 1999, 282(7):637-645.
- [28] OFLUOGLU D, AKYUZ G, UNAY O, et al. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain[J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(1):44-49.
- [29] OVERMAN RA, BORSE M, GOURLAY ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(12):1675-1684.
- [30] NEER RM, ARNAUD CD, ZANCHETTA JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *The New England*

顺铂腹腔灌注联合静脉化疗治疗胃癌腹腔转移的临床效果

肖 谜, 王妹兴* (上海市闵行区肿瘤医院, 上海 200240)

摘要: **目的** 研究顺铂腹腔灌注联合静脉化疗治疗胃癌腹腔转移的临床疗效。**方法** 选择2015年4月至2018年4月上海市闵行区肿瘤医院收治的胃癌腹腔转移患者60例, 按随机数字表法分为观察组与对照组各30例。对照组行静脉化疗治疗, 观察组腹腔灌注顺铂联合静脉化疗治疗。对比两组治疗后临床疗效、存活时间及治疗期间不良反应发生情况, 另外对比两组治疗前后欧洲癌症治疗研究组织生活质量测定量表 (quality of life scale of European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30) 评分。**结果** 观察组治疗后有效率70.00%、控制率93.33%, 显著高于对照组 (43.33%、73.33%), 差异有显著性 ($P<0.05$)。两组患者治疗后均行12个月随访, 期间无失访; 观察组中位生存时间显著高于对照组, 差异有显著性 ($P<0.05$); 观察组治疗后6、9、12个月存活率显著高于对照组, 差异有显著性 ($P<0.05$)。观察组治疗后功能评分、症状评分、整体生活质量评分、单项测量项目评分显著高于治疗前及对照组治疗后, 差异有显著性 ($P<0.05$)。两组不良反应总发生率对比, 差异无显著性 ($P>0.05$)。**结论** 顺铂腹腔灌注联合静脉化疗治疗胃癌腹腔转移能够提高临床治疗效果及患者的生活质量, 同时还能延长患者生存时间, 具有较高的临床应用价值。

关键词: 胃癌; 腹腔转移; 顺铂; 腹腔灌注; 静脉化疗

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2020) 08-0908-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.08.010

Observation on the efficacy of Cisplatin intraperitoneal perfusion combined with intravenous chemotherapy for gastric cancer with abdominal metastasis

Xiao Mi, Wang Xingmei (Shanghai Minhang District Tumor Hospital, Shanghai 200240, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of cisplatin-intraperitoneal perfusion combined with intravenous chemotherapy in the treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer. **Method** A total of 60 patients with peritoneal metastasis of gastric cancer who were treated in our hospital from April 2015 to April 2018 were selected, and were divided into observation group ($n=30$) and control group ($n=30$) by random number table method. The control group was treated with intravenous chemotherapy, and the observation group was treated with intraperitoneal DDP combined with intravenous chemotherapy. Clinical efficacy, survival time and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. In addition, quality of life scale of European Organization for Research and Treatment of Cancer (QLQ-C30) scores of cancer patients before and after treatment were compared between the two groups. **Result** After treatment, the effective rate and control rate of the observation group was 70.00% and 93.33% respectively, which was significantly higher than those of the control group (43.33% and 73.33%, $P<0.05$). Two groups of patients were followed up for 12 months after treatment, during which there was no loss of follow-up. The median survival time of the observation group was significantly higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The survival rate of 6, 9 and 12 months after treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The functional scores, symptom scores, overall quality of life scores, and scores of individual measurement items in the observation group were significantly higher than those before and after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** DDP intraperitoneal perfusion combined with intravenous chemotherapy in the treatment of abdominal metastasis of gastric cancer could improve the clinical efficacy and quality of life of patients, but also prolong the survival time of patients, which had high clinical value.

Keywords: Gastric cancer; Abdominal metastasis; Cisplatin; Intraperitoneal perfusion; Intravenous chemotherapy

* 通信作者, E-mail:13661816380@163.com

- journal of medicine, 2001, 344(19):1434-1441.
- [31] JOHANSSON H, SIGGEIRSDÓTTIR K, HARVEY NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(3):775-780.
- [32] CUMMINGS SR, SAN MARTIN J, MCCLUNG MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8):756-765.
- [33] HUYNH ALH, BAKER ST, STEWARDSON AJ, et al. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2016, 25(11):1274-1278.
- [34] 史晓林, 王和鸣, 高毅, 等. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(2):1-13.
- [35] 黄莉, 李悦, 邱建利, 等. 骨质疏松治疗原发性骨质疏松症随机对照临床研究Meta分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4):85-88.
- [36] LI XL, WANG L, BI XL, et al. Gushukang exerts osteopreservative effects by regulating vitamin D and calcium metabolism in ovariectomized mice[J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(2):224-234.
- [37] ZHU HM, QIN L, GARNERO P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporosis International, 2012, 23(4):1317-1327.
- [38] 徐静, 孙建新. 坤泰胶囊对去卵巢大鼠骨质疏松防治效果的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(26):2873-2875.
- [39] 毛旭东, 王涵. 浅谈坤泰胶囊在围绝经期妇女骨折治疗中的临床疗效[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(4):39.
- [40] 章轶立, 廖星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15):2845-2856.
- 收稿日期: 2020-05-28; 修回日期: 2020-06-08
(本文编辑: 习秋云)