

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.05.001

· 指南与共识 ·

## 男性骨质疏松症诊疗指南

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

### Guideline for diagnosis and treatment of osteoporosis in men

Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research

中图分类号: R681 文献标志码: A

骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病,以骨量减低、骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加、骨折易发为特征的全身性骨病。随着我国社会人口老龄化的加剧,我国骨质疏松症的患病率显著攀升,给患者及其家庭和社会带来沉重负担。以往骨质疏松症的诊断和治疗更关注女性,对男性骨质疏松症的重视度不足。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会联合中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)进行的中国居民骨质疏松症流行病学调查显示,我国50岁以上人群的骨质疏松症总体患病率为19.2%,男性患病率为6.0%;而需要进行防治的低骨量人群总体患病率为46.4%,男性更高达46.9%<sup>[1]</sup>。另一项近期流行病学调查也显示,依据双能X线吸收检测法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)骨密度检测结果,我国50岁以上男性骨质疏松症的患病率为6.46%<sup>[2]</sup>。不仅如此,50岁以上男性有1/5会发生骨质疏松性骨折,髌部骨折中有近30%发生于男性<sup>[3-4]</sup>,且男性骨质疏松性骨折导致的后果更为严重,其致残率和致死率均明显高于女性<sup>[5-7]</sup>。由此可见,男性骨质疏松症患病率并不低,但其诊断和治疗的比重显著低于女性,对男性骨质疏松症的重视度以及诊断和治疗水平亟需提高。

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会于2017年修订了《原发性骨质疏松症诊疗指南》<sup>[8]</sup>,对提高我国骨质疏松症的诊断及治疗水平发挥了有

益的作用。近年,我国在男性骨质疏松症的流行病学、诊断和治疗等方面都取得了一定的研究进展,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会现制定《男性骨质疏松症诊疗指南》,旨在提高我国男性骨质疏松症的规范化诊断及治疗水平。

### 男性骨质疏松症流行病学和危险因素

#### 男性骨质疏松症的流行病学

目前我国是世界上老年人口最多的国家之一<sup>[8]</sup>。骨质疏松症已成为我国公共健康问题,预计到2050年我国骨质疏松症患者将达到1.2亿<sup>[2]</sup>。然而,骨质疏松症通常被认为是女性的健康问题,其对男性的影响和危害常被忽视。2018年,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会联合CDC发布的中国骨质疏松症流行病学调查结果显示<sup>[1]</sup>:40~49岁、50岁以上和65岁以上男性人群骨质疏松症患病率分别为2.2%、6.0%和10.7%;骨量减少患病率更高,40~49岁和50岁以上男性人群骨量减少患病率分别高达34.4%和46.9%,而相应年龄段女性患病率则为31.4%和45.9%。这与2006年上海开展的一项针对1084例50岁以上男性骨质疏松调查结果非常相近,后者股骨颈部位骨量减少患病率为47.9%<sup>[9]</sup>。调查同时发现,20岁以上男性骨质疏松症相关知识知晓率仅为10.5%,而接受骨密度检测的比例为2.5%;在50岁以上人群中,骨质疏松症相关知识知晓率仅为7%,接受骨密度检测的

本指南由《中华内分泌代谢杂志》和《中华骨质疏松与骨矿盐疾病杂志》同步发表

通信作者:章振林, E-mail: zhangzl@sjtu.edu.cn

男性比例只有 3.2%<sup>[1]</sup>。

骨质疏松性骨折（或称脆性骨折）指受到轻微创伤或日常活动即发生的骨折，是骨质疏松症的严重后果。中国骨质疏松性髌部骨折发病率快速增长，1988-1992年，北京地区 50 岁以上男性髌部骨折发生率为 97/10 万；而 2002-2006 年，男性髌部骨折发生率上升到 129/10 万，增加 1.33 倍<sup>[10]</sup>。来自唐山地区的调查显示，2015 年男性髌部骨折的发病率为 45.39/10 万；在 75 岁以上男性人群中，髌部骨折发病率显著上升<sup>[11]</sup>。

新近发布的上海市 10 个社区骨质疏松性椎体压缩性骨折（osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF）横断面调查（纳入研究对象 14 075 例，其中男性 6 313 例）显示，60 岁以上男性 OVCF 患病率为 17%；而且 70 岁之前男性 OVCF 患病率高于女性<sup>[12]</sup>。另一项来自上海的调查显示，65 岁以上老年男性 OVCF 患病率为 20.7%；85 岁以上患病率高达 33.3%<sup>[13]</sup>。

此外，男性髌部骨折发生 1 年后的累积病死率为 20%~40%<sup>[5,14-16]</sup>，是女性病死率的 2~3 倍<sup>[6,17]</sup>。不仅如此，椎体骨折后 10 年，男性预期生存率不到 10%，较女性明显缩短<sup>[18-19]</sup>。尤其值得关注的是，与女性相比，男性骨质疏松症就诊率更低；而且男性骨质疏松症患者发生髌部骨折后，其抗骨质疏松药物治疗依从性更差，停药率约为女性的 2 倍<sup>[20]</sup>。

由于低骨量或骨质疏松症患者早期通常没有明显的临床表现，导致公众对骨质疏松症的危害认知不足，且各级临床医生对男性骨质疏松症重视不够，致使男性骨质疏松症就诊率、骨密度检测率以及诊断和治疗率均非常低。及早发现男性骨质疏松症及其骨折的高危人群，是防治疾病的关键。

#### 男性骨密度和骨质疏松症风险的影响因素

男性骨密度的影响因素：（1）骨骼的性别差异：男、女性在骨量和骨结构方面存在性别差异。骨量方面，人体髌部峰值骨量的出现早于椎体峰值骨量，但在椎体，男性较女性峰值骨量出现更早；而在髌部，男性的峰值骨量获得晚于女性<sup>[21]</sup>。骨量丢失速率男女亦有不同，女性骨丢失在围绝经期明显加速，

然后以较低的速率持续，而男性骨量丢失的速率持续较低<sup>[22]</sup>。骨结构方面，年轻男性的皮质骨孔隙率和松质骨小梁数目及厚度均比年轻女性高，但随着增龄，男性皮质骨孔隙率增加速率低于女性，骨小梁厚度丧失超过女性<sup>[23]</sup>。男性皮质骨丢失主要在 70~75 岁之后，而女性在中年期就会出现大量的皮质骨丢失。这与绝经引起的骨转换率和骨孔隙率增加一致。男性的中轴骨小梁厚度下降明显，而女性小骨梁病变主要表现为数目减少和穿孔<sup>[24]</sup>。（2）增龄与激素水平降低：性激素在维持骨量中起着重要的作用。影响女性骨代谢的性激素是雌激素，而影响男性骨代谢的性激素包括睾酮、双氢睾酮和雌二醇等。男性骨质疏松的发生也与芳香化酶和雌激素受体的功能和数量改变以及随增龄而出现的生长激素（growth hormone, GH）和胰岛素样生长因子 1（insulin-like growth factor 1, IGF-1）水平下降有关。（3）遗传因素：与女性一样，遗传因素在决定男性骨骼体积、骨密度、骨骼结构和微结构等方面均具有重要作用。人群间骨密度的变异 50%~80% 归因于遗传因素，后者对年轻时期峰值骨量的获得起主要作用，而成年后的骨丢失速度主要由环境因素决定。骨质疏松症及其骨密度等表型是复杂疾病或性状，尽管有大量研究包括全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）分析骨质疏松症表型骨密度、骨折等与遗传基因变异的关系<sup>[25-29]</sup>，但迄今尚未发现有明确的风险基因型与男性骨质疏松症相关。（4）负荷与肌肉：运动与肌肉力量有助于骨量的提高或维持<sup>[30-31]</sup>。肌肉收缩和运动给骨骼带来力学刺激，促进骨形成，有助于修复骨骼微损伤，改善骨骼微结构，增加骨密度。国内一项采用跟骨超声检测骨密回顾性研究结果显示，60 岁以上老年男性和女性的握力与骨质疏松症发生风险呈负相关<sup>[32]</sup>。研究发现肌肉组织可以通过释放肌肉细胞因子鸢尾素（irisin）和肌肉生成抑制素（myostatin）等调节成骨细胞和破骨细胞功能<sup>[25-26]</sup>，且上述细胞因子与骨密度呈正相关<sup>[27]</sup>。而随着年龄增加，骨骼肌量减低，肌肉内脂肪堆积，导致肌肉力量减低和肌肉功能下降，促进骨量丢失，骨密度下降。（5）继发因素：导致继发性骨质疏松症的原因参见表 1<sup>[33]</sup>。

表1 继发性骨质疏松症的病因

内分泌/代谢病	营养/胃肠道状态	药物	胶原代谢异常	其他
性腺功能减退、皮质醇增多症、甲状旁腺功能亢进症、骨软化症、糖尿病（1型/2型）、甲状腺功能亢进症、肢端肥大症、生长激素缺乏、卟啉病	钙缺乏、维生素D缺乏、吸收不良综合征/营养不良（包括乳糜泻、囊性纤维化、克罗恩病和胃切除或旁路手术）、慢性肝病、全胃肠外营养、酗酒、神经性厌食	糖皮质激素、噻唑烷二酮类药物、抗癫痫药物、芳香化酶抑制剂、化疗/免疫抑制剂、醋酸甲羟孕酮、促性腺激素释放激素制剂、肝素、锂剂、质子泵抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂、甲状腺素（超生理剂量）	成骨不全、埃勒斯-丹洛综合征、胱硫醚合成酶缺乏引起的高胱氨酸尿症、马凡综合征	制动、肾小管酸中毒、肾功能不全/肾功能衰竭、类风湿关节炎、艾滋病/HIV、强直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、戈谢病、血友病、高钙尿症、重度抑郁症、骨髓瘤和一些癌症、器官移植、系统性肥大细胞增多症、地中海贫血

男性骨质疏松症的危险因素：骨质疏松症是遗传因素和环境因素共同作用的复杂疾病，其危险因素分为不可控因素与可控因素，后者包括不健康生活方式、疾病和药物等。（1）不可控因素：种族（白种或黄种人）、高龄（>70岁）、既往脆性骨折史（特别是髌部、腕部和椎体）、父亲或母亲有髌部脆性骨折史。（2）可控因素：①不健康生活方式，如吸烟、过量饮酒等。50~69岁低体质量（BMI<20 kg/m<sup>2</sup>），体质量降低（较健康成年人或近期体质量减少>10%），缺乏体力活动，肌少症等。②影响骨代谢的疾病，特别是性腺功能减退症、雄激素抵抗综合征等。③影响骨代谢的药物，包括抗雄激素药物（如非那雄安）等。

### 男性骨质疏松症实验室检查

一般项目检查：包括血常规、尿常规、肝、肾功能，血钙、血磷和碱性磷酸酶水平，血清蛋白电泳，尿钙、尿磷、尿肌酐等，25羟维生素D（25-hydroxyvitamin D, 25OHD）、甲状旁腺素（PTH）水平。男性骨质疏松症患者上述指标的变化和女性无明显差异。

性激素检测：（1）雄激素（睾酮/游离睾酮）、血清卵泡刺激素（follicle stimulating hormone, FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone, LH）及性激素结合球蛋白（sex hormone binding globulin, SHBG）：游离睾酮可以作用于雄激素受体，促进成骨功能、抑制破骨活性，直接影响骨代谢；FSH可刺激免疫细胞产生肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor alpha, TNF-α），增强破骨细胞活性，促进骨吸收<sup>[34]</sup>。SHBG可使睾酮和雌二醇的

生物利用度下降，体内的活性氧簇（reactive oxidative species, ROS）堆积，促使间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞凋亡，抑制骨形成。男性性腺功能减退者或老年男性，游离睾酮水平明显降低，血清FSH、LH、SHBG水平明显升高，导致骨量丢失和骨折风险增加。其中血清FSH浓度的变化对骨丢失的预测能力优于雌激素和雄激素水平的变化<sup>[35]</sup>，且与骨转换指标呈正相关。（2）雌激素：男性体内的雌激素是由睾酮通过芳香化酶转化而来，对骨骼发挥作用。男性性腺功能减退或者老年男性雄激素水平下降导致其雌激素水平降低，骨吸收加快。

骨转换标志物（bone turnover markers, BTMs）检测：BTMs是骨组织本身分解与合成代谢的产物，可在血液或尿液中检测到，能动态反映骨重塑。BTMs分为骨形成标志物和骨吸收标志物（表2），前者反映成骨细胞活性及骨形成状态，后者代表破骨细胞活性及骨吸收水平。

BTMs虽然不能用于骨质疏松症的诊断，但有助于对骨质疏松症诊断进行分型、判断骨转换类型、预测骨丢失速率、评估骨折风险、监测药物疗效及依从性等。原发性骨质疏松症患者的BTMs水平往往正常或轻度升高。如果BTMs超过参考范围上限的1.5倍，可认为水平明显升高，需排除高转换型继发性骨质疏松症或其他疾病，如原发性甲状旁腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎及某些恶性肿瘤骨转移等。目前国际上推荐空腹血清I型原胶原N-端前肽（procollagen type 1 N-peptide, P1NP）和血清I型胶原C-末端肽交联（serum C-terminal telopeptide of type

表2 骨转换生化标志物

骨形成标志物	骨吸收标志物
血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)	24 h 尿钙/肌酐比值 (ratio of 24 h urinary calcium to creatinine, UCa/Cr)
血清骨特异性碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP)	血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)
血清 I 型原胶原 C-端前肽 (procollagen type I C-peptide, P1CP)	血清 I 型胶原 C-末端肽交联 (serum C-terminal telopeptide of type I collagen, S-CTX)
血清 I 型原胶原 N-端前肽 (procollagen type I N-peptide, P1NP)	尿吡啶啉 (urinary pyridinoline, Pyl)
血清骨钙素 (osteocalcin, OC)	尿脱氧吡啶啉 (urinary deoxypyridinoline, D-Pyl)
	尿 I 型胶原 C-末端肽交联 (urinary C-terminal telopeptide of type I collagen, U-CTX)
	尿 I 型胶原交联 N-末端肽 (urinary N-terminal telopeptide of type I collagen, U-NTX)

I collagen, S-CTX) 分别作为反映骨形成和骨吸收的首选标志物。由于影响 BTMs 检测结果的因素较多 (特别是 S-CTX), 因此, 建议禁食一晚后于早上空腹状态下收集血液和尿液标本, 如能同一时间段采集则有助于减少检测误差。

同样可将上述指标作为男性骨质疏松症骨转换类型、鉴别诊断、疗效和依从性判断的重要依据。我国一项有关骨转换指标参考值范围的多中心研究发现, 中国男性 P1NP 和 S-CTX 水平在 15~19 岁达到峰值, 随后逐步下降, 在 40~69 岁保持低水平, 70 岁以后再次出现下降, 与同年龄段女性相比, 15~19 岁男性的 P1NP 和 S-CTX 水平显著增高; 而小于 64 岁绝经后女性 P1NP 和 S-CTX 水平显著高于 50~64 岁男性<sup>[36]</sup>。P1NP 和 S-CTX 水平与 25OHD 水平呈负相关<sup>[37]</sup>。老年男性骨转换指标水平应与 35~45 岁健康男性进行比较, 该年龄段的通常作为正常参考值范围。根据上海一项针对健康男性研究, 血清 S-CTX、P1NP 和骨钙素水平正常值参考范围为 0.1~0.612、16.89~65.49 和 5.58~28.62  $\mu\text{g/L}$ <sup>[38]</sup>。

特殊检查项目: 为进一步鉴别诊断, 可酌情选择进行以下 BTMs 水平指标检查, 如红细胞沉降率、C-反应蛋白、性腺激素、血清催乳素、甲状腺功能、血和尿游离皮质醇、血气分析、尿本周蛋白、血和尿轻链, 必要时可进行放射性核素

骨扫描、骨髓穿刺或骨活检等检查。

## 男性骨质疏松症风险评估、 诊断和鉴别诊断

### 男性骨质疏松症风险评估

男性骨质疏松症的病情比较隐匿, 常常在发生脆性骨折后才引起注意, 因此评估个体罹患骨质疏松症和发生脆性骨折的风险, 对骨质疏松症的早期诊断及脆性骨折的预防十分重要。

骨质疏松症的风险评估: 对于骨质疏松症的风险评估, 建议选择国际骨质疏松基金会 (International Osteoporosis Foundation, IOF) 骨质疏松风险一分钟测试题<sup>[39]</sup>, 该测试题主要用于 50~70 岁的男性, 高风险者应进行骨密度检测。而对于 70 岁以上的男性, 可直接进行骨密度检测。

脆性骨折的风险评估: 对于脆性骨折的风险评估, 建议选择骨折风险预测工具 (fracture risk assessment tool, FRAX<sup>®</sup>)<sup>[40]</sup>。FRAX<sup>®</sup> 主要用于无脆性骨折的低骨量患者 (骨密度  $T$  值为  $-1.0 \sim -2.5 SD$ ), 经 FRAX<sup>®</sup> 评估后, 如被认定为骨折高风险者, 应考虑治疗。而对于已被诊断为骨质疏松症 (骨密度  $T$  值  $\leq -2.5 SD$ ) 或已发生脆性骨折者, 不必再用 FRAX<sup>®</sup> 进行骨折风险评估, 应及时给予治疗<sup>[35]</sup>。值得注意的是, FRAX<sup>®</sup> 的预测结果可能低估了中国人骨的骨折风险<sup>[41-42]</sup>。

## 男性骨质疏松症的诊断

男性骨质疏松症的诊断应遵循与其他疾病诊断相同的基本原则,即依据患者病史、体格检查和其他临床相关检查,具体可参照中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会2017年发布的《原发性骨质疏松症诊疗指南》中的诊断标准<sup>[8]</sup>。该标准主要包括两个方面:一是基于脆性骨折的判定;二是基于骨密度的判定。

**基脆性骨折判定:**脆性骨折是指在站立的高度跌倒所导致的骨折,属于典型的骨质疏松性骨折。脆性骨折是骨质疏松症诊断的重要部分,如发生脆性骨折,无论骨密度测量结果如何,即可诊断为骨质疏松症。脆性骨折可通过病史加以评估;椎体的骨质疏松性骨折可根据胸腰椎侧位X线影像或者椎体骨折评估(vertebral fracture assessment, VFA)加以判定,基于侧位X线影像的判定依据为Genant半定量方法<sup>[43]</sup>。另外,胸腰椎的CT和(或)MRI影像有助于椎体骨折的影像诊断和鉴别诊断。

**基于骨密度判定:**以DXA骨密度测量结果诊断骨质疏松时,可选择世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的判定标准<sup>[44]</sup>。测量部位通常为腰椎1~4和股骨近端(股骨颈和全髌部),如腰椎1~4和股骨近端不能满足测量和诊断的需要<sup>[35,45-46]</sup>,可选择非优势侧桡骨远端1/3处测量结果进行评估<sup>[35,46-47]</sup>。本指南建议DXA诊断的测量部位及感兴趣区首选髌部,这主要是因为它对髌部骨折风险的预测值较高<sup>[48]</sup>,不首选腰椎主要是因为老年人腰椎退行性变较为明显,可导致测量结果出现假性增高。但也有指南认为,腰椎是疗效评估的首选部位<sup>[47]</sup>。

DXA诊断骨质疏松症的标准见表3<sup>[8]</sup>。需说明的是,该标准仅适用于50岁以上的男性,多个测量部位及感兴趣区的测量结果应选较低的T值作为评估指标<sup>[47]</sup>。对于50岁以下男性,推荐使用Z值进行评估<sup>[49]</sup>,Z值=(骨密度测定值-同种族同性别同龄人骨密度均值)/同种族同性别同龄人骨密度标准差。将Z值 $\leq -2.0$ SD判读为“低于同年龄段预期范围”或低骨量。

对于DXA骨密度的峰值选择,目前尚存争议。

表3 DXA诊断男性骨质疏松症标准

分类	标准
骨量正常	$T \text{ 值} \geq -1.0 \text{ SD}$
低骨量	$-2.5 < T \text{ 值} < -1.0 \text{ SD}$
骨质疏松	$T \text{ 值} \leq -2.5 \text{ SD}$
严重骨质疏松	$T \text{ 值} \leq -2.5 \text{ SD} + \text{脆性骨折}$

$T \text{ 值} = (\text{实测值} - \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差}$ ; DXA: 双能X线吸收检测法

国际临床骨密度测量学会(International Society for Clinical Densitometry, ISCD)认为,对男性骨质疏松症诊断时T值的参照峰值可来自女性人群<sup>[50]</sup>,而IOF则认为男性诊断骨质疏松T值的参照峰值应来自男性人群<sup>[51]</sup>。美国第三次国家健康和营养调查(NHANES III)研究显示,50岁以上男性人群如选用女性参照数据,骨质疏松和低骨量所占比例均减少<sup>[52]</sup>。据此,ISCD建议选用年轻成年白种男子数据库计算T值和Z值,并进行相应的评估<sup>[49]</sup>。

本指南建议,WHO推荐的DXA诊断标准可作为我国男性骨质疏松症的诊断标准,但T值的计算宜选用中国人群男性的参考数据。

**骨密度测定方法选择:**DXA是目前最常用也是公认的诊断骨质疏松症的检查方法,还可用于治疗随访和疗效监测。需注意的是,腰椎DXA骨密度检测结果易受到肥胖、腹主动脉钙化、脊柱畸形和骨质增生等因素影响。若存在以上因素,可能影响腰椎DXA骨密度测定结果时,可选择DXA股骨近端或外周前臂的测量结果加以评估。

X线影像的椎体骨折检测或评估简单易行,尤其适用于60岁以上的男性。其影像可以显示是否存在椎体骨折,不同级别医院均适用,并可据此判定受检者是否存在椎体骨折或诊断骨质疏松症。但X线平片的局限性在于对无椎体骨折的受检者,其影像难以反映骨密度的丢失,故不宜用于骨质疏松症的早期诊断。

外周超声骨密度检测设备具有便携性,且超声检查无辐射,适合在基层医院用于筛查工作。但外周超声骨密度检测结果不能用于诊断骨质疏松症,仅限于筛查。对于筛查出的高危人群,建

议到上级医院做进一步评估和确诊。

定量 CT (quantitative computed tomography, QCT) 在骨质疏松症诊断中的作用正引起人们关注, 但国际上尚未建立统一的诊断标准。美国放射学会 (American College of Radiology, ACR) 提出, 脊柱 QCT 骨密度低于  $80 \text{ mg/cm}^3$ 、 $80$  和  $120 \text{ mg/cm}^3$  和高于  $120 \text{ mg/cm}^3$  分别相当于 WHO 标准中的骨质疏松、骨量减少和骨量正常, 或许可用于临床诊断; 但也同时指出目前尚无公认的诊断阈值。因此, 在目前情况下, 对需要进行 QCT 测量的受检者, 其检测结果可参照 ACR 建议或相关国内外研究<sup>[53]</sup>进行评估。

骨小梁分数 (trabecular bone score, TBS) 在 DXA 测量基础上可提供骨密度以外的信息, 但无统一的评估骨质疏松的标准。

### 男性骨质疏松症鉴别诊断

在诊断骨质疏松症时, 区分原发性骨质疏松症还是其他疾病所致的继发性骨质疏松症是临床诊断中的重要环节。继发性骨质疏松症在男性的发生率为  $30\% \sim 70\%$ 。有研究表明,  $43\%$  的男性骨质疏松症患者属于继发性骨质疏松症<sup>[54]</sup>。

由于继发性骨质疏松症的病因很多, 对任何患有骨质疏松症的男性患者都应该进行详细的病史询问和仔细的体格检查, 并询问是否用过导致骨质疏松的任何药物。此外, 还需询问可导致骨质流失的生活方式因素, 包括吸烟、酗酒、缺乏运动和营养不良等。

在仔细病史询问和体格检查后, 可进行常规的实验室检查 (参见男性骨质疏松症实验室检查部分)。根据病情和常规检查项目的结果, 确定进一步的检测项目。例如: 对于性功能减退者, 需进行睾酮、游离睾酮、性激素结合球蛋白和促性腺激素测定; 对于有甲状腺疾病的患者, 需要进行甲状腺功能测定; 对于有库欣综合征症状和体征的患者, 需要进行血、尿皮质醇等指标的测定; 对于红细胞沉降率升高的患者, 需要进行免疫学方面的检查; 对于贫血患者, 需要进行血清蛋白电泳, 血游离  $\kappa$  和  $\lambda$  轻链检测, 必要时进行骨髓穿刺检查。对于起病年龄轻、病程短、骨痛明显、骨转换指标水平较高、抗骨质疏松药物治

疗反应差、或有骨质疏松家族史的患者, 更要重视骨质疏松症的鉴别诊断, 以明确疾病的原因。

## 男性骨质疏松症治疗

### 基础措施

调整生活方式: 建议摄入富含营养的均衡膳食, 以钙质和维生素丰富、蛋白质适量的饮食为宜。推荐蔬菜、水果、低脂牛奶、奶制品、鱼类、全麦、坚果及橄榄油等膳食<sup>[54-56]</sup>。

建议规律运动, 以改善机体平衡、肌力等, 降低跌倒风险。抗阻力运动及负重运动能够维持甚至轻度增加骨密度。开始运动训练前, 建议咨询临床医师, 行相关评估, 以保证安全性<sup>[57-61]</sup>。

由于大量饮酒摄入与老年男性骨丢失、骨折风险升高相关, 男性吸烟与骨折风险的相关性较女性显著<sup>[35]</sup>, 故应戒烟、限酒。建议避免过量饮用咖啡或碳酸饮料, 避免或减少应用影响骨代谢的药物。

充足的钙及维生素 D 摄入: 充足的钙和维生素 D 的摄入对于获得理想峰值骨量、延缓骨量丢失、改善和维护骨健康有益<sup>[8, 62-63]</sup>。

在过去多项男性抗骨质疏松药物研究中, 均给予  $500 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$  元素钙及  $400 \sim 1\,200 \text{ IU/d}$  维生素 D 的补充<sup>[35]</sup>。国外指南推荐 70 岁以下成年男性摄入元素钙  $1\,000 \text{ mg/d}$ , 70 岁以上补充  $1\,200 \text{ mg/d}$ <sup>[64-65]</sup>。2013 年版中国居民膳食营养素参考推荐 50 岁以下成人摄入元素钙  $800 \text{ mg/d}$ , 50 岁及以上人群摄入  $1\,000 \sim 1\,200 \text{ mg/d}$ <sup>[8]</sup>。可通过饮食摄入充足的钙, 如饮食钙摄入不足, 可补充钙剂。不建议骨质疏松症患者补充超大剂量的钙剂; 高钙血症及高尿钙症患者应避免使用钙剂, 以避免增加肾结石和心血管疾病风险。

维生素 D 缺乏在中国普遍存在, 老年人、摄入和吸收障碍等疾病患者更易出现维生素 D 缺乏。2013 年版中国居民膳食营养素参考推荐维生素 D 摄入量在成人  $400 \text{ IU/d}$ , 65 岁以上老年人为  $600 \text{ IU/d}$ , 如用于骨质疏松症防治可予  $800 \sim 1\,200 \text{ IU/d}$ <sup>[8]</sup>。对于存在维生素 D 缺乏危险因素的人群, 建议有条件时监测血清 25OHD 和甲状旁腺激素水平, 以指导维生素 D

的补充; 建议血清 25OHD 浓度范围保持在 20~50  $\mu\text{g/L}$  以维持骨健康<sup>[66]</sup>; 对于骨折风险高的男性, 美国内分泌学会推荐血清 25OHD 水平在 30  $\mu\text{g/L}$  以上<sup>[35]</sup>。建议维生素 D 缺乏患者补充更大剂量的维生素 D, 具体可参考中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会制定与发布的《维生素 D 及其类似物临床应用共识》<sup>[67]</sup>。

### 抗骨质疏松症药物治疗

抗骨质疏松症药物治疗的适应证: (1) 发生过脆性椎体或髋部骨折者。(2) DXA 骨密度(腰椎、股骨颈、全髋部或桡骨远端 1/3)  $T$  值  $\leq -2.5$ 。(3) 骨量减少(上述部位骨密度  $-2.5 < T$  值  $< -1.0$ ) 且①发生过肱骨上段、前臂远端或骨盆骨折者, 或②FRAX<sup>®</sup> 工具计算未来 10 年髋部骨折概率  $\geq 3\%$  或任何主要骨质疏松性骨折概率  $\geq 20\%$ 。(4) 继发性骨质疏松症(如糖皮质激素性骨质疏松症), 其治疗参考相关指南并积极治疗原发疾病。

我国国家市场监督管理总局目前批准用于男性骨质疏松症的药物包括: 阿仑膦酸钠和唑来膦酸; 活性维生素 D 制剂(骨化三醇及阿法骨化醇), 降钙素类; 四烯甲萘醌, 可用于骨质疏松症治疗, 但说明书未作性别界定; 雄激素替代治疗可用于男性性腺功能减退症的患者。除此之外, 欧美国家批准用于男性骨质疏松症治疗的药物还包括利塞膦酸钠、地舒单抗(denosumab)及甲状旁腺素类似物(特立帕肽)。雄激素替代治疗有益于改善男性性腺功能减退症患者的骨密度, 但不推荐用于性腺功能正常者。药物分述如下(表 4)。

双膦酸盐类(bisphosphonates)药物: 能抑制破骨细胞功能, 促进其凋亡, 从而抑制骨吸收。

多项研究显示, 无论是原发性骨质疏松症或部分继发性骨质疏松症, 如非转移性前列腺癌接受雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)、HIV 相关性骨质疏松症、糖皮质激素诱导的骨质疏松症等, 口服阿仑膦酸钠 70 mg/周或 10 mg/d 治疗 6 个月~2 年均能有效增加腰椎、髋部或股骨颈骨密度<sup>[68-70]</sup>。利塞膦酸钠 5 mg/d 或 35 mg/周治疗结果与之类似<sup>[71]</sup>。来自瑞典的研究

显示, 阿仑膦酸钠可降低 80 岁以上超高龄男性髋部骨折风险<sup>[72]</sup>, 近期一项 Meta 分析显示, 阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠可显著降低男性骨质疏松症患者的椎体和非椎体骨折风险<sup>[73]</sup>。

静脉使用双膦酸盐制剂中, 每年静脉输注 1 次的唑来膦酸(5 mg), 可有效增加原发性或继发性男性骨质疏松症患者腰椎或股骨近端各部位骨密度, 降低骨转换指标水平<sup>[74-76]</sup>。对原发或性腺功能减退性男性骨质疏松症患者的研究显示, 静脉输注唑来膦酸 5 mg/年, 可显著降低新发形态学椎体骨折的风险<sup>[77]</sup>。

双膦酸盐类药物总体安全性较好, 需要关注的不良反应包括胃肠道症状、一过性“流感样”症状、长期应用存在下颌骨坏死及非典型骨折等风险, 并应注意肌酐清除率  $< 35 \text{ mL/min}$  的患者慎用或禁用。

地舒单抗: 是核因子  $\kappa\text{B}$  受体活化因子配体(RANKL)的特异性人源化单克隆抗体, 可减少破骨细胞形成、功能及存活, 抑制骨吸收。研究显示, 地舒单抗 60 mg 皮下注射, 1 次/半年, 治疗 2~3 年可显著增加原发及前列腺癌接受 ADT 骨质疏松症男性患者腰椎、髋部、桡骨远端 1/3 等部位骨密度<sup>[78-82]</sup>, 且可降低非转移性前列腺癌接受 ADT 患者的新发椎体骨折风险<sup>[81]</sup>。

地舒单抗总体安全性较好, 治疗前要注意纠正低钙血症, 补充充足的钙剂和维生素 D。不良反应主要包括低钙血症、严重感染(膀胱炎、呼吸道感染、皮肤蜂窝织炎等)、皮疹、皮肤瘙痒、肌痛或骨痛等; 长期用药者有出现下颌骨坏死及非典型股骨骨折的个案报告。

甲状旁腺素类似物(parathyroid hormone analogue): 甲状旁腺素间歇小剂量应用可增加成骨细胞活性, 促进骨形成。目前国内仅有重组人甲状旁腺素氨基端 1~34 活性片段(recombinant human parathyroid hormone 1~34, rhPTH1-34)。纳入特发性、老年性或性腺功能减退骨质疏松症男性患者的大样本研究显示, rhPTH1-34 20  $\mu\text{g/d}$  或 40  $\mu\text{g/d}$  治疗 11 个月可显著增加腰椎及髋部骨密度<sup>[83-84]</sup>。rhPTH1-34 20  $\mu\text{g/d}$  治疗还可显著增加男性糖皮质激素性骨质疏松症患者的骨密度, 改

表4 男性骨质疏松症抗骨质疏松药物

双膦酸盐类药物	剂量及用法	批准情况		治疗效果		禁忌证	注意事项
		中国	欧美	BMD	骨折风险		
阿仑膦酸钠	10 mg/d 或 70 mg/周, 空腹口服, 200~300 mL 白开水送服, 服药后 30 min 内避免平卧, 保持直立位, 此期间避免进食及服用其他药品	男性骨质疏松症	男性骨质疏松症	增加腰椎及髌部 BMD	降低椎体及非椎体骨折风险; 病例-对照研究; 降低高龄老年男性髌部骨折风险	导致食管排空延迟的食管疾病; 不能直立位 30 min 者; eGFR<35 mL/min 者; 过敏者	胃十二指肠溃疡、反流性食管炎者慎用
唑来膦酸	5 mg, 静脉滴注, 至少 15 min, 1 次/年*	男性骨质疏松症	男性骨质疏松症	增加腰椎及髌部 BMD	降低新发形态学椎体骨折风险	过敏者; eGFR<35 mL/min 者	低钙血症者慎用, 严重维生素 D 缺乏者需补充足量维生素 D
利塞膦酸钠	5 mg/d 或 35 mg/周, 服药方法同阿仑膦酸钠	-	男性骨质疏松症	增加腰椎及髌部 BMD	降低椎体及非椎体骨折风险	同阿仑膦酸钠	同阿仑膦酸钠
地舒单抗	60 mg/mL, 皮下注射, 1 次/半年*	-	男性骨质疏松症	增加腰椎、髌部、桡骨远端 1/3 等各部位 BMD	降低前列腺癌 ADT 患者新发椎体骨折风险	低钙血症	治疗前须纠正低钙血症, 补充足量钙剂和维生素 D
特立帕肽	20 μg/d, 皮下注射, qd	-	男性骨质疏松症	增加腰椎及髌部 BMD	-	畸形性骨炎、骨骼疾病放射治疗史、肿瘤骨转移、高钙血症者; eGFR < 35 mL/min 者; <18 岁的青少年和骨骺未闭合的青少年; 过敏者	注意监测血钙水平, 避免高钙血症; 治疗时间不超过 2 年
十一酸睾酮	250 mg, 肌肉注射, 1 次/月	男性性功能减退	男性性功能减退	增加腰椎 BMD	-	前列腺癌患者及可疑者	有水肿倾向的心脏病、肾脏病和高血压患者慎用
活性维生素 D 制剂及其类似物	骨化三醇 0.25 μg, qd 或 bid, 口服; 阿法骨化醇 0.25~1.0 μg/d, 单次或分次口服; 艾地骨化醇 (ED-71) 0.75 μg/d	骨质疏松症	-	增加腰椎和髌部 BMD	-	高钙血症者	监测血钙及尿钙, 特别是同时补充钙剂者; 肾结石患者慎用
降钙素类	鲑降钙素鼻喷剂 200 IU/喷, qd 或 qod; 鲑降钙素注射剂 50~100 IU/d, 皮下或肌肉注射; 依降钙素注射剂 20 μg/次, 肌肉注射, 1 次/周	骨质疏松症及其引起的骨痛	-	增加腰椎 BMD	-	过敏者	请注意说明书中有关过敏试验的内容
四烯甲萘醌	15 mg tid, 口服	骨质疏松症	-	维持 BMD	-	服用华法林患者	
中药	人工虎骨粉 3 粒 tid; 骨碎补总黄酮 1 粒 tid; 淫羊藿苷 3 粒 bid	骨质疏松症	-	改善骨质疏松症候群	-	无	

BMD: 骨密度; eGFR: 估算的肾小球滤过率; ADT: 雄激素剥夺治疗; \* 肿瘤相关骨骼事件治疗剂量及频率参考相关指南

善力学参数, 此效果优于双膦酸盐<sup>[85-86]</sup>。

rhPTH1-34 临床常见不良反应包括恶心、肢体疼痛、头痛和眩晕等, 建议疗程不超过 24 个月, 停药后应序贯使用抗骨吸收药物以维持骨密度, 持续降低骨折风险。

睾酮替代治疗 (testosterone replacement therapy, TRT): 性腺功能减退症是男性继发性骨质疏松症的常见病因之一。对于先天性或年轻起病的性腺功能减退症男性, TRT 有助于预防骨丢失、降低骨吸收水平、获得更好的峰值骨量<sup>[87]</sup>。在老年男性中, TRT 对骨密度的改善作用与睾酮缺乏程度相关。在血睾酮水平 200~300 ng/dl 以下的男性患者中, 十一酸睾酮 250 mg 肌肉注射, 1 次/4 周或者睾酮凝胶治疗 1~3 年可显著增加腰椎骨密度, 显著改善骨微结构参数, 但对股骨颈骨密度无明显影响<sup>[88-91]</sup>。TRT 更适用于合并雄激素缺乏的患者, 尚无有力证据显示其能够降低骨折风险。因此, 对于并发高骨折风险的性腺功能减退症男性, 建议联合使用抗骨吸收药物治疗<sup>[92-93]</sup>。常用的方法: 口服阿仑膦酸钠 70 mg/周, 或静脉注射唑来膦酸 5 mg/年。

TRT 的不良反应包括发生红细胞增多症、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平降低、乳房胀痛及增大、前列腺增大、下丘脑-垂体-性腺轴受抑制、水肿、睡眠呼吸困难加重等<sup>[90]</sup>。前列腺癌患者或可疑者禁忌 TRT, 有水肿倾向的肾脏病、心脏病和高血压患者慎用。

其他抗骨质疏松药物: (1) 活性维生素 D 及其类似物: 传统药物包括骨化三醇及阿法骨化醇, 有助于增加骨密度、改善低骨量人群肌肉功能、减少跌倒风险。一项为期 2 年的研究观察到阿法骨化醇 1  $\mu\text{g}/\text{d}$  较维生素 D<sub>3</sub> 1 000 IU/d 能够显著增加男性骨质疏松患者腰椎及全髋骨密度, 减少跌倒及新发椎体、非椎体骨折发生率<sup>[94]</sup>。新型维生素 D 类似物艾地骨化醇 (eldecalcitol, ED71) 的观察性研究显示, ED-71 0.75  $\mu\text{g}/\text{d}$  治疗 1 年, 可增加男性骨质疏松患者的腰椎骨密度, 显著降低骨转换水平<sup>[95]</sup>。长期应用活性维生素 D 及其类似物制剂时, 建议定期监测血钙和尿钙水平, 高钙血症患者禁忌。(2) 降钙素类: 通过减少破骨

细胞活性及数量, 抑制骨吸收, 增加腰椎骨密度; 还可缓解骨痛, 适用于骨质疏松及其骨折导致的骨痛<sup>[96-98]</sup>。降钙素类药物不良反应包括面部潮红、恶心等。鲑降钙素连续使用时间一般不超过 3 个月。(3) 维生素 K 类 (四烯甲萘醌): 是维生素 K<sub>2</sub> 的同型物, 促进骨形成, 具有一定程度抑制骨吸收的作用。两项小样本研究显示, 对于接受糖皮质激素治疗的自身免疫性疾病男性患者, 在双膦酸盐基础上加用四烯甲萘醌 15 mg 1 日 3 次, 能够改善骨形成指标, 并维持骨密度<sup>[99]</sup>。四烯甲萘醌的主要不良反应包括胃部不适、腹痛、皮肤瘙痒、水肿和转氨酶轻度升高, 服用华法林的患者禁忌使用。(4) 新型抗骨质疏松药物: 新型骨形成促进剂类药物罗莫佐单抗 (romosozumab) 及阿巴洛肽 (abaloparatide) 已在海外用于绝经后骨质疏松症的治疗, 国内尚未上市。罗莫佐单抗为硬骨抑素 (sclerostin) 的人源化单克隆抗体, 可以促进骨形成的同时抑制骨吸收, 在纳入骨质疏松症男性患者的 III 期临床试验中, 为期 1 年的治疗使患者腰椎和全髋部及股骨颈骨密度较安慰剂组显著增加<sup>[100-101]</sup>。阿巴洛肽为人甲状旁腺激素相关肽 (PTH-related peptide, PTHrP) 氨基端 1~36 片段的类似物, 以与 PTH 不同的方式作用于 PTH 受体, 可明显促进骨形成, 同时其增加骨吸收的程度低于特立帕肽, 可显著降低绝经后骨质疏松症患者新发椎体及非椎体骨折, 该药尚无在男性骨质疏松症患者使用的报告, 但已在去睾丸雄性骨质疏松大鼠模型的研究中发现将其以 5 或 25  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  皮下注射治疗 8 周, 可显著促进骨形成、增加骨密度、改善骨微结构<sup>[102-103]</sup>。(5) 中药: 祖国医学文献中无骨质疏松疾病名称, 按照疾病主要临床症状, 相近的中医病症有骨痿、骨痹症。可能具有改善骨质疏松症候的中药包括骨碎补总黄酮、淫羊藿苷和人工虎骨粉等, 但上述药物对骨密度提升和骨折风险降低的循证医学证据需进一步充实, 其对男性骨质疏松症的疗效及安全性研究, 也亟待开展。

**骨质疏松症防治的监测、治疗疗程及疗效判断**

对男性骨质疏松症监测, 建议评估治疗依从

性、骨密度情况及 BTMs 变化。研究显示, 男性患者接受抗骨质疏松药物治疗率低于女性<sup>[104]</sup>, 对其治疗更应给予重视。DXA 测量骨密度仍是目前推荐的主要疗效监测指标, 通常建议 1 年监测 1 次 (快速骨量丢失患者, 如使用糖皮质激素、内分泌治疗药物, 建议半年检测 1 次骨密度)。骨转换指标的变化早于骨密度, 可在治疗起始后 3 个月进行检测。对于骨吸收抑制剂, 骨吸收标志物的下降与骨密度改善、骨折风险降低相关; 对于骨形成促进剂, 骨形成标志物的升高与随后的骨密度增加相关。骨密度及骨转换标志物的变化需结合检查或检验的最小有意义变化进行判断<sup>[8,92-93]</sup>。

关于疗程: 除了双膦酸盐以外, 其他药物不存在药物假期。对于口服双膦酸盐治疗 5 年后患者, 如果骨折风险不高 ( $T$  值  $> -2.5 SD$ , 或无骨折) 则考虑药物假期; 如果骨折风险依然高, 继续另外 5 年的治疗。对于静脉给予双膦酸盐, 高骨折风险患者治疗 3 年后考虑药物假期; 对于极高骨折风险患者, 骨折风险不再高时, 再继续治疗直至 6 年, 考虑药物假期<sup>[33]</sup>。若药物假期期间, 骨折风险升高, 骨密度降低超过 DXA 测定的最小有意义变化值以及 BTMs 升高, 可考虑结束药物假期, 继续抗骨质疏松治疗<sup>[33]</sup>。

疗效判断: 骨质疏松治疗有效是指骨密度稳定或增加, 无新发骨折或椎体骨折进展; 使用抗骨吸收药物者, 如骨转换指标达到或低于 35~45 岁健康男性中位数水平; 使用促骨形成药物, 如骨形成标志物显著增加, 则认为治疗有效; 接受治疗期间再发骨折或骨丢失严重的患者考虑替代方案或再次评估继发性骨质疏松的病因; 治疗期间出现 1 次骨折不代表治疗失败, 当出现 2 次或以上脆性骨折可认为治疗失败<sup>[33]</sup>。

### 目前存在的问题和发展方向

男性骨质疏松症是一种危害严重而又没有受到充分重视的疾病, 需要在公众以及相关医务人员中广泛宣传和教育, 提高其诊治水平。男性骨质疏松症的相关数据库, 包括  $T$  值的诊断标准以及骨折风险评估的 FRAX 工具, 目前大多借用女性的诊断阈值, 需要做进一步的研究, 充实男性

数据库, 制定更加适合男性骨质疏松症的相关标准。男性骨质疏松症的药物临床研究远远落后于女性人群, 目前国内获得批准的治疗男性骨质疏松症的药物仅有阿仑膦酸钠和唑来膦酸。建议加快开展针对男性骨质疏松症的药物临床研究, 让更多男性骨质疏松症患者从治疗中获益。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12: 317-318.
- [2] Zeng Q, Li N, Wang Q, *et al.* The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34: 1789-1797.
- [3] Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29: 441-464.
- [4] Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41: 629-641.
- [5] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, *et al.* Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women; an observational study [J]. *Lancet*, 1999, 353: 878-882.
- [6] Forsén L, Sogaard AJ, Meyer HE, *et al.* Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender [J]. *Osteoporos Int*, 1999, 10: 73-78.
- [7] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 1726-1733.
- [8] 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 (2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10: 413-443.
- [9] Zhang ZL, Qin YJ, Huang QR, *et al.* Bone mineral density of the spine and femur in healthy Chinese men [J]. *Asian J Androl*, 2006, 8: 419-427.
- [10] Xia WB, He SL, Xu L, *et al.* Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 125-129.
- [11] Tian FM, Sun XX, Liu JY, *et al.* Unparallel gender-specific changes in the incidence of hip fractures in Tangshan, China [J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12: 18.
- [12] Gao C, Xu Y, Li L, *et al.* Prevalence of osteoporotic vertebral fracture among community-dwelling elderly in

- Shanghai [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132: 1749-1751.
- [13] 杜艳萍, 唐雯菁, 洪维, 等. 上海社区老年人群椎体骨折现况及城郊差异 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10: 367-374.
- [14] Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea A, Rovira-Daudi E, *et al.* Early interdisciplinary hospital intervention for elderly patients with hip fractures: functional outcome and mortality [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67: 547-556.
- [15] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures [J]. *Lancet*, 2002, 359: 1761-1767.
- [16] Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al.* The components of excess mortality after hip fracture [J]. *Bone*, 2003, 32: 468-473.
- [17] Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, *et al.* Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152: 380-390.
- [18] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, *et al.* Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women [J]. *JAMA*, 2009, 301: 513-521.
- [19] Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, *et al.* Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 1331-1339.
- [20] Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, *et al.* Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 478-483.
- [21] Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, *et al.* Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 1948-1957.
- [22] Berger C, Langsetmo L, Joseph L, *et al.* Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents [J]. *CMAJ*, 2008, 178: 1660-1668.
- [23] Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, *et al.* Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26: 50-62.
- [24] Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68: 1226-1235.
- [25] Wu LF, Zhu DC, Tang CH, *et al.* Association of plasma irisin with bone mineral density in a large Chinese population using an extreme sampling design [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103: 246-251.
- [26] Qin Y, Peng Y, Zhao W, *et al.* Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292: 11021-11033.
- [27] Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk [J]. *Bone*, 2019, 126: 2-10.
- [28] Chen JF, Lin PW, Tsai YR, *et al.* Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: from androgen deficiency to androgen therapy [J]. *Cells*, 2019, 8: 1318.
- [29] Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, *et al.* Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106: 1553-1560.
- [30] Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, *et al.* Physical activity, body mass index and bone mineral density-associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) [J]. *Bone*, 2012, 50: 401-408.
- [31] Chen LR, Hou PH, Chen KH. Nutritional support and physical modalities for people with osteoporosis: current opinion [J]. *Nutrients*, 2019, 11: 2848.
- [32] Ma Y, Fu L, Jia L, *et al.* Muscle strength rather than muscle mass is associated with osteoporosis in older Chinese adults [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117: 101-108.
- [33] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26: 1-46.
- [34] Smith C, Voisin S, Al SA, *et al.* Osteocalcin and its forms across the lifespan in adult men [J]. *Bone*, 2020, 130: 115085.
- [35] Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, *et al.* Osteoporosis

- in men; an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 1802-1822.
- [36] Li M, Li Y, Deng W, *et al.* Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e103841.
- [37] Lu HK, Zhang Z, Ke YH, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e47264.
- [38] Hu WW, Zhang Z, He JW, *et al.* Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 513925.
- [39] Kharroubi A, Saba E, Ghannam I, *et al.* Evaluation of the validity of osteoporosis and fracture risk assessment tools (IOF One Minute Test, SCORE, and FRAX) in postmenopausal Palestinian women [J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12: 6.
- [40] Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, *et al.* A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation [J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11: 25.
- [41] 李育红, 章振林. 骨折风险评估工具 (FRAX®) 对男性骨折的预测价值 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6: 303-307.
- [42] Zhang Z, Ou Y, Sheng Z, *et al.* How to intervention thresholds bases on FRAX in central south Chinese postmenopausal women [J]. *Endocrine*, 2014, 45: 195-197.
- [43] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, *et al.* Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique [J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: 1137-1148.
- [44] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group [J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1994, 843: 1-129.
- [45] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, *et al.* The diagnosis of osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 1137-1141.
- [46] Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, *et al.* 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary [J]. *CMAJ*, 2010, 182: 1864-1873.
- [47] Compston J, Cooper A, Cooper C, *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12: 43.
- [48] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, *et al.* A reference standard for the description of osteoporosis [J]. *Bone*, 2008, 42: 467-475.
- [49] Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, *et al.* Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference [J]. *J Clin Densitom*, 2008, 11: 75-91.
- [50] Binkley NC, Schmeer P, Wasnich RD, *et al.* What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians? [J]. *J Clin Densitom*, 2002, 5 Suppl: S19-S27.
- [51] Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2: 62-66.
- [52] Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, *et al.* Prevalence of low femoral bone density in older U. S. adults from NHANES III [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1761-1768.
- [53] Xu XM, Li N, Li K, *et al.* Discordance in diagnosis of osteoporosis by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in Chinese elderly men [J]. *J Orthop Translat*, 2018, 18: 59-64.
- [54] Denova-Gutiérrez E, Méndez-Sánchez L, Muñoz-Aguirre P, *et al.* Dietary patterns, bone mineral density, and risk of fractures: A systematic review and Meta-Analysis [J]. *Nutrients*, 2018, 10: 1922.
- [55] Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: A systematic review and Meta-Analysis [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10: 219-236.
- [56] Langsetmo L, Shikany JM, Cawthon PM, *et al.* The association between protein intake by source and osteoporotic fracture in older men: A Prospective Cohort Study [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32: 592-600.
- [57] Bolam KA, Skinner TL, Jenkins DG, *et al.* The osteogenic effect of impact-loading and resistance exercise on bone mineral density in middle-aged and older men: A pilot Study [J]. *Gerontology*, 2015, 62: 22-32.
- [58] Duckham RL, Masud T, Taylor R, *et al.* Randomised controlled trial of the effectiveness of community group and home-based falls prevention exercise programmes

- on bone health in older people: the ProAct65+ bone study [J]. *Age Ageing*, 2015, 44: 573-579.
- [59] Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, *et al*. Independent and combined effects of calcium-vitamin D<sub>3</sub> and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 955-963.
- [60] Tønnesen R, Schwarz P, Hovind PH, *et al*. Physical exercise associated with improved BMD independently of sex and vitamin D levels in young adults [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2016, 116: 1297-1304.
- [61] Stattin K, Michaëlsson K, Larsson SC, *et al*. Leisure-time physical activity and risk of fracture: A cohort study of 66, 940 men and women [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32: 1599-1606.
- [62] Overton ET, Chan ES, Brown TT, *et al*. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162: 815-824.
- [63] Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, *et al*. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 2571-2579.
- [64] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al*. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 53-58.
- [65] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al*. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 2359-2381.
- [66] Gennari L, Bilezikian JP. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19: 253-264.
- [67] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素D及其类似物临床应用共识 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11: 1-19.
- [68] Klotz LH, McNeill IY, Kebadjian M, *et al*. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study [J]. *Eur Urol*, 2013, 63: 927-935.
- [69] Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, *et al*. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 416-424.
- [70] Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, *et al*. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343: 604-610.
- [71] Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D, *et al*. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Bone*, 2012, 51: 383-388.
- [72] Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, *et al*. Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old [J]. *J Intern Med*, 2017, 282: 546-559.
- [73] Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65: 490-495.
- [74] Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, *et al*. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59: 2084-2090.
- [75] Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, *et al*. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate [J]. *Bone*, 2012, 50: 289-295.
- [76] Huang J, Meixner L, Fernandez S, *et al*. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis [J]. *AIDS*, 2009, 23: 51-57.
- [77] Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, *et al*. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1714-1723.
- [78] Langdahl BL, Tegljbærg CS, Ho PR, *et al*. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 1335-1342.
- [79] Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, *et al*. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture

- Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT) [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 765-774.
- [80] Pérez RJJ, Zheng J, Mandema JW. Similar relationship between the time course of bone mineral density improvement and vertebral fracture risk reduction with denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis and prostate cancer patients on androgen deprivation therapy [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54: 503-512.
- [81] Smith MR, Egerdie B, Hernández TN, *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 745-755.
- [82] Yoshida T, Kinoshita H, Taniguchi H, *et al.* A randomized, open-label, controlled trial of monthly oral minodronate or semiannual subcutaneous injection of denosumab for bone loss by androgen deprivation in Asian men with prostate cancer: the PRevention of Osteopenia with Minodronate And Denosumab (PROMADE) study [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31: 1251-1259.
- [83] Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, *et al.* Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 3069-3076.
- [84] Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, *et al.* The effect of teriparatide [ human parathyroid hormone (1-34) ] therapy on bone density in men with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 9-17.
- [85] Glüer CC, Marin F, Ringe JD, *et al.* Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28: 1355-1368.
- [86] Langdahl BL, Marin F, Shane E, *et al.* Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20: 2095-2104.
- [87] Laitinen EM, Hero M, Vaaralahti K, *et al.* Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Int J Androl*, 2012, 35: 534-540.
- [88] Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, *et al.* Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study [J]. *Aging Male*, 2012, 15: 96-102.
- [89] Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, *et al.* Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: A controlled clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177: 471-479.
- [90] Borst SE, Yarrow JF. Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308: E1035-E1042.
- [91] Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, *et al.* Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2011-2016.
- [92] Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, *et al.* European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology [J]. *Andrology*, 2020, 8: 970-987.
- [93] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, *et al.* Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 1715-1744.
- [94] Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, *et al.* Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27: 425-434.
- [95] Kondo S, Kakihata H, Nishida Y, *et al.* The safety and effectiveness profile of eldecalcitol in a prospective, post-marketing observational study in Japanese male patients with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 37: 292-300.
- [96] Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 521-527.
- [97] Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, *et al.* Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture [J]. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71: 478-484.
- [98] Tóth E, Csopor E, Mészáros S, *et al.* The effect of in-

- transasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures--an open label study [J]. *Bone*, 2005, 36: 47-51.
- [99] Sasaki N, Kusano E, Takahashi H, *et al.* Vitamin K2 inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG) [J]. *J Bone Miner Metab*, 2005, 23: 41-47.
- [100] Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, *et al.* Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54: 168-178.
- [101] Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, *et al.* A Phase III Randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of Romosozumab in men with osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 3183-3193.
- [102] Besschetnova T, Brooks DJ, Hu D, *et al.* Abaloparatide improves cortical geometry and trabecular microarchitecture and increases vertebral and femoral neck strength in a rat model of male osteoporosis [J]. *Bone*, 2019, 124: 148-157.
- [103] Chandler H, Lanske B, Varela A, *et al.* Abaloparatide, a novel osteoanabolic PTHrP analog, increases cortical and trabecular bone mass and architecture in orchietomized rats by increasing bone formation without increasing bone resorption [J]. *Bone*, 2019, 120: 148-155.
- [104] Jung Y, Ko Y, Kim HY, *et al.* Gender differences in anti-osteoporosis drug treatment after osteoporotic fractures [J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37: 134-141.

(收稿日期: 2020-09-01)

## 《男性骨质疏松症诊疗指南》 编写组名单

顾问: 孟迅吾 徐苓 廖二元

组长: 章振林

副组长: 夏维波 李梅 程晓光 谢忠建 徐又佳

执行组长: 刘建民

执行副组长: 岳华

成员及单位 (按姓氏笔画排序): 王以朋 (北京协和医院)、王鸥 (北京协和医院)、王覃 (四川大学华西医院)、付勤 (中国医科大学附属盛京医院)、邢小平 (北京协和医院)、朱梅 (天津医科大学总医院)、刘建民 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)、吕金捍 (宁夏回族自治区人民医院)、严世贵 (浙江大学医学院附属第二医院)、李梅 (北京协和医院)、李玉坤 (河北医科大学第三医院)、李蓬秋 (四川省人民医院)、余卫 (北京协和医院)、陈林 (陆军军医大学大坪医院)、陈德才 (四川大学华西医院)、汪纯 (上海交通大学附属第六人民医院)、林华 (南京大学医学院附属鼓楼医院)、金小岚 (西部战区总医院)、岳华 (上海交通大学附属第六人民医院)、郑丽丽 (郑州大学附属第一医院)、赵东宝 (海军军医大学附属长海医院)、胡予 (复旦大学附属中山医院)、姜艳 (北京协和医院)、侯建明 (福建省立医院)、夏维波 (北京协和医院)、袁凌青 (中南大学湘雅二医院)、徐又佳 (苏州大学附属第二医院)、唐海 (北京友谊医院)、章振林 (上海交通大学附属第六人民医院)、谢忠建 (中南大学湘雅二医院)、程晓光 (北京积水潭医院)、程群 (复旦大学附属上海华东医院)、游利 (上海交通大学附属第一人民医院)、张克勤 (上海同济大学附属同济医院)、霍亚南 (江西省人民医院)