

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220008

· 综述 ·

骨转换标志物在绝经后骨质疏松症中的临床应用

程亚军, 陈绍丰, 李明, 周潇逸, 魏显招*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院骨科, 上海 200433

[摘要] 骨转换包括骨吸收和骨形成2个过程, 可使用骨转换标志物(BTM)进行评价。绝经期女性雌激素水平下降, 骨重建单位数量增加, 骨吸收大于骨形成, BTM水平发生改变, 引起骨量减少和骨密度降低, 甚至发生骨质疏松症。BTM改变可能有助于骨质疏松症诊断, 评估骨质疏松症患者对促进合成和抑制吸收治疗的反应性和依从性。本文对BTM在绝经期女性骨质疏松过程中的变化、骨质疏松症诊断、骨折风险预测和药物治疗反应监测等方面的研究进展进行综述。

[关键词] 骨转换标志物; 骨重建; 绝经后骨质疏松; 骨密度

[中图分类号] R 681.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)02-0182-06

Clinical application of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis

CHENG Ya-jun, CHEN Shao-feng, LI Ming, ZHOU Xiao-yi, WEI Xian-zhao*

Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Bone turnover involves 2 processes: bone resorption and bone formation, and it can be evaluated by bone turnover markers (BTM). In menopausal women, estrogen level decreases, the number of bone remodeling units increases, bone resorption is greater than bone formation, and the level of BTM changes, resulting in bone mass and bone density decrease, and even osteoporosis. Changes in BTM may contribute to the diagnosis of osteoporosis and the evaluation of responses and adherence to treatments promoting synthesis and inhibiting absorption. This article reviews the research progresses of BTM in the process of osteoporosis in menopausal women, the diagnosis of osteoporosis, the prediction of fracture risk and the response to drug treatments.

[Key words] bone turnover markers; bone remodeling; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(2): 182-187]

骨转换包括旧骨的移除(骨吸收)和新骨的铺设(骨形成)2个过程, 对于维持骨量动态稳定和机体矿物质平衡至关重要, 骨转换失衡是多种骨骼疾病的关键病理生理机制。骨转换标志物(bone turnover marker, BTM)是骨转换过程中产生的一些活性物质, 能够反映骨细胞活动和骨基质代谢情况, 在多种骨骼疾病的诊断与鉴别诊断、骨折风险预测、药物疗效评价等方面发挥重要作用。绝经期女性雌激素水平下降, 骨重建单元数量增加, 骨吸收大于骨形成, BTM水平发生改变, 引起骨量减少和骨密度降低, 甚至发生骨质疏松症。本文对BTM在绝经期女性骨质疏松过程中的变化、骨质疏松症诊断、骨折风险预测和药物治疗反应等方面

的研究进展进行综述。

1 骨转换与BTM

成骨细胞、破骨和骨细胞均参与骨转换过程, 并伴随大量BTM的改变。成骨细胞由间充质干细胞发育而成, 在完成其工作后发生凋亡, 成为衬层细胞或作为骨细胞嵌入骨中。成骨细胞在不同的发育阶段会产生不同的BTM, 在增殖期表达最高浓度的胶原, 在基质成熟时表达最高浓度的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), 在矿化时表达最高浓度的骨钙素(osteocalcin)^[1]。I型胶原是最丰富的骨蛋白, 它以原骨胶原形式释放, 随后它的氨基末端前肽和羧基末端前肽被酶切, 分别形

[收稿日期] 2022-01-05

[接受日期] 2022-02-07

[作者简介] 程亚军, 主治医师. E-mail: cheng159979@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161698, E-mail: weixianzhao@126.com

成I型胶原氨基末端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, P1NP)和I型胶原羧基末端前肽(C-terminal propeptide of type I procollagen, P1CP)。I型胶原以四分之一交错排列的方式沉积,通过脱氧吡啶啉和吡啶啉交联连接在一起。

破骨细胞由单核-巨噬细胞谱系细胞发育而来,在完成骨吸收后即发生凋亡。破骨细胞通过密封带附着在骨骼上,并分泌酸来溶解骨骼矿物质。破骨细胞释放在低pH值下活跃的酶(如组织蛋白酶K),消化蛋白质并释放其片段,如I型胶原氨基末端肽(N-telopeptide of type I collagen, NTX-1)或I型胶原羧基末端肽(C-telopeptide of type I collagen, CTX-1)。NTX-1和CTX-1是反映破骨细胞活性的指标。抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate resistant acid phosphatase 5b, TRAP5b/ACP5)也是破骨细胞产生的酶之一,是一种骨特异性蛋白,能反映破骨细胞的数量^[2]。

骨细胞来源于成骨细胞^[3],它们数量众多,且能感知施加在骨骼上的机械力。骨细胞通过产生局部活性因子如核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)和硬化蛋白等调节骨吸收和骨形成,并通过骨细胞溶骨过程清除骨。目前尚不清楚这种清除作用在多大程度上有助于骨骼中BTM的释放。

无论年龄和健康状况如何,骨转换均包括骨吸收和骨形成2个过程,相应地,BTM也分为骨吸收标志物和骨形成标志物2类。在骨吸收过程中,骨组织成分被分解并释放到骨微环境中,进一步被转移到血液中,随后部分通过尿液排出。血液和尿液中骨组织成分分解代谢产物(骨吸收标志物)的变化反映了骨吸收活动。在骨形成过程中,成骨细胞分泌的分子以类骨(一种富含胶原的结缔组织)填充空腔,进一步被释放到血液循环中。血液成骨细胞释放的分子(骨形成标志物)的变化反映骨形成活动。骨转换允许移除/替换旧的和损坏的骨,从而保持骨强度,同时也支持矿物质和酸碱平衡^[4-5]。

在研究骨转换时,可选择合适的BTM反映骨骼的骨转换状态。国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)和国际临床化学联合会(International Federation of Clinical Chemistry, IFCC)推荐血清CTX-1和P1NP分别作为骨吸收和骨形成的参考标志物,并

且建议所有的骨转换研究中至少应包括这2个标志物^[6]。血清P1NP主要来源于骨组织,昼夜节律变化较弱,在刺激骨形成治疗过程中升高。CTX-1是I型胶原分解的产物,它是骨骼特有的标志物,在抗吸收治疗期间减少。BTM的选择取决于可用性、成本和临床背景,例如,ALP(骨形成标志物)、P1NP(骨形成标志物)和TRAP5b(骨吸收标志物)适合评估慢性肾病和骨骼疾病,骨钙素(骨形成标志物)和CTX-1(骨吸收标志物)适合评估糖皮质激素诱导的骨质疏松症。

2 绝经过程中骨量和BTM的变化

在30岁以上年龄的成年人中,骨骼依旧经历着不断的重塑过程,这个过程发生在骨小梁和皮质骨。骨吸收和骨形成发生的位置被称为骨重塑单元,吸收的骨量等于随后在每个骨重塑单元形成的骨量(骨重塑平衡),持续的骨更新与相对恒定的骨量和强度相关。然而,绝经后骨重塑单元的形成率增加了1倍。此外,在每个骨重塑单元,新骨的量与在相同的骨重塑周期中新吸收的骨量相比减少(骨重塑不平衡)。更多数量的骨重塑单元和每个骨重塑单元的重塑不平衡这2个因素导致在绝经后女性中常见的骨丢失加速和骨质疏松症。

BTM的增加可能与骨丢失和骨折风险的增加有关^[7-8]。在绝经过渡期,骨吸收逐渐增加,骨丢失增加,骨量减少;在这一过程中,BTM(包括骨形成和骨吸收标志物)变化与骨丢失变化一致,两者均增加^[9]。Wei等^[10]研究发现,在女性绝经过程中,骨吸收标志物 β -CTX-1在女性绝经过渡期明显增加,在绝经后直至较大年龄持续维持在高水平;而骨形成标志物P1NP在女性绝经过渡期增加明显,在绝经后随着年龄增加出现波动甚至降低,但其水平与绝经前相比总体上是增加的。绝经前后,骨重塑单元的数量增加导致血清骨吸收标志物浓度增高,骨形成标志物浓度也随之增高,但是在单个骨重塑单元水平上吸收的骨没有被新形成的骨完全取代,骨形成受损^[11]。对骨质疏松症女性的钙平衡和示踪剂联合研究显示,估计的骨吸收与骨吸收标志物的浓度呈正相关,其中脱氧吡啶啉与骨吸收的相关系数最大,对骨具有高度特异性^[12]。随着年龄增加、衰老的形成,骨形成能力进一步降低,从而进一步加速骨丢失和骨质疏松。

3 BTM在绝经后骨质疏松症诊断和骨折预测中的应用

3.1 骨折风险的预测 Ivaska等^[13]检测了75岁女性血清中TRACP5b、ALP、CTX-1、完整骨钙素、总骨钙素、 γ -羧化骨钙素及尿液中段骨钙素7种BTM的变化,结果显示妇女绝经后血清中BTM浓度与骨丢失率呈正相关。Gossiel等^[14]通过检测PINP和CTX-1浓度从而计算骨转换率发现,绝经后的骨丢失与骨转换率的增加与骨负平衡相关,并且骨丢失与整体骨转换的关系最为密切。Vasikaran等^[7]通过文献回顾发现,大多数研究结果显示BTM浓度越高骨折风险越大,在调控绝经后妇女的骨密度后,这一趋势仍然存在;BTM高浓度与骨折风险增加之间的关联主要是在椎体和髌部骨折中发现的,但在绝经后和老年妇女的几个队列中,BTM与其他部位骨折的相关性不太一致。此外,BTM与5~7年内短期骨折风险的相关性比其与10年以上骨折风险的相关性更强^[15]。

3.2 骨质疏松症诊断 骨质疏松症主要通过双能X线骨吸收法(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)测量骨密度来诊断,DXA也是骨质疏松症诊断的金标准。目前BTM还不能用于直接诊断骨质疏松症。在TRIO研究中,经DXA诊断为骨质疏松的绝经后女性中只有20%血清CTX-1浓度高于正常参考值范围上限^[16]。一项系统综述发现,在绝经后妇女中,BTM(尤其是ALP、骨钙素、血清CTX-1和尿NTX-1)与骨密度之间存在中度负相关;在原发性甲状旁腺功能亢进症患者中BTM水平增高(特别是骨形成标志物ALP),而内源性皮质醇激素过量时骨形成标志物减少(尤其是骨钙素)^[17]。Baxter等^[18]研究发现,尿液NTX-1/肌酐的比值与继发性骨质疏松症的发生风险有关。上述研究表明BTM与骨密度呈负相关关系,可用于绝经后骨质疏松症的辅助诊断,但不足以直接诊断骨质疏松症;BTM在继发性骨质疏松症诊断和病因判断中的价值还需进一步深入研究。

4 BTM监测绝经后骨质疏松症药物治疗反应

4.1 双膦酸盐类(bisphosphonates) 双膦酸盐类主要通过抗骨吸收来治疗骨质疏松症,常用药物包括阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦

酸盐等。在使用双膦酸盐治疗的患者中,因为预后和成本原因,只有不到一半的患者能坚持使用1年以上,而BTM在临床中最有效的用途是监测药物对抑制骨吸收治疗的效应,治疗8周后骨吸收标志物被最大限度地抑制,治疗26周后骨形成标志物被最大限度地抑制^[19]。利用BTM对双膦酸盐类的治疗反应进行评估有助于绝经后骨质疏松症患者的治疗管理。双膦酸盐治疗反应可通过BTM的减少超过最小显著性变化(least significant change, LSC)或减少到参考区间(reference interval, RI)来评估。TRIO研究采用CTX-1和PINP评估绝经后骨质疏松症患者对双膦酸盐类药物的治疗反应性,结果显示超过70%的患者在血清CTX和PINP方面达到了目标反应(超过LSC),并且患者对阿仑膦酸和伊班膦酸的治疗反应好于利塞膦酸^[16]。Eastell等^[20]的研究结果显示,使用双膦酸盐药物使BTM降低得越多,椎体骨折风险越低。确定绝经后妇女对抗骨吸收治疗反应的另一个方法是BTM水平低于健康绝经前妇女的平均水平,目前常用的血清PINP阈值为35 $\mu\text{g/L}$,血清CTX-1阈值为312 ng/L ^[21]。然而,BTM的阈值可能因所用检测方法的不同而有所变化,还需要进一步研究。

双膦酸盐的给药方式和最佳治疗时间尚无定论。ROSE研究比较了绝经后妇女每年静脉注射1次唑来膦酸和每周口服1次阿仑膦酸对骨质疏松的治疗反应,结果显示每年静脉注射1次唑来膦酸能够更快、更大程度地降低血清NTX-1和PINP水平^[22]。一项随机扩展研究结果表明,每年给予1次唑来膦酸、持续治疗6年,患者血清BTM可被持续抑制;与持续治疗9年的患者相比,6年后停止使用唑来膦酸的患者BTM表现出轻微的、无统计学意义的增加,结果提示每年1次唑来膦酸连续治疗6年的患者可以停药长达3年,并明显保持疗效^[23]。另一项研究也发现,停用双膦酸盐后,患者骨密度的维持依然依靠持续的骨转换抑制,BTM检测依然有预后价值^[24]。

一些国家已经将BTM纳入监测双膦酸盐治疗反应的指南中。IOF和欧洲钙化组织学会(European Calcified Tissue Society, ECTS)已提出使用BTM来评估口服双膦酸盐治疗的依从性而不是疗效^[25]。研究发现,将BTM检测结果反馈给患者并不能提高患者对治疗的依从性,但被告知BTM浓度显著

降低的患者更有可能坚持进一步的抗骨吸收治疗,从而增强治疗效果^[26]。我国著名学者王坤正教授将BTM运用到行膝关节置换手术的绝经后骨质疏松症患者术后口服双膦酸盐治疗当中,研究显示应用BTM监测指导治疗可显著提高患者术后的骨密度、假体稳定性和手术效果,对提高手术满意度具有重要意义^[27]。

4.2 地舒单抗(denosumab) 抗骨吸收药物地舒单抗是一种针对RANKL的全人源单克隆抗体。研究显示骨吸收标志物(如CTX-1)在地舒单抗给药1 d内下降到几乎检测不到的水平,而骨形成标志物(如PINP)对地舒单抗的反应较慢,在3~6个月后达到最低点^[28]。一项长达10年的研究发现,只要持续给予地舒单抗,绝经后骨质疏松症患者血清CTX-1和PINP就能被有效抑制^[29]。但另有研究发现,一旦停止地舒单抗治疗,患者的BTM浓度就会过度反弹超过基线值,意味着可能伴随快速的骨丢失和椎体骨折的高风险^[30-31]。

与唑来膦酸盐相比,地舒单抗治疗骨质疏松后骨吸收和骨转换的减少程度更大,能更有效地降低BTM浓度,提高骨密度^[32]。在长期接受糖皮质激素和口服双膦酸盐治疗的女性骨质疏松症患者中,将双膦酸盐转换为地舒单抗后脊柱骨密度增加、BTM被抑制,获得了很好的治疗效果^[33]。尽管还需要进一步的证据,ECTS还是提出了使用BTM来指导地舒单抗过渡性治疗的建议^[34]。

4.3 雷洛昔芬(raloxifene) 雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,在许多发达国家被批准用于治疗绝经后骨质疏松症。这种抑制骨吸收的药物对BTM的降低程度小于双膦酸盐,并且达到最大抑制的时间较长^[35]。尽管如此,BTM也可用于监测雷洛昔芬的治疗反应。在骨量减少的绝经后女性中,使用雷洛昔芬治疗可降低PINP和CTX-1^[36]。另一项使用雷洛昔芬治疗绝经后骨量减少的研究显示,根据用药事件监测系统的评估,较好的药物治疗依从性与较大的BTM变化相关^[37]。

4.4 特立帕肽(teriparatide) 特立帕肽是一种重组甲状旁腺激素,能够促进合成代谢,是一种促进骨形成的药物。研究显示,使用特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症,患者血清PINP水平迅速增高,3个月后达到最大值,而CTX-1要在几个月后达到变化最大值^[38]。根据专家意见,PINP水平增高

超过基线10 mg/L以上提示患者对治疗的依从性和治疗效果是可靠的^[19]。BTM在从抗吸收治疗过渡到合成代谢治疗中的作用似乎有限。联合使用特立帕肽和地舒单抗治疗绝经后骨质疏松症,患者的BTM变化与单独使用地舒单抗治疗的患者非常相似^[39]。使用过双膦酸盐的患者转换为特立帕肽治疗后PINP高于基线水平,但约有60%的患者髌部骨密度降低,髌部骨密度的变化与PINP水平的变化无关,因此,从双膦酸盐治疗过渡到促合成代谢药物特立帕肽治疗的患者,PINP增加大于10 mg/L并不能预测骨密度的变化^[40]。

4.5 洛莫索珠单抗(romosozumab) 洛莫索珠单抗是一种IgG2人源化单克隆抗体,可结合并抑制硬化蛋白,从而抑制Wnt信号通路,促进骨形成并减少骨吸收,最终增加骨的密度和强度^[41]。研究发现洛莫索珠单抗可明显增加绝经后骨质疏松症女性的骨密度,患者血清PINP在服药后1个月和3个月迅速增加,但是在6个月时回归基线水平,而血清CTX-1持续降低^[42]。另一项前瞻性、观察性和多中心研究评估了未接受治疗的患者接受洛莫索珠单抗治疗及之前接受过双膦酸盐类药物、地舒单抗或特立帕肽治疗的患者因治疗效果不足而改为洛莫索珠单抗治疗12个月后的效果,结果显示洛莫索珠单抗治疗后患者骨密度的增加与先前的治疗方法有关,早期BTM变化可预测洛莫索珠单抗的治疗结果^[43]。

5 小结

尽管DXA检测骨密度是诊断骨质疏松症的金标准,但是在绝经后骨质疏松症患者中,BTM增高与骨丢失和骨折发生风险呈正相关,可用于绝经后骨质疏松症的辅助诊断。在绝经后骨质疏松症的药物(如双膦酸盐类、地舒单抗、雷洛昔芬、特立帕肽和洛莫索珠单抗等)治疗中,患者治疗后BTM的变化比骨密度对治疗的反应更快,可用于监测个体治疗反应,提高患者治疗依从性,降低骨折风险。

[参考文献]

- [1] STEIN G S, LIAN J B. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype[J]. *Endocr Rev*, 1993, 14: 424-442.
- [2] LV Y D, WANG G H, XU W H, TAO P H, LV X L,

- WANG Y Z. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear κ B ligand [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9: 143-146.
- [3] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 908-923.
- [4] NAYLOR K, EASTELL R. Bone turnover markers: use in osteoporosis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8: 379-389.
- [5] SZULC P, DELMAS P D. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 1683-1704.
- [6] VASIKARAN S, COOPER C, EASTELL R, GRIESMACHER A, MORRIS H A, TRENTI T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49: 1271-1274.
- [7] VASIKARAN S, EASTELL R, BRUYÈRE O, FOLDES A J, GARNERO P, GRIESMACHER A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 391-420.
- [8] ROGERS A, HANNON R A, EASTELL R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1398-1404.
- [9] KARLAMANGLA A S, BURNETT-BOWIE S A M, CRANDALL C J. Bone health during the menopause transition and beyond[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45: 695-708.
- [10] WEI X, ZHANG Y L, XIANG X H, SUN M H, SUN K, HAN T, et al. Exploring the relationship of bone turnover markers and bone mineral density in community-dwelling postmenopausal women[J/OL]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 6690095. DOI:10.1155/2021/6690095.
- [11] PARFITT A M, VILLANUEVA A R, FOLDES J, RAO D S. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 466-473.
- [12] EASTELL R, COLWELL A, HAMPTON L, REEVE J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 59-65.
- [13] IVASKA K K, LENORA J, GERDHEM P, AKESSON K, VÄÄNÄNEN H K, OBRANT K J. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2622-2632.
- [14] GOSSIEL F, ALTAHER H, REID D M, ROUX C, FELSENBURG D, GLÜER C C, et al. Bone turnover markers after the menopause: T-score approach[J]. *Bone*, 2018, 111: 44-48.
- [15] IVASKA K K, GERDHEM P, VÄÄNÄNEN H K, AKESSON K, OBRANT K J. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1 040 elderly women for a mean of 9 years[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 393-403.
- [16] NAYLOR K E, JACQUES R M, PAGGIOSI M, GOSSIEL F, PEEL N F A, MCCLOSKEY E V, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 21-31.
- [17] BIVER E, CHOPIN F, COIFFIER G, BRENTANO T F, BOUVARD B, GARNERO P, et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79: 20-25.
- [18] BAXTER I, ROGERS A, EASTELL R, PEEL N. Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 941-947.
- [19] LORENTZON M, BRANCO J, BRANDI M L, BRUYÈRE O, CHAPURLAT R, COOPER C, et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36: 2811-2824.
- [20] EASTELL R, HANNON R A, GARNERO P, CAMPBELL M J, DELMAS P D. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate: review of statistical analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 1656-1660.
- [21] CHUBB S A P, MANDELT C, VASIKARAN S. Comparison of clinical cut-points and treatment targets for urine NTX and plasma β CTX- I in osteoporosis[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49: 529-533.
- [22] HADJI P, GAMERDINGER D, SPIELER W, KANN P H, LOEFFLER H, ARTICUS K, et al. Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study: results of a randomised, multicentre trial comparing the effect of zoledronic acid or alendronate on bone metabolism in postmenopausal women with low bone mass[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23: 625-633.
- [23] BLACK D M, REID I R, CAULEY J A, COSMAN F, LEUNG P C, LAKATOS P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-pivotal fracture trial (PFT)[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30: 934-944.
- [24] SØLLING A S, HARSLØF T, BRUUN N H, LANGDAHL B. The predictive value of bone turnover markers during discontinuation of alendronate: the

- PROSA study[J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32: 1557-1566.
- [25] KANIS J A, MCCLOSKEY E, BRANCO J, BRANDI M L, DENNISON E, DEVOGELAER J P, et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 2533-2543.
- [26] DELMAS P D, VRIJENS B, EASTELL R, ROUX C, POLS H A P, RINGE J D, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 1296-1304.
- [27] MAR R, WU M J, LI Y W, WANG J L, YANG P, CHEN Y Y, et al. The use of bone turnover markers for monitoring the treatment of osteoporosis in postmenopausal females undergoing total knee arthroplasty: a prospective randomized study[J/OL]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16: 195. DOI: 10.1186/s13018-021-02343-3.
- [28] EASTELL R, CHRISTIANSEN C, GRAUER A, KUTILEK S, LIBANATI C, MCCLUNG M R, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26: 530-537.
- [29] BONE H G, WAGMAN R B, BRANDI M L, BROWN J P, CHAPURLAT R, CUMMINGS S R, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5: 513-523.
- [30] BONE H G, BOLOGNESE M A, YUEN C K, KENDLER D L, MILLER P D, YANG Y C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 972-980.
- [31] LAMY O, GONZALEZ-RODRIGUEZ E, STOLL D, HANS D, AUBRY-ROZIER B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 354-358.
- [32] MILLER P D, PANNACCIULLI N, MALOUF-SIERRA J, SINGER A, CZERWIŃSKI E, BONE H G, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31: 181-191.
- [33] MOK C C, HO L Y, MA K M. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial[J]. *Bone*, 2015, 75: 222-228.
- [34] TSOURDI E, ZILLIKENS M C, MEIER C, BODY J J, GONZALEZ RODRIGUEZ E, ANASTASILAKIS A D, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 106: 264-281.
- [35] SAMBROOK P N, GEUSENS P, RIBOT C, SOLIMANO J A, FERRER-BARRIENDOS J, GAINES K, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International[J]. *J Intern Med*, 2004, 255: 503-511.
- [36] NAYLOR K E, JACQUES R M, PEEL N F A, GOSSIEL F, EASTELL R. Response of bone turnover markers to raloxifene treatment in postmenopausal women with osteopenia[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 2585-2592.
- [37] FINIGAN J, NAYLOR K, PAGGIOSI M A, PEEL N F, EASTELL R. Adherence to raloxifene therapy: assessment methods and relationship with efficacy[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 2879-2886.
- [38] GLOVER S J, EASTELL R, MCCLOSKEY E V, ROGERS A, GARNERO P, LOWERY J, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy[J]. *Bone*, 2009, 45: 1053-1058.
- [39] LEDER B Z, TSAI J N, UIHLEIN A V, BURNETT-BOWIE S A M, ZHU Y L, FOLEY K, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 1694-1700.
- [40] TAKADA J, DINAVAH R, MIYAUCHI A, HAMAYA E, HIRAMA T, LIBANATI C, et al. Relationship between PINP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38: 310-315.
- [41] LIM S Y, BOLSTER M B. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1221-1231.
- [42] BAEK K H, CHUNG Y S, KOH J M, KIM I J, KIM K M, MIN Y K, et al. Romosozumab in postmenopausal Korean women with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36: 60-69.
- [43] EBINA K, TSUBOI H, NAGAYAMA Y, KASHII M, KANESHIRO S, MIYAMA A, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis[J/OL]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88: 105219. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105219.