

• 论 著 •

地舒单抗联合运动对绝经后骨质疏松患者的临床研究^{*}陈 露¹, 马厚勋^{1△}, 李宝善²

(1. 重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016; 2. 重庆市急救中心老年病科, 重庆 400016)

[摘 要] **目的** 研究地舒单抗联合运动对绝经后骨质疏松(PMOP)患者的影响。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2021 年 10 月重庆医科大学附属第一医院应用地舒单抗治疗的 PMOP 患者 90 例。随机分为两组, 其中试验组为地舒单抗联合运动组(45 例), 对照组为单用地舒单抗组(45 例), 观察两组治疗前后腰椎骨密度(BMD)、总Ⅰ型胶原氨基端延长肽(TPINP)及 β-特殊胶原系列(β-CROSSL)变化, 以及试验组变化幅度是否优于对照组。**结果** 两组治疗后 6、12 个月 TPINP、β-CROSSL 较治疗前均明显下降($P < 0.05$), 且治疗时间越长, 效果越明显; 两组治疗后 12 个月腰椎 BMD 较治疗前均有显著增加($P < 0.05$), 试验组腰椎 BMD 提升幅度优于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 地舒单抗联合运动不仅能改善 PMOP 患者腰椎 BMD, 还能显著降低 TPINP、β-CROSSL 水平, 值得临床推广。

[关键词] 绝经后骨质疏松; 地舒单抗; 抗阻运动; 有氧运动; 骨代谢标志物

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.003 **中图法分类号:**R592

文章编号:1009-5519(2023)18-3070-05 **文献标识码:**A

Clinical study of denosumab combined exercise on postmenopausal osteoporosis patients^{*}CHEN Lu¹, MA Houxun^{1△}, LI Baoshan²

(1. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Geriatrics, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of denosumab combined exercise on postmenopausal osteoporosis (PMO) patients. **Methods** A total of 90 PMO patients treated with denosumab in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from June 2020 to October 2021 were selected. They were randomly divided into two groups, among which the experimental group was treated with denosumab combined with exercise group and the control group was treated with denosumab alone. The changes of bone mineral density (BMD), total procollagen type I intact N-terminal propeptide (TPINP) and β-CrossLaps (β-CROSSL) before and after treatment in the two groups were observed, and whether the changes in the experimental group were better than those in the control group was observed. **Results** TPINP and β-CROSSL decreased significantly in both groups in 6 months and 12 months after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$), and the longer the treatment time, the more obvious the effect; BMD of lumbar spine was significantly increased in both the groups 12 months after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$), and the increase of BMD of lumbar spine in the experimental group was better than that in the control group, but there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Denosumab combined exercise can not only improve lumbar BMD in PMO patients, but also significantly reduce TPINP and β-CROSSL levels, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] Postmenopausal osteoporosis; Denosumab; Resistance exercise; Aerobic exercise; Bone metabolic maker

绝经后骨质疏松(PMOP)是指绝经后女性因卵巢功能衰退, 雌激素水平下降及内分泌功能失调, 导致骨转换失衡的一种代谢性疾病^[1]。PMOP 作为一种年龄相关性疾

^{*} 基金项目: 重庆市渝中区科技计划项目(20150139)。

作者简介: 陈露(1993—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事老年骨质疏松相关疾病诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: mahouxun1966@

发病率也随之升高,现已成为我国重要的公共卫生问题。PMOP 不仅会引起患者全身疼痛、脊柱畸形,还会导致关节炎、骨折等并发症。有报道显示,PMOP 患者一生中,骨质疏松性骨折的发生率为 40%^[2],骨折严重影响着患者的生活质量。因此,对于 PMOP 患者来说,寻找经济有效的治疗方案至关重要。

当前,对于 PMOP 的治疗,广泛接受的是药物和运动治疗。在药物治疗中,地舒单抗是一种全人源单克隆抗体,也是目前唯一上市的 RANKL 抑制剂,因其用药简便,无药物平台期,长期治疗可显著提高各部位骨密度^[3]等优点,受到越来越多的关注。而运动治疗,既经济实用,又不受客观条件限制,近年来其临床应用价值也不断被发掘。多项研究建议,PMOP 患者宜采用以抗阻运动为主,并结合包括负重、冲击、有氧和平衡运动等在内的多样化运动方案^[4-7]。LESTER 等^[8]研究显示,抗阻联合有氧运动降低骨代谢标志物水平优于单纯有氧运动。吴志建等^[9]的 meta 分析也表明,有氧联合抗阻运动能明显延缓绝经后女性腰椎骨密度的下降。尽管已有的临床研究表明,地舒单抗和运动均能有效改善患者骨代谢标志物水平,降低骨折风险,但因地舒单抗在我国上市时间短,有关地舒单抗联合运动干预的临床报道甚少。为此,基于以上证据支持,本文旨在研究地舒单抗联合运动对 PMOP 患者的临床疗效,这对于 PMOP 患者的治疗具有重要的临床参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 10 月于重庆医科大学附属第一医院就诊的、需使用地舒单抗治疗的 PMOP 患者 90 例。将其随机分为两组,两组患者均常规服用维 D 钙咀嚼片(安士制药有限公司,300 毫克/片),舒单抗可能增加低钙血症风险^[10],需定期监测血钙水平。其中对照组为单用地舒单抗(Amgen Manufacturing Limited, USA, 60 毫克/支)组,试验组为地舒单抗联合运动组,本研究经医学伦理委员会审核通过,所有纳入患者均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)绝经后女性;(2)汉族人群,无酗酒、大量饮用咖啡;(3)同一检查器械;(4)临床诊断为骨质疏松症(髌部或椎体发生脆性骨折,不依赖骨密度测定)或双能 X 线吸收检测法测量腰椎骨密度的 $T \leq -2.5$;(5)近 3 个月未服用影响骨代谢相关的药物。

1.1.2 排除标准 (1)恶性肿瘤或合并严重脏器疾病;(2)阿尔茨海默症患者;(3)精神疾病患者;(4)肢体活动障碍患者;(5)长期服用抗氧化相关药物;(6)长期服用激素替代药物。

1.2 方法

1.2.1 分组及用药 将 90 例患者随机分为两组,每

组 45 例,所纳入患者均服用维 D 钙咀嚼片,每天 1 次,每次 600 mg。其中对照组单用地舒单抗,每 6 个月 1 次,每次 60 mg;试验组在对照组用药基础上联合抗阻加有氧运动。但需要说明的是,运动处方的负载量需超过日常体力活动,在骨骼开始适应给予的既定负荷后,再逐渐增加负荷量。鉴于本研究纳入人群均为绝经后女性,年龄跨度相对较大,为减少选择偏倚,保证运动的可执行性,选择易于操作的分阶段运动,并以 6 个月作为时间节点,具体运动处方^[11]如下:初级阶段(1~6 个月):晨起后步行,每次 30 min,每周 3 次;弹力带训练(双上臂内收、外展、上举,双小腿内收、外展,腰部前屈、后伸、旋转),每组 10 个,每次 3 组。高级阶段(6~12 个月):晨起后步行,每次 40 min,每周 3 次。抗阻运动:弹力带训练(双上臂内收、外展、上举,双小腿内收、外展,腰部前屈、后伸、旋转),每组 20 个,每次 3 组。以上运动以不产生疲劳或轻度疲劳为宜,初级阶段最大心率控制在 55%~65%,高级阶段最大心率控制在 55%~70%。

1.2.2 观察指标 分别记录试验组和对照组治疗前腰椎骨密度(BMD)、总 I 型胶原氨基端延长肽(TPINP)及 β -特殊胶原系列(β -CROSSL),治疗后 6、12 个月 TPINP、 β -CROSSL 变化,以及治疗后 12 个月腰椎 BMD 变化。此外,为了比较试验组和对照组的治疗效果,定义了治疗前后 TPINP、 β -CROSSL 及腰椎 BMD 的变化率,计算公式如表达式(1)~(3)所示。其中, C_T 和 C_β 分别代表 TPINP 和 β -CROSSL 的变化率,其值越小表明效果越显著; C_B 代表腰椎 BMD 的变化率,其值越大表明效果越显著。

$$C_T = \frac{\text{TPINP}_{\text{治疗后测定值}} - \text{TPINP}_{\text{治疗前测定值}}}{\text{TPINP}_{\text{治疗后测定值}}} \times 100\% \quad (1)$$

$$C_\beta = \frac{\beta\text{-CROSSL}_{\text{治疗后测定值}} - \beta\text{-CROSSL}_{\text{治疗前测定值}}}{\beta\text{-CROSSL}_{\text{治疗后测定值}}} \times 100\% \quad (2)$$

$$C_B = \frac{\text{BMD}_{\text{治疗后测定值}} - \text{BMD}_{\text{治疗前测定值}}}{\text{BMD}_{\text{治疗后测定值}}} \times 100\% \quad (3)$$

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及相关指标基线比较 本研究共纳入 90 例绝经后女性患者,试验组中 8 例,对照组中 3 例因失访而被排除分析,最终分析 79 例,其中对照组 42 例,年龄 42~88 岁,平均 (67.52 ± 10.46) 岁; BMD $-2.2 \sim -6.1 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(-3.53 \pm 1.11) \text{ kg/m}^2$, TPINP $14.55 \sim 110.20 \text{ ng/mL}$, 平均 $(42.86 \pm 23.16) \text{ ng/mL}$, β -CROSSL $0.06 \sim 1.42 \text{ ng/mL}$, 平均 $(0.38 \pm 0.32) \text{ ng/mL}$; 试验组 37 例,年龄 51~80 岁,

平均(64.89±9.04)岁,BMD -2.2~-5.0 kg/m²,平均(-3.35±0.70) kg/m²,TPINP 25.09~100.30 ng/mL,平均(54.63±31.12)ng/mL,β-CROSSL 0.08~1.18 ng/mL,平均(0.42±0.27)ng/mL。两组患者在年龄、腰椎 BMD 及 TPINP、β-CROSSL 方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组治疗前一般情况及相关指标基线比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMD(kg/m ²)	TPINP(ng/mL)	β-CROSSL(ng/mL)
试验组	37	64.89±9.04	-3.35±0.70	54.63±31.12	0.42±0.27
对照组	42	67.52±10.46	-3.53±1.11	42.86±23.16	0.38±0.32
<i>P</i>	—	0.238	0.392	0.058	0.505

注:—表示无此项。

表 2 两组治疗后 6、12 个月 TPINP、β-CROSSL 比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

时间	TPINP		β-CROSSL	
	试验组	对照组	试验组	对照组
治疗前	54.63±31.12	42.86±23.16	0.42±0.27	0.38±0.32
治疗 6 个月	29.11±20.49	29.80±17.69	0.22±0.21	0.27±0.24
治疗 12 个月	18.40±13.81	20.57±12.16	0.11±0.11	0.17±0.17
<i>P</i> ₁	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> ₂	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:*P*₁表示与治疗前 6 个月比较;*P*₂表示与治疗前 12 个月比较。

表 3 两组治疗后 12 个月腰椎 BMD 比较($\bar{x}\pm s$,kg/m²)

时间	试验组	对照组
治疗前	-3.35±0.70	-3.53±1.11
治疗 12 个月	-3.14±0.65	-3.32±0.94
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.3 治疗后两组腰椎 BMD、TPINP、β-CROSSL 变化率比较 试验组治疗后 12 个月 C_B 提升幅度高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);而治疗后 6、12 个月,试验组 C_T、C_β 均小于对照组,且治疗时间越长,下降程度越大,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗后腰椎 BMD、TPINP、β-CROSSL 变化率比较($\bar{x}\pm s$,%)

项目	时间	试验组	对照组	<i>P</i>
C _B	治疗 12 个月	5.68±9.97	3.41±14.14	0.418
C _T	治疗 6 个月	-47.37±14.53	-27.10±23.94	<0.001
	治疗 12 个月	-65.49±11.00	-47.44±20.19	<0.001
C _β	治疗 6 个月	-45.88±31.35	-24.96±29.98	0.003
	治疗 12 个月	-68.06±33.65	-47.67±29.05	0.005

3 讨 论

PMOP 是一类危害绝经后女性健康的慢性疾病,

2.2 治疗后两组 TPINP、β-CROSSL 及腰椎 BMD 比较 治疗后 6、12 个月,两组患者 TPINP、β-CROSSL 水平均较治疗前明显下降,且治疗后 12 个月下降幅度更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 12 个月两组患者腰椎 BMD 较治疗前均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、3。

在无明显骨痛甚至骨折之前,它是大多数患者的“隐形杀手”,症状明显时往往提示已出现不可逆转的破坏性改变。因此 PMOP 的早诊断、早治疗是关键。目前,BMD 是公认的诊断 PMOP 的“金标准”。多项研究将其作为 PMOP 筛查和评价的方法^[12-13],但 BMD 变化缓慢^[14],短期内随访差异不大。有研究表明,在骨质疏松的监测中,BMD 发生明显改变需要 6 个月甚至 1 年时间^[15]。因此,仅仅依靠 BMD 无法准确评估病情,容易导致患者错失最佳治疗时机,增加骨折等并发症风险。除了 BMD,以 TPINP、β-CROSSL 为代表的骨代谢标志物(BTM)因具有高特异性和敏感性,在血清中较为稳定,不易受激素水平影响^[16]等优势,被用于反映骨代谢的不同阶段及 PMOP 的治疗效果^[17]。例如,李国新等^[18]研究表明,OP 患者的 TPINP、β-CROSSL 水平均明显高于非 PMOP 患者,且在 PMOP 伴骨折患者中更高。LEE 等^[19]也提出 BTM 能早期反映骨量变化和动态反映骨骼重建。此外,针对本研究的绝经后女性,WEI 等^[20]发现,BTM 在围绝经期明显增加,而在绝经后维持在高水平。因此,本研究以 TPINP、β-CROSSL 作为短期观察指标,BMD 作为远期观察指标,用于 PMOP 患者早期病情评估,全程病情监测及骨折风险预测的依据。同时为了更直观地反映和对比分析试验组和对照组治疗效果,本研究以变化率来表示两组指标变化情况,并将 BMD、TPINP、β-CROSSL 的变化率分别定义为 C_B、C_T 和 C_β。

本研究中,从骨代谢指标来看,无论是地舒单抗联合运动组还是单用地舒单抗组,患者治疗后 6 个月和 12 个月 TPINP、β-CROSSL 水平均发生明显下降,且用药时间越长,治疗效果越好。从 BMD 水平来看,两组治疗后 12 个月腰椎 BMD 水平较治疗前均有显著增加,这证明了地舒单抗治疗骨质疏松能显著提升 BMD。BOOEN 等^[21]研究结果显示,地舒单抗可持续

增加 BMD, 并降低椎体、非椎体及股骨颈骨折的风险^[21]。CUMMINGS 等^[22]研究表明, 观察期内地舒单抗可降低椎体和髌部骨折风险, 同时降低 BTM 水平。KANG 等^[23]提出, 地舒单抗能有效改善 PMOP 患者的 BMD 及骨重塑。此外, 相对于对照组, 试验组(地舒单抗联合运动干预)的骨密度变化率 C_B 高于对照组(单用地舒单抗), 且 C_T 和 C_β 变化均更明显 ($P < 0.05$), 这表明地舒单抗联合运动治疗 PMOP 优于单用地舒单抗。分析其原因可能是抗骨质疏松药物与运动之间存在协同作用。已有研究证明, 阿仑膦酸钠联合运动、甲状旁腺激素联合运动治疗 PMOP 的疗效优于单用药物治疗^[24-25]。在本研究中, 地舒单抗与运动协同治疗 PMOP 的机制可用骨代谢通路解释。具体来说, RANKL/RANK/OPG 是调节破骨细胞分化、活化及功能的关键信号通路之一^[26], 三者相互协调以维持机体骨重建和骨吸收的动态平衡, 而地舒单抗能够以高特异性和亲和力与 RANKL 结合, 从而抑制破骨细胞活化, 减少骨吸收。对于运动, 其产生的机械应力可促进 OPG、抑制 RANKL 的表达, 使 OPG/RANKL 比值提高, 从而达到降低破骨细胞活性, 抑制骨吸收的效果^[27]。因此, 从作用机制上来看, 地舒单抗联合运动的治疗效果优于单用地舒单抗治疗, 这与本研究结论一致, 且已经被 MARTÓNEZ-REINA 等^[28]通过理论模型所证实。需要说明的是, 针对试验组腰椎 BMD 改善程度统计学分析结果未达显著差异性这一结论, 究其原因可能与研究时间短(仅 1 年)及样本量偏小有关, 研究者 DEAL^[29]也建议在不改变治疗方案的前提下, 推荐间隔时间 2 年或 2 年以上重复 BMD 检查。故本研究结果有待于进一步扩大样本量及观察时间来加以验证, 其结果值得大家关注。

综上所述, 现已有多项研究证实地舒单抗能给 PMOP 患者带来确切的临床疗效, 而运动作为一种经济有效的非药物干预方法, 其不仅可以保护骨骼的完整性, 增加骨强度, 还能改善绝经后女性的平衡力及调整身体状态^[30]。本研究通过 1 年的临床实践证实, 地舒单抗联合运动组能改善腰椎 BMD, 同时显著降低 TPINP、 β -CROSSL 水平, 且治疗时间越长, 疗效越显著, 这表明地舒单抗联合运动能给 PMOP 患者带来更好的临床疗效。本研究结论可为 PMOP 患者提供新的临床诊治方向及健康指导, 推荐临床患者使用。

参考文献

- [1] 李冠慧, 李灿东, 李西海, 等. 雌激素调控绝经后骨质疏松症 骨吸收-骨形成耦联失衡的机制[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 36-40.
- [2] 余晓波. 骨质疏松症的临床研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(21): 175-178.
- [3] 夏维波. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(6): 499-508.
- [4] CAMACHO P M, PETAK S M, 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 executive summary[J]. Endocr Pract, 2020, 26(5): 564-570.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists. Osteoporosis Prevention, Screening, and Diagnosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 1[J]. Obstet Gynecol, 2021, 138(3): 494-506.
- [6] SANCHEZ-RODRIGUEZ D, BERGMANN P, BODY JJ, et al. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Maturitas, 2020, 139: 69-89.
- [7] TARANTINO U, IOLASCON G, CIANFEROTTI L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology[J]. J Orthop Traumatol, 2017, 18(1): 3-36.
- [8] LESTER M E, URSO M L, EVANS R K, et al. Influence of exercise mode and osteogenic index on bone biomarker responses during short-term physical training[J]. Bone, 2009, 45(4): 768-776.
- [9] 吴志建, 王竹影, 胡冰倩, 等. 运动锻炼改善绝经后妇女骨密度效果的 meta 分析[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(8): 963-971.
- [10] 赵俊, 全香花, 张传洲, 等. 地舒单抗致低钙血症 41 例病例报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(21): 2222-2226.
- [11] 邹军, 章岚, 任弘, 等. 运动防治骨质疏松专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1291-1302.
- [12] 蔡浩颖, 李林昌. 骨密度测定联合 β -crosslaps 和 PINP 检测在预测绝经后骨质疏松症中的应用研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2022, 39(3): 249-250.
- [13] 李丽, 孟祥玉. 唑来膦酸钠对绝经后骨质疏松性椎体压缩骨折患者经皮穿刺椎体成形术后骨密

- 度的影响[J]. 骨科临床与研究杂志, 2022, 7(6): 362-366.
- [14] 邹俊, 袁晨曦, 朱红军, 等. 血清骨代谢标记物 P1NP 和 β -CrossLaps 对骨质疏松症的疗效评价[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(29): 4731-4735.
- [15] 付晓宁, 胡朝晖. 骨代谢生化指标对于骨质疏松症诊断与治疗的临床意义[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(9): 1003-1005.
- [16] 朱传美. 骨代谢指标物在骨质疏松症诊疗中的应用进展[J]. 华西医学, 2015, 30(8): 1567-1570.
- [17] 王福斌, 陈剑明. β -CTx、P1NP 在绝经后女性骨质疏松性骨折风险中的评价作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(9): 1266-1268.
- [18] 李国新, 袁忠治, 温健, 等. 椎体骨质疏松骨折患者骨转换生化标志物的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1357-1359.
- [19] LEE J, VASIKARAN S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(2): 105-112.
- [20] WEI X, ZHANG Y L, XIANG XH, et al. Exploring the relationship of bone turnover markers and bone mineral density in community-dwelling postmenopausal women [J]. Dis Markers, 2021, 2021: 6690095.
- [21] BOOEN S, ADACHI J D, MAN Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: 1727-1736.
- [22] CUMMINGS S R, MARTIN J S, MCCLUNG M R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8): 756-765.
- [23] KANG T, PARK S Y, LEE S H, et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: Bone mineral density (BMD) and Trabecular Bone Score (TBS) [J]. J Korean Med Sci, 2022, 37(13): 1-10.
- [24] 沈新升, 蔡仲卿, 陈鸥. 运动康复联合阿仑膦酸钠对老年骨质疏松患者的干预效果[J]. 老年学杂志, 2019, 39(6): 1365-1367.
- [25] JEPSEN D B, RYG J, HANSEN S, et al. The combined effect of Parathyroid hormone(1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of postmenopausal Osteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial [J]. Osteop Int, 2019, 30: 1827-1836.
- [26] MALLIGA D E, WAGNER D, FAHRLEITNER-PAMMER A. The role of osteoprotegerin(OPG) receptor activator for nuclear factor kappaB ligand(RANKL) in cardiovascular pathology-a review [J]. Wien Med Wochenschr, 2011, 161(23): 565-570.
- [27] OMINSKY M S, LI X, ASUNCION F J, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(5): 672-682.
- [28] MARTÓNEZ-REINA J, CALVO-GALLEGO JL, PIVONKA P. Combined effects of exercise and denosumab treatment on local failure in post-menopausal osteoporosis-insights from bone remodelling simulations accounting for mineralisation and damage [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 635056.
- [29] DEAL C L. Using bone densitometry to monitor therapy in treating osteoporosis: pros and cons [J]. Curr Rheumatol Rep, 2001, 3(3): 233-239.
- [30] Non-Pharmacological Management of Osteoporosis: Exercise, Nutrition, Fall and Fracture Prevention [M]. Switzerland: Springer, 2017: 59-71.

(收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-03-01)