

• 综 述 •

雌激素缺乏导致女性骨质疏松的研究进展^{*}

向小蝶,李 聪[△]

(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400010)

[摘 要] 骨质疏松症的特征是低骨量和骨组织的微结构退化,导致骨强度降低和低能量骨折或所谓的脆性骨折的风险增加。女性骨质疏松的患病率高于男性,管理好女性骨质疏松症的发病率对减轻社会经济负担,提高患者生存质量有重要意义。该文主要就女性哺乳、手术绝经、乳腺癌治疗、妇科恶性肿瘤化疗导致的骨质丢失做一综述,探讨以上几个因素对女性骨密度的影响程度及未来的应对方式。

[关键词] 骨质疏松; 哺乳; 乳腺癌; 手术绝经; 妇科癌症; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.034 **中图法分类号:**R58

文章编号:1009-5519(2025)08-1946-04 **文献标识码:**A

Research progress of female osteoporosis caused by estrogen deficiency^{*}

XIANG Xiaodie, LI Cong[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of
Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Osteoporosis is characterized by low bone mass and microstructure degeneration of bone tissue, which leads to decreased bone strength and increased risk of low-energy fracture or so-called brittle fracture. The prevalence of osteoporosis in women is higher than that in men. It is of great significance to manage the incidence of osteoporosis in women to reduce the social and economic burden and improve the quality of life of patients. This paper mainly reviewed the bone loss caused by breast-feeding, surgical menopause, breast cancer treatment and gynecological malignant tumor chemotherapy, and discussed the influence of the above factors on female bone mineral density and the future coping styles.

[Key words] Osteoporosis; Breast-feeding breast cancer; Surgical menopause; Gynecological cancer; Review

骨质疏松症是一种以骨量低下、骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。我国骨质疏松症流行病学调查显示:50 岁以上人群中,女性骨质疏松症患病率为 32.1%,男性为 6.9%;65 岁以上人群中,女性患病率升高为 51.6%,男性为 10.7%^[1]。女性的雌激素在维持骨吸收与骨形成平衡中起重要作用,雌激素可通过多个通路促进成骨细胞的增殖分化,抑制破骨细胞的活化^[2]。既往研究集中于讨论女性的生育次数、妊娠次数、初潮年龄、绝经时间、身体质量指数等各种自然因素引起的骨密度变化,对于绝经后雌激素补充对于骨质恢复的占比和量化关系尚无明确的数据,雌激素缺乏导致的骨质疏松症占女性骨质疏松症患者多大的比重也没有实施调查。针对原发性骨质疏松症已经有成熟的指南和共识,但影响骨代谢的疾病、药物等引起的女性继发性骨质疏松症暂时没有形成完备的管理体系。本文主要就女性雌激素缺乏或丢失的生理性或病理性阶段(包括哺乳、人工绝经、乳腺癌治疗、妇科肿瘤

化疗等)对女性骨质疏松症的影响做一综述,以期在这些一过性、可逆性或不可逆的过程中寻出雌激素影响骨质疏松症的进一步关系,为后续量化骨质疏松症的雌激素补充治疗效果奠定基础。

1 哺乳期与骨质疏松

女性在妊娠期维持高雌激素水平,妊娠早期主要来源于卵泡、黄体 and 妊娠黄体,妊娠 10 周后主要由胎盘滋养细胞产生,随着孕周的增加雌激素也随之升高^[3]。在产后由于胎盘的娩出,雌激素水平迅速下降,哺乳期由于母乳喂养模式形成闭经状态,维持低水平的雌激素,它通过干扰下丘脑的促性腺激素释放激素(GnRH)的释放模式,影响脑垂体的促黄体生成素(LH)的生成,从而推迟卵巢正常周期的恢复^[4]。尽管卵泡刺激素(FSH)水平在哺乳期仍能维持卵泡生长,但黄体生成素信号中断会减少卵泡产生雌二醇。这种改变的激素环境阻碍了典型的排卵前 LH 激增,导致卵泡不能破裂或变得闭锁或囊肿。

有研究对哺乳女性随访 3.6 年后发现骨骼存在

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81501220)。

[△] 通信作者, E-mail: b05104@126.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1800.022\(2025-04-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1800.022(2025-04-28))

永久性残留缺陷,皮质孔隙率更高,小梁更少,基质矿化更低。在哺乳期结束后的 2.6 年随访和恢复规律月经后的 3 年随访期间,骨丢失是不可逆的。GRIZZO 等^[5]将年龄在 18~35 岁的哺乳妇女作为研究对象,分别在产后 1 个月、3~4 个月、6~9 个月、12 个月对她们进行骨密度测量,发现产后 1 月的脊柱骨密度低于同年龄段非妊娠妇女(1.134 vs. 1.088 g/cm²),产后 3~4 月的股骨骨密度也存在统计学差异(0.971 vs. 0.933 g/cm²)^[6]。哺乳期母体骨细胞会通过吸收骨骼中的矿物质和蛋白质来调节骨组织的代谢和再生,尤其是松质骨的骨吸收最为明显。此外,由于哺乳期女性体内雌激素水平下降,抑制成骨细胞活性,促进破骨细胞的增殖活化,可能会导致骨骼中的骨吸收增加。

尽管哺乳期导致母体丢失了大量骨密度,但从远期来看母乳喂养并不增加绝经后骨质疏松症的患病率,许多女性随着月经周期的恢复和产后 18 个月左右逐渐恢复骨密度^[7]。一项随访时间为 16 年的研究显示:未发现青春期的产次及哺乳时间与骨折风险存在相关性^[8]。GRIZZO 等^[5]的研究发现,哺乳期成年女性在产后 6~9 个月所有骨骼完全恢复至产后水平,产后第 12 个月脊柱骨密度较非妊娠妇女显著增加^[6]。我国一项基于绝经后人群研究哺乳对骨质疏松症发病率的研究显示:母乳喂养时间不是绝经后骨质疏松症的独立危险因素^[9]。从长远来看,青少年和成年人不会因哺乳对机体产生长期不良后果,大多数女性的骨密度可在断奶后完全恢复,甚至可能高于产前水平。

2 手术绝经与骨质疏松

妇科肿瘤患者是构成手术绝经的主要群体,妇科肿瘤的治疗方式主要包括全子宫切除术+双侧输卵管卵巢切除术。此外,妇科肿瘤学会推荐携带乳腺癌(BRCA)易感基因致病性突变及林奇综合征的女性在完成生育或在 35~45 岁完成降低风险的双侧输卵管卵巢切除术(RRSO),RRSO 几乎可以消除以上女性卵巢癌的风险^[10]。

有队列研究跟踪报道了 40 例 BRCA 阳性患者行 RRSO,尽管大部分患者在术后进行了激素补充治疗,但术后 12 个月、36 个月的 RRSO 组与同年龄段非 RRSO 组相比腰椎、髌骨骨密度丢失速率仍然更快^[11]。既往研究显示有接受 RRSO 的女性在术后 2 年内,腰椎的 aBMD 降低了 8.0%,髌部降低了 5.7%^[12-13]。据研究报道中国女性自然绝经后 2 年内,平均每年腰椎骨密度降低 2.69%^[14]。故从短期来看手术绝经后女性会经历快速骨质丢失,且丢失速度较自然绝经后的骨质丢失速度更快,手术绝经即使在有额外激素补充的情况下骨质流失速度仍然较快。

手术绝经后是否会增加患者晚年骨质疏松症的风险尚不明确,是否增加老年人脆性骨折发病率也没有得到充分研究。一项纳入 514 名研究对象(未接受激素替代治疗)的研究中指出:在 40~55 岁,手术绝经女性的腰椎骨密度均低于正常绝经,但≥60 岁的手

术绝经女性的骨密度较正常绝经更高^[15]。但也有研究指出手术绝经后骨密度丢失速度在前 2 年更快,随后降低速度逐渐稳定^[16]。以上研究提示手术绝经骨质丢失可能是自限性的,短期内雌激素骤降经历快速骨丢失,长期的骨矿物质丢失主要受衰老影响。一项包含 610 例早发性卵巢功能不全(POI)研究对象的纵向研究报道 POI 女性骨质疏松症/骨折发病率为 49.7%,正常绝经女性为 36.6%^[15]。早绝经导致雌激素缺乏的时间延长,骨密度丢失的过程延长,从而导致 POI 患者骨质疏松症和骨折风险高于正常绝经女性。手术绝经女性不仅可能面临绝经时间提前的问题,还会经历激素快速丢失阶段,但目前分析对比手术绝经、早绝经、正常年龄绝经的远期骨密度状态的研究较少,对早期行双侧卵巢切除术后的骨质疏松发病率、骨折发生率也没有充分的报道。早期手术绝经女性的术后骨密度管理没有形成规范和共识,比如术后骨密度随访时间、骨质疏松预防措施、骨改良药物进行干预的时机等等。

中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会推荐携带 BRCA 基因突变者接受 RRSO 后,如无乳腺癌病史,可考虑进行激素替代治疗(HRT)缓解绝经综合征;对于妇科恶性肿瘤患者使用 HRT 需要根据患者病情进行充分评估,无 HRT 使用禁忌,且与患者充分沟通后可立即开始 HRT 治疗^[10]。高宝侠等人的研究证实雌激素联合阿伦磷酸钠能显著改善围绝经期骨质疏松患者的骨密度^[17]。但目前还缺乏足够的证据支撑手术绝经患者使用 HRT 可改善骨密度。

3 乳腺癌内分泌治疗与骨质疏松

乳腺癌激素受体 ER 阳性及 PR 阳性的患者均应接受辅助内分泌治疗,包括他莫昔芬(TAM)、他莫昔芬联合卵巢功能抑制(OFS)、OFS 联合第三代芳香化酶抑制剂抑制剂(AI)。TAM 是一种抗雌激素药物,同时兼具弱雌激素作用^[18]。OFS 包括药物去势、手术切除卵巢、卵巢放射线照射,指南首要推荐药物去势^[19],主要是指促性腺激素释放 GnRH-a 的使用。芳香化酶可促进绝经前妇女卵巢中睾酮转化为 17-β 雌二醇和雄烯二酮转化为雌酮,而 AI 可降低雌激素生成,导致破骨细胞活性和骨丢失增加^[20]。

卵巢功能抑制是激素受体阳性乳腺癌患者联合 AI 或他莫昔芬辅助内分泌治疗的关键组成部分。中位随访 12.4 年,BRCA 阳性患者接受 GnRH-a 治疗后卵巢功能早衰的发生率为 0,未接受 GnRH-a 治疗的发生率为 33%^[21]。一项前瞻性研究将乳腺癌患者分为化疗组及化疗联合 OFS 组,经过后期随访发现化疗联合 OFS 组的闭经时间更短,月经复潮率较单纯化疗组更高^[22]。尽管在 OFS 治疗过程中阻止卵泡发育,卵巢功能受到短暂抑制,雌激素下降可能引起短期的骨代谢改变、破骨细胞活性和功能增强,但从长期来看 OFS 降低了化疗对卵巢功能的损害,保留了卵巢的内分泌功能,可在乳腺癌治疗结束后继续维持未绝经女性的骨吸收与骨重建的生理平衡。

吴培丽等人在排除乳腺癌骨转移患者后,发现乳腺癌患者经过乳腺癌治疗后骨质疏松症发病率为 40.8%^[23]。有研究对 1 692 例乳腺癌患者进行随访观察,有 312 例患者在随访 5 年后发生骨质疏松症,随访 13 年骨质疏松症发病率为 25.7%,研究还发现骨质疏松与 AI 序贯治疗呈正相关^[24]。中国抗癌协会乳腺癌诊治指南中指出黄体生成素释放激素类似物和 AI 后,应每 12 个月监测 1 次骨密度,并进行骨密度评分(T-score)。T-score 小于-2.5,可开始使用双膦酸盐或地舒单抗(denosumab)治疗;T-score 为-2.5~-1.0,可给予维生素 D 和钙片治疗,结合患者是否存在骨质疏松高危因素评估考虑使用双膦酸盐;T-score 大于-1.0,不建议使用双膦酸盐^[19]。此外,预防未绝经及绝经状态乳腺癌患者使用 AI 后发生骨质疏松的手段有所不同,该指南推荐正在使用 AI 或计划使用 AI 的绝经状态乳腺癌患者尽早开始使用骨改良药物,未绝经女性则需进行骨密度测定、骨质疏松风险评估后再考虑是否使用双膦酸盐类药物及地舒单抗。芳香化酶抑制剂一开始就可以使用 5 年,目前还没有研究报道芳香化酶抑制剂使用后的月经情况、激素水平。

4 妇科恶性肿瘤化学治疗与骨质疏松

部分妇科恶性肿瘤患者在实施手术前需进行新辅助化疗以减少肿瘤负荷,术前的化疗对卵巢组织存在损害作用,抗癌药物主要通过直接诱导双链 DNA 断裂,激活细胞凋亡和自噬相关通路诱导卵巢衰竭;还可以通过缺血、坏死或炎症引起血管和卵巢组织损伤^[25]。不同化疗药物生殖毒性不同,妇科恶性肿瘤常用的铂类(顺铂及卡铂)和紫杉醇属于中等风险化疗药物,低风险化疗药物包括抗代谢类、蒽环类及长春新碱类,但各类药物种类、使用时间对雌激素的降低程度还没有研究报道^[26]。

目前缺少妇科恶性肿瘤化学治疗对骨密度影响的研究,我国一项前瞻性研究报道双侧卵巢切除术后化疗可加重卵巢缺失后的骨质丢失,术后随访 6 个月,化疗组(双侧卵巢切除+术后化疗)腰椎骨密度在治疗后下降了 22.90%,髌骨下降了 12.60%,对照组(单纯双侧卵巢切除术组)腰椎骨密度下降了 8.86%,髌关节下降 6.12%^[27]。该项研究使用的化疗方案为顺铂(75 mg/m² 腹腔内灌注)+环磷酰胺(500 mg/m² 静脉注射)。目前,许多妇科肿瘤患者接受手术(双侧卵巢切除术)+化疗+放疗,从这种联合治疗方式中确定骨丢失的个别风险因素可能是具有挑战性的。HUI 等^[28]使用定量 CT 来研究了平均年龄为 60 岁的卵巢癌患者治疗 1 年后的骨密度变化,化疗组的脊柱和股骨颈的下降率为 15.9%和 10.4%;放疗组为 11%和 15.8%;放化疗联合组为 21.0%和 3.6%。可以看出骨质丢失速度排序为:联合放化疗>化疗>放疗,此研究尽可能避免卵巢切除造成的骨密度下降,平均年龄为 60 岁,大多数卵巢癌患者为绝经后,验证了化疗对骨丢失的有直接影响。

已知化疗引起的卵巢功能衰竭与骨密度下降密切相关,对于其他癌症的化学治疗(例如乳腺癌)可以根据患者病情及患者意愿选择 OFS 治疗保护卵巢功能或者选择卵巢组织冻存移植术、激素替代治疗,但妇科恶性肿瘤因侵袭性质常需行双侧卵巢切除术,保留卵巢的内分泌功能及生育功能更具有挑战性,需要考虑肿瘤侵犯的范围、术后复发的风险。目前大多数指南集中存在乳腺癌、前列腺癌和多发性骨髓瘤的骨质疏松防治与管理,而没有为妇科恶性肿瘤提供具体的指导方案,也没有提供干预阈值及干预手段。由于恶性肿瘤治疗会诱导提前绝经或减少性激素,不论患者的年龄大小,美国国立综合癌症网络(NCCN)建议在所有经历癌症治疗的女性中进行早期 D-EXA 扫描^[29]。美国肿瘤协会(ASCO)建议非转移性癌症和性腺功能减退或绝经后状态的女性进行 DEXA 扫描;所有非转移癌症患者每日口服补充 1 000~1 200 mg 的钙、800~1 000 IU 的维生素 D。若 T 评分或风险评估超过骨折阈值,接受卵巢切除术或化疗诱导的卵巢功能衰竭的绝经前女性可使用骨改良药物(双膦酸盐类、地舒单抗)^[30],但对于绝经后妇科恶性肿瘤则没有进行骨改良药物推荐,也没有进行 HRT 的治疗推荐。我国的共识针对妇科恶性肿瘤导致的医源性绝经提出使用 HRT 改善绝经期症状^[10],但是目前还没有研究报道过妇科恶性肿瘤使用 HRT 后对患者的骨质增加效果。

5 小 结

女性哺乳期有显著的骨密度丢失,在哺乳期结束后可以恢复到哺乳前的骨密度水平。手术绝经会引起女性短期内快速骨质流失,后期骨密度丢失的速度可逐渐减缓,长期来看衰老是导致绝经后女性骨质流失的主要原因,但行手术绝经的年龄对骨质疏松症发病率及骨折率尚不清楚。手术绝经后的女性也缺少规范的骨密度监测、骨质疏松症及骨折防治机制。乳腺癌的内分泌治疗药物是引起女性快速骨质丢失的重要因素,特别是芳香化酶抑制剂抑制剂的使用可显著增加骨密度丢失速率,乳腺癌的骨质疏松防治管理已经建立起较完备的体系。妇科恶性肿瘤化疗除了对卵巢功能有损害抑制作用,间接引起骨质流失,还可以直接引起骨代谢异常,增加妇科恶性肿瘤患者的骨质疏松症风险。同人工绝经一样,妇科恶性肿瘤化疗引起的骨密度异常也没有引起足够的重视。未来还需要更进一步地研究人工绝经后的骨密度变化规律,妇科恶性肿瘤化疗的疗程、化疗药物、其它辅助药物等其它干预手段对患者的骨密度影响也需要进一步地探讨,妇科恶性肿瘤除了可参考学习乳腺癌的骨密度管理,还必须考虑到手术绝经引起的雌激素骤降会加速骨质丢失的风险。

参考文献

[1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,章振林,夏维波,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科

医学, 2023, 26(14): 1671-1691.

[2] LU L Y, TIAN L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen [J]. J Endocrinol, 2023, 259(1): e230116.

[3] KARVALY G, KOVACS K, GYARMATIG M, et al. Reference data on estrogen metabolome in healthy pregnancy [J]. Mol Cell Probes, 2024, 74(1): 101953.

[4] MUSTAFA M, SARFRAZ S, SALEEM G, et al. Beyond milk and nurture: breastfeeding's powerful impact on breast cancer [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2024, 84(6): 541-554.

[5] GRIZZO F M F, ALARCAO A C J, DELL' AGNOLO C M, et al. How does women's bone health recover after lactation? A systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2020, 31(3): 413-427.

[6] GRIZZO F M F, DE A P M, MARCHIOTTI L B M, et al. The influence of lactation on BMD measurements and TBS: a 12-month follow-up study [J]. Osteoporosis International, 2021, 32(7): 1351-1358.

[7] FERREIRA L B, TIRAPELI K G, SILVA C C, et al. Lumbar spine bone mineral density in women breastfeeding for a period of 4 to 6 months: systematic review and meta-analysis [J]. Int Breastfeed J, 2023, 18(1): 68.

[8] WINTER E M, IRELAND A, BUTTERFIELD N C, et al. Pregnancy and lactation, a challenge for the skeleton [J]. Endocr Connect, 2020, 9(6): 143-157.

[9] YAN G M, HUANG Y Q, CAO H, et al. Association of breastfeeding and postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a community-based retrospective study [J]. BMC Womens Health, 2019, 19(1): 110.

[10] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会, 周琦, 邹冬玲, 等. 妇科恶性肿瘤激素补充治疗中国专家共识 (2024 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(3): 305-311.

[11] CHAN L N, CHEN L M, GOLDMAN M, et al. Changes in bone density in carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants after salpingo-oophorectomy [J]. Obstet Gynecol, 2023, 142(1): 160-169.

[12] KOTSOPOULOS J, HALL E, FINCH A, et al. Changes in bone mineral density after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy in carriers of a BRCA mutation [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(8): e198420.

[13] MANCHANDA R, GABA F, TALAULIKAR V, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy and the use of hormone replacement therapy below the age of natural menopause: scientific impact paper no. 66 October 2021; scientific impact paper no. 66 [J]. BJOG, 2022, 129(1): e16-e34.

[14] ZARAVAR F, TAMADDON G, ZARAVAR L, et al. The effect of aquatic training and vitamin D3 supplementation on bone metabolism in postmenopausal obese women [J]. J Exerc Sci Fit, 2024, 22(2): 127-133.

[15] JONES A R, ENTICOTT J, EBELING P R, et al. Bone health in women with premature ovarian insufficiency/early menopause: a 23-year longitudinal analysis [J]. Hum Reprod, 2024, 39(5): 1013-1022.

[16] SHIN W, PARK S Y, KANG S, et al. The survival effect of ovary preservation in early stage endometrial cancer: a single institution retrospective analysis [J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 97.

[17] 高宝侠, 方静. 替勃龙和雌激素联合阿仑膦酸钠对围绝经期骨质疏松症患者骨代谢和性激素水平的影响 [J/CD]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(9): 151-154.

[18] 王存富, 钱朋飞, 曾懿, 等. 卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂治疗绝经前乳腺癌的短期预后效果评价 [J]. 吉林医学, 2024, 45(6): 1307-1310.

[19] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1187.

[20] KHAN M I. Management of bone loss due to endocrine therapy during cancer treatment [J]. Osteoporos Int, 2023, 34(4): 671-680.

[21] MOLINELLI C, JACOBS F, NADER-MARTA G, et al. Ovarian suppression: early menopause and late effects [J]. Curr Treat Options Oncol, 2024, 25(4): 523-542.

[22] 罗军, 彭积院, 潘铃娟. 亮丙瑞林对 ER 阳性绝经前乳腺癌化疗患者卵巢功能及骨密度的影响 [J]. 中国医学创新, 2024, 21(7): 123-126.

[23] 吴培丽, 蔡思清, 李毅中, 等. 乳腺癌治疗后高骨质疏松患病率及相关因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 683-688.

[24] XU J, CAO B, LI C Y, et al. The recent progress of endocrine therapy-induced osteoporosis in estrogen-positive breast cancer therapy [J]. Front Oncol, 2023, 13(1): 1218206.

[25] LEE S, OZKAVUKCU S, KU S Y. Current and future perspectives for improving ovarian tissue cryopreservation and transplantation outcomes for cancer patients [J]. Reprod Sci, 2021, 28(6): 1746-1758.

[26] HIMPE J, LAMMERANT S, VAN DEN BERGH L, et al. The impact of systemic oncological treatments on the fertility of adolescents and young Adults-A systematic review [J]. Life, 2023, 13(5): 1209.

[27] 孔繁斗, 杨丽娜, 吴琳, 等. 术后化疗对妇科恶性肿瘤患者骨密度及骨代谢的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(1): 61-63.

[28] HUI S K, KHALIL A, ZHANG Y, et al. Longitudinal assessment of bone loss from diagnostic computed tomography scans in gynecologic cancer patients treated with chemotherapy and radiation [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(4): 353.

[29] SUAREZ-ALMAZOR M E, PUNDOLE X, CABANIL-LAS G, et al. Association of bone mineral density testing with risk of major osteoporotic fractures among older men receiving androgen deprivation therapy to treat localized or regional prostate cancer [J]. JAMA Network open, 2022, 5(4): e225432.

[30] QASEEM A, HICKS L A, ETXEANDIA-IKOBALTZETA I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2): 224-238.