

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.01.049

# 面向绝经后骨质疏松药物联用的优化策略： 聚焦雌激素与活性维生素 D 应用进展

周媚，方芳，罗苹

(台州市中医院 药剂科，浙江台州 318000)

**【摘要】**绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是中老年女性常见的代谢性骨病，雌激素缺乏及钙磷代谢失衡是其发生发展的重要基础。随着病情进展，患者骨量持续下降，骨微结构受损，脆性骨折风险明显增加，生活质量亦随之下降。当前临床治疗药物主要包括双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 类似物及地舒单抗等，但不同药物均有各自局限，单药治疗在改善骨量、骨质量及长期管理方面仍存在不足。近年来，雌激素与活性维生素 D 联用逐渐受到关注。前者以抑制骨吸收为主，后者侧重促进钙吸收与骨矿化，两者在作用环节上具有一定互补性。现有研究提示，该联合方案在提高骨密度、改善骨代谢方面具有一定优势，但其长期安全性、适宜人群界定及用药依从性仍需进一步明确。与此同时，人工智能 (artificial intelligence, AI)、大数据分析 & 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 等新技术不断发展，也为 PMO 的风险评估和个体化干预提供了新的思路。本文围绕雌激素联合活性维生素 D 治疗 PMO 的研究进展进行综述，并对药物联用策略的优化方向作一讨论。

**【关键词】**绝经后骨质疏松；雌激素；活性维生素 D；药物联用

**【中图分类号】**R459.9；R681.1

**【文献标志码】**A

文章编号：1674-1242 (2026) 01-0241-08

## Optimization strategy of drug combination for postmenopausal osteoporosis: focus on the application progress of estrogen and active vitamin D

ZHOU Mei, FANG Fang, LUO Ping

(Department of Pharmacy, Taizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000)

**【Abstract】** Postmenopausal osteoporosis (PMO) is a common metabolic bone disorder in women. Estrogen deficiency and disturbed calcium-phosphorus metabolism are the main causes. Patients face higher fracture risk and reduced quality of life. Current drug treatments include bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERMs), parathyroid hormone (PTH) analogs, and denosumab. But single-drug therapy often falls short in improving both bone mass and bone quality. The combination of estrogen and active vitamin D has drawn more interest lately. These two agents work through different but complementary pathways: estrogen suppresses bone resorption, while active vitamin D promotes calcium absorption and bone mineralization. Some studies show this combination can increase bone density. However, long-term safety, patient selection, and adherence remain unresolved. Meanwhile, the continuous development of new technologies such as artificial intelligence (AI), big data analysis, and mesenchymal stem cells (MSCs) has also provided new ideas for the risk assessment and individualized intervention of PMO. This article reviews the research progress of estrogen combined with active vitamin D in the treatment of PMO and discusses the optimization direction of drug combination strategies.

**【Key words】** Postmenopausal osteoporosis; Estrogen; Active vitamin D; Drug combination

绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是绝经后女性常见的代谢性骨病，其主要特征为骨量减少、骨微结构受损及骨脆性增加，进而使骨折风险明显上升<sup>[1]</sup>。流行病学资料显示，绝经后女性骨量下降较为普遍，且随着年龄增长，骨质疏

松性骨折发生风险持续升高<sup>[2]</sup>。其中，髌部及椎体骨折不仅可造成疼痛、活动受限和功能减退，还常伴随长期照护需求增加及医疗负担加重，已成为影响中老年女性健康的重要公共卫生问题。PMO 的发展涉及多种因素，其中雌激素缺乏被认为是绝经

收稿日期：2025-03-13。

作者简介：周媚，主管药师，研究方向：绝经后骨质疏松。E-mail: 13566661804@163.com。

后骨丢失的核心机制。绝经后卵巢功能衰退, 雌激素水平迅速下降, 破骨细胞活性增强, 骨吸收加快, 而骨形成补偿不足, 最终导致骨重建失衡。与此同时, 维生素 D 不足及钙磷代谢异常在绝经后女性中亦较为常见, 可进一步影响钙吸收、骨矿化及骨强度, 加速骨量丢失和骨质疏松进展<sup>[5]</sup>。目前, 药物治疗仍是 PMO 防治的重要措施。临床常用药物包括双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 类似物等, 能够在一定程度上延缓骨量丢失、降低骨折风险。但在实际应用中, 仍存在治疗依从性不足、长期使用安全性顾虑以及个体疗效差异等问题<sup>[4]</sup>。近年来, 随着骨代谢机制研究不断深入, 雌激素与活性维生素 D 联合应用的价值逐渐受到关注。两者分别作用于骨吸收抑制和骨矿化促进等不同环节, 具有一定的协同潜力。基于此, 本文拟对 PMO 药物治疗现状进行梳理, 并重点综述雌激素联合活性维生素 D 的研究进展及其临床应用前景。

## 1 PMO 药物治疗现状

临床用于 PMO 的药物主要包括抗骨吸收药、促骨形成药以及近年来出现的新型治疗药物。其中, 抗骨吸收药物应用最早, 也是目前临床治疗的主要用药之一。双膦酸盐可通过抑制破骨细胞活性、减缓骨吸收来延缓骨量丢失, 至今仍被广泛用于 PMO 的一线治疗<sup>[5]</sup>。已有研究表明, 双膦酸盐在降低椎体骨折及髌部骨折风险方面具有较明确的效果。但这类药物服用要求较严格, 通常需空腹服用, 服药后还应保持直立, 因此部分患者容易出现胃肠道不适, 长期治疗依从性也受到一定影响。选择 SERMs 如雷洛昔芬, 主要通过调节雌激素受体发挥抗骨吸收作用。该类物质能够改善骨密度, 并在一定程度上降低乳腺癌发生风险, 但其对非椎体骨折的预防作用相对有限, 且使用过程中需注意静脉血栓等不良反应<sup>[6]</sup>。促骨形成药物则从另一途径干预骨代谢。PTH 类似物特立帕肽可直接促进成骨细胞活性, 增强新骨形成, 较适用于骨量丢失明显或伴多发骨折的高危患者。研究显示, 特立帕肽在改善脊柱和髌部等部位骨密度方面具有较好效果。不过, 该药价格较

高、使用周期受限, 停药后需及时换用其他药物以维持疗效, 临床应用因此受到一定限制。降钙素曾用于骨质疏松治疗, 但因疗效有限且易产生耐药, 现已较少使用。新兴药物中, 舒单抗是靶向核因子  $\kappa$ B 配体受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand, RANKL) 的单克隆抗体, 可抑制破骨细胞分化和活化, 提高骨密度并降低骨折风险。但停药后可能出现骨量快速下降甚至反弹性骨折, 需要配合其他药物序贯使用<sup>[7]</sup>。

上述药物虽在 PMO 防治中积累了较多临床证据, 但仍存在明显局限。首先是依从性问题: 口服药物需严格遵守用药规范, 长期服药中断率较高。其次是长期安全性: 雌激素替代治疗 (estrogen replacement therapy, ERT) 虽可延缓骨量丢失, 但可能增加乳腺癌和心血管事件风险; 双膦酸盐则可能与下颌骨坏死及非典型股骨折相关。第三是疗效局限: 单药往往只作用于骨代谢的某一环节, 对骨量、骨质量和骨矿化的综合改善有限, 部分患者治疗后仍存在骨折风险。最后是个体差异: 不同患者对同一药物反应不一, 有必要制定个体化联合干预方案。

## 2 雌激素治疗在 PMO 中的作用

### 2.1 雌激素对骨代谢的作用机制

雌激素对骨组织有多重调控作用, 其缺乏是绝经后骨丢失的重要原因。绝经后女性体内雌激素水平骤降, RANKL 表达随之增加, 而骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 分泌减少。这一变化使破骨细胞分化和活性增强, 进而骨吸收加快<sup>[8,20]</sup>。雌激素缺乏还会延长破骨细胞寿命, 导致骨量流失加剧。在促成骨方面, 雌激素可促进成骨细胞分化和骨基质蛋白合成。体外研究显示, 雌激素能够增加 I 型胶原、骨钙素等骨基质蛋白的产生, 同时调节转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 等生长因子水平, 进而提高成骨活性和基质沉积效率<sup>[9]</sup>。同时, 雌激素可调控骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stromal cells, BMSCs) 的分化, 使其向成骨方向转化而非脂肪细胞, 从而在骨微环境中维持骨形成优势。雌激素还通过降低氧化应激水平和调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路减少骨细

胞凋亡,保持骨小梁结构的完整性和机械适应性<sup>[10]</sup>。因此,绝经后雌激素缺乏不仅破坏骨重建平衡,还会加速骨质疏松的进展。

## 2.2 临床应用与循证证据

既往临床试验及长期随访结果表明,ERT 有助于提高腰椎和髌部骨密度,并可在一定程度上降低椎体骨折及非椎体骨折发生风险<sup>[11]</sup>。对于绝经早期女性而言,及时接受 ERT 可减缓骨量丢失,对维持骨代谢稳定具有积极意义。但 ERT 的获益并不意味着可忽视其潜在风险。随着用药时间延长,系统应用雌激素可能增加乳腺癌、子宫内膜癌及静脉血栓等不良事件发生风险,部分患者的心血管风险也可能随之上升<sup>[12]</sup>。如何在疗效与安全性之间取得平衡,始终是 ERT 临床应用中需要重点关注的问题。近年来,低剂量雌激素、局部雌激素制剂以及雌孕激素联合方案逐渐受到关注。与传统治疗方案不同,这类方案在保留一定骨保护作用的同时,有望降低部分不良反应风险,因此在特定人群中的应用价值正逐渐受到重视<sup>[13,14]</sup>。

## 3 活性维生素 D 治疗在 PMO 中的作用

### 3.1 维生素 D 代谢及在骨矿化中的作用

维生素 D 属于类固醇激素前体,其体内活化过程主要涉及皮肤、肝脏和肾脏。机体在紫外线照射下可于皮肤合成维生素 D<sub>3</sub>,随后经肝脏羟化生成 25-羟维生素 D,再在肾脏进一步转化为具有生物活性的 1,25-二羟维生素 D,即活性维生素 D。后者是维持钙磷代谢和骨稳态的重要调节因子。活性维生素 D 可促进小肠对钙、磷的吸收,并增强肾小管对钙的重吸收,从而有助于维持血钙水平稳定。若维生素 D 供应不足,肠道钙吸收减少,机体则通过刺激 PTH 分泌,动员骨钙释放以维持血钙平衡,最终导致骨吸收增加,进而骨质疏松风险上升<sup>[15]</sup>。活性维生素 D 并非仅通过调节钙磷代谢间接影响骨重建,还可直接参与成骨与骨吸收过程的调控。研究表明,其可促进 I 型胶原、骨钙素等骨基质蛋白合成,增强骨基质形成及矿化,对改善骨结构和骨强度具有积极作用<sup>[16]</sup>。此外,活性维生素 D 还能参与骨细胞、成骨细胞与破骨细胞之间信号通路的调节,使骨吸收与骨形成维持相对平衡,从而有助于骨量稳定。

### 3.2 活性维生素 D 的临床应用与证据

有临床共识指出,活性维生素 D 被证实可有效提高血清钙、磷水平,降低继发性甲状旁腺功能亢进的发生率,从而改善骨重建微环境。部分随机对照试验表明,使用骨化三醇或阿法骨化醇后,患者腰椎和髌部骨密度在治疗后显著改善,椎体骨折风险降低,提示其在防治骨质疏松相关骨折中具有一定价值<sup>[17]</sup>。维生素 D 受体不仅存在于骨细胞中,也分布于骨骼肌组织。活性维生素 D 可通过调控钙离子通道和蛋白质合成,增强肌肉力量和身体协调性,间接降低跌倒风险<sup>[18]</sup>。对绝经后女性而言,跌倒是导致骨折的重要外部因素,因此活性维生素 D 的“骨-肌”双重保护作用,进一步强化了其在骨质疏松管理中的地位。然而,目前关于活性维生素 D 能否降低非椎体骨折风险的证据仍不充分。部分临床试验显示其对髌部骨折的保护作用有限,单药使用时效果尤为不理想<sup>[19]</sup>。

### 3.3 活性维生素 D 的安全性及局限性

活性维生素 D 在 PMO 治疗中有一定临床价值,尤其在维持钙磷代谢稳定、改善骨代谢环境方面。值得关注的是,这类药物并非单纯补充即可,临床应用时还需监测潜在风险;较为常见的不良反应是高钙血症和高尿钙症,主要与其促进钙吸收的作用有关。轻者多表现为乏力、食欲下降、轻度恶心等,症状往往不够典型;若血钙持续升高,也可能进一步影响心脏和肾脏功能,严重时甚至出现心律失常、肾结石等并发症。在实际应用中,血钙及肾功能监测通常不可忽视,针对原有肾功能减退、日常钙摄入较高或合并代谢异常的患者,用药时更应慎重。活性维生素 D 单用于改善骨密度,作用总体不算突出。与双膦酸盐、地舒单抗等抗骨吸收作用更强的药物相比,其在降低骨折风险方面并不占优势<sup>[18]</sup>。临床上它仍有使用空间,尤其是伴维生素 D 不足、钙吸收障碍或骨代谢异常倾向的患者,往往能从中获益。但这种获益并不完全一致,个体差异较为明显,可能与维生素 D 受体基因多态性、肠道钙吸收能力及合并疾病状态有关<sup>[19]</sup>。活性维生素 D 用于长期管理时,还会受到费用和依从性的影响。相较于普通维生素 D 补充剂,活性维生素 D 价格则更高,

且往往需要持续使用后才能显现效果,这对部分患者而言经济负担较重。部分患者对不良反应顾虑较多,用药过程中会自行减量,甚至提前停药,治疗效果往往打折。活性维生素 D 在 PMO 治疗中占有一定比重,但较难作为单药承担全部治疗目标。临床处置仍要结合患者基础状况、监测结果和治疗预期作出调整,以取得疗效和风险间的平衡。

#### 4 雌激素与活性维生素 D 联用的新进展

##### 4.1 雌激素与活性维生素 D 作用机制的互补性

雌激素与活性维生素 D 在骨代谢中调控不同环节,两者联用被认为可发挥协同增效作用,为 PMO 的治疗提供重要思路。其中,雌激素缺乏是 PMO 的主要驱动力之一:其缺乏状态下 RANKL/OPG 比值升高,导致破骨细胞分化活跃,骨吸收过程显著增强<sup>[20]</sup>。补充雌激素可通过降低 RANKL 表达、增加 OPG 分泌,减少破骨细胞的数量和活性;同时,雌激素还促进成骨细胞分化、增强骨基质合成,对骨形成发挥直接支持作用,这种双向调控机制使其在维持骨量和平衡骨重建方面具有独特地位。与雌激素不同的是,活性维生素 D 的作用则集中在钙磷代谢和骨矿化。它可通过促进小肠上皮钙转运蛋白的表达,提升钙、磷吸收,并在肾脏增强钙的重吸收,维持血钙浓度的稳定<sup>[21]</sup>。此外,活性维生素 D 还可直接作用于成骨细胞,促进 I 型胶原和骨钙素合成,为骨基质矿化提供必要条件。近年来有研究发现,活性维生素 D 还可以通过调节骨细胞与破骨细胞之间的信号网络,在一定程度上抑制骨吸收<sup>[22]</sup>。绝经后女性普遍存在维生素 D 不足,钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能亢进会进一步加重骨量丢失,这也提示该群体中补充活性维生素 D 具有特殊价值。

当雌激素和活性维生素 D 联合应用时,两者的作用环节形成互补,达到协同增效:雌激素主要从减少骨量丢失的角度发挥干预作用,而活性维生素 D 则通过改善钙磷代谢和促进骨矿化增强骨骼质量。联合治疗不仅能够抑制过度骨吸收,还能提高骨基质的矿化效率,最终实现骨量和骨质量的双重改善。这种机制上的互补性为临床观察中“联合用药可更显著提升骨密度、进一步降低骨折风险”提供了科学解释,也为 PMO 的联合干预策略奠定了坚实的生

物学基础。

##### 4.2 雌激素与活性维生素 D 联用的临床研究进展

近年来临床研究重点关注雌激素与活性维生素 D 联用在 PMO 治疗中的效果。早期小规模试验显示,联合治疗组在腰椎和股骨颈骨密度改善方面明显优于单用雌激素的组别。随访 1 至 3 年的结果进一步表明,该联合方案不仅可显著提高骨密度,还能降低血清骨转换标志物水平,如骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP) 和 C 端交联肽 (c-terminal telopeptide, CTX), 反映出骨吸收和骨形成的平衡更加稳定<sup>[23]</sup>。在更大样本量的随机对照试验中,联合应用的骨折预防效果也逐渐得到证实。有研究报道,在绝经早期女性中,雌激素联合骨化三醇可进一步降低椎体骨折发生率,相较于单用雌激素或活性维生素 D,其骨保护作用更为突出<sup>[24]</sup>。此外,部分研究尝试低剂量雌激素与活性维生素 D 联合使用,以降低雌激素相关风险的同时保持骨保护效果。结果显示,即使在低剂量雌激素背景下,加入活性维生素 D 仍能带来额外的骨密度获益<sup>[25]</sup>。

##### 4.3 雌激素与活性维生素 D 联用的安全性与依从性

雌激素与活性维生素 D 联用后,大多数患者整体耐受尚可,但真正用到临床时,往往还是要看患者自身的基础状况。雌激素相关问题主要集中在乳腺和子宫内膜增生、静脉血栓形成,以及部分患者心血管事件风险上升;活性维生素 D 则更多与高钙血症、高尿钙症有关。现有一些短期、小样本研究认为,两者联用后的安全性总体仍在可接受范围内,不过这类结果能说明的问题相对有限,长期使用是否同样安全,还需要更大样本的临床研究和真实世界资料进一步支持<sup>[26]</sup>。患者依从性方面,目前两者联用的直接证据稍显不足。部分研究认为,联合治疗在改善骨密度和骨代谢指标方面起效相对较快,患者较易在早期获益,用药信心也会随之增强。活性维生素 D 若能在一定程度上改善肌力和活动状态,也可能提高患者的治疗接受度。但临床上的依从性不仅由药物本身决定,给药便利性、治疗费用承受度、医生解释充分性,这些因素都会影响患者依从性。也有研究提出,联合方案未必一味追求剂量越

高越好，低剂量雌激素配合个体化维生素 D 补充，或许更符合长期管理的实际需要。这样既有机会减轻不良反应，也能在一定程度上控制治疗成本，对

维持长期用药可能是有帮助的<sup>[27]</sup>。药物联用风险排除与适应症筛选流程如图 1 所示。

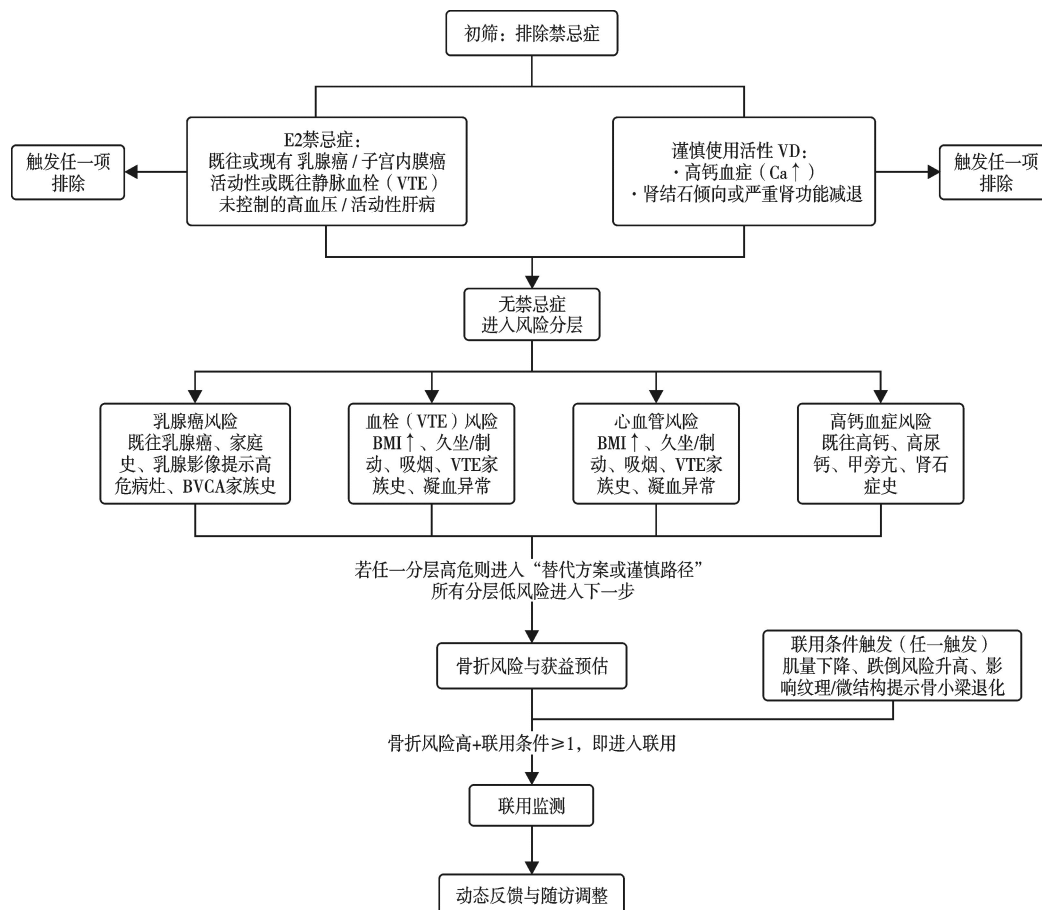


图 1 药物联用风险排除与适应症筛选流程图

## 5 智能影像学与算法在 PMO 治疗优化中的应用前景

### 5.1 人工智能（artificial intelligence, AI）影像与 PMO 应用研究

在 PMO 诊断评估方面，传统骨密度测定方法—双能 X 线吸收法（dual-energy X-ray absorptiometry, DXA），仍是目前临床评估骨量的金标准，但其对骨质量和骨微结构的反映有限，难以满足早期诊断的要求。相较于传统方法，定量计算机断层扫描（quantitative computed tomography, QCT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）以及高分辨率外周定量计算机断层扫描（high-resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-pQCT）等先进影像学手段，能够精准提供骨小梁结构、皮质骨厚度和骨强度等多维信息，为 PMO 早期

识别与分层管理奠定基础<sup>[28]</sup>。近年来，人工智能和影像组学的发展，给 PMO 的影像学评估带来了不少新的思路。以深度学习（deep learning, DL）为基础的自动分割和定量分析方法，能够在较短时间内处理大量影像资料，提取骨小梁结构、骨皮质状态等较细微的影像特征，并在此基础上结合临床资料进行骨折风险评估。已有研究提示，这类方法在识别高风险人群、预测骨折发生方面，较单纯依赖骨密度等传统指标更具潜力<sup>[29]</sup>。影像组学和机器学习（machine learning, ML）结合后，影像信息的利用也比以往更深入。常规阅片中不易被注意的特征，经过模型分析后，可能成为反映骨代谢状态或治疗反应的中重要参考信号。这对判断患者接受雌激素或活性维生素 D 治疗后的反应，可能有一定帮助，

也为后续治疗方案调整提供参考依据。临床上，若能借助相关模型动态观察骨量变化，并据此调整药物剂量和治疗方案可能会增加患者获益。在给药方式选择上，AI 算法可整合影像学、血清学及基因多态性信息，预测患者对单药、联合或序贯治疗的反应，为个体化治疗方案制定提供科学基础。多模态影像数据与大数据平台的融合，将使临床医生可借助 AI 辅助系统实时调整治疗路径，促进 PMO 管理从经验化走向精准化。智能影像学与 AI 不仅是 PMO 诊断的重要工具，还可能成为药效监测和治疗管理的主要支撑。结合大数据、遗传学和干细胞等技术，PMO 治疗将向更全面、更个体化的方向发展。

### 5.2 可实施的算法框架

在 PMO 骨密度评估和骨折风险预测中，AI 常采用以下轻量化算法，可直接满足临床数据或影像数据的分析需要：①Logistic 回归 + 特征筛选：最小绝对收缩与选择算子法 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)与最小冗余最大相关

性 (minimum redundancy maximum relevance, mRMR)：此算法组合最适合“临床变量 + DXA 指标”场景，可高效筛选关键预测变量，提升风险预测的精准度和可解释性；②极限梯度提升 (extreme gradient boosting, XGBoost)/随机森林 (random forest, RF)：两类算法均为集成学习方法，

处理变量间非线性关系、变量数量较多的复杂数据时，性能稳定且抗过拟合能力较强，可适配多维度临床及影像数据分析；③简单卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) (2D/3D)：主要用于 DXA、QCT、HR-pQCT 等影像数据分析，可自动提取图像中的纹理特征、骨微结构特征，可适配 PMO 相关影像学数据；④联合模型 (Clinical + Imaging)：将 AI 提取的影像特征与骨折风险评估工具 (fracture risk assessment tool, FRAX) 中的相关变量进行整合，构建综合风险评分模型。上述算法可依托公开数据库开展研究及验证，可使用的公开数据库见表 1。

表 1 可使用的公开数据库

数据集	内容	适用范围
美国国家健康与营养调查 (national health and nutrition examination survey, NHANES)	数万例 DXA+临床资料	骨密度异常预测、骨折风险因素建模
老年男性骨质疏松骨折研究 (osteoporotic fractures in men study, MrOS)	随访骨折终点、多模态临床数据	骨折风险模型训练/验证
老年女性骨质疏松骨折研究 (osteoporotic fractures in women study, MsOS)	随访骨折终点、多模态临床数据	骨折风险模型训练/验证
英国生物样本库	大样本 DXA、基因、临床资料	高维建模、综合风险评分
开放式骨密度 (open bone mineral density, OpenBMD) 平台/骨关节炎倡议 (osteoarthritis initiative, OAI) 数据库	骨相关影像集, 有限 DXA/MRI	影像 AI 模型预训练

注：DXA 为双能 X 线吸收法；MRI 为磁共振成像；AI 为人工智能。

### 5.3 骨折风险预测常用模型指标

AI/ML 用于 PMO 骨折或骨量异常预测时，常用并建议报告以下指标：①判别能力指标：曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感度、特异度、F1-score，其中 AUC 为最常用的综合判别指标；②校准能力指标：用于评价模型预测结果与实际临床结局的吻合程度，常用指标为校准曲线和 Brier score，校对模型越接近理想对角线、Brier score 评分越低，说明模型校准效果越好，预测结果越可靠；③临床净获益：核心指标为决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA)，通过 DCA 模型可明确模型在不同风险阈值下的临床净获益情况；④外部验证：用来验证模型的泛化能力，确保模型在不同人群、不同

研究场景中仍能保持稳定性能，关键评价指标包括 AUC 保持度和校准一致性，当两者均达到预设标准时，才可证明模型具有良好的临床推广价值。

## 6 PMO 药物联用的研究局限性

### 6.1 外推受限

尽管现有文献表明，雌激素与活性维生素 D 在改善骨密度、调节钙磷代谢及优化绝经后女性骨健康方面具有潜在协同作用，但总体证据仍主要来自严格设定入排标准的随机对照试验或中小规模队列研究，研究结论的外部可推广性在真实临床场景中仍存在明显不足。首先，绝大多数研究来自单中心或特定区域人群，纳入患者的年龄结构、基础疾病、合并用药及生活方式与日常门诊人群存在显著差异，

难以反映复杂共病、依从性波动及剂量频繁调整的真实医疗场景。目前, 缺乏覆盖多中心、多族群的大样本真实世界研究, 使得联用策略在不同临床亚群中的安全性和有效性仍有待进一步明确。

## 6.2 长期随访数据不足

目前关于雌激素与活性维生素 D 联合应用的长期随访数据较少。多数研究以骨密度和骨转换指标等替代性指标为终点, 而以脆性骨折、再骨折或功能结局为主要终点的研究不多, 随访时间也普遍不足两年。联合方案能否为 PMO 患者带来持续的长期临床获益目前尚不清晰, 在老龄、肌量下降或跌倒高风险人群中尤其如此。现有研究主要纳入严格筛选的受试者, 无法完全反映复杂的真实临床环境。长期使用雌激素可能带来的乳腺相关风险、静脉血栓和心血管事件, 在真实世界中的发生率可能与随机对照试验不同。未来需开展更大样本、多中心的长期队列研究, 结合事件监测和真实世界数据, 对联用策略的安全性和临床价值进行更全面的评估。

## 7 未来研究方向与挑战

雌激素联合活性维生素 D 为 PMO 治疗提供了新的思路, 但仍存在诸多问题未解决, 如患者是否适合联合治疗、疗程问题、如何平衡临床获益与风险问题等。未来研究更需回答不同人群的治疗方案选择、药效监测及治疗长期管理等问题。不同患者在 ER 和维生素 D 受体相关基因上存在差异, 可能会影响治疗反应。若能结合基因检测、骨代谢标志物以及影像学骨质量评估, 对患者进行分层管理, 以明确联合方案的适用人群。AI 和大数据技术可在医疗大样本中发现规律, 精准识别患者联合治疗的临床获益与风险。综合分析影像、实验室指标和临床资料, 可能有助于个体化用药方案的调整。智能穿戴设备、远程监测平台这些工具的应用能将骨密度改变、跌倒风险和用药依从性等信息可视化, 参与治疗方案的调整。药物安全性方面, 随着临床数据不断积累, 一些以往不易观测的相互作用模式, 也有可能被筛选识别。以间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 为代表的生物治疗技术为 PMO 干预提供了新思路, 对重度患者或常规治疗效果不理想者, 可能具有一定的探索意义。但此类技术的临

床转化面临疗效评价、安全性观察以及适应证界定等诸多技术瓶颈, 需要大量临床研究来进一步验证。未来 PMO 联合治疗的发展, 或许不会单靠某种药物或某项技术实现突破, 而更可能是在个体分层、动态监测和多种干预手段不断结合的过程中, 逐步形成更适合临床实际的管理模式。

## 8 小结

综上, 雌激素联合活性维生素 D 并非对现有 PMO 治疗的简单叠加, 而是对长期管理思路的一种补充。现有研究提示, 两者联合治疗方案在部分患者中具有较好的应用基础, 但其临床价值仍应放在具体人群和实际管理情境中加以判断。较之单纯强调骨密度改善, 更值得关注的是如何疗效、安全性与用药依从性实现有机统一。对 PMO 这类需长期干预的慢性疾病而言, 应兼顾短期疗效与长期临床获益。未来研究仍需聚焦获益人群界定、长期获益评估和管理路径优化的持续深入探索, 进一步明确两者联合治疗在 PMO 临床中的定位。

### 参考文献

- [1] WALKER MD, SHANE E. Postmenopausal Osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21):1979-1991.
- [2] 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(Suppl 1):1-46.
- [3] LIM SK, KUNG AW, SOMPONGSE S, *et al.* Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in eastern Asia[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24:99-106.
- [4] ALABADI B, CIVERA M, MORENO-ERRASQUIN B, *et al.* Nutrition-Based Support for Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Review of Recent Evidence[J]. *Int J Womens Health*, 2024, 16:693-705.
- [5] HODSMAN A, ADACHI J, OLSZYNSKI W. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 6. Use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis[J]. *CMAJ*, 1996, 155(7):945-948.
- [6] RANI J, SWATHI S, MEETA M, *et al.* Postmenopausal Osteoporosis: Menopause Hormone Therapy and Selective Estrogen Receptor Modulators[J]. *Indian J Orthop*, 2023, 57(Suppl 1):105-114.
- [7] 王韵, 王平珍. 绝经后骨质疏松的新兴治疗进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2024, 16 (09): 47-50.
- [8] NAKAMURA T, IMAI Y, MATSUMOTO T, *et al.* Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts[J]. *Cell*, 2007, 130(5):811-823.
- [9] SONG N, WANG ZM, HE LJ, *et al.* Estradiol-enhanced osteogenesis of rat bone marrow stromal cells is associated with the JNK

- pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8589-8594.
- [10] RIGGS B.L. The Mechanisms of Estrogen Regulation of Bone Resorption[J]. *J. Clin. Investig*, 2000, 106:1203-1204.
- [11] EIKEN P, KOLTHOFF N, NIELSEN SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women[J]. *Bone*, 1996, 19(5 Suppl):191S-193S.
- [12] MARJORIBANKS J, FARQUHAR C, ROBERTS H, *et al.* Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1):CD004143.
- [13] LIU H, LI B. Prospect of Combination and Sequential Therapies for Postmenopausal Osteoporosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(41):6251-6255.
- [14] AMIN U, MCPARTLAND A, O'SULLIVAN M, *et al.* An overview of the management of osteoporosis in the aging female population[J]. *Womens Health (Lond)*, 2023, 19:17455057231176655.
- [15] AGOSTINI D, ZEPPA DONATI S, LUCERTINI F, *et al.* Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8):1103.
- [16] NAKAMICHI Y, UDAGAWA N, SUDA T, *et al.* Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 177:70-76.
- [17] HAN K, WANG X. Clinical efficacy and outcomes of calcitriol combined with bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis: A quasi-experimental study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(45):e40171.
- [18] MORIN SN, LESLIE WD, SCHOUSBOE JT. Osteoporosis: A Review[J]. *JAMA*, 2025, 334(10):894-907.
- [19] KASHYAP J, KUMARI N, PONNUSAMY K, TYAGI RK. Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets (HVDRR) associated SNP variants of vitamin D receptor exhibit malfunctioning at multiple levels[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(1):194891.
- [20] KHOSLA S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(12):5050-5055.
- [21] HOLICK MF. Vitamin D and bone health: What vitamin D can and cannot do[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2024, 109:43-66.
- [22] KENKRE JS, BASSETT J. The bone remodelling cycle[J]. *Ann Clin Biochem*, 2018, 55(3):308-327.
- [23] RINGE JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today?[J]. *Arch Osteoporos*, 2020, 15(1):182.
- [24] GALLAGHER JC, FOWLER SE, DETTER JR, SHERMAN SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8):3618-3628.
- [25] PRESTWOOD KM, KENNY AM, KLEPPINGER A, KULLDORFF M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(8):1042-1048.
- [26] ETTINGER B, ENSRUD KE, WALLACE R, *et al.* Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104(3):443-451.
- [27] MIYAKOSHI N, MASUTANI N, KASUKAWA Y, *et al.* Comparison of the Effects of Native Vitamin D and Eldecalcitol on Muscular Strength and Dynamic Balance in Patients with Postmenopausal Osteoporosis[J]. *Prog Rehabil Med*, 2020, 5:20200026.
- [28] LINK TM. Radiology of Osteoporosis[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2016, 67(1):28-40.
- [29] LEX JR, DI MICHELE J, KOUCHEKI R, *et al.* Artificial Intelligence for Hip Fracture Detection and Outcome Prediction: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3):e233391.