

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.04.002

• 临床研究 •

双膦酸盐治疗妊娠哺乳相关骨质疏松症的临床效果

张欣欣^{1*}, 张英智^{2*}, 袁鹰¹, 董冰子¹, 孔悠然¹, 赵文娟¹, 付正菊¹, 王颜刚¹, 孙晓方¹

[摘要] 目的 探讨妊娠哺乳相关骨质疏松症 (pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO) 经双膦酸盐治疗的效果, 以期为此类患者提供可选择的治疗方案。方法 以青岛大学附属医院收治的 3 例 PLO 患者为研究对象, 均表现为重度骨质疏松及不同程度的椎体压缩性骨折, 均给予补充钙、活性维生素 D 治疗。观察患者采用双膦酸盐治疗后临床症状及骨密度 (bone mineral density, BMD) 变化情况, 并结合相关文献分析讨论。结果 病例 1 于产后 15 个月诊断为 PLO 并接受唑来膦酸 (密固达) 静脉用药, 1 年后临床症状缓解不明显, 给予口服阿仑膦酸钠维生素 D₃ (福美加) 治疗 3 个月后症状缓解, 2 年后随访腰椎 BMD 增加 37.02%, 股骨颈 BMD 增加 6.97%, 全髌 BMD 增加 7.74%; 病例 2 于产后 6 个月诊断为 PLO 并接受唑来膦酸 (密固达) 静脉用药, 6 个月后临床症状缓解, 11 个月后腰椎 BMD 增加 16.6%, 股骨颈 BMD 增加 9.12%, 全髌 BMD 增加 13.34%; 病例 3 于产后 9 个月接受唑来膦酸 (密固达) 静脉用药, 6 个月后临床症状较前缓解, 腰椎 BMD 增加 15.86%, 股骨颈 BMD 增加 3.13%, 全髌 BMD 增加 11.09%。结论 双膦酸盐治疗 PLO 可明显改善临床症状、提高 BMD。加深对 PLO 的认识, 做到早诊断早治疗, 对提高临床治疗效果大有裨益。

[关键词] 妊娠哺乳相关骨质疏松症; 双膦酸盐; 骨密度

中图分类号: R681.1; R741.7 文献标志码: A

Effects of bisphosphonate on pregnancy and lactation-associated osteoporosis

ZHANG Xin-xin¹, ZHANG Ying-zhi², YUAN Ying¹, DONG Bing-zi¹, KONG You-ran¹,
ZHAO Wen-juan¹, FU Zheng-ju¹, WANG Yan-gang¹, SUN Xiao-fang¹

1. Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Department of Endocrinology, Qingdao No. 9 People's Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of bisphosphonate treatment on pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) in order to provide an effective treatment for patients with PLO. **Methods** Three patients with PLO admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University were selected as subjects. All patients presented with severe osteoporosis and different degrees of vertebral compression fractures. They were all treated with calcium supplementation and vitamin D₃. The clinical symptoms and bone mineral density (BMD) changes of patients were observed after bisphosphonate treatment, and relevant literature was analyzed. **Results** Case 1 was diagnosed with PLO 15 months after delivery and received infusion of zoledronic acid intravenously. After 1 year, the clinical symptoms were

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81800769)

作者单位: 1. 266000 山东青岛, 青岛大学附属医院内分泌与代谢病科; 2. 266000 山东青岛, 青岛市第九人民医院 (青岛市市立医院西院区) 内分泌科

通信作者: 孙晓方, E-mail: xiaofang_3399@163.com

©1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net
张欣欣和张英智对本文有同等贡献

not significantly relieved. Next, alendronate and vitamin D₃ tablets were given for 3 months, and the symptoms relieved. After 2 years of follow-up, BMD at the lumbar spine increased by 37.02%, BMD at the femoral neck increased by 6.97%, and BMD at the total hip increased by 7.74%. Case 2 was diagnosed with PLO 6 months after delivery and received zoledronic acid infusion. The clinical symptoms relieved after 6 months. After 11 months, the BMD at the lumbar spine increased by 16.6%, the BMD at the femoral neck increased by 9.12%, and BMD at the total hip increased by 13.34%. Case 3 received zoledronic acid infusion 9 months after delivery. After 6 months of treatment, the clinical symptoms were relieved, the BMD at the lumbar spine increased by 15.86%, the BMD at the femoral neck increased by 3.13%, and BMD at the total hip increased by 11.09%. **Conclusion** Bisphosphonate treatment can significantly improve clinical symptoms and increase BMD of patients with PLO. Early diagnosis and treatment of PLO is of great benefit to improve the treatment effects.

[Key words] pregnancy and lactation-associated osteoporosis; bisphosphonate; bone mineral density

妊娠哺乳相关骨质疏松症 (pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO) 指妊娠晚期至产后 18 个月内, 尤其是产后/哺乳早期所诊断的骨质疏松, 常因发生椎体脆性骨折而发现, 骨折部位常为下位胸椎及上位腰椎, 偶有髌部骨折的报道^[1]。研究发现在 1 125 例平均年龄 26 岁产后早期妇女, 骨质疏松发生率达 5.8%, 接近于 50~59 岁绝经期妇女骨质疏松患病率 6.67%^[2]。因其发生在妊娠哺乳期, 一旦因骨质疏松继发骨折, 可严重降低孕妇的生活质量, 且对胎儿和婴儿产生重大影响^[3]。本文收集 3 例 PLO 患者临床资料, 并对双膦酸盐治疗效果进行分析。

对象与方法

临床资料

2016 至 2019 年在青岛大学附属医院内分泌与代谢病科就诊的 3 例 PLO 患者, 均为汉族女性。病例 1 为 30 岁初产妇, 顺产后 3 个月出现腰痛, 休息后缓解, 产后 12 个月弯腰时出现腰部剧烈疼痛伴声响, 外院腰椎 MR 示 L4 压缩性骨折, 骨密度 (bone mineral density, BMD) 测量示严重骨质疏松 ($T < -2.5$ SD, 并脆性骨折病史), 制动及补钙 0.6 g/d 治疗, 产后 15 个月症状未缓解, 于本院就诊治疗; 体质指数 (body mass index, BMI) 22.58 kg/m², 既往脊柱侧弯史 8 年余。病例 2 为 27 岁初产妇, 顺产后出现腰背部疼痛, 外院胸椎正侧位 X 片示 T6、T8、T10、T11 椎体压缩性骨折, 平卧及中药

“接骨七厘片”治疗, 产后 6 个月症状未缓解, 于本院就诊; 妊娠期因胎儿头围大未行补钙治疗。病例 3 为 32 岁初产妇, 剖宫产后出现腰痛, 自行补钙 0.6 g/d, 仍腰痛加重伴胸部疼痛, 难独立行走, 产后 3 个月胸椎 CT 三维成像示 T9、T11、T12 椎体压缩性骨折, 于本院就诊。3 例患者妊娠前均无腰痛、活动障碍及骨折史, 未曾行 BMD 检查。平素均不吸烟、饮酒, 无特殊药物服用史, 无家族史。妊娠前月经均规律, 无闭经或月经紊乱史。妊娠期间正常饮食。

检查方法

双能 X 线吸收法 (dual X-ray absorptiometry, DXA) 骨密度测量采用韩国澳斯托 primus 密度仪 (CV ≤ 1%)。X 线片椎体骨折的判断标准采用 Genant 等^[4]于 1993 年提出的半定量骨折分析法, 无论为楔形变、双凹和压缩, 椎体高度下降超过 20% 即定义为椎体骨折。血清钙、血清磷、碱性磷酸酶 (alkaline Phosphatase, ALP)、24 h 尿钙、24 h 尿磷排泄率等生化指标在本院检验室测定, 采用日本日立全自动生化分析仪 7600 型, 试剂由北京利德曼生化股份有限公司提供。血清甲状旁腺素测定采用瑞士罗氏集团 E601 测定仪, 试剂盒由瑞士罗氏集团提供。

结 果

生化指标

治疗前 3 例患者血清钙、无机磷、ALP、甲状旁腺素、24 h 尿钙、24 h 尿磷排泄率及骨代谢标志物三项基本正常 (表 1)。

表1 3例PLO患者治疗前生化指标检测
Table 1 Biochemical indicators of 3 PLO patients before treatment

病例	N-MID (ng/mL)	β-CTX (ng/mL)	T-PINP (ng/mL)	骨钙素 (pg/mL)	甲状旁腺素 (pg/mL)	25(OH) 维生素 D (ng/mL)
正常值	4.11~21.87	0.068~0.680	8.53~64.32	3~65	15~65	夏 15.7~60.3 冬 8.8~46.3
病例 1	-	0.30	4.74	31.55	48.92	43.70
病例 2	22.85	0.69	77.83	29.36	17.57	24.30
病例 3	19.44	0.69	61.19	12.86	16.91	13.70

病例	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	尿钙 (g/24 h)	尿磷 (g/24 h)
正常值	2.11~2.52	0.85~1.51	35~100	0.1~0.3	0.7~1.5
病例 1	2.17	1.19	112	0.15	0.84
病例 2	2.23	1.32	73	0.12	-
病例 3	2.28	1.32	69	0.185	0.21

以上数据均为患者第1次就诊时检测结果; PLO: 妊娠哺乳相关骨质疏松症; N-MID: 骨钙素 N 端中分子片段; β-CTX: β-胶原降解产物; T-PINP: 总 I 型胶原氨基端延长肽

BMD 检测结果

3 例 PLO 患者的 DXA 骨密度检查提示 L1-4 椎体 BMD 减低最为显著: 股骨颈及全髌, 相对轻度减低, 均伴有骨折 (表 2)。

治疗及随访

3 例患者入院后均停哺乳, 常规给予补钙 (钙尔奇 D) 0.6~1.2 g/d, 活性维生素 D (罗盖全) 1 μg/d 治疗。

病例 1 住院期间给予静脉滴注唑来膦酸盐 (密固达) 5 mg 抑制骨吸收, 肌肉注射鲑降钙素 (密盖息) 50 IU/d 止痛, 口服硫酸氨基葡萄糖 (维固力) 750 mg/d, 仙灵骨葆胶囊 3 g/d 治疗, 出院后使用鲑降钙素鼻喷雾剂 (金尔力) 20 IU/d 治疗 1 个月, 规律服用钙片、活性维生素 D、硫酸氨基葡萄糖 (维固力) 及仙灵骨葆胶囊治疗 7 个月后复查, L1-4、股骨颈及全髌 BMD 均较前增加; 但是 1 年后临床症状缓解仍不明显, 改用阿仑膦酸钠维生素 D₃ (福美加) 70 mg/周治疗。治疗 2 年后再次复查显示 L1-4 BMD 明显增加, 股骨颈及全髌 BMD 未见增加 (表 2), 同时患者临床症状明显缓解。

病例 2 入院后静脉滴注唑来膦酸盐 (密固达) 5 mg 抑制骨吸收, 出院后规律服用钙片、活性维生素 D, 半年后症状明显缓解, 继续补充钙

剂及活性维生素 D, 11 个月后复查显示 L1-4、股骨颈及全髌 BMD 均较前增加 (表 2)。

病例 3 诊断明确后仅补钙及活性维生素 D, 四烯甲萘醌 (固力康) 45 mg/d 治疗, 因经济原因不同意静脉应用双膦酸盐治疗。6 个月后因症状未缓解再次入院, 静脉滴注唑来膦酸 (密固达) 5 mg 抑制骨吸收。出院后继续补钙及活性维生素 D, 四烯甲萘醌 (固力康) 45 mg/d 治疗, 半年后随访患者临床症状较前缓解, 同时复查显示 L1-4、股骨颈及全髌 BMD 均较前增加 (表 2)。

讨 论

PLO 目前尚无统一的诊断标准, 结合相关研究^[5-8], 认为在妊娠晚期或产后 18 个月内发生脆性骨折, DXA 提示腰椎、股骨颈、全髌 BMD Z 值 ≤ -2.0, 除外其他代谢性骨病及继发性骨质疏松, 可考虑诊断 PLO。PLO 作为一种目前尚未被完全认识的特殊类型骨质疏松症, 其发病机制亦不明确。目前认为, 在哺乳期, 高水平的甲状旁腺激素相关肽 (parathyroid hormone related peptide, PTHrP) 和低水平雌二醇具有协同效应, 它们的共同作用导致了骨量的快速丢失^[9]。“脑-乳腺-骨环路” (brain-breast-bone circuit) 在哺乳期骨量丢失过程中发挥

表2 3例PLO患者双膦酸盐治疗前后BMD变化
 Table 2 Bone mineral density of 3 PLO patients before and after treatment of bisphosphonate

病例	L1-4		股骨颈		全髌	
	BMD (g/cm ²)	Z 值	BMD (g/cm ²)	Z 值	BMD (g/cm ²)	Z 值
病例 1						
治疗前	0.678	-4.2	0.674	-2.1	0.698	-2.2
第1次治疗后	0.763	-3.5	0.732	-1.6	0.775	-1.6
第2次治疗后	0.929	-1.5	0.721	-1.7	0.752	-1.7
增幅 (%)	37.02		6.97		7.74	
病例 2						
治疗前	0.765	-2.9	0.735	-1.6	0.712	-2.0
治疗后	0.892	-1.8	0.802	-1.1	0.807	-1.3
增幅 (%)	16.60		9.12		13.34	
病例 3						
治疗前	0.618	-4.1	0.607	-2.7	0.658	-2.4
治疗后	0.716	-3.3	0.626	-2.5	0.731	-1.9
增幅 (%)	15.86		3.13		11.09	

PLO: 妊娠哺乳相关骨质疏松症; BMD: 骨密度

了重要的作用^[10-11]。其主要机制为泌乳素在产后达到高峰以刺激乳汁产生,高水平泌乳素和吸吮介导的反射弧抑制促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的释放,从而抑制垂体促性腺激素的释放,进一步抑制卵巢功能,因此雌二醇水平可能会降低。低水平雌二醇通过促进成骨细胞增加核因子κB受体活化体配体(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)的释放并减少骨保护素产生,进而增加破骨细胞数量并活化破骨细胞功能。另一方面哺乳期乳腺会产生大量PTHrP,其释放入血发挥与甲状旁腺激素相似的作用并引起骨吸收增加。吸吮、高水平泌乳素、低雌激素都会刺激乳腺组织产生更多的PTHrP。总而言之,高水平的PTHrP和低水平雌二醇共同作用,导致骨吸收增加,骨形成与骨吸收失衡导致骨量快速丢失。这一发病机制为骨吸收抑制剂双膦酸盐治疗PLO有效性提供了理论依据。

随着PLO发病机制的认识更新深入,涌现出更多新型治疗药物,有报道用RANKL抑制剂迪诺塞麦治疗PLO,在远端四肢骨微结构严重恶化情况下,治疗1年后可使其桡骨小梁体积增加17.0%,胫骨小梁体积增加7.0%,桡骨小梁厚度增加21.0%,胫骨小梁厚度增加13.0%^[12]。但是

新型药物的安全性往往需要相对较长一段时间验证,以免“海豹肢畸形”类似事件发生。除内分泌改变外,PLO的发病机制还涵盖遗传、妊娠状态、孕期钙剂不足等多方面因素,Butscheidt等^[13]最近发现一组骨特异性基因的致病变异(基因LRP5, COL1A1, 和 COL1A2)可能是PLO的潜在致病因素;妊娠期体重增加和脊柱前凸的姿势增加可能引起腰椎骨折^[14],本文病例1合并脊柱侧弯,加之妊娠期脊柱前凸等变化共同导致腰椎受力明显改变,这可能对其PLO发病有促进作用;Cranney等^[15]研究证实,妊娠期钙补充剂对PLO发生有保护作用,病例2患者孕期补钙不足可能与PLO的发生相关。

本病的处理及治疗包括停止哺乳,补充钙剂、维生素D制剂及抗骨吸收制剂,尤其是双膦酸盐治疗有良好疗效^[16-17]。复习文献发现有9项研究报告了双膦酸盐对30余例PLO患者的有效性^[5-6,16-22](表3)。这32例患者平均发病年龄约为31岁,多于妊娠晚期至产后3个月诊断,开始双膦酸盐治疗时间及双膦酸盐剂型剂量有所差异,但是在双膦酸盐治疗1年到4年不等时间后,腰椎及股骨BMD均有不同程度增加。此外,尚有多例文献报道双膦酸盐治疗后BMD测定Z值分数增高,由于BMD具体数值及增加量不详,未纳入

表3 双膦酸盐治疗 PLO 患者的文献汇总
Table 3 Literature summary of bisphosphonate treatment of patients with PLO

文献	例数	平均年龄 (岁)	诊断时间	治疗方案	治疗效果
Li 等 ^[5]	12	31	产后 1.5 个月 (中位数)	阿仑膦酸钠片剂/唑来膦酸注射液治疗 24 个月 (中位数)	6 个月后腰椎, 股骨颈和全髌 BMD 百分比增加分别为 11.5% (中位数), 5.2% 和 3.6%; 在治疗 12、24、36 和 48 个月后, 所有部位 BMD 持续增加
Laroche 等 ^[6]	7	32.1	孕期后 3 个月至产后 2 个月	利塞膦酸 35 mg/周, 阿仑膦酸 70 mg/周, 唑来膦酸盐 5 mg 静脉注射 2~3 年	脊柱 BMD 年平均增长为 10.2%, 股骨颈 BMD 年平均增长为 2.6%
O' Sullivan 等 ^[16]	5	30	产后 1 个月	2 年内给予阿仑膦酸钠/唑来膦酸/帕米膦酸盐治疗 24 个月 (中位数)	脊柱 BMD 在 1 年时增加 2%, 在 2 年时增加 11%
Hellmeyer 等 ^[17]	1	28	产后 2 个月	诊断 1 年后给予伊班膦酸盐注射液 2 mg/3 个月治疗 2 年	腰椎和股骨颈的 BMD 升高 20.9% 和 2.7%
Grizzo 等 ^[18]	1	31	产后 6 周	唑来膦酸注射液治疗 1 年	6 个月后脊柱和全髌 BMD 升高 14.7% 和 2.8%; 1 年后, 脊柱和全髌 BMD 升高 28.3% 和 1.1%
Kabi 等 ^[19]	1	27	妊娠第 9 月	阿仑膦酸盐 10 mg/d 治疗 2 年	腰椎 BMD 升高 27.2%
Di Gregorio 等 ^[20]	3	34	产后 4 个月 (中位数)	1 例帕米膦酸钠 200 mg/d 治疗 1 年后停药, 2 年换用阿仑膦酸钠 10 mg/d 持续 2 年; 2 例阿仑膦酸盐 10 mg/d 分别治疗 12、30 个月	腰椎 BMD 年平均增长为 20.7%, 股骨颈 BMD 的年平均增长为 27.6%
Choe 等 ^[21]	1	36	产后 5 个月	阿仑膦酸盐 70 mg/周治疗 1 年	1 年后, L4 BMD 增加 17.53%, 股骨 BMD 增加 14.53%
Tanriover 等 ^[22]	1	23	双胎妊娠产后 2 个月	诊断后第 7 年给予伊班膦酸盐治疗 3 年 (具体剂量不详)	治疗 3 年后腰椎 BMD 增加 9.9%

PLO: 妊娠哺乳相关骨质疏松症; BMD: 骨密度

整理。本院 3 例患者平均发病年龄为 29 岁, 在诊断时间上存在较大差异, 明确诊断前均坚持母乳喂养, 加重了骨量流失, 诊断明确后均首选静脉应用唑来膦酸治疗, 且在接受唑来膦酸治疗后 BMD 明显增加, 随访时间越长, BMD 增加越明显; 同时 3 例患者都存在诊断及治疗滞后的问题, 出现临床症状到明确诊断期间病情持续进展未得到有效治疗, 导致亏欠 BMD 较多, 临床缓解较晚, 尽早治疗可能明显缩短临床缓解时间。

经美国 FDA 批准的用于治疗骨质疏松的双膦酸盐包括阿仑膦酸钠 (推荐用法: 5~10 mg/d 或者 35~70 mg/周口服), 利塞膦酸钠 (5 mg/d 或者 35 mg/周或者 150 mg/月口服), 伊班膦酸钠 (2.5 mg/d 或者 150 mg/月口服, 或者 3 mg/3 个月静注), 唑来膦酸 (5 mg/年静滴)。从给药频

率上看, 显然一年给药一次患者依从性更高。其他未经 FDA 批准但是在其他国家/地区可用于治疗骨质疏松的双膦酸盐包括氯膦酸盐和帕米膦酸盐, 两者通常都作为口服剂服用, 但也可用于静脉注射, 如果是氯膦酸盐, 则可肌肉注射^[23]。不论剂量的高低, 口服双膦酸盐治疗开始后约 3 个月内都会出现骨吸收的抑制, 但静脉内给药后会更快。双膦酸盐效能及抑制的时间长短很大程度上取决于其与骨矿盐的羟基磷灰石结合的亲和力, 唑来膦酸具有最高的亲和力, 可有效抑制骨转换的标志长达一年^[24]。从治疗效能、起效速度及依从性方面分析, 唑来膦酸作为第三代双膦酸盐代表性药物具有明显优势, 因此本院首选静脉应用唑来膦酸治疗 3 例 PLO 患者。

双膦酸盐穿过胎盘, 理论上可能会干扰胎儿

软骨内骨的发育^[25-26]。但是 Machairiotis 等^[27]综述报告总结了 16 篇与怀孕前或怀孕期间使用双膦酸盐有关的文章,发现双膦酸盐没有妊娠期妇女严重的不良后果,后代不良反应为自我缓解的低钙血症和低体重趋势。但在更有力证据发现之前,限制育龄期妇女使用双膦酸盐是必要的。

总之, PLO 发病率低,且患者既往一般身体健康,若无骨质疏松及脆性骨折的危险因素,很少能获得患者妊娠前 BMD 情况,所以有时不能确定丢失的骨量是由妊娠及哺乳导致,为明确诊断带来了困难^[7],因此其容易延误治疗。为此,临床医生应提高对 PLO 认识,争取早诊断、早治疗。PLO 治疗除停止哺乳,补充钙剂、维生素 D 制剂以外,大量临床证据证明双膦酸盐可提高 BMD,改善临床症状及预后,故其可作为 PLO 治疗的首选药物。

参 考 文 献

- [1] 何晓东,夏维波,邢小平,等. 妊娠哺乳相关骨质疏松症临床分析 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89: 983-985.
- [2] Mengmeng Z, Yagang L, Ying L, *et al.* A study of bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Chinese people of Han nationality from Changchun [J]. Arch Osteoporos, 2012, 7: 31-36.
- [3] 王永丰,韩瑛. 妊娠哺乳期骨质疏松的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18: 3407-3409.
- [4] 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.
- [5] Li LJ, Zhang J, Gao P, *et al.* Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy-and lactation-associated osteoporosis [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37: 3141-3150.
- [6] Laroche M, Talibert M, Cormier C, *et al.* Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature [J]. Osteoporos Int, 2017, 28: 3135-3142.
- [7] Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation [J]. Osteoporos Int, 2015, 26: 2223-2241.
- [8] Gehlen M, Lazarescu AD, Hinz C, *et al.* Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis [J]. Z Rheumatol, 2017, 76: 274-278.
- [9] Kovacs CS. The skeleton is a storehouse of mineral that is plundered during lactation and (fully?) replenished afterwards [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32: 676-680.
- [10] Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery [J]. Physiol Rev, 2016, 96: 449-547.
- [11] Wysolmerski JJ. Interactions between breast, bone, and brain regulate mineral and skeletal metabolism during lactation [J]. Ann NY Acad Sci, 2010, 1192: 161-169.
- [12] Sánchez A, Zanchetta M, Danilowicz K, *et al.* Two cases of pregnancy-and lactation-associated osteoporosis successfully treated with denosumab [J]. Clin Case Miner Bone Metab, 2016, 13: 244-246.
- [13] Butscheidt S, Delsmann A, Rolvien T, *et al.* Mutational analysis uncovers monogenic bone disorders in women with pregnancy-associated osteoporosis: three novel mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2 [J]. Osteoporos Int, 2018, 29: 1643-1651.
- [14] Kovacs C. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21: 468-475.
- [15] Cranney A, Horsley T, O' Donnell S, *et al.* Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health [J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2007, 158: 1-235.
- [16] O' Sullivan SM, Grey AB, Singh R, *et al.* Bisphosphonates in pregnancy and lactation-association osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2006, 17: 1008-1012.
- [17] Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, *et al.* The use of i. v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis-case study [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007, 115: 139-142.
- [18] Grizzo FM, Da SMJ, Pinheiro MM, *et al.* Pregnancy and lactation-associated osteoporosis: bone histomorphometric analysis and response to treatment with zoledronic acid [J]. Calcif Tissue Int, 2015, 97: 421-425.
- [19] Kabi F, Mkinsi O, Zrigui J, *et al.* Pregnancy-associated osteoporosis. A new case [J]. Rev Med In-

- terne, 2006, 27: 558-560.
- [20] Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, *et al.* Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation [J]. *Nutrition*, 2000, 16: 1052-1055.
- [21] Choe EY, Song JE, Park KH, *et al.* Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30: 596-601.
- [22] Tanriover MD, Oz SG, Sozen T. Ten-year follow-up in pregnancy and lactation-associated osteoporosis: sequential therapy with strontium ranelate and ibandronate [J]. *Spine J*, 2015, 15: 1164-1165.
- [23] Frediani B, Cavalieri L, Cremonesi G. Clodronic acid formulations available in Europe and their use in osteoporosis: a review [J]. *Clin Drug Investig*, 2009, 29: 359-379.
- [24] Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1555-1565.
- [25] Patlas N, Golom G, Yaffe P, *et al.* Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rat [J]. *Teratology*, 1999, 60: 68-73.
- [26] Okazaki A, Matsuzawa T, Takeda M, *et al.* Intravenous reproductive and developmental toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in rats and rabbits [J]. *J Toxicol Sci*, 1995, 20 (Suppl 1): 1-13.
- [27] Machairiotis N, Ntali G, Kouroutou P, *et al.* Clinical evidence of the effect of bisphosphonates on pregnancy and the infant [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2019, 40: /j/hmbci. 2019. 40. issue-2/hmbci-2019-0021/hmbci-2019-0021. xml.

(收稿日期: 2019-12-24)