诊疗经验

5 例妊娠哺乳相关骨质疏松症诊疗分析

刘欣然[1,2,3] 刘莉[1,2,3] 方露[1,2,3] 余学锋[1,2,3] 刘喆隆[1,2,3]

[1]华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科,湖北武汉 430030;[2]国家代谢性疾病中心湖北分中心,湖北武汉 430030;[3]湖北省内分泌与代谢病临床医学研究中心,湖北武汉 430030

关键词 妊娠哺乳相关骨质疏松症;椎体压缩骨折;骨转换标志物;特立帕肽;地舒单抗

中图分类号 R589 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202604140517

妊娠哺乳相关骨质疏松症(pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO)指在妊娠晚期至产后 18 个月内诊断的骨质疏松症[1],属于继发性骨质疏松的一种特殊类型。其特征为妊娠晚期或产后早期发生脆性骨折,最常见的是椎体骨折[2]。该病首次由 Nordin 等[3]于 1955 年报道,报道发病率为 4~8/100 万[4]。由于易被误诊和漏诊,其发病率可能远高于文献报道。本文回顾性分析 5 例 PLO 患者的临床资料,总结其临床特征、诊断思路和治疗经验。本研究经医院伦理委员会审批(批号:TJ-IRB202606084)。

临床资料 回顾性收集 2013 年-2025 年华中科技大学同济医学院附属同济医院确诊的 5 例 PLO 患者病历资料。诊断依据 PLO 的临床特征及骨质疏松症通用诊断原则[1,5,6]:①发生于妊娠晚期或产后哺乳期(通常在产后 1 年内);②出现新发腰背痛;③影像学(X 线、CT 或 MRI)提示椎体压缩性骨折,和/或双能 X 线骨密度仪(DXA)检查示骨密度低于同年龄女性预期范围(通常 Z-值≤ -2.0);④已系统排除其他继发性骨质疏松、恶性肿瘤骨转移等疾病。

收集患者人口学特征、孕产史、临床表现、骨密度、实验室检查(骨转换标志物、25-羟维生素 D、甲状旁腺激素、电解质等)、影像学资料、治疗方案及随访数据,进行描述性统计分析,见表 1。

1. 一般情况:5 例女性患者年龄 27-40 岁,中位年龄 32 岁。怀孕 1~2 次,生产均为 1 次。发病从产后 1 周至 6 个月。患者均以腰背痛为主诉,2 例(病例 2、3)为急性剧痛伴活动受限,3 例(病例 1、4、5)为慢性进行性疼痛,其中病例 1 病程迁延,于产后 3 年确诊,且因多发椎体骨折致身高下降 16 cm。合并症方面,病例 3 有甲状腺功能减退病史。

2. 临床表现与影像学:4 例患者(病例 1~4)经 MRI 或 CT 或 X 线证实存在椎体压缩性骨折,累计椎体 2~6 个,以胸腰段(T7-L5)最常见。其中病例 1 累及 T11-L4 椎体并伴肋骨、胸骨陈旧性骨折;病例 2 累及 T7、T8 椎体;病例 3 累及 L1、L2 椎体;病例 4 累及 L1、L2 及 L5 椎体。病例 5 虽无明确骨折,但骨密度显著降低。

3. 骨密度与实验室检查:患者 DXA 骨密度检查均提示中重度骨量低下。腰椎 Z-值 -2.3~-4.9。骨转换标志物检测,见表 1。患者风湿免疫抗体、肿瘤标志物、血尿轻链等均未见异常,排除了常见继发因素。

4. 治疗与转归:患者均接受基础治疗(钙剂和活性维生素 D)。抗骨质疏松药物治疗方案根据患者情况个体化选择:

病例 1:启用促骨形成药物特立帕肽(20 μg/d)治疗 24 个月,腰椎 Z-值从 -4.1 改善至 -2.9;序贯地舒单抗后继续改善至 -2.0,2025 年随访发现骨密度小幅回落至 -2.5,提示需持续治疗。

病例 2、3:首选地舒单抗(60 mg/6 个月)。病例 2 治疗后疼痛迅速缓解,骨密度显著提升,Z-值短期内改善(从 -3.4至 -2.2);病例 3 因急性骨折行手术治疗后联合地舒单抗,恢复良好。

病例 4、5:在诊断初期启动以钙剂、活性维生素 D 为基础的抗骨质疏松治疗。其中,病例 5 联合中药金天格胶囊,疼痛及骨密度均有改善;病例 4 在此基础上加用了口服双膦酸盐(阿仑膦酸钠)进行强化治疗。

讨论 近年来国内外关于 PLO 的病例系列研究逐渐增多。付红波等[7]汇总国内 21 例 PLO 患者,平均发病年龄约 30 岁,症状多发生于产后 3 个月内,平均椎体骨折数达 4.6 个;许莉军等[8]报道 9 例 PLO 患者,其中 89% 伴有椎体压缩性骨折,并尝试采用特立帕肽序贯地舒单抗治疗。国外系统综述同样显示,PLO 主要发生于妊娠晚期或产后哺乳期,以严重腰背痛和多发胸腰椎骨折为主要表现[2]。

本组 5 例患者的临床特点与既往研究总体一致。患者年龄 27~40 岁,均于产后发病;4 例(80.0%)经影像学证实存在椎体压缩性骨折,受累部位位于胸腰段;均存在明显骨密度下降,最低腰椎 Z-值达 -4.9。表明多发椎体骨折和显著骨量丢失仍是 PLO 最具代表性的临床特征。

本组临床表现存在一定异质性。PLO 早期症状缺乏特异性,容易被误认为腰肌劳损、腰椎间盘突出或单纯产后不

基金项目:四大慢病重大专项(2024ZD0532300)

通信作者:刘喆隆,E-mail:liuzhelong@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

表 1 5 例 PLO 患者的临床特征与管理策略比较

特征	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
临床表型	急性起病(产后不久,未及时就诊),多发骨折(胸椎、肋骨、骨盆),脊柱后凸畸形,身高由 160 cm 降至 144 cm	急性起病(产后 4 个月),多发胸椎骨折,疼痛剧烈	急性起病(产后 2 个月),不稳定性腰椎骨折,伴神经压迫风险	慢性起病(产后 6 个月),腰椎 L1、L2 压缩性骨折,骨质明显稀疏,无急性神经压迫	亚急性起病(产后 3 个月),全身疼痛,无明显骨折史,骨密度显著降低
骨代谢状态	高转换型(PINP ↑,骨钙素 ↑;β-CTX 正常高值)	低/正常偏低转换型(β-CTX、PINP 正常低值)	显著高转换型(PINP ↑ ↑,骨钙素 ↑ ↑;β-CTX 正常高值,PTH ↑)	正常型(骨钙素、PINP、β-CTX、PTH 均正常;25(OH)D 21 ng/mL,提示维生素 D 不足)	正常型(骨代谢标志物均在正常范围;25(OH)D、PINP、β-CTX 均正常)
核心风险因素	维生素 D 严重缺乏(8.6 ng/mL)	维生素 D 缺乏	合并甲减、维生素 D 缺乏	维生素 D 缺乏	无明确继发因素
初始治疗选择	特立帕肽(促骨形成剂)	地舒单抗(RANKL 抑制剂)	外科手术 + 地舒单抗	阿仑膦酸钠 + 活性维生素 D + 钙剂	基础治疗(钙剂、维生素 D、中药金天格胶囊)
治疗决策依据	病程迁延、多发陈旧骨折、骨微结构破坏严重,需强效促骨形成以重建骨量	需快速抑制骨吸收,且有近期再生育计划,要求药物作用可逆	骨折不稳定、疼痛剧烈、存在神经损害风险,需紧急外科干预稳定脊柱;术后需强效抗骨吸收治疗	临床诊断为“骨质疏松”,无明确继发性因素,采用基础抗骨质疏松治疗	骨密度显著下降,疼痛影响生活质量,但无急性骨折或高转换指标,选择保守基础治疗
长期管理与预后	特立帕肽 24 个月后序贯地舒单抗,BMD 先显著改善后轻度回落,疼痛持续缓解	失访	失访	出院后继续口服钙尔奇 D、阿法-D3、阿仑膦酸钠,疼痛部分缓解,无系统随访数据	7 个月后腰椎 BMD 改善(T-值由 -3.3 升至 -2.8),疼痛好转,但未完全缓解;未使用抗骨吸收药物

注:PINP:Ⅰ型前胶原氨基端前肽;β-CTX:Ⅰ型胶原羧基端肽 β 特殊序列;PTH:甲状旁腺激素;RANKL:核因子 κB 受体活化因子配体;BMD:骨密度

适,从而导致诊断延迟[2]。本组病例 4 曾长期按腰椎间盘突出及骨质疏松接受治疗,直至进一步完善检查后方明确诊断。

PLO 目前尚无统一诊断标准[1],临床主要依据围产期发病、脆性骨折及骨密度降低综合判断。本研究采用同年龄人群骨密度 Z-值≤ -2.0 作为诊断依据。对于绝经前女性,国际骨密度学会更推荐采用 Z-值而非 T-值评价骨量水平[6];部分 PLO 患者在疾病早期骨密度下降不明显,亦可发生脆性骨折[9]。因此,骨密度结果应结合病史、影像学及继发性骨质疏松筛查综合判断。

MRI 不仅能够发现新发椎体压缩性骨折,还可评估骨髓水肿情况,是 PLO 早期诊断的重要影像学手段[10]。PLO 属于排除性诊断[1]。对于妊娠晚期或产后哺乳期出现持续性腰背痛、身高下降或活动受限者,应尽早完善脊柱 MRI 及骨密度检查。应结合血钙、血磷、25(OH)D、甲状旁腺激素、甲状腺功能及相关免疫学检查,排除原发性甲状旁腺功能亢进症、骨软化症、成骨不全症、炎性脊柱关节病及恶性肿瘤骨转移等疾病。

经典理论认为 PLO 主要与妊娠及哺乳期骨吸收增加所致的高转换性骨丢失有关[8]。本组病例中,仅病例 1、3 呈现骨形成与吸收标志物显著升高的高转换状态。这表明 PLO 的骨代谢表现存在多样性,可能存在不同病程阶段或不同病理生理表型[11]。

PLO 的发生与妊娠及哺乳期钙代谢变化密切相关。妊娠晚期胎儿骨骼快速发育需大量钙转运,而哺乳期乳汁分泌进一步增加母体钙输出[12]。在雌激素水平下降及甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone - related protein, PTHrP)

升高等因素作用下，骨吸收增强，导致骨量快速丢失[13]。本组病例提示 PLO 可能并非单一高转换性疾病，其具体机制仍有待进一步研究。

因此，骨转换标志物可作为评估病情活动和选择治疗方案的参考，但其正常不能作为排除 PLO 的依据。

既往研究认为，妊娠晚期及哺乳期钙需求显著增加，若膳食钙摄入不足、维生素 D 缺乏或哺乳时间过长，均可能增加 PLO 发生风险[2,9,12]。此外，部分研究提示孕期体重增长不足、低体重指数及巨大儿妊娠等因素可能与 PLO 发生相关，但目前证据仍相对有限[2,12]。

本组病例中 4 例存在维生素 D 不足或缺乏，提示维生素 D 状态异常可能参与疾病发生。本研究为回顾性病例系列，未能分析上述危险因素与疾病发生之间的关系。

治疗核心包括立即停止哺乳、补充足量钙剂与维生素 D[12]。抗骨质疏松药物的选择应基于骨折严重程度、骨转换状态及患者生育计划进行个体化决策。

特立帕肽作为促骨形成剂，适用于骨转换显著升高、多发骨折的严重 PLO 患者。研究显示其可显著提升此类患者的骨密度[14]。病例 1 使用 24 个月后腰椎骨密度显著改善。地舒单抗强效抑制骨吸收、给药便捷及作用可逆，适用于需快速控制病情的急性多发骨折患者（病例 2、3）及有近期再生育计划者（病例 2）。亦可作为特立帕肽治疗后的序贯方案（病例 1）。但需注意，停药后可能导致骨转换反跳和骨量丢失，故需严格按时给药，长期管理中可考虑序贯至双膦酸盐维持[5,16]。双膦酸盐类如唑来膦酸，疗效确切，是完成生育后或无生育需求患者长期维持治疗的重要选择[9]。本组病例中，病例 4 在确诊后接受了包含阿仑膦酸钠的基础抗骨松治疗并持续使用。双膦酸盐具有较长的骨骼滞留时间，因此对于仍有生育计划的患者应谨慎选择。临床治疗过程中，应结合患者生育计划、病情严重程度、耐受性及依从性等因素进行个体化决策。对于骨折不稳定、存在神经压迫或严重畸形的患者，应及时手术干预。病例 3 行内固定术为后续康复奠定了基础。

PLO 虽然经过规范治疗后多数患者骨密度可部分恢复，但远期预后仍值得关注。Kyvernitakis 等[17]研究发现，约 24.3% 的 PLO 患者在随访期间发生新的脆性骨折，提示即使临床症状缓解或骨密度改善，患者仍可能长期处于骨折高风险状态。因此，PLO 的管理目标不仅在于改善短期症状和提高骨密度，更应关注远期骨骼健康及再骨折预防。应建立规范化随访体系，对 PLO 患者进行定期监测骨密度及骨代谢标志物变化，根据骨折风险进行分层管理。对于存在持续骨量低下或既往多发骨折者，应进行长期干预与监测。在生育管理方面，再妊娠规划尤为关键。共识建议，再次妊娠前骨密度应基本恢复（Z－值 > －2.0），抗骨松药物需提前停药（如地舒单抗至少 4～6 个月），且产后必须严格避免哺乳以降低复发风险[14]。

因此，PLO 患者的长期管理应同时覆盖再骨折预防、骨密度监测、再妊娠规划和药物安全管理四个维度。建立长期规范随访体系、提高患者健康教育水平及治疗依从性，是改善远期预后的关键措施。

PLO 是一种罕见但后果严重的继发性骨质疏松症，临床极易误诊。临床医生应高度警惕围产期女性出现的持续性、进行性或活动诱发的严重腰背痛，及时启动骨质疏松相关评估。早期诊断、立即停止哺乳、强化钙剂与维生素 D 补充，并根据骨折负荷、骨转换状态及未来生育计划个体化选择抗骨质疏松药物，是改善预后的核心策略；对于不稳定性椎体骨折，需多学科协作，适时外科干预。长期规范随访及对后续妊娠的精细化骨骼健康管理，对预防再发骨折和保障母婴安全至关重要。鉴于目前循证依据仍有限，亟需在临床实践中加强对孕期及哺乳期女性的骨骼健康筛查，系统收集病例数据，以积累高质量证据，优化 PLO 的早期识别与全程管理策略。

参 考 文 献

1　康雪莹，刘岩，周亚茹. 妊娠哺乳相关骨质疏松症的诊治进展[J]. 中国临床医生杂志，2025，53(5)：561-562.

2　Qian Y，Wang L，Yu L，et al. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with vertebral fractures：a systematic review[J/OL]. BMC Musculoskeletal Disorders，2021，22(1)：926.

3　Nordin BE，Roper A. Post-pregnancy osteoporosis；a syndrome[J]? Lancet，1955，268(6861)：431-434.

4　Smith R，Stevenson JC，Winearls CG，et al. Osteoporosis of pregnancy[J]. Lancet，1985，1(8439)：1178-1180.

5　中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2022，15(6)：573-611.

6　Shuhart CR，Yeap SS，Anderson PA，et al. Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment，DXA cross-calibration and least significant change，spinal cord injury，peri-prosthetic and orthopedic bone health，transgender medicine，and pediatrics[J]. J Clin Densitom，2019，22(4)：453-471.

7　付红波，裴育，杨国庆，等. 妊娠哺乳相关骨质疏松症 5 例并文献复习[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2019，12(2)：145-150.

8　许莉军，张丽侠，王志芳，等. 妊娠哺乳相关骨质疏松症临床特点分析及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志，2022，38(10)：900-905.

9　Hardcastle SA，Yahya F，Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis：a UK case series and literature review. Osteoporos Int. 2019；30(5)：939-948.

10　王毅翔. 骨质疏松性椎体骨折的诊断及常见鉴别诊断[J]. 中国临床医生杂志，2023，51(5)：516-521.

11　Cohen A，Kamanda-Kosseh M，Dempster DW，et al. Women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) have low bone remodeling rates at the tissue level[J]. J Bone Miner Res，2019，34(9)：1552-1561.

12　Kovacs CS，Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation[J]. Osteoporos Int，2015，26(9)：2223-2241.

（下转第 416 页）

正常的 pre-mRNA 剪接依赖于内含子两端保守但高度多样化的序列元件,包括分别位于内含子5′和3′末端的5′和3′序列,以及位于3′剪接位点上游不远的分支点序列,称为剪接位点,而内含子的变异可能导致剪接位点失活,使得剪接不能正常进行,可能使成熟 mRNA 中出现新的编码区域或者失去原有的编码区域,又或者出现剪接位点的改变[7]。该患者的 SNPV 变异位点,位于外显子 8 后方的内含子上,处于该基因的剪接位点附近,目前尚未见到此 SNPV 的报道。SNPV 突变导致转录物的实际结果(例如外显子跳跃、假外显子包含、内含子保留)和编码蛋白大不相同[8],未来可能需要进一步验证该 SNPV 导致的后果。

TTP 的主要治疗手段为血浆置换,经血浆置换大约90%的患者可以得到临床缓解[9]。许琳蔚等[10]认为血浆置换联合利妥昔单抗疗效优于单纯的血浆输注和静脉注射免疫球蛋白,卡普赛珠单抗通过靶向阻断 v-WF 因子 A1 与血小板糖蛋白 GP Ⅰb 的结合,减少 v-WF 介导的血小板粘附与消耗,防止微血栓形成、减少终末器官损害[11],在国内外指南受到广泛的推荐[2,9]。其他治疗如脾切除[12]、抗血小板治疗[13]等对于患者结局的改善仍存在争议。由于基层医院对于该病认识不足,该患者确诊晚,发病 1 周后才予以血浆置换,治疗无效时缺乏更多的二线治疗手段,导致最终结局不良。基层医院需要加强上下级医疗机构、多学科之间的讨论和协助,加强指南的学习,提高危重疾病的早发现和早治疗的水平。

参 考 文 献

1 Bendapudi PK, Upadhyay V, Sun L, et al. Clinical scoring systems in thrombotic microangiopathies[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(5): 540-548.

2 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(1): 7-12.

3 Lotta LA, Garagiola I, Palla R, et al. ADAMTS 1 3 mutations and poly-morphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hum Mutat, 2010, 31(1): 11-19.

4 Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(18): 11902-11907.

5 Levy GG, Nichols WC. Mutations in a member of the ehew gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. NATURE, 2001, 413(6855): 488-494.

6 Jankowska KI, Meyer D, Holcomb DD, et al. Synonymous ADAMTS13 variants impact molecular characteristics and contribute to variability in active protein abundance[J]. Blood Adv, 2022, 6(18): 5364-5378.

7 Baralle FE, Giudice J. Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(7): 437-451.

8 Turunen JJ, NiemeläEH, Verma B, et al. The significant other: splicing by the minor spliceosome[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2013, 4(1): 61-76.

9 Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2025, 23(11): 3711-3732.

10 许琳蔚, 陶红芳, 苏永忠. 血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征及预后评价. 内科急危重症杂志[J]. 2022, 28(4): 285-288+93.

11 Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP[J]. Blood, 2021, 137(13): 1731-1740.

12 Sturgess AD, Chong BH. Thrombotic thrombocytopenic purpura unresponsive to plasma infusion and plasma exchange, but responsive to splenectomy[J]. Scand J Haematol, 1986, 37(4): 319-322.

13 Myers TJ, Wakem CJ, Ball ED, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents[J]. Ann Intern Med, 1980, 92(2 Pt 1): 149-155.

(2024-08-12 收稿 2026-07-17 修回)

(上接第 413 页)

13 Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2): 105-118.

14 Lamproulidou-Adamidou K, Trovas G, Triantafyllopoulos IK, et al. Teriparatide treatment in patients with pregnancy- and lactation-associated osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2021, 109(5): 554-562.

15 Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, 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(4): 972-980.

16 Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(6): 1291-1296.

17 Kyvernitakis I, Reuter TC, Hellmeyer L, Hars O, Hadji P. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(1): 135-142.

(2026-04-14 收稿 2026-07-29 修回)