

甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗骨质疏松症有效性与安全性的Meta分析^Δ

姚娟娟^{1,2,3*}, 石春霞^{2,3,4}, 张乐媛^{1,2,3}, 马俊^{1,2,3}, 齐鸣瑞^{1,2,3}, 田利民^{1,2,3#} (1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院内分泌科, 兰州 730000; 3. 甘肃代谢性疾病临床研究中心, 兰州 730000; 4. 江苏大学医学院, 江苏镇江 212000)

中图分类号 R979.9;R681 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)24-3059-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.16



摘要 **目的** 评价甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗对骨质疏松症的有效性和安全性。**方法** 检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献服务系统等中英文数据库,检索时间自建库至2024年3月25日。由2名研究员各自进行文献检索、筛选、数据提取。采用Review Manager 5.4软件进行Meta分析。针对可能的异质性来源根据试验组不同给药顺序进行亚组分析及敏感性分析。**结果** 共纳入7项随机对照试验,包含2 461例受试者,其中试验组1 215例,对照组1 246例。Meta分析结果显示,试验组采用甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗对腰椎[SMD=0.90, 95%CI(0.44, 1.35), $P<0.001$]、全髋关节[SMD=0.68, 95%CI(0.14, 1.21), $P=0.01$]、股骨颈[SMD=0.45, 95%CI(0.04, 0.86), $P=0.03$]骨密度的改善效果均显著优于对照组,在降低治疗后骨折发生率方面显著优于对照组[OR=0.72, 95%CI(0.54, 0.97), $P=0.03$],两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=1.21, 95%CI(0.99, 1.46), $P=0.06$]。根据试验组给药顺序进行亚组分析,结果显示,双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物组[SMD=0.56, 95%CI(0.09, 1.03), $P=0.02$]或甲状旁腺激素类似物转换为双膦酸盐组[SMD=0.97, 95%CI(0.49, 1.46), $P<0.001$]腰椎骨密度改善效果均显著优于对照组,双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物组全髋关节骨密度改善效果显著优于对照组[SMD=0.66, 95%CI(0.18, 1.13), $P=0.007$]。敏感性分析提示本研究结果稳健。**结论** 甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗可被推荐为骨质疏松症患者的有效治疗方法,安全性良好,且序贯给药顺序应当根据患者的具体情况和骨骼部位的不同反应进行个性化调整。**关键词** 甲状旁腺激素类似物;双膦酸盐;序贯治疗;骨质疏松症;骨密度

Effectiveness and safety of sequential therapy with parathyroid hormone analogues and bisphosphonates for osteoporosis: a meta-analysis

YAO Juanjuan^{1,2,3}, SHI Chunxia^{2,3,4}, ZHANG Leyuan^{1,2,3}, MA Jun^{1,2,3}, Qi Mingrui^{1,2,3}, Tian Limin^{1,2,3} (1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Dept. of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Lanzhou 730000, China; 4. School of Medicine, Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness and safety of sequential therapy with parathyroid hormone analogues and bisphosphonates for osteoporosis. **METHODS** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, VIP, Wanfang data, and SinoMed were searched in both English and Chinese databases from their inception to March 25, 2024. Two researchers independently conducted literature searches, screening, and data extraction. Review Manager 5.4 software was used for the meta-analysis. Subgroup analyses and sensitivity analyses were performed based on different medication sequences in the treatment group to account for potential sources of heterogeneity. **RESULTS** A total of 7 randomized controlled trials involving 2 461 participants were included, with 1 215 in the treatment group and 1 246 in the control group. The meta-analysis results showed that the treatment group using sequential therapy with parathyroid hormone analogues and bisphosphonates had superior effects on improving bone mineral density at the lumbar spine [SMD=0.90, 95%CI (0.44, 1.35), $P<0.001$], total hip [SMD=0.68, 95%CI (0.14, 1.21), $P=0.01$], and femoral neck [SMD=0.45, 95%CI (0.04, 0.86), $P=0.03$] compared to the control group. It also significantly outperformed the control group in reducing the incidence of fractures post-treatment [OR=0.72, 95%CI (0.54, 0.97), $P=0.03$]. No significant difference was noted in the incidence of adverse reactions between the two groups [OR=1.21, 95%CI (0.99, 1.46), $P=0.06$]. Subgroup analysis based on intervention measures in the treatment group showed that switching from bisphosphonates to parathyroid hormone analogues [SMD=

^Δ 基金项目 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (No.GSWSK-Y2020-08);兰州市人才创新创业项目 (No.2018-RC-79)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:内分泌与代谢性疾病(骨质疏松症)的诊治。E-mail:463435@163.com

通信作者 主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:内分泌与代谢性疾病(骨质疏松症)的诊治。E-mail:tlm7066@sina.com

0.56, 95%CI (0.09, 1.03), $P=0.02$] or switching from parathyroid hormone analogues to bisphosphonates [SMD=0.97, 95%CI (0.49, 1.46), $P<0.001$] both significantly potentiated lumbar spine bone mineral density compared to the control group. Switching from bisphosphonates to parathyroid hormone analogues also significantly promoted total hip bone mineral density compared to the control group [SMD=0.66, 95%CI (0.18, 1.13), $P=0.007$]. Sensitivity analysis indicated that the results of this study were robust. **CONCLUSIONS** Sequential therapy with parathyroid hormone analogues and bisphosphonates can be recommended as an effective treatment for patients with osteoporosis, with good safety profiles. The medication sequences should be individually adjusted based on the patient's particular situation and the different responses of various skeletal sites.

KEYWORDS parathyroid hormone analogues; diphosphonates; sequential therapy; osteoporosis; bone mineral density

骨质疏松症是一种全球最常见的慢性骨骼疾病,以骨矿物质密度降低和骨组织微结构恶化为特征^[1]。脆性骨折是骨质疏松症的毁灭性后果,以髋部和脊柱骨折最常见,占有骨质疏松性骨折的42%^[2],而髋部骨折患者有21%~30%在1年内死亡^[3]。骨质疏松症不仅会导致患者残疾,还可能引发致命后果,这给患者家庭和社会造成了沉重的负担。目前,抗骨质疏松症的药物包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂及双重作用药物。双膦酸盐作为治疗骨质疏松症的常见一线药物,可通过诱导破骨细胞凋亡、抑制骨吸收,从而有效预防骨折的发生^[4]。甲状旁腺激素类似物——特立帕肽、阿巴帕肽,是目前全球范围内治疗骨质疏松症仅有的两种获批药物,分别于2022年获得我国药品监督管理部门的批准、2017年获得美国食品药品监督管理局的批准。其中特立帕肽是甲状旁腺激素1型受体信号通路的选择性激活剂,阿巴帕肽是人甲状旁腺激素相关蛋白类似物,这两种药物主要通过刺激成骨细胞增殖、抑制细胞凋亡及增强其活性来促进骨形成,发挥治疗骨质疏松症的作用^[5-7]。虽然阿巴帕肽在我国尚未获批,但其在全球范围内已获得了一定的认可和市场接受度。

骨质疏松症患者目前治疗选择多样^[8],但现有的治疗方法,如联合治疗、单药治疗,在部分患者中的临床效果并不理想。有研究发现,与单一抗骨质疏松症药物治疗方案比较,甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐联合治疗方案不但无额外效益,反而可能减弱疗效^[9-10]。有研究指出,与单独使用阿仑膦酸钠方案比较,特立帕肽与阿仑膦酸钠序贯治疗方案可有效提高骨密度并降低骨折率^[11]。《原发性骨质疏松症诊治指南(2022)》也建议,对骨质疏松症患者考虑序贯治疗策略^[12]。序贯治疗是指根据患者的病情发展和治疗反应逐步调整治疗方案,对于提高治疗效果和预防骨折至关重要,且其在药物经济学方面也显示出优势^[12-13]。尽管如此,当前的序贯治疗建议主要基于有限的研究和专家共识,缺乏高质量的循证医学证据的支持,导致在临床应用中存在诸多不确定性。本研究通过系统回顾国内外关于甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗(包括甲状旁腺激素类似物转换为双膦酸盐、双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物两种情况)骨质疏松症的相关文献,探讨这一治疗策略对骨质疏松症患者的有效性和安全性。由于目前尚无研究直接比较甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐这两种药

物不同顺序序贯治疗的疗效差异,本研究主要通过亚组分析,探讨不同治疗顺序对骨密度变化的影响,以期骨质疏松症的临床治疗提供循证医学证据。本研究方案已在PROSPERO注册(注册号:CRD42023402425)。

1 材料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献服务系统等中英文数据库,检索时间自建库至2024年3月25日。采用主题词加自由词相结合的方式进行搜索,中文检索词包括“双膦酸盐类”“甲状旁腺激素类似物”“特立帕肽”“阿巴帕肽”“骨质疏松症”“随机对照试验”等;英文检索词包括“diphosphonates”“parathyroid hormone analogues”“teriparatide”“abaloparatide”“osteoporosis”“randomized controlled trial”等。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究类型:国内外公开发表的有关甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗骨质疏松症的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。(2)研究对象:根据世界卫生组织的标准明确诊断为骨质疏松症的受试者^[1]。(3)治疗措施:试验组采用甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗;对照组采用以下治疗中的一种——安慰剂转换为甲状旁腺激素类似物、安慰剂转换为双膦酸盐、甲状旁腺激素类似物单药治疗、双膦酸盐单药治疗。两组患者的基础治疗包括补充钙及维生素。(4)结局指标:至少报道或可以计算出以下任一结局指标——骨密度相关指标(腰椎骨密度变化百分比、全髋关节骨密度变化百分比、股骨颈骨密度变化百分比)、骨折发生率、不良反应发生率。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准为:(1)重复文献;(2)无法获得全文的文献;(3)未含本研究结局指标的文献;(4)综述、会议摘要或评论;(5)非“序贯治疗”文献。

1.3 文献筛选和资料提取

将检索出的所有文献导入EndNote X9.1,由2名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献并提取数据,各自独立评价,交叉核对;若存在分歧,与第三方协商解决。提取的资料包括第一作者、发表年份、样本量、年龄、干预措施、给药剂量、结局指标等。

1.4 纳入研究的质量评价

采用Cochrane系统评价手册5.1.0对纳入文献的质量进行评价,采用Review Manager 5.4软件对骨密度相关指标、骨折发生率、不良反应发生率进行偏倚风险评估,总体偏倚风险根据以下7类进行评估:随机序列生成、分配隐藏、参与者和研究人员盲法、结果评估者盲法、不完全结局资料、选择性结局报告、其他偏倚来源。使用“低风险”“高风险”“不确定”进行偏倚风险评定。

1.5 统计学处理

采用Review Manager 5.4软件对数据进行Meta分析。骨密度变化百分比以标准化平均差(standard confidence interval, SMD)及95%置信区间(confidence interval, CI)表示;二分类变量以比值比(odds ratio, OR)和95%CI表示。异质性分析中,若有明显异质性($I^2>50\%$ 且 $P\leq0.10$),选择随机效应模型;反之,则采用固定效应模型。针对可能的异质性来源根据试验组不同给药顺序进行亚组分析及敏感性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入文献基本特征

初检共获得相关文献5 131篇,剔除重复文献1 397篇,通过阅读标题、摘要后排除3 681篇文献,再阅读全文并根据纳入与排除标准筛选后,最终纳入7篇文献^[14-20],均为RCT,共2 461例患者,其中试验组1 215例,对照组1 246例。7篇文献中6篇为外文文献^[14-19],1篇为中文文献^[20]。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征见表1。关于文献中失访率的数据, Greenspan等^[16]在2020年的研究中报告了17.86%的失访率,其中试验组失访率为17.24%,对照组为18.52%。值得注意的是,该研究中有1名受试者不幸去世。Hagino等^[17]在2021年的研究中报告了38.27%的失访率,其中试验组为48.67%,对照组为28.02%。Rittmaster等^[19]在2000年的研究报告,治疗结束后有20例受试者未进行骨密度测定,试验组与对照组各有10例。

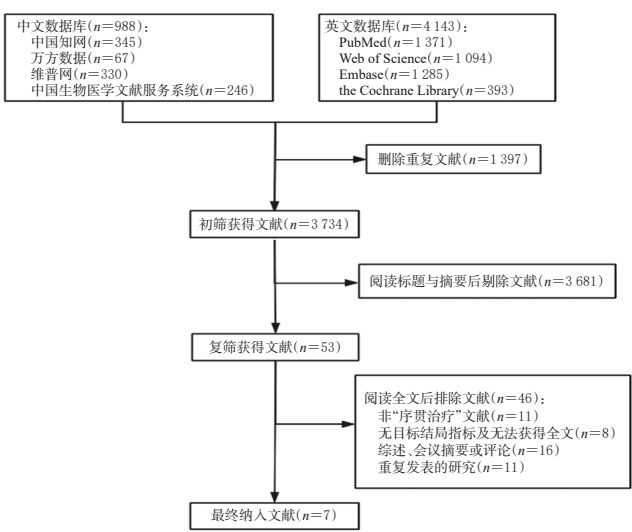


图1 文献的筛选流程图

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的7项研究^[14-20]选择偏倚均为低风险;7项研究中有5项研究^[14-17,19]对结局进行了盲法和独立评价,另2项研究^[18,20]未明确说明是否使用盲法对结局进行评价;7项研究的信息均相对完整,均未发现选择性报道结果。纳入文献的质量评价结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 腰椎骨密度变化百分比

6项RCT^[14-16,18-20]($n=1\,423$)报道了腰椎骨密度变化百分比,各研究间有统计学异质性($I^2=84\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组腰椎骨密度的改善效果显著优于对照组[SMD=0.90, 95%CI(0.44, 1.35), $P<0.001$]。

根据试验组不同给药顺序进行亚组分析,结果显示,双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物组[SMD=0.56, 95%CI(0.09, 1.03), $P=0.02$]或甲状旁腺激素类似物转换为双膦酸盐组[SMD=0.97, 95%CI(0.49, 1.46), $P<0.001$]腰椎骨密度的改善效果均优于对照组。详见图4。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	国家	年龄/岁	患者例数		基础治疗	干预措施		结局指标
			试验组	对照组		试验组	对照组	
Black 2005 ^[14]	美国	55~85	59	60	500 mg钙+400 IU维生素D	甲状旁腺激素(100 μg/d, 12个月)转换为阿仑膦酸钠(10 mg/d, 12个月)	阿仑膦酸钠(10 mg/d, 24个月)	①②③
Cosman 2017 ^[15]	阿根廷、巴西、丹麦等	49~96	558	581	500~1 000 mg钙+400~800 IU维生素D	阿巴帕肽(80 μg/d, 18个月)转换为阿仑膦酸钠(70 mg/周, 6个月)	安慰剂(18个月)转换为阿仑膦酸钠(70 mg/周, 6个月)	①②③④⑤
Greenspan 2020 ^[16]	美国、巴西、阿根廷等	≥80	29	27	无	阿巴帕肽(80 μg/d, 18个月)转换为阿仑膦酸钠(70 mg, 56.5 μg/周, 24个月)	安慰剂(18个月)转换为阿仑膦酸钠(70 mg/周, 24个月)	①②③④⑤
Hagino 2021 ^[17]	日本	≥75	489	496	无	特立帕肽(56.5 μg/周, 72周)转换为阿仑膦酸钠(48周)	阿仑膦酸钠(120周)	④⑤
Nanki 2022 ^[18]	日本	36~87	15	15	活性维生素D+钙	特立帕肽(56.5 μg/周, 72周)转换为双膦酸盐(72周)	双膦酸盐(144周)	①③④
Rittmaster 2000 ^[19]	加拿大	50~75	18	19	活性维生素D	甲状旁腺激素(100 μg/d, 12个月)转换为阿仑膦酸钠(10 mg/d, 12个月)	安慰剂(12个月)转换为阿仑膦酸钠(10 mg/d, 12个月)	①④
包呼和2021 ^[20]	中国	81~96	36	36	碳酸钙D ₃ 片	唑来膦酸钠(5 mg/年, 6个月)转换为特立帕肽(20 μg/d, 6个月)	唑来膦酸钠(5 mg/年, 12个月)	①②③④⑤

①:腰椎骨密度变化百分比;②:全髋关节骨密度变化百分比;③:股骨颈骨密度变化百分比;④:骨折发生率;⑤:不良反应发生率。

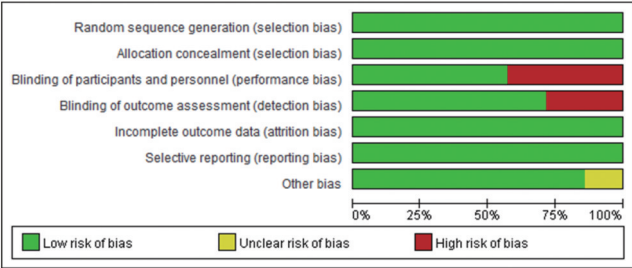


图2 偏倚风险评估图

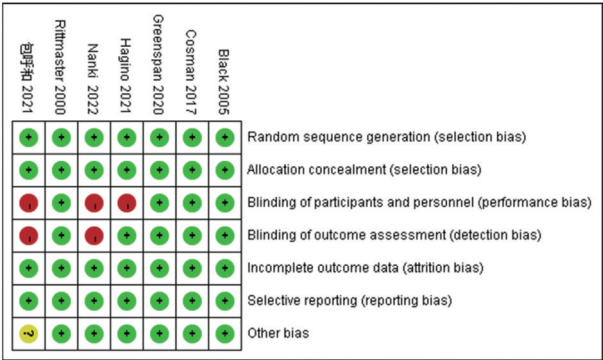
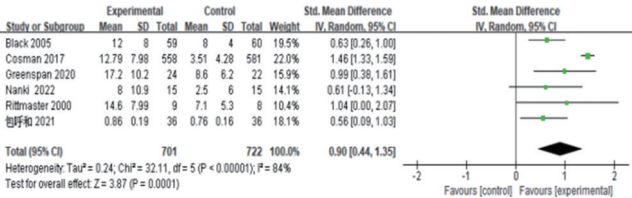
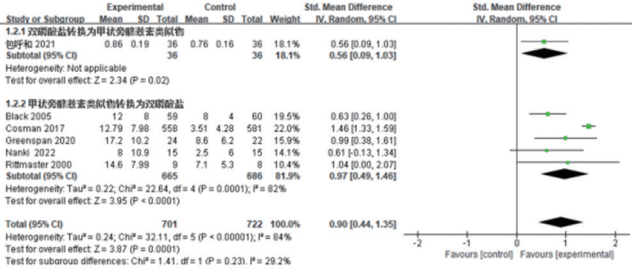


图3 偏倚风险总结



A. 腰椎骨密度变化百分比 Meta 分析森林图



B. 亚组分析森林图

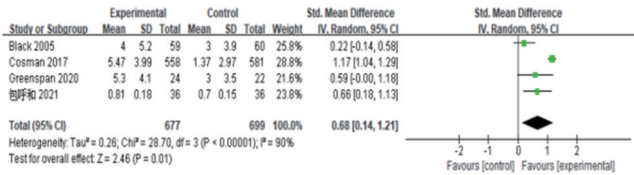
图4 腰椎骨密度变化百分比及试验组不同给药顺序亚组分析的 Meta 分析森林图

2.3.2 全髌关节骨密度变化百分比

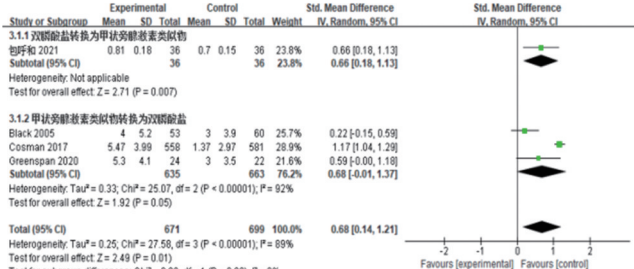
4项RCT^[14-16,20]($n=1\,376$)报道了全髌关节骨密度变化百分比,各研究间有统计学异质性($I^2=90\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组全髌关节骨密度的改善效果显著优于对照组[SMD=0.68,95%CI(0.14,1.21), $P=0.01$]。

根据试验组不同给药顺序进行亚组分析,结果显示,双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物组全髌关节骨密度的改善效果显著优于对照组[SMD=0.66,95%CI(0.18,1.13), $P=0.007$];甲状旁腺激素类似物转换为双膦酸盐组全髌关节骨密度的改善效果与对照组比较,差

异无统计学意义[SMD=0.68,95%CI(-0.01,1.37), $P=0.05$]。详见图5。



A. 全髌关节骨密度变化百分比 Meta 分析森林图



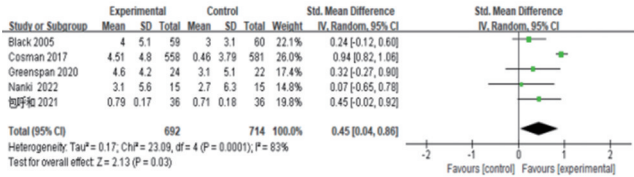
B. 亚组分析森林图

图5 全髌关节骨密度变化百分比及试验组不同给药顺序亚组分析的 Meta 分析森林图

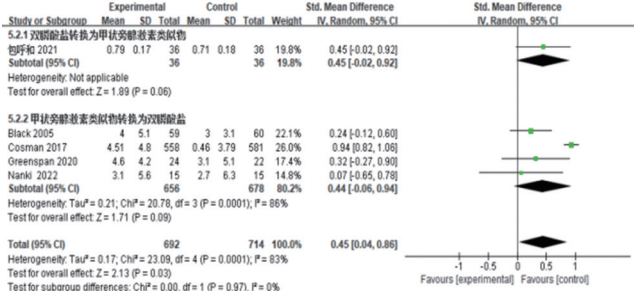
2.3.3 股骨颈骨密度变化百分比

5项RCT^[14-16,18,20]($n=1\,406$)报道了股骨颈骨密度变化百分比,各研究间有统计学异质性($I^2=83\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组股骨颈骨密度的改善程度显著优于对照组[SMD=0.45,95%CI(0.04,0.86), $P=0.03$]。

根据试验组不同给药顺序进行亚组分析,结果显示,双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物组、甲状旁腺激素类似物转换为双膦酸盐组股骨颈骨密度的改善效果与对照组比较,差异均无统计学意义[SMD=0.45,95%CI(-0.02,0.92), $P=0.06$;SMD=0.44,95%CI(-0.06,0.94), $P=0.09$]。详见图6。



A. 股骨颈骨密度变化百分比 Meta 分析森林图



B. 亚组分析森林图

图6 股骨颈骨密度变化百分比及试验组不同给药顺序亚组分析的 Meta 分析森林图

2.3.4 骨折发生率

5项研究^[15-18,20]($n=1\,895$)报道了骨折发生率,各研

究间异质性低($I^2=30\%$, $P=0.22$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组在降低骨折发生率方面显著优于对照组[OR=0.72, 95%CI (0.54, 0.97), $P=0.03$]。详见图7。

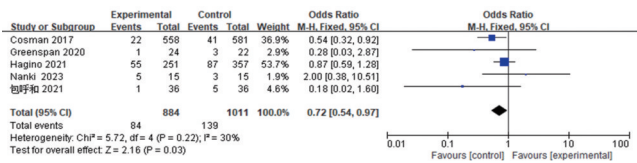


图7 骨折发生率的Meta分析森林图

2.3.5 不良反应发生率

4项研究^[15-17,20]($n=2\,257$)报道了不良反应情况,各研究间异质性较低($I^2=0$, $P=0.54$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=1.21, 95%CI (0.99, 1.46), $P=0.06$]。

2.4 敏感性分析

分别以本研究纳入的各结局指标进行敏感性分析,逐一剔除各项研究后合并的结果与本研究结果相近,提示本研究结果稳健。

3 讨论

本研究系统地回顾了接受甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗的现有文献,结果显示,甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗后,腰椎、全髋关节及股骨颈骨密度明显增加并可有效预防骨折的发生,且两组间不良反应发生率无明显差异。一项骨吸收抑制剂和骨形成促进剂序贯治疗绝经后骨质疏松症患者的Meta分析结果显示,与对照组比较,抗骨吸收药物与促骨形成药物序贯治疗进一步增加了腰椎、股骨颈和全髋关节的骨密度^[21],这与本研究结果一致。可见甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗可能是骨质疏松症患者的有效治疗方法。

在骨骼代谢过程中,骨吸收与骨形成两个环节相互影响,甲状旁腺激素类似物刺激骨形成,最终也会导致骨吸收增加,它的机制为刺激成骨细胞谱系产生核因子 κ B受体激活剂配体,进而引起骨吸收的增加^[22];双膦酸盐作为一种抗骨吸收剂,可有效减少骨吸收,基于骨吸收和骨形成的相互作用,其还会导致骨形成的二次减少^[5]。因此,甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗策略,有助于实现骨形成和骨吸收的平衡,从而对骨密度产生更为积极的影响。从骨微观结构的角度来看,在治疗早期,促骨形成剂具有恢复甚至提高骨重塑速率的潜力^[23],在停止促骨形成剂给药后,转换为抑骨吸收剂,可观察到骨重塑速率减慢,进而减缓骨体积下降和骨微结构恶化的速度^[23]。有研究指出,单独使用抑骨吸收剂在初始阶段无法恢复骨体积或修复骨骼微结构的退行性改变导致重塑过程失衡,这种初始治疗可能存在“钝化”反应,削弱了后续序贯促骨形成剂对重塑恢复的影响^[24]。这一现象可以解释为何在治疗策略由骨吸收抑

制剂转向骨形成促进剂时,骨质流失速度会加快。需要指出的是,本研究所纳入的文献中并未包含直接比较甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐不同顺序治疗疗效的研究,这可能暗示了抗骨质疏松症治疗领域的一个潜在研究方向,即探索这两种药物不同顺序治疗的疗效差异和机制。本研究结果显示,甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗,可有效预防骨质疏松症患者发生骨折,展现出良好的预防骨折疗效。这可能是由于序贯治疗能更有效地平衡骨吸收与骨形成过程,从而提高骨密度,降低骨折风险。

研究发现,与单独采用特立帕肽治疗相比,采用阿仑膦酸钠联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症并未显示出更显著的疗效^[25],因此,不推荐将这两种药物联合治疗。另一项研究发现,相较于单一药物治疗,采用唑来膦酸与特立帕肽联合治疗1年对提升骨质疏松症患者腰椎和髌部骨密度有显著效果^[12]。然而,考虑到治疗的经济成本与其带来的益处,联合治疗应谨慎考虑,仅推荐给那些面临极高骨折风险的患者使用。

本研究通过对试验组不同给药顺序进行亚组分析,特别关注了腰椎、全髋关节、股骨颈的骨密度变化百分比。分析结果显示,与对照组相比,甲状旁腺激素类似物转换为双膦酸盐组在全髋关节和股骨颈的骨密度变化百分比上并未显示出显著的改善效果;同样,与对照组相比,双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物组在股骨颈骨密度变化百分比上也未观察到明显的改善。由此可见,不同的给药顺序对研究结果产生了影响。然而,应当指出的是,本研究的Meta分析中仅纳入了1项干预措施为双膦酸盐转换为甲状旁腺激素类似物的研究^[20],且样本量小。因此,本研究的亚组分析结果的严谨性还有待进一步观察。

本研究仍存在一些局限性。(1)由于序贯治疗RCT有限,纳入本次研究的文献数量较少,个别研究样本量过小,今后需要更大样本量的RCT来进一步证实。(2)本研究中腰椎、股骨颈、全髋关节骨密度的异质性较高,可能与研究的用药剂量、疗程、具体类型及频次等有关,可能会影响研究结果的准确性。

综上所述,甲状旁腺激素类似物与双膦酸盐序贯治疗可被推荐为骨质疏松症患者的有效治疗方法,安全性良好,且序贯给药顺序应当根据患者的具体情况和骨骼部位的不同反应进行个性化调整。这一发现强调了在抗骨质疏松症治疗中,考虑个体差异和骨骼特异性反应的重要性,为临床实践提供了科学依据。

参考文献

[1] VAN DER BURGH A C, DE KEYSER C E, ZILLIKENS M C, et al. The effects of osteoporotic and non-osteoporotic medications on fracture risk and bone mineral density[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1831-1858.

[2] 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.

- [3] US Preventive Services Task Force, CURRY S J, KRIST A H, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. JAMA, 2018, 319(24):2521-2531.
- [4] DEARDORFF W J, CENZER I, NGUYEN B, et al. Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(1):33-41.
- [5] CHENG C, WENTWORTH K, SHOBACK D M. New frontiers in osteoporosis therapy[J]. Annu Rev Med, 2020, 71:277-288.
- [6] LANGDAHL B L, LIBANATI C, CRITTENDEN D B, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10102):1585-1594.
- [7] SAUL D, DRAKE M T. Update on approved osteoporosis therapies including combination and sequential use of agents[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(2):179-191.
- [8] RASHKI KEMMAK A, REZAPOUR A, JAHANGIRI R, et al. Economic burden of osteoporosis in the world: a systematic review[J]. Med J Islam Repub Iran, 2020, 34:154.
- [9] FINKELSTEIN J S, HAYES A, HUNZELMAN J L, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2003, 349(13):1216-1226.
- [10] COSMAN F, ERIKSEN E F, RECKNOR C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide[rhPTH (1-34)] in postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3):503-511.
- [11] YANG D Z, TAN J, LONG Y F, et al. Sequential treatment of teriparatide and alendronate versus alendronate alone for elevation of bone mineral density and prevention of refracture after percutaneous vertebroplasty in osteoporosis: a prospective study[J]. Aging Clin Exp Res, 2023, 35(3):531-539.
- [12] 中华医学会骨质疏松症和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南: 2022[J]. 中华骨质疏松症和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(6):573-611.
- Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis: 2022[J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2022, 15(6):573-611.
- [13] ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines-gynecology. Management of postmenopausal osteoporosis: ACOG clinical practice guideline No. 2[J]. Obstet Gynecol, 2022, 139(4):698-717.
- [14] BLACK D M, BILEZIKIAN J P, ENSRUD K E, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(6):555-565.
- [15] COSMAN F, MILLER P D, WILLIAMS G C, et al. Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIVEExtend trial[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(2):200-210.
- [16] GREENSPAN S L, FITZPATRICK L A, MITLAK B, et al. Abaloparatide followed by alendronate in women $\geq$ 80 years with osteoporosis: post hoc analysis of ACTIVEExtend[J]. Menopause, 2020, 27(10):1137-1142.
- [17] HAGINO H, SUGIMOTO T, TANAKA S, et al. A randomized, controlled trial of once-weekly teriparatide injection versus alendronate in patients at high risk of osteoporotic fracture: primary results of the Japanese osteoporosis intervention trial-05[J]. Osteoporos Int, 2021, 32(11):2301-2311.
- [18] NANKI T, KAWAZOE M, UNO K, et al. Improvement in glucocorticoid-induced osteoporosis on switching from bisphosphonates to once-weekly teriparatide: a randomized open-label trial[J]. J Clin Med, 2022, 12(1):292.
- [19] RITTMASER R S, BOLOGNESE M, ETTINGER M P, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(6):2129-2134.
- [20] 包呼和, 孙官文, 王剑, 等. 特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16):95-98.
- BAO H H, SUN G W, WANG J, et al. Efficacy observation on sequential therapy with teriparatide and bisphosphonates for senile patients with osteoporosis[J]. J Clin Med Pract, 2021, 25(16):95-98.
- [21] LOU S H, LV H C, WANG G Q, et al. The effect of sequential therapy for postmenopausal women with osteoporosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2016, 95(49):e5496.
- [22] LEDER B Z. Optimizing sequential and combined anabolic and antiresorptive osteoporosis therapy[J]. JBMR Plus, 2018, 2(2):62-68.
- [23] ERIKSEN E F, BROWN J P. Commentary: concurrent administration of PTH and antiresorptives; additive effects or DXA cosmetics[J]. Bone, 2016, 86:139-142.
- [24] WHITMARSH T, TREECE G M, GEE A H, et al. Mapping bone changes at the proximal femoral cortex of postmenopausal women in response to alendronate and teriparatide alone, combined or sequentially[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(7):1309-1318.
- [25] FINKELSTEIN J S, WYLAND J J, LEE H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4):1838-1845.

(收稿日期:2024-06-23 修回日期:2024-10-04)

(编辑:舒安琴)