·循证药学·

降钙素治疗绝经后骨质疏松症的快速卫生技术评估Δ

郑子恢[1,2*]，高　峰[3]，张亚同[1,2]，赵紫楠[1,2]，潘慧杰[2,4]，纪立伟[1,2]，胡　欣[1,2]，金鹏飞[1,2#]（1.北京医院药学部/北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室（北京医院），北京　100730；2.国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院，北京　100730；3.中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处，北京　100017；4.北京医院检验科，北京　100730）

中图分类号　R977.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2654-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.17

摘　要　目的　评价降钙素治疗绝经后骨质疏松症（PMOP）的有效性、安全性和经济性，为临床用药决策提供循证医学证据。**方法**　计算机检索the Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统和卫生技术评估（HTA）机构官方网站，收集降钙素治疗PMOP的系统评价（SR）/Meta分析、药物经济学研究和HTA报告，检索时限均为建库至2022年9月30日。由2位研究者独立进行文献筛选、数据提取及质量评价，并对数据结果进行描述性分析。**结果**　共纳入18项研究，包括12项SR/Meta分析和6项药物经济学研究，未检索到HTA报告。在有效性方面，所纳入的研究结果基本一致：降钙素在降低椎体骨折发生率方面除对比单独使用钙剂和拉索昔芬可能有一定优势外，相比其他阳性药物均未体现出临床优势；在降低非椎体骨折发生率方面，降钙素除对比单独使用钙剂和雷洛昔芬可能有一定优势外，相比其他阳性药物均未体现出临床优势；在提高椎体骨密度（BMD）方面，仅有2项研究表明降钙素相比钙剂有一定优势，和其他阳性药物相比未见临床优势；在提高非椎体BMD方面，仅有1项研究表明降钙素与钙剂合用相比单独使用钙剂对提高股骨BMD有一定优势，和其他阳性药物相比未见临床优势；在降低骨痛评分方面，所纳入的2项研究均表明鼻用降钙素对减轻椎骨骨折患者的急性疼痛具有短期益处，对慢性疼痛患者无效。在安全性方面，所纳入的3项研究均表明降钙素相比其他阳性药物的不良反应更轻微，但长期使用有增加恶性肿瘤的风险。在经济性方面，只有1项研究表明使用鼻用降钙素治疗PMOP相比不治疗或使用依替膦酸盐治疗更具有经济学优势。**结论**　降钙素对减轻PMOP椎体骨折患者的急性疼痛有一定作用，安全性有待进一步考察，未见明显经济学优势。

关键词　降钙素；绝经后骨质疏松症；卫生经济学；快速卫生技术评估

Rapid health technology assessment of calcitonin in the treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHENG Zihui[1,2], GAO Feng[3], ZHANG Yatong[1,2], ZHAO Zinan[1,2], PAN Huijie[2,4], JI Liwei[1,2], HU Xin[1,2], JIN Pengfei[1,2*][1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Dept. of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department of Chinese PLA, Beijing 100017, China; 4. Dept. of Laboratory, Beijing Hospital, Beijing 100730, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE According to the rapid Health Technology Assessment (HTA) for postmenopausal osteoporosis (PMOP), To evaluate the efficacy, safety and economy of calcitonin in the treatment of PMOP, and provide evidence-based medical evidence for clinical drug decision. **METHODS** Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database, CBM and HTA official website, systematic review/meta-analysis, pharmacoeconomics research and HTA reports about calcitonin in the treatment of PMOP were retrieved from the inception to Sept. 30th, 2022. Two researchers independently carried out screening, data extraction and quality evaluation, and analyzed the data results descriptively. **RESULTS** A total of 18 studies were included, including 12 SR/meta-analysis and 6 economic studies, and no HTA report was retrieved. In terms of effectiveness, the results of the included studies were basically consistent: calcitonin had a certain advantage in reducing the incidence of vertebral fracture compared with calcium and lasoxifene alone, but did not show clinical advantage compared with other positive drugs. In terms of reducing the incidence of non-vertebral fractures, calcitonin had some advantages, compared with calcium alone and raloxifene, but did not show clinical advantage compared with other positive drugs. In terms of improving bone mineral density (BMD), only 2 studies showed that calcitonin had a

Δ**基金项目**　国家重点研发计划项目（No.2020YFC2008305）

＊**第一作者**　副主任药师。研究方向：医院药学、循证药学。E-mail：12686@qq.com

＃**通信作者**　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：医院药学、循证药学、药物分析。E-mail：j790101@163.com

certain advantage over calcium but no advantage was observed compared with other positive drugs. In terms of improving non-vertebral BMD, only 1 study showed that calcitonin combined with calcium had certain advantages compared with calcium alone in improving femoral BMD, but there was no advantage compared with other positive drugs. In terms of lowering bone pain scores, both included studies demonstrated short-term benefit of nasal calcitonin in reducing acute pain was found in patients with vertebral fractures, but not in patients with chronic pain. In terms of safety, the three included studies showed that calcitonin caused mild adverse reactions compared with other positive drugs, but there was a risk of malignant tumors after long-term use. In terms of economy, only 1 study showed the use of nasal calcitonin in the treatment of PMOP had more economic advantages than no treatment or etidronate. **CONCLUSIONS** Calcitonin has a certain effect on reducing acute pain in patients with PMOP vertebral fracture, and its safety needs further investigation. No obvious economic advantage has been found.

KEYWORDS calcitonin; postmenopausal osteoporosis; health economics; rapid health technology assessment

骨质疏松（osteoporosis，OP）是一种骨骼疾病，特征为骨强度下降、骨密度（bone mineral density，BMD）降低、骨脆性增加，进而易导致骨折[1-2]。OP的发病率与年龄呈正相关，随着人口老龄化的加剧，老年人的健康将进一步受到OP的威胁[3]。有研究表明，到2050年，全球OP患者将会增至5.333亿人[4]；到2035年，中国OP相关性骨折发生率将增加1倍[5]。OP分为原发性和继发性，原发性OP包括绝经后骨质疏松（postmenopausal osteoporosis，PMOP）、老年性OP和特发性OP；继发性OP是因某些代谢性疾病和（或）药物导致的，多发生在青少年期。尽管OP可发生于任何年龄段，但多见于绝经后人群[6]。根据国际骨质疏松基金会（International Osteoporosis Foundation，IOF）的一项统计，亚洲/大洋洲、欧洲、北美洲、拉丁美洲、中东及非洲在内的各地区OP相关诊疗指南多数聚焦于原发性OP，尤其是PMOP；而多项国内外有关OP的诊疗指南和专家共识中，PMOP均被作为重要的治疗疾病[7-9]。绝经后的妇女骨量快速减少，BMD下降迅速，平均每年降低3%～4%[10]，因此PMOP引起的骨折已成为全世界重要的公共卫生问题。

降钙素是一种多肽类激素，含有32个氨基酸，通过与破骨细胞结合来抑制骨质吸收。目前针对降钙素治疗PMOP有较大争议——国内相关指南和专家共识将其作为治疗PMOP的推荐药物，主要用于预防和治疗椎体部位的BMD下降和骨折，缓解椎体骨折导致的疼痛；但从2012年开始，沙特阿拉伯、美国、加拿大和欧洲多数国家因考虑到其疗效和安全性问题，已不再推荐其用于治疗PMOP相关疾病[5,11-15]。

卫生技术评估（health technology assessment，HTA）是采用卫生经济学和循证医学的方法，为医务人员及医保工作者提供选择卫生技术的循证依据和科学信息[16]。快速HTA是针对某一具体问题，通过简化系统评价（systematic review，SR）的方法，取得目前最适当证据并迅速合成所需证据以满足决策者需求的方法[17]。本研究拟对降钙素治疗PMOP的有效性、安全性和经济性进行快速HTA，为决策者提供降钙素的临床风险、获益及经济学依据，从而为解决上述争议提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入公开发表的HTA报告、药物经济学研究、SR/Meta分析，语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究纳入确诊为PMOP的患者，年龄、严重程度等不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者采用安慰剂或其他阳性药物，干预组患者采用含降钙素的药物治疗方案，疗程和剂量不限。

1.1.4 结局指标 本研究的主要结局指标包括骨折发生率（椎体骨折发生率、非椎体骨折发生率）、BMD（椎体BMD、非椎体BMD）、骨痛评分及不良反应发生率等。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括：（1）基础性实验研究；（2）同一人群资料的重复研究或重复发表的文献；（3）无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

1.2.1 检索策略 计算机检索the Cochrane Library、Embase、PubMed、中国生物医学文献服务系统（CBM）、中国知网（CNKI）、万方数据库（Wanfang）以及国际卫生技术评估会（ISTAHC）、国际卫生技术评估机构网络（INAHTA）、国际卫生技术评估协会（HTAi）等各大HTA网站，以“降钙素”“绝经后”“骨质疏松”“calcitonin”“postmenopausal”“osteoporosis”作为关键词进行检索，检索时限为建库至2022年9月30日。

1.2.2 文献筛选、资料提取和质量评价 由2位研究者独立进行文献筛选、数据提取及质量评价，如遇分歧，与第三位研究者讨论后决策。需要提取的内容有：纳入研究的基本信息（第一作者、发表年份）、纳入研究的样本量、干预措施及结局指标等。HTA报告采用HTA checklist进行质量评价（包括初步信息、实施技术评估的原因、如何实施技术评估、结果和结论的意义等）[18]，药物经济学研究采用CHEERS量表进行质量评价（包括研究背景和目的、研究角度、研究对象、亚组结果、模型假设、利益冲突、资源和成本的估计等）[19]，SR/Meta分析采用AMSTAR 2量表进行质量评价（包括是否提供前期设计方案、数据研究是否有可重复性、检索是否全面、是否描

述纳入研究特征等）[20]。

1.2.3　数据分析　对于纳入的文献，根据研究类型，采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总及总结。

2　结果

2.1　文献检索流程及结果

根据检索策略共检索出相关文献611篇，剔重及阅读文题和摘要后初筛得到107篇；进一步获取全文进行复筛，最终纳入18篇文献，其中SR/Meta分析12篇、药物经济学研究6篇。文献筛选流程及结果见图1。

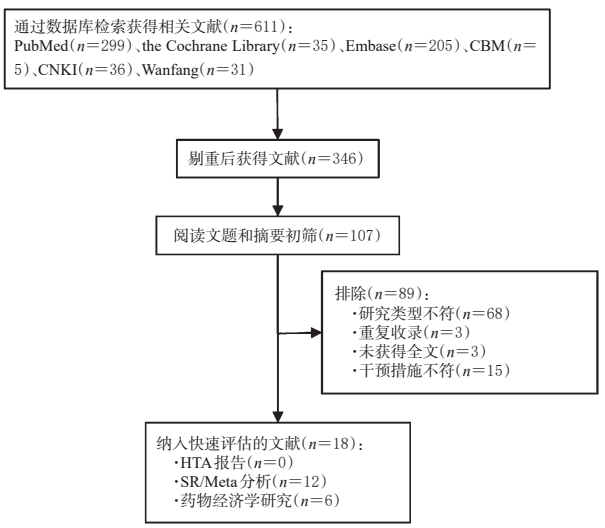


图1　文献筛选流程及结果

2.2　纳入文献的基本特征和质量评价

所纳入的SR/Meta分析的基本特征和质量评价结果见表1，药物经济学研究的基本特征和质量评价结果见表2、表3。

2.3　纳入文献的描述性分析结果

2.3.1　有效性评价　（1）椎体骨折发生率。2项Meta分析对降钙素与其他阳性药物降低PMOP患者椎体骨折的发生率进行了直接比较，Cardona等[22]研究结果显示，降钙素劣于依替膦酸盐，且差异有统计学意义（$P<0.01$）；Cranney等[25]研究结果显示，降钙素优于单独使用钙剂，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。3项网络Meta分析对上述疗效进行了间接比较，Barrionuevo等[21]研究结果显示，各药降低椎体骨折发生率的排序为阿巴洛肽＞特立帕肽＞地诺单抗＞罗莫索珠单抗＞唑来膦酸盐＞甲状旁腺素（1-84）＞替勃龙＞阿仑膦酸盐＞雷洛昔芬＞雷奈酸锶＞利塞膦酸盐＞雌激素+黄体酮＞降钙素＞拉索昔芬；Chen等[24]研究结果显示，各药降低椎体骨折发生率的排序为降钙素+非降钙素类（维生素D、钙剂、抗骨质疏松药物、雌激素或甲羟孕酮）＞降钙素＞安慰剂；Yang等[27]研究结果显示，各药降低椎体骨折发生率的排序为阿巴洛肽＞特立帕肽＞地诺单抗＞唑来膦酸盐＞伊班膦酸盐＞阿仑膦酸盐＞利塞膦酸盐＞雷洛昔芬＞雷奈酸锶＞降钙素＞安慰剂。

表1　纳入的SR/Meta分析的基本特征和质量评价结果

纳入研究	患者人群	纳入研究类型	纳入研究数	病例数	药物治疗方案	定量分析类型	结局指标	AMSTAR 2质量评价
Barrionuevo P 2019[21]	PMOP	RCT	107	193 987	降钙素 vs. 阿巴洛尔 vs. 特立帕肽 vs. 甲状旁腺素（1-84） vs. 罗莫索珠单抗 vs. 雷奈酸锶 vs. 地诺单抗 vs. 唑来膦酸盐 vs. 利塞膦酸盐 vs. 阿仑膦酸盐 vs. 伊班膦酸盐 vs. 雷洛昔芬 vs. 贝那多昔芬 vs. 拉索昔芬 vs. 雌激素+黄体酮 vs. 替勃龙	间接比较	骨折发生率（椎体）、骨折发生率（髋部）	低
Cardona JM 1997[22]	PMOP	RCT	24	1 160	降钙素 vs. 依替膦酸盐	直接比较	BMD（椎体）、BMD（股骨）、骨折发生率（椎体）	低
Chen JF 2015[23]	PMOP	RCT	6	1 276	降钙素 vs. 安慰剂	直接比较	BMD（股骨）、BMD（髋部）、AE	低
Chen WC 2019[24]	PMOP	RCT	16	2 754	降钙素 vs. 降钙素+非降钙素类（维生素D、钙剂、抗骨质疏松药物、雌激素或甲羟孕酮） vs. 安慰剂	间接比较	骨痛评分、骨折发生率（椎体）、AE	低
Cranney A 2002[25]	PMOP	RCT	30	3 993	降钙素 vs. 安慰剂	直接比较	BMD（椎体）、BMD（股骨）、骨折发生率（椎体）、骨折发生率（非椎体）	中
Mandema JW 2014[26]	PMOP	RCT	142	113 000	降钙素 vs. 狄诺塞麦	直接比较	BMD（椎体）、BMD（髋部）	低
Yang L 2019[27]	PMOP	RCT	103	122 685	降钙素 vs. 阿巴洛肽 vs. 阿仑膦酸盐 vs. 地诺单抗 vs. 伊班膦酸盐 vs. 利塞膦酸盐 vs. 雷洛昔芬 vs. 雷奈酸锶 vs. 特立帕肽 vs. 唑来膦酸盐	间接比较	BMD（椎体）、BMD（髋部）、骨折发生率（椎体）、骨折发生率（非椎体）、	中
陈长军 2019[28]	PMOP	RCT	3	529	降钙素 vs. 特立帕肽	直接比较	BMD（椎体）、BMD（髋部）、BMD（股骨）、AE	低
崔凯 2016[29]	PMOP	RCT	7	767	降钙素 vs. 特立帕肽	直接比较	BMD（椎体）、AE	低
彭绩 2004[30]	PMOP	RCT	19	1 397	降钙素 vs. 雌激素 vs. 二磷酸盐	间接比较	BMD（椎体）	极低
阚敏强 2020[31]	PMOP	RCT	14	1 822	降钙素 vs. 阿仑膦酸钠 vs. 唑来膦酸 vs. 钙剂 vs. 钙剂+唑来膦酸 vs. 阿仑膦酸钠+钙剂 vs. 阿仑膦酸钠+骨肽注射液 vs. 钙剂+骨肽注射液 vs. 阿仑膦酸钠+特立帕肽	间接比较	BMD（椎体）、AE	低
邬红 2011[32]	PMOP	RCT	11	1 043	降钙素+钙剂 vs. 钙剂	直接比较	BMD（椎体）、BMD（股骨）、骨痛评分	极低

RCT：随机对照试验（randomized controlled trial）；AE：不良反应（adverse event）

表2　纳入的药物经济学研究的基本特征

纳入研究	所在国家	研究视角	患者人群	研究方法	药物治疗方案
Coyle D 2001[33]	加拿大	加拿大卫生部	PMOP	成本-效益分析	鼻用降钙素 vs. 阿仑膦酸盐 vs. 依替膦酸盐
Francis RM 1995[34]	英国	医疗机构	PMOP	成本-效益分析	鲑鱼降钙素 vs. 依替膦酸盐 vs. 雌激素
Kingkaew P 2012[35]	泰国	泰国健康促进基金会	PMOP	成本-效益分析	鼻用降钙素 vs. 利塞膦酸盐 vs. 阿仑膦酸盐 vs. 雷洛昔芬
范洪春 2015[36]	中国	医疗机构	PMOP	成本-效果分析	鼻用降钙素 vs. 唑来膦酸注射液
李玉玲 2013[37]	中国	医疗机构	PMOP	成本-效果分析	鼻用降钙素 vs. 阿仑膦酸钠维D_3片 vs. 唑来膦酸注射液
张新玉 2011[38]	中国	医疗机构	PMOP	成本-效果分析	鼻用降钙素 vs. 阿仑膦酸钠维D_3片

表3　纳入的药物经济学研究的质量评价结果

纳入研究	质量评价条目																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Coyle D 2001[33]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否
Francis RM 1995[34]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	否
Kingkaew P 2012[35]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否
范洪春 2015[36]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	否	否	是	是	否	否	否	否	否	否
李玉玲 2013[37]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	否
张新玉 2011[38]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	否	是	是	否

1：标题；2：摘要；3：背景和目的；4：目标人群和亚组；5：项目流程和地区；6：研究角度；7：对照；8：时间范围；9：贴现率；10：健康结局指标；11：效果的测算；12：偏好测算与评估；13：资源和成本核算；14：货币及时间转换；15：模型的选择；16：模型假设；17：数据分析方法；18：研究选用参数；19：成本和效果增量；20：不确定性；21：亚组结果；22：主要发现、局限性、外推性及一致性；23：基金资助；24：利益冲突

（2）非椎体骨折发生率。Cranney等[25]对降钙素与单独使用钙剂降低PMOP患者非椎体骨折的发生率进行了直接比较，结果显示降钙素虽能降低非椎体骨折发生率，但两组差异无统计学意义（$P>0.05$）。Yang等[27]利用网络Meta分析对降钙素与其他阳性药物进行了间接比较，结果显示，各药降低非椎体骨折发生率的排序为阿巴洛肽＞特立帕肽＞唑来膦酸盐＞利塞膦酸盐＞阿仑膦酸盐＞地诺单抗＞伊班膦酸盐＞雷奈酸锶＞降钙素＞雷洛昔芬＞安慰剂。

（3）椎体BMD。6项Meta分析在降钙素提高PMOP患者椎体BMD方面与其他阳性药物进行了直接比较，结果分别显示，降钙素劣于依替膦酸盐[22]、狄诺塞麦[26]、特立帕肽[28－29]，优于钙剂[25]，且差异均有统计学意义（$P<0.01$或$P<0.05$）；降钙素+钙剂优于单独使用钙剂，且差异有统计学意义（$P<0.01$）[32]。3项网络Meta分析对上述疗效进行了间接比较，其中Chen等[24]研究结果显示，各药提高椎体BMD的排序为降钙素+非降钙素类＞降钙素＞安慰剂；Yang等[27]研究结果显示，各药提高椎体BMD的排序为阿巴洛肽＞特立帕肽＞地诺单抗＞雷奈酸锶＞唑来膦酸盐＞阿仑膦酸盐＞伊班膦酸盐＞利塞膦酸盐＞雷洛昔芬＞降钙素＞安慰剂；彭绩等[30]研究结果显示，各药提高椎体BMD的排序为二磷酸盐＞雌激素＞降钙素。

（4）非椎体BMD。①股骨BMD。5项Meta分析对降钙素在提高PMOP患者股骨BMD方面与其他阳性药物进行了直接比较，结果分别显示，降钙素劣于依替膦酸盐[22]、特立帕肽[23]，且差异均有统计学意义（$P<0.05$）[22－23]；降钙素虽略优于钙剂[25]、略次于特立帕肽[28]，但差异均无统计学意义（$P>0.05$）；降钙素+钙剂优于单独使用钙剂，且差异有统计学意义（$P<0.01$）[32]。②髋部BMD。3项Meta分析对降钙素在提高PMOP患者髋部BMD方面与其他阳性药物进行了直接比较，结果分别显示，降钙素劣于特立帕肽[23]、狄诺塞麦[26]，且差异均有统计学意义（$P<0.05$或$P<0.01$）；降钙素的该项疗效几乎与特立帕肽一致（$P>0.05$）。1项网络Meta分析对上述疗效进行了间接比较，结果显示，各药提高髋部BMD的排序为阿巴洛肽＞地诺单抗＞唑来膦酸盐＞雷奈酸锶＞特立帕肽＞阿仑膦酸盐＞伊班膦酸盐＞利塞膦酸盐＞雷洛昔芬＞降钙素＞安慰剂[27]。

（5）骨痛评分。1项Meta分析对降钙素在降低PMOP患者骨痛评分方面与其他阳性药物进行了直接比较，结果显示，降钙素+钙剂优于单独使用钙剂，且差异有统计学意义（$P<0.01$）[32]。1项网络Meta分析对上述疗效进行了间接比较，结果显示，各药降低骨痛评分的排序为降钙素+非降钙素类＞降钙素＞安慰剂[24]。

2.3.2　安全性评价　3项SR/Meta分析对用药安全性进行了阐述。其中Chen等[24]和崔凯等[29]的研究结果一致显示，降钙素与特立帕肽临床不良反应的发生率没有明显差异；Chen等[24]研究结果还显示，降钙素似乎比某些非降钙素类药物（雌激素和抗炎药）有更好的耐受性，不良反应相对较少且轻微，而降钙素联合某些非降钙素类药物（维生素D、钙剂、雌激素和甲羟孕酮）比单独使用降钙素的耐受性更好，不良反应相对较少，这可能与药物之间的互补作用有关。

2.3.3　经济性评价　6项药物经济学研究中，只有1项得出鼻用降钙素治疗PMOP具有经济学优势[33]。该项研究从加拿大卫生部角度出发，结果显示，使用鼻用降钙素治疗PMOP相比不治疗或使用依替膦酸盐治疗更具有成本-效益。Francis等[34]从医疗机构角度出发的成本-效益研究结果显示，在英国使用激素替代疗法和周期性使用依替膦酸盐在治疗PMOP中均展现出优于鼻用降钙素的经济学优势。Kingkaew等[35]从泰国健康促进基金会角度出发的成本-效益研究结果显示，4种研究药物的经济学优势顺序为阿仑膦酸盐＞利塞膦酸盐＞雷洛昔芬＞鼻用降钙素。范洪春[36]和李玉玲[37]从中国医疗机构角度出发进行的成本-效果研究结果均显示，相较于唑来膦酸注射剂，鼻用降钙素未体现出经济学优势。张新玉等[38]从中国医疗机构角度出发进行的成本-效果研究结果显示，鼻用降钙素和降钙素注射剂的经济学优势均不如阿仑膦酸钠维D_3片。

3　讨论

3.1　降钙素治疗PMOP的有效性、安全性与经济性

本研究共纳入12项SR/Meta分析，对降钙素治疗PMOP的有效性和安全性进行了评价，所纳入的研究结

果基本一致。在有效性方面，降钙素在降低椎体骨折发生率方面除对比单独使用钙剂和拉索昔芬可能有一定优势，相比其他阳性药物均未体现出临床优势；在降低非椎体骨折发生率方面，降钙素除对比单独使用钙剂和雷洛昔芬可能有一定优势，相比其他阳性药物均未体现出临床优势；在提高椎体BMD方面，仅有2项研究表明降钙素相比钙剂有一定优势，和其他阳性药物相比未见临床优势；在提高非椎体BMD方面，仅有1项研究表明降钙素与钙剂合用相比单独使用钙剂对提高股骨BMD有一定优势，和其他阳性药物相比未见临床优势；在降低骨痛评分方面，所纳入的2项研究均表明鼻用降钙素在降低PMOP所导致的椎骨骨折患者的急性疼痛方面具有短期益处，但对慢性疼痛患者无效。

在安全性方面，所纳入的3项研究均表明降钙素相比其他阳性药物的不良反应更轻微，常见症状为恶心、呕吐和面色潮红，患者具有较好的耐受性，其中鼻用鲑鱼降钙素比其他降钙素的不良反应更少。但需要注意的是，欧洲药品管理局对生产含降钙素药物的公司所提供的一项3年随访降钙素与癌症风险关联的研究数据、上市后安全性数据和一些随机试验进行了评价，发现长期接受含降钙素药物治疗的患者发生癌症的比例更高，口服和鼻用剂型的癌症风险分别比安慰剂组高0.7%和2.4%；美国FDA的1篇纳入了20项试验（17项鼻用剂型、3项口服剂型）的Meta分析发现，与安慰剂组相比，降钙素治疗组发生恶性肿瘤的风险更高（4.2% vs. 2.9%，OR＝1.4，95%CI为1.1～1.7，$P<0.01$）[39]。

本研究共纳入6项药物经济学研究，只有其中1项研究表明使用鼻用降钙素治疗PMOP相比不治疗或使用依替膦酸盐治疗更具有经济学优势，其余5项研究结果均未得出降钙素对比其他阳性药物更具有经济学优势的结论。

3.2 PMOP的治疗前景及本研究结论

随着多种治疗PMOP的新药的临床使用，如二磷酸盐类（如阿仑膦酸钠、唑来膦酸盐、利塞膦酸钠盐、伊班膦酸盐、依替膦酸二钠、氯膦酸二钠）、特异性核因子κB受体活化因子配体抑制剂（如狄诺塞麦、地诺单抗）、甲状旁腺素类似物（如特利帕肽、阿巴洛肽）、锶盐（如雷奈酸锶）及硬骨素单抗（如罗莫索珠单抗）等，它们均在有效性或经济性方面展示出了优势，降钙素已逐渐不被欧美多国推荐用于治疗PMOP相关疾病[5,11－15]。

基于当前循证证据，降钙素在降低PMOP导致的骨折发生率和提高BMD方面相比单独使用钙剂有一定优势；对减轻椎体骨折患者的急性疼痛有一定作用；与其他阳性药物相比，耐受性更好。但鉴于长期使用可能导致恶性肿瘤的发生，因此其疗程不建议超过6个月[39]。在经济性方面，就目前药品价格而言，降钙素仅比不治疗或依替膦酸盐具有一定优势，与其他阳性药物相比未见优势，但因影响价格变化的因素较多，故应谨慎看待此结果。此外，鉴于本研究所纳入的质量和数量有限，我国相应指南是否需要重新考虑降钙素的相应“地位”，希望今后有更多的高质量研究予以进一步验证。

参考文献

[1] JEON Y K，KIM B H，KIM I J. The diagnosis of osteoporosis[J]. J Korean Med Assoc，2016，59(11)：842.

[2] Consensus development conference：diagnosis，prophylaxis，and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med，1993，94(6)：646-650.

[3] SERIOLO B，PAOLINO S，CASABELLA A，et al. Osteoporosis in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res，2013，25(1)：27-29.

[4] SI L，WINZENBERG T M，JIANG Q，et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China：2010-2050[J]. Osteoporos Int，2015，26(7)：1929-1937.

[5] KANIS J A，MCCLOSKEY E V，JOHANSSON H，et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int，2013，24(1)：23-57.

[6] LOURES M A R，ZERBINI C A F，DANOWSKI J S，et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men[J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed，2017，57(Suppl 2)：497-514.

[7] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》工作组，中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会，马远征，等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南：2018[J]. 中国骨质疏松杂志，2018，24(12)：1541-1565.

[8] KANIS J A，COOPER C，RIZZOLI R，et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int，2019，30(1)：3-44.

[9] EASTELL R，ROSEN C J，BLACK D M，et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women：an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab，2019，104(5)：1595-1622.

[10] PRINCE R L，SMITH M，DICK I M，et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise，calcium supplementation，and hormone-replacement therapy[J]. N Engl J Med，1991，325(17)：1189-1195.

[11] FORCIEA M A，MCLEAN R M，QASEEM A. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women[J]. Ann Intern Med，2017，167(12)：904.

[12] LI F Z，ECKSTROM E，HARMER P，et al. Exercise and fall prevention：narrowing the research-to-practice gap and enhancing integration of clinical and community practice[J]. J Am Geriatr Soc，2016，64(2)：425-431.

[13] COSMAN F，DE BEUR S J，LEBOFF M S，et al. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis

[J]. Osteoporos Int，2014，25(10)：2359-2381.
[14] KHAN A，FORTIER M，GROUP M A O W. RETIRED：osteoporosis in menopause[J]. J Obstet Gynaecol Can，2014，36(9)：839-840.
[15] CIANFEROTTI L，BRANDI M L. Guidance for the diagnosis，prevention and therapy of osteoporosis in Italy[J]. Clin Cases Miner Bone Metab，2012，9(3)：170-178.
[16] 祁国明.卫生技术评估[J].中华医学科研管理杂志，2000(1)：3-4.
[17] 李幼平，喻佳洁，孙鑫.快速评估方法与流程的探索[J].中国循证医学杂志，2014，14(5)：497-500.
[18] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment：a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care，2003，19(1)：1-7.
[19] HUSEREAU D，DRUMMOND M，PETROU S，et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards（CHEERS）statement[J]. J Med Econ，2013，16(6)：713-719.
[20] 葛龙，潘蓓，潘佳雪，等.解读AMSTAR-2：基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J].中国药物评价，2017，34(5)：334-338.
[21] BARRIONUEVO P，KAPOOR E，ASI N，et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women：a network meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab，2019，104(5)：1623-1630.
[22] CARDONA J M，PASTOR E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis：a meta-analysis of published clinical trials[J]. Osteoporosis Int，1997，7(3)：165-174.
[23] CHEN J F，YANG K H，ZHANG Z L，et al. A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia[J]. Osteoporos Int，2015，26(1)：11-28.
[24] CHEN W C，LIN E Y，KANG Y N. Efficacy and safety of elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis：a systematic review with network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Osteoporos Int，2019，30(9)：1723-1732.
[25] CRANNEY A，TUGWELL P，ADACHI J，et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Ⅲ. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Endocr Rev，2002，23(4)：517-523.
[26] MANDEMA J W，ZHENG J，LIBANATI C，et al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis：a dose-response-based meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab，2014，99(10)：3746-3755.
[27] YANG L，KANG N，YANG J C，et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis：a network meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2019，23(6)：2640-2668.
[28] 陈长军.特立帕肽与鲑鱼降钙素治疗亚洲人群骨质疏松症的疗效对比：meta分析[D].济南：山东大学，2019.
[29] 崔凯，马爱霞.特立帕肽与降钙素治疗绝经后骨质疏松症疗效与安全性的Meta分析[J].中国药物评价，2016，33(2)：101-105.
[30] 彭绩，周海滨，梁渊，等.绝经妇女骨质疏松治疗效果的Meta分析[J].医学与社会，2004，17(3)：7-9，12.
[31] 阙敏强，石础硕，黄英杰，等.不同药物治疗原发性骨质疏松症的网状Meta分析[J].中国组织工程研究，2020，24(35)：5715-5722.
[32] 邬红，杨拯，吴金海，等.鲑鱼降钙素联合基础药物治疗老年骨质疏松疗效的汇总分析[J].中国老年学杂志，2011，31(2)：217-219.
[33] COYLE D，CRANNEY A，LEE K M，et al. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women：use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation[J]. PharmacoEconomics，2001，19(5 Pt 2)：565-575.
[34] FRANCIS R M，ANDERSON F H，TORGERSON D J. A comparison of the effectiveness and cost of treatment for vertebral fractures in women[J]. Br J Rheumatol，1995，34(12)：1167-1171.
[35] KINGKAEW P，MALEEWONG U，NGARMUKOS C，et al. Evidence to inform decision makers in Thailand：a cost-effectiveness analysis of screening and treatment strategies for postmenopausal osteoporosis[J]. Value Health，2012，15(1 Suppl)：S20-S28.
[36] 范洪春.唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松症患者的药物经济学分析[J].中国药物经济学，2015，10(6)：25-26.
[37] 李玉玲.3种疗法治疗骨质疏松症的药物经济学分析[J].海峡药学，2013，25(3)：278-279.
[38] 张新玉，魏丽.不同药物对绝经后骨质疏松疗效观察及生活质量和药物经济学评价[J].中国骨质疏松杂志，2011，17(6)：517-522.
[39] OKAMOTO H，SHIBAZAKI N，YOSHIMURA T，et al. Association between elcatonin use and cancer risk in Japan：a follow-up study after a randomized，double-blind，placebo-controlled study of once-weekly elcatonin in primary postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Sarcopenia，2020，6(1)：15-19.

（收稿日期：2022-03-21　修回日期：2022-09-30）
（编辑：胡晓霖）