地诺单抗对比双膦酸盐类治疗骨质疏松有效性和安全性的Meta分析Δ

詹和道*，姚江凌，崔红旺#（海南医学院第一附属医院急诊和创伤外科，海口 570102）

中图分类号 R681；R979.1+9　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）11-1384-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.19

摘　要　目的 系统评价地诺单抗对比双膦酸盐类治疗骨质疏松的有效性和安全性，为临床治疗提供循证参考。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Medline、the Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库，检索时限为2012年1月－2022年12月，收集地诺单抗（试验组）对比双膦酸盐类（对照组）治疗骨质疏松的随机对照试验，对纳入的临床研究进行资料提取后，采用Cochrane系统评价手册5.1.0版进行质量评价，采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入6项研究，共计3 145例患者。Meta分析结果显示，试验组患者腰椎骨密度改善程度[MD＝1.78，95%CI（1.13，2.43），$P<0.000\ 01$]、股骨颈骨密度改善程度[MD＝1.26，95%CI（1.08，1.45），$P<0.000\ 01$]、全髋骨密度改善程度[MD＝1.16，95%CI（0.93，1.39），$P<0.000\ 01$]均显著优于对照组；试验组患者治疗6个月后Ⅰ型胶原C末端肽水平[MD＝－0.09，95%CI（－0.16，－0.02），$P=0.01$]、12个月后Ⅰ型前胶原N末端肽水平[MD＝－9.07，95%CI（－11.22，－6.92），$P<0.001$]均显著高于对照组。两组患者治疗12个月后骨折发生率[OR＝1.02，95%CI（0.67，1.54），$P=0.92$]、不良反应发生率[OR＝0.99，95%CI（0.67，1.46），$P=0.97$]比较，差异无统计学意义。**结论** 地诺单抗对比双膦酸盐治疗骨质疏松在提高骨密度、改善骨代谢方面更具有优势。

关键词 骨质疏松；地诺单抗；双膦酸盐；骨密度；骨代谢；Meta分析

Efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in the treatment of osteoporosis：a meta-analysis

ZHAN Hedao，YAO Jiangling，CUI Hongwang（Dept. of Emergency and Trauma Surgery，the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College，Haikou 570102，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in the treatment of osteoporosis，and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS** Randomized controlled trials（RCTs）about denosumab（trial group）versus bisphosphonates（control group）in the treatment of osteoporosis were retrieved from PubMed，Embase，Medline，the Cochrane Library，Chinese Journal Fulltext Database，Chinese Science and Technology Journal Database，Wanfang database from January 2012 to December 2022. After the data extraction of included clinical studies，the quality of included studies was evaluated with Cochrane Handbook for Systematic Review 5.1.0，and meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 6 RCTs were included，involving 3 145 patients. Meta-analysis showed that the improvement rate of lumbar bone mineral density（BMD）[MD＝1.78，95%CI（1.13，2.43），$P<0.000\ 01$]，femoral neck BMD [MD＝1.26，95%CI（1.08，1.45），$P<0.000\ 01$] and total hip BMD [MD＝1.16，95%CI（0.93，1.39），$P<0.000\ 01$] in trial group were significantly better than control group. C-terminal telopeptide of type Ⅰ collagen after 6 months [MD＝－0.09，95%CI（－0.16，－0.02），$P=0.01$] and N-terminal propeptide of type Ⅰ collagen after 12 months [MD＝－9.07，95%CI（－11.22，－6.92），$P<0.001$] in trial group were significantly higher than control group. There was no statistical difference in the fracture incidence rate after 12 months [OR＝1.02，95%CI（0.67，1.54），$P=0.92$] and the incidence of adverse reaction [OR＝0.99，95%CI（0.67，1.46），$P=0.97$] between 2 groups. **CONCLUSIONS** Denosumab has more advantages in improving BMD and bone metabolism，compared with bisphosphonates.

KEYWORDS osteoporosis；dinomumab；bisphosphonates；bone mineral density；bone metabolism；meta-analysis

骨质疏松症是一种全身代谢性骨病，其特点是骨量减少，骨显微结构破坏，骨脆性增加，骨折风险提高[1]。骨质疏松症分为三大类，分别为原发性、继发性和特发性，其中原发性骨质疏松症又分为Ⅰ型（即绝经后骨质

Δ**基金项目** 海南省自然科学基金资助项目（No.822QN463）

＊**第一作者** 主治医师，硕士研究生。研究方向：创伤急救、骨与关节损伤。电话：0898-66764381。E-mail：Zhanhedao1987@163.com

＃**通信作者** 副主任医师，硕士生导师，博士。研究方向：骨与关节损伤、慢性创面修复、先天性多指畸形矫形。电话：0898-66763075。E-mail：Cqchw2013@sina.com

疏松症）和Ⅱ型（即老年性骨质疏松症）。老年人是原发性骨质疏松症的主要发病群体，骨质疏松症的发病率已经紧随心血管疾病、糖尿病跃居慢性疾病第3位，成为10种影响人类健康的重要慢性疾病之一[2]。流行病学资料显示，预计到2050年，全球罹患骨质疏松性骨折的患者女性将增加240%，男性患者将增加310%，且约50%的患者还会复发[3]。目前，骨质疏松治疗药物中，双膦酸盐类和地诺单抗的使用是最广泛的。双膦酸盐类是抗骨吸收剂的主体，其特殊的分子结构可使双膦酸盐类与骨矿盐牢固结合并难以被降解，在体内发挥抑制骨吸收，降低骨转换率的功能[4]。地诺单抗是一种特异性靶向核因子κB受体活化因子配体的单克隆抗体，具有抑制破骨细胞活化与发展，减少骨吸收，促进骨密度增加的作用[5]。前期临床试验表明，地诺单抗与双膦酸盐类均具有增加骨质疏松症患者骨密度，降低骨折风险的作用，两者作用机制不同，各自治疗效应、安全性及对骨代谢指标的影响也不尽相同，具体结论尚不确定。因此，本研究采用荟萃分析方法，系统评价了地诺单抗对比双膦酸盐类，在增加骨质疏松症患者骨量、降低骨折风险及安全性等方面是否更具有优势，以期为地诺单抗的临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入国内外公开发表的地诺单抗对比双膦酸盐类治疗骨质疏松症的临床随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）。

1.1.2 研究对象 本研究纳入符合骨质疏松症诊断标准的患者[6]；观察周期不少于12个月；年龄、性别及病例来源均不限定。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予双膦酸盐类，试验组患者给予地诺单抗，两组患者基础治疗包括钙及维生素的补充。

1.1.4 结局指标 本研究的主要结局指标包括骨密度相关指标[腰椎骨密度、全髋骨密度、股骨颈骨密度]、治疗12个月后骨折发生率、不良反应发生率、血清相关指标[血清Ⅰ型胶原C末端肽（C-terminal telopeptide of type Ⅰ collagen，CTX）和Ⅰ型前胶原N末端肽（N-terminal propeptide of type Ⅰ collagen，PINP）]。

1.1.5 排除标准 本研究排除标准：（1）动物研究；（2）研究人群为癌症、糖皮质激素诱发的骨质疏松症患者；（3）重复检出的文献；（4）个案报道、文献综述。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Medline、the Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库，检索时限为2012年1月－2022年12月。中文检索词包括：地诺单抗、双膦酸盐类、骨质疏松；英文检索词包括：denosumab、bisphosphonate、osteoporosis。

1.3 资料提取与质量评价

由2位研究者按照纳入与排除标准，独立筛选文献，并进行数据提取和质量评价，如有分歧由第三方协助判断。如果结局数据以图形形式显示，则使用GetData软件进行数据提取，结局指标的均值和标准差、标准误和95%置信区间（confidence interval，CI）通过专业统计公式[7]计算得出，分歧则通过讨论解决。采用Cochrane系统评价手册5.1.0版对纳入文献进行评价，2位研究者将文献分别对以下每个条目作出“高偏倚风险”“低偏倚风险”“不清楚”的评价：随机序列、分配隐藏、盲法、不完全结局资料、选择性结局报告及其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

使用RevMan 5.3软件进行统计分析。分类资料采用比值比（odds ratio，OR），连续型资料采用均值差（mean difference，MD）合并效应量，以各效应量及其95%CI表示结果。当各研究异质性不高时，即I^2＜50%，P≥0.1，采用固定效应模型进行分析；否则采用随机效应模型进行分析。Meta分析的检验水准α=0.05。针对可能的异质性来源进行亚组分析，采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到文献922篇，剔除重复、不符合纳入标准的文献796篇，剩余37篇，阅读全文并根据纳入与排除标准筛选后，最终共纳入6篇文献[8－13]。6篇文献均为外文文献，受试者共3 145例，其中试验组1 750例，对照组1 395例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

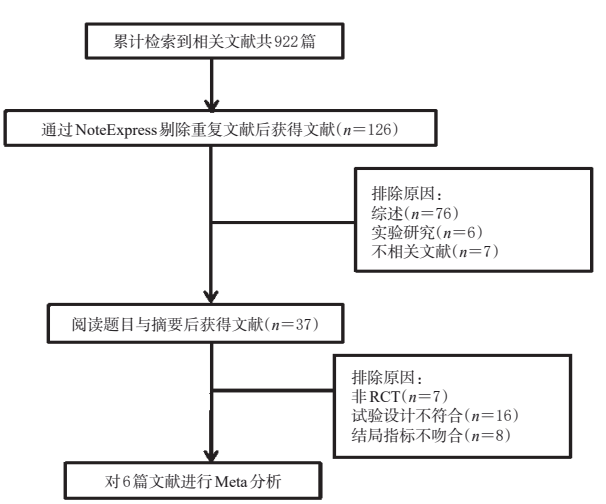


图1 文献筛选流程

表1　纳入文献基本特征

第一作者及发表年份	试验组 例数	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	干预方案	对照组 例数	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	干预方案	研究地点	研究人群	入组前治疗状态	每日基础治疗措施	观察周期	结局指标
Recknor 2013[8]	417	67.2±8.1	地诺单抗,每6个月给药60 mg,皮下注射	416	66.2±7.8	伊班膦酸钠150 mg/月,口服	美国、欧洲	绝经后妇女	双膦酸盐类治疗史	钙≥500 mg+维生素D≥800 IU	12个月	①②③④⑤⑥
Nakamura 2014[9]	472	69.90±7.36	地诺单抗,每6个月给药60 mg,皮下注射	242	70.20±7.31	阿仑膦酸钠35 mg/周,口服	日本	绝经后妇女及50岁以上男性	无	钙≥600 mg+维生素D≥400 IU	24个月	①②③
Roux 2014[10]	435	67.8±7.0	地诺单抗,每6个月给药60 mg,皮下注射	435	67.7±6.8	利塞膦酸钠150 mg/月,口服	多中心	绝经后妇女	双膦酸盐类治疗史	钙≥1 000 mg+维生素D≥800 IU	12个月	①②③④⑤
Miller 2016[11]	321	68.5±7.1	地诺单抗,每6个月给药60 mg,皮下注射	322	69.5±7.7	唑来膦酸5 mg/d,静脉注射	多中心	绝经后妇女	二膦酸盐类药物治疗史	钙≥1 000 mg+维生素D≥800 IU	12个月	①⑤⑥⑦
Niimi 2018[12]	100	78±8	地诺单抗,每6个月给药60 mg,皮下注射	100	78±9	阿仑膦酸盐35 mg/周,口服	日本	绝经后妇女和老年男性	立特帕肽治疗史	活性维生素D,剂量未提及	12个月	①②④⑥⑦
Anastasilakis 2015[13]	34	63.2±1.7	地诺单抗,每6个月给药60 mg,皮下注射	30	63.3±2.0	唑来膦酸5 mg/d,静脉注射	希腊	绝经后妇女	唑来膦酸注射史	钙1 000 mg+维生素D 800 IU	12个月	①②③④⑦

①:腰椎骨密度;②:全髋骨密度;③:股骨颈骨密度;④:治疗12个月后骨折发生率;⑤:不良反应发生率;⑥:血清CTX;⑦:血清PINP

2.2　方法学质量评价结果

纳入的6项研究均为RCT,其中4项研究[8-9,12-13]提出了具体的随机方法,1项研究[10]仅提及随机,未明确具体随机方案,1项研究[11]未提及随机(判定为高风险)。1项研究[12]提及分配隐藏,其余研究均未说明。仅2项研究[8,13]未说明是否实施盲法,其余均使用盲法。6项研究[8-13]的信息均相对完整。6项研究[8-13]均未发现选择性报道结果。2项研究[12-13]样本量较小,判定为高风险,未发现其他明显偏倚。纳入研究偏倚风险评估结果详见图2、图3。

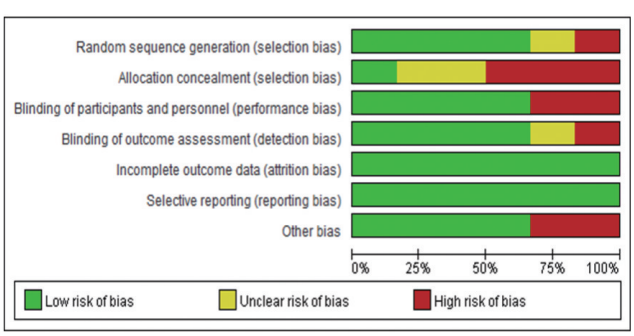


图2　偏倚风险条形图

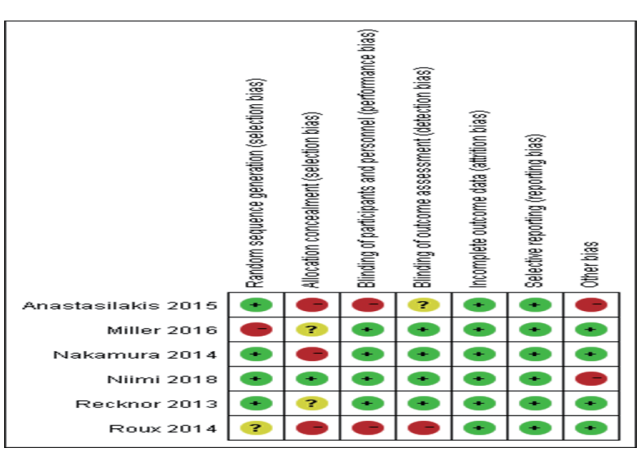
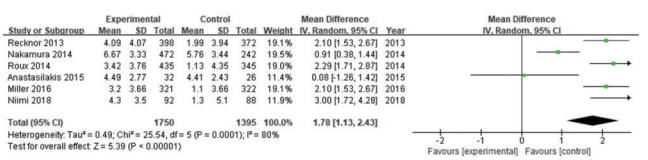


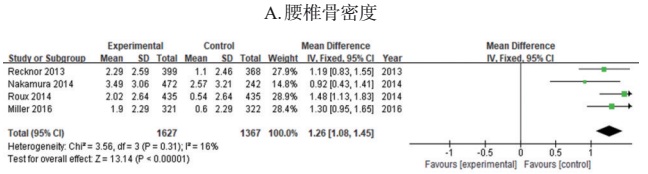
图3　偏倚风险总结图

2.3　Meta分析结果

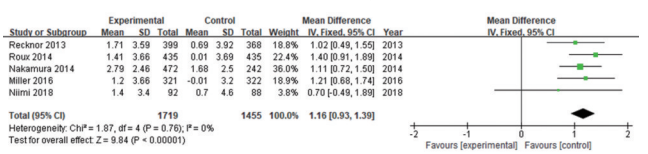
2.3.1　骨密度相关指标　6项研究[8-13](n=3 145)报道了腰椎骨密度指标,4项研究[8-11](n=2 994)报道了股骨颈骨密度指标,仅5项研究[8-12](n=3 174)报道了全髋骨密度指标。针对腰椎骨密度各研究间有统计学异质性(I^2=80%,P<0.001),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,治疗后试验组患者腰椎骨密度改善程度显著优于对照组[MD=1.78,95%CI(1.13,2.43),P<0.000 01]。针对股骨颈骨密度各研究间无统计学异质性(I^2=16%,P=0.31),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,治疗后试验组患者股骨颈骨密度改善程度显著优于对照组[MD=1.26,95%CI(1.08,1.45),P<0.000 01]。针对全髋骨密度各研究间无统计学异质性(I^2=0,P=0.76),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,治疗后试验组全髋骨密度改善程度显著优于对照组[MD=1.16,95%CI(0.93,1.39),P<0.000 01]。详见图4。



A.腰椎骨密度



B.股骨颈骨密度



C.全髋骨密度

图4　两组患者治疗后骨密度指标的Meta分析森林图

各研究的对照组共涉及4个不同的双膦酸盐类药物，考虑其可能是存在异质性的来源。故按照对照组治疗药物进行亚组分析，结果发现，各组异质性I^2均大于50%，$P<0.05$。故笔者认为对照组干预药物不同不是异质性的来源。详见图5。

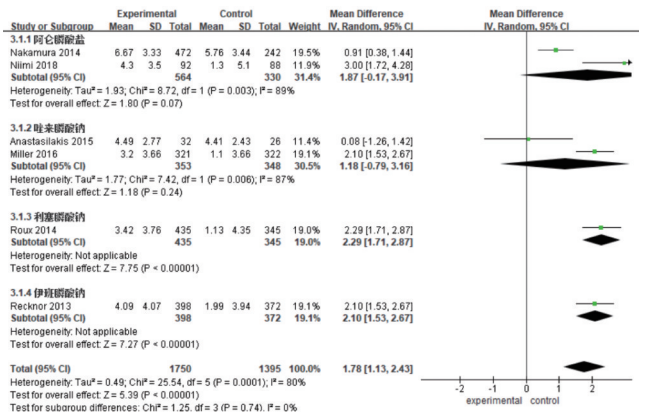


图5　两组患者治疗后骨密度指标亚组分析的Meta分析森林图

2.3.2　治疗12个月后骨折发生率　4项研究[8,10-12]（n=2 499）报道了骨折情况，各研究间异质性较低（I^2=29%，P=0.24），采用固定效应模型合并效应量。Meta分析结果显示，两组患者治疗12个月后骨折发生率比较差异无统计学意义[OR=1.02，95%CI（0.67，1.54），P=0.92]。详见图6。

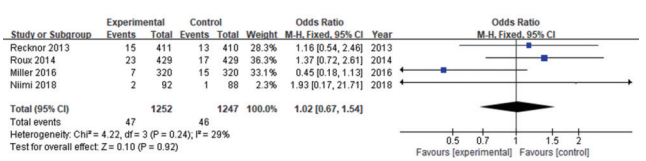


图6　两组患者治疗12个月后骨折发生率的Meta分析森林图

2.3.3　不良反应发生率　4项研究[8,10-12]（n=2 319）报道了不良反应情况，各研究间异质性较高（I^2=79%，P=0.009），采用随机效应模型合并效应量。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=0.99，95%CI（0.67，1.46），P=0.97]。详见图7。

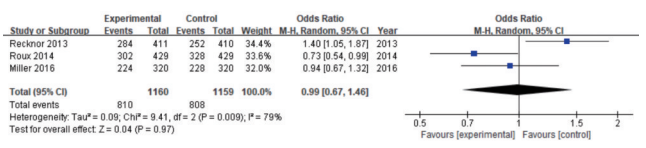


图7　两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

2.3.4　血清相关指标　4项研究[8,11-13]（n=1 740）报道了患者血清CTX、PINP情况。针对CTX，治疗第6个月后各研究间有统计学异质性（I^2=86%，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，治疗第6个月试验组患者CTX水平显著高于对照组[MD=−0.09，95%CI（−0.16，−0.02），P=0.01]；治疗第12个月，两组患者CTX水平比较差异无统计学意义[MD=−0.04，95%CI（−0.13，0.05），P=0.4]。针对PINP，治疗第12个月后各研究间有统计学异质性（I^2=92%，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，治疗第12个月试验组患者PINP水平显著高于对照组[MD=−9.07，95%CI（−11.22，−6.92），P<0.001]；治疗第6个月，两组患者PINP水平比较差异无统计学意义[MD=−1.55，95%CI（−4.12，1.02），P=0.24]。详见表2。

表2　血清相关指标Meta分析汇总

指标	观察周期	异质性		效应模型	分析结果	
		I^2/%	P		MD（95%CI）	P
CTX	6个月	86	<0.001	随机	−0.09（−0.16，−0.02）	0.01
CTX	12个月	87	0.005	随机	−0.04（−0.13，0.05）	0.4
PINP	6个月	0	0.61	固定	−1.55（−4.12，1.02）	0.24
PINP	12个月	92	<0.001	随机	−9.07（−11.22，−6.92）	<0.001

2.4　发表偏倚分析

以全髋骨密度为例进行发表偏倚分析，倒漏斗图显示所有数据点分布在漏斗两侧，但两侧不完全对称，不能排除有发表偏倚的存在。详见图8。

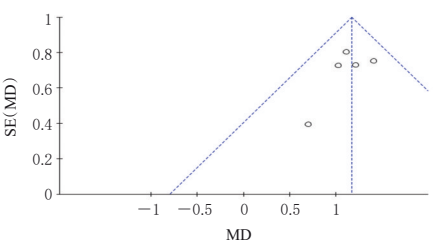


图8　全髋骨密度的倒漏斗图

3　讨论

骨质疏松的发病机制是破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成的偶联平衡被打破，骨吸收大于骨形成，骨量持续流失，继而骨强度降低，骨脆性增加[14]。地诺单抗与双膦酸盐均能有效增加骨密度，减少骨质疏松性相关骨折风险，并已得到充分证实[15-16]。然而两组药物不同的作用机制决定着其不同的临床特点，为明确地诺单抗与双膦酸盐两种药物治疗骨质疏松的疗效与安全性是否存在差异，本研究在现有临床研究的基础上，通过循证医学的方法对两种药物治疗骨质疏松的临床证据进行评价并总结。

本研究共纳入6项RCT，共计3 145例患者。Meta分析结果表明，试验组患者治疗后腰椎、全髋、股骨颈骨密度改善程度均显著优于对照组，说明地诺单在增加骨质疏松患者骨密度、抑制破骨细胞过度表达方面更具优势。两组患者治疗12个月后骨折发生率和不良反应发生率比较无显著差异。针对血清相关指标，两药均能降低血清中CTX、PINP水平，在降低骨转化率、改善骨代谢状态方面均表现出了优势，但地诺单抗对CTX的影响在治疗6个月时更显著，而对PINP的影响在第12个月

时表现更突出。这表明地诺单抗与双膦酸盐在提高骨质疏松症患者骨密度和降低治疗12个月后骨折发生率方面均发挥着关键作用。本研究虽然证实地诺单抗在提高骨质疏松症患者骨密度方面更具优势，但从长期治疗周期来看，纳入的研究仅有1篇文献观察周期为24个月，故证据非常有限。两药物均能降低治疗12个月后骨折发生率，说明骨密度的提高有益于减少骨折风险，但是两组药物对比无显著差异，故今后还需要更大样本量试验来进一步探讨。两组患者不良反应发生情况类似，具体主要包括严重感染、恶性肿瘤、死亡，或因胃肠道疾病、湿疹退出试验；入组前双膦酸盐治疗史对最终试验结果产生的影响仍未可知；骨代谢中灵敏性、特异性较好的实验室指标PINP和CTX在本研究中被提及，两者在血清中的水平升高，进一步证实两组药物均能较好地改善骨代谢过程，如观察周期延长，差异可能更显著。目前针对地诺单抗的具体临床治疗方案仍存在争议，特别是后续停药方面。双膦酸盐能持续保持抗骨吸收作用，而地诺单抗在停用后对骨吸收的影响即被中断，出现快速反弹现象[17]。故笔者认为，地诺单抗长期治疗方案与地诺单抗合并双膦酸盐类序贯疗法对骨质疏松患者疗效的对比评价值得进一步研究。

本研究存在一定的局限性：(1)所纳入的RCT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)纳入研究的观察周期大多为12个月，随访时间过短可能影响分析结果；(3)某些结果存在显著的异质性，原因可能为男女性别基线差异较大、双膦酸盐类既往治疗史差异等。鉴于以上不足，本荟萃分析结果应该谨慎解读。

综上所述，地诺单抗对比双膦酸盐更能有效增加骨质疏松症患者骨密度。但受纳入研究方法学质量和样本量限制，该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

[1] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南：2019年[J]. 中华全科医师杂志，2020，19(4)：304-315.

[2] 王琳琳，李虎虎，戴永娜. 骨质疏松症流行病学与中药新药研发机遇研究[J]. 中国处方药，2022，20(9)：1-4.

[3] MCCLATCHEY K D. Musculoskeletal conditions affect millions[J]. Arch Pathol Lab Med，2004，128(4)：480.

[4] DRAKE M T，CLARKE B L，KHOSLA S. Bisphosphonates：mechanism of action and role in clinical practice[J]. Mayo Clin Proc，2008，83(9)：1032-1045.

[5] LACEY D L，BOYLE W J，SIMONET W S，et al. Bench to bedside：elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab[J]. Nat Rev Drug Discov，2012，11(5)：401-419.

[6] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准：试行[J]. 中国骨质疏松杂志，1999，5(1)：1-3.

[7] 刘海宁，吴昊，姚灿，等. Meta分析中连续性数据的深度提取方法[J]. 中国循证医学杂志，2017，17(1)：117-121.

[8] RECKNOR C，CZERWINSKI E，BONE H G，et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy：a randomized open-label trial[J]. Obstet Gynecol，2013，121(6)：1291-1299.

[9] NAKAMURA T，MATSUMOTO T，SUGIMOTO T，et al. Clinical trials express：fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis：denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT)[J]. J Clin Endocrinol Metab，2014，99(7)：2599-2607.

[10] ROUX C. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy：efficacy and safety results from a randomized open-label study[J]. Bone，2014，58：48-54.

[11] MILLER P D，PANNACCIULLI N，BROWN J P，et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates[J]. J Clin Endocrinol Metab，2016，101(8)：3163-3170.

[12] NIIMI R，KONO T，NISHIHARA A，et al. Efficacy of switching from teriparatide to bisphosphonate or denosumab：a prospective，randomized，open-label trial[J]. JBMR Plus，2018，2(5)：289-294.

[13] ANASTASILAKIS A D，POLYZOS S A，GKIOMISI A，et al. Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid[J]. Osteoporos Int，2015，26(10)：2521-2527.

[14] 李辉，谢兴文，李宁，等. 细胞因子在骨质疏松症中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(18)：227-233.

[15] 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.

[16] QASEEM A，FORCIEA M A，MCLEAN R M，et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women：a clinical practice guideline update from the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med，2017，166(11)：818-839.

[17] BARON R，FERRARI S，RUSSELL R G. Denosumab and bisphosphonates：different mechanisms of action and effects[J]. Bone，2011，48(4)：677-692.

（收稿日期：2022-10-20　修回日期：2023-03-15）

（编辑：刘明伟）