



中国医院药学杂志

Chinese Journal of Hospital Pharmacy

ISSN 1001-5213, CN 42-1204/R

## 《中国医院药学杂志》网络首发论文

题目： 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识（2023）  
作者： 游如旭，张聪，张玉  
收稿日期： 2024-01-10  
网络首发日期： 2024-02-27  
引用格式： 游如旭，张聪，张玉. 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识（2023）[J/OL]. 中国医院药学杂志. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240226.0954.006>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识（2023）

中国药学会医院药学专业委员会，《骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识（2023）》编写组 游如旭、张聪、张玉

\*通信作者 张玉, E-mail: whxhzy@163.com, 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北省重大疾病精准用药临床医学研究中心 (武汉, 430022)

**摘要** 骨质疏松症是最常见的骨骼疾病, 是一种以骨量低、骨组织微结构损坏所导致骨脆性增加并易发生骨折为特征的全身性骨病。随着我国社会人口老龄化的加剧, 骨质疏松症的患病率大幅攀升, 但其知晓率、诊断率和治疗率均偏低。骨质疏松性骨折是其严重后果, 尤其在老年人中, 可导致残疾和死亡, 并且相关医疗和护理成本巨大。骨质疏松症及其骨折已经成为我国所面临的重要公共卫生问题。骨质疏松症治疗药物按照作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、双重作用药物和其他机制类药物。为了规范骨质疏松症治疗药物的合理应用, 提升治疗效果和患者满意度, 中国药学会医院药学专业委员会基于当前骨质疏松症治疗药物的临床研究和应用现状, 组织多学科专家讨论并联合制定了本共识。

**关键词** 骨质疏松症治疗药物; 合理应用; 专家共识

中图分类号 R969.3

文献标志码 A

## Expert consensus on rational use of osteoporosis drugs (2023)

Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Compilation Group of *Expert Consensus on Rational Application of Osteoporosis Drugs*

**Abstract** Osteoporosis, the most prevalent bone disease, is characterized by systemic low bone mass and microstructural damage to bone tissue, resulting in heightened vulnerability to fractures due to increased bone fragility. With the aging of society, the prevalence of osteoporosis has significantly risen; however, awareness, diagnosis rates, and treatment rates remain low. Osteoporotic fractures can have severe consequences, particularly among elderly individuals, leading to disability and even death. Consequently, osteoporosis and associated fractures have emerged as critical public health issues in our country. Drugs for the treatment of osteoporosis can be divided into anti-resorptive drugs, anabolic drugs that stimulate bone formation, dual-acting drugs, and drugs with other mechanisms. Based on current clinical research and drug application status for osteoporosis treatment, a multidisciplinary panel of experts organized by the Hospital Pharmacy Committee of the Chinese Pharmaceutical Association has collaborated to develop this consensus to standardize rational drug usage for improved treatment outcomes and patient satisfaction.

**Key words** osteoporosis drugs; rational use; expert consensus

### 1 概述

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是最常见的骨骼疾病, 是一种以骨量低、骨组织微结构损坏所导致骨脆性增加并易发生骨折为特征的全身性骨病。根据其发病原因可分为原发性和继发性两大类<sup>[1-2]</sup>。原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症、老年骨质疏松症和青少年特发性骨质疏松症。继发性骨质疏松症指由影响骨代谢的疾病或药物或其他明确病因导致的骨质疏松, 包括糖皮质激素性骨质疏松症、接受雄激素阻断治疗的非转移性前列腺癌男性患者骨量降低以及接受辅助芳香化酶抑制剂

治疗的乳腺癌女性骨量降低等。

随着人口老龄化,骨质疏松症的患病率呈上升趋势,据估计全球约有 2 亿骨质疏松症患者。我国骨质疏松症患病率已经明显增加<sup>[3]</sup>。最新的流行病学调查显示,2018 年我国 65 岁及以上人群骨质疏松症患病率达到 32%,男性为 10.7%,女性为 51.6%,女性明显高于男性;据估算,我国骨质疏松症患者人数约为 9 千万,其中女性约 7 千万<sup>[2,4]</sup>。

骨质疏松症的严重后果为骨质疏松性骨折(或称脆性骨折),指受到轻微创伤或日常活动中发生的骨折<sup>[5]</sup>。在我国 50 岁以上的人群中,超过三分之一的女性和大约十分之一的男性发生过骨质疏松性骨折,预计到 2035 年,我国每年主要骨质疏松性骨折(腕部、椎体和髌部)约为 483 万例次,到 2050 年约为 599 万例次<sup>[6]</sup>。

骨质疏松性骨折的危害巨大,是老年患者致残和致死的主要原因之一。发生髌部骨折后 1 年之内,约 50% 的患者致残,生活质量明显下降,更有 20% 的患者会死于各种并发症<sup>[7-8]</sup>。同时,骨质疏松症及骨折的医疗和护理需要投入大量的人力、物力和财力,造成沉重的家庭和社会负担。预计到 2035 年,我国用于主要骨质疏松性骨折的医疗费用将高达 1 320 亿元;而到 2050 年,该部分医疗支出将攀升至 1 630 亿元<sup>[6]</sup>。因此,骨质疏松症及其骨折已经成为我国所面临的重要公共健康问题。

然而,骨质疏松症患者的知晓率、诊断率和治疗率均很低,50 岁以上人群知晓率仅为 7%<sup>[9]</sup>,诊断率仅为 36%,骨质疏松症治疗药物使用率仅 6.5%<sup>[10]</sup>,亟需引起重视。目前,药物治疗仍是我国临床骨质疏松症的主要治疗手段。有效的药物治疗能够增加骨密度,改善骨质量,并显著降低骨折风险。骨质疏松症的治疗药物主要包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、双重作用药物和其他机制类药物。尽管在药物研发领域取得了显著进展,但对于骨质疏松症治疗药物的实际应用而言,制定基于患者骨折风险分层、临床情况和药物特性的个体化用药方案,并综合考虑其有效性、安全性、经济性和可及性等因素仍然是备受临床关注并具有挑战的问题。为了促进骨质疏松症治疗药物的临床合理使用,提升治疗效果和患者满意度,中国药学会医院药专业委员会基于当前骨质疏松症治疗药物的临床研究和应用现状,组织药学、临床医学、循证医学领域的多学科专家,基于当前的循证医学证据,制定《骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识》。

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号:PREPARE-2023CN679),适用于各级医疗机构,目标使用人群为临床医师(包括骨科、内分泌科等)、药师和护师,目标患者群体是骨质疏松症患者。参与骨质疏松症管理的其他卫生保健专业人员和决策者也可以从本共识中受益。本共识以循证方法学以及德尔菲法为指导,在充分调研的基础上,起草共识框架,确定纳入共识的临床问题;围绕临床问题进行文献检索、文献质量评价、证据综合;并经过多次线下讨论/线上专家函询,形成推荐意见。本共识推荐意见的证据分级水平和推荐级别采用牛津循证医学中心的证据分级水平与推荐级别<sup>[11]</sup>(见中国知网本文增强出版附加材料),≥75% 的专家意见一致定义为达成共识。

## 2 骨质疏松症的基本诊疗

### 2.1 骨质疏松症及骨质疏松性骨折的风险评估

对个体进行骨质疏松症风险评估,能为疾病早期防治提供有益帮助。目前较为公认的疾病风险初筛工具包括国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)骨质疏松症一分钟测试题和亚洲人骨质疏松自我筛查工具(osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA)。对于骨质疏松性骨折风险的评估,推荐使用骨折风险预测工具(fracture risk assessment tool, FRAX<sup>®</sup>)评估患者未来 10 年髌部骨折及主要骨质疏松性骨折的概率,根据评估结果可分为低、中和高风险。可通过访问以下网址获取 FRAX<sup>®</sup>评估工具:<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=2>(中国人群可以选择评测系统中亚洲、中国的选项)。当 FRAX<sup>®</sup>评估阈值为高骨折风险患者时,建议给予治疗。FRAX<sup>®</sup>工具不适用于已接受有效抗骨质疏松药物治疗的人群。另外,由于针对我国骨质疏松性骨折发病率及其影响因素的大样本流行病学研究较少,FRAX<sup>®</sup>预测结果可能低估了国人的骨折风险。

## 2.2 骨质疏松症的诊断

骨质疏松症的诊断主要基于双能 X 线吸收检测法（dual energy X-ray absorptiometry, DXA）检测骨密度（bone mineral density, BMD）的结果和/或脆性骨折的发生情况（图 1）。

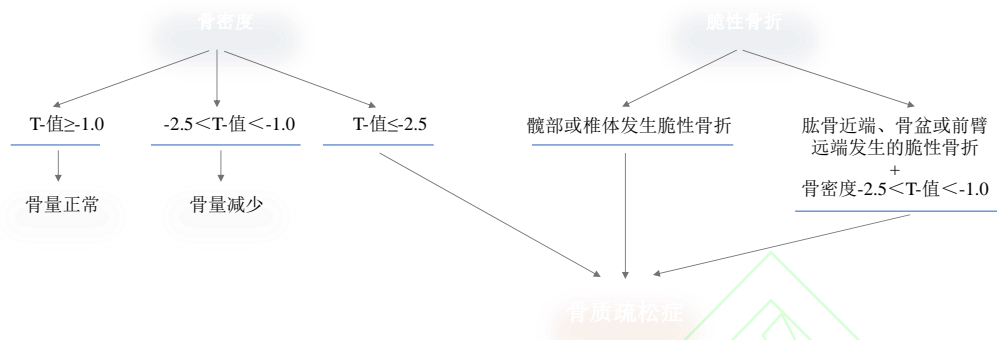


图 1 骨质疏松症的诊断标准  
Fig 1 Diagnostic criteria for osteoporosis

注（note）：T-值 = (骨密度的实测值 - 同种族同性别正常青年人峰值骨密度) / 同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差 (T-score = (patient BMD - peak BMD of young healthy adult population of the same race and gender) / standard deviation of the young healthy adult population)。

## 2.3 骨质疏松症的治疗

### 2.3.1 基础措施

基础措施包括调整生活方式和服用骨健康基本补充剂<sup>[2]</sup>。调整生活方式包括加强营养，均衡膳食。骨健康基本补充剂包括钙剂和维生素 D，最近发布的中国居民膳食营养素参考摄入量建议：中国居民中青年推荐每日钙摄入量为 800 mg（元素钙），50 岁以上中老年、妊娠中晚期及哺乳期人群推荐每日摄入量为 1 000~1 200 mg，可耐受的最高摄入量为 2 000 mg<sup>[12]</sup>；成人每日维生素 D 推荐摄入量为 400 IU，维生素 D 用于骨质疏松症防治时，每日剂量可为 800~1 200 IU。

### 2.3.2 药物治疗

有效的抗骨质疏松症药物可以增加骨密度，改善骨质量，显著降低骨折的发生风险。抗骨质疏松症药物治疗的适应证主要包括：（1）发生椎体脆性骨折（临床或无症状）或髌部脆性骨折者；（2）DXA 骨密度（腰椎、股骨颈、全髌部或桡骨远端 1/3）T-值 ≤ -2.5，无论是否有过骨折；（3）骨量低下者（骨密度：-2.5 < T-值 < -1.0），且具备以下情况之一：①发生过某些部位的脆性骨折（肱骨上段、前臂远端或骨盆）；②FRAX®工具计算出未来 10 年髌部骨折风险 ≥ 3% 或任何主要骨质疏松性骨折发生风险 ≥ 20%。

## 3 骨质疏松症治疗的常用药物

骨质疏松症治疗药物按照作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、双重作用药物和其他机制类药物。其中骨吸收抑制剂包括双膦酸盐类（阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、米诺膦酸）、核因子-κ B 活化体受体配体（receptor activator of nuclear factor-κ B ligand, RANKL）抑制剂（地舒单抗）、选择性雌激素受体调节剂（雷洛昔芬）、降钙素（鲑降钙素）等；骨形成促进剂以甲状旁腺激素类似物（特立帕肽）为主；双重作用药物主要是硬骨抑素单克隆抗体（romosozumab/罗莫佐单抗）。骨质疏松症常用治疗药物的作用机制、分类、代表药物、药动学特征、用法用量、适应证和禁忌证见中国知网本文增强出版附加材料。

本共识综合考虑药物的国内上市情况、临床应用和医保目录等因素，主要围绕以上骨质疏松症常用治疗药物的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性和依从性进行综合阐述，推荐意见见表 1。



表 1 骨质疏松症常用治疗药物合理应用推荐意见

Tab 1 Recommendations on the rational application of commonly used drugs for osteoporosis

序号	推荐意见	证据级别, 推荐等级
1	对于绝经后女性骨质疏松症患者的初始治疗, 需考虑骨折风险情况, 推荐药物包括双膦酸盐(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸钠和米诺膦酸)、地舒单抗、特立帕肽或罗莫佐单抗。	1a, A
2	对于成年男性骨质疏松症患者的初始治疗, 需考虑骨折风险情况, 推荐药物包括双膦酸盐(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠或唑来膦酸)或地舒单抗。	1a, A
3	对于 GIOP 患者的初始治疗, 需考虑骨折风险情况, 推荐药物包括双膦酸盐(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠或唑来膦酸)、地舒单抗或特立帕肽。	1b, A
4	对于接受芳香化酶抑制剂疗法的高骨折风险的乳腺癌女性、接受雄激素剥夺疗法的高骨折风险的非转移性前列腺癌男性患者的初始治疗, 推荐使用地舒单抗或双膦酸盐(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠或唑来膦酸)。	1a, A
5	对于高骨折风险且静脉血栓栓塞风险低的绝经后女性骨质疏松症患者的二线治疗, 推荐使用雷洛昔芬。	1a, A
6	对于乳腺癌伴发骨质疏松症或乳腺癌风险较高的高骨折风险的绝经后女性患者, 推荐使用雷洛昔芬。	1a, A
7	对于不能耐受或不适合其它骨质疏松症治疗药物的高骨折风险绝经后女性患者, 推荐可使用鲑降钙素, 且应定期重新评估风险与获益。	1a, A
8	推荐新发椎体骨折伴急性疼痛的患者短疗程使用鲑降钙素。	1a, A
9	在应用抗骨吸收药物, 如双膦酸盐和地舒单抗前, 推荐评估患者血钙水平, 纠正低钙血症; 接受这类药物治疗的患者, 推荐同时补充足量的钙剂和维生素 D, 且治疗期间监测血钙水平。	5, D
10	使用罗莫佐单抗时推荐关注主要不良心血管事件, 在前一年发生过心肌梗死或中风的患者不建议启动罗莫佐单抗。如果患者在治疗期间发生心肌梗死或中风, 罗莫佐单抗应停用。	2a, B

注 (note): GIOP, 糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticosteroid-induced osteoporosis)

### 3.1 有效性

骨质疏松症治疗药物降低骨折风险的疗效获益主要来自于绝经后女性的研究数据, 而对于男性和继发性骨质疏松患者的疗效数据相对较少<sup>[13]</sup>。骨质疏松症治疗药物在不同骨折类型和不同类型患者中的临床疗效证据见中国知网本文增强出版附加材料。

#### 3.1.1 双膦酸盐类(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸钠和米诺膦酸)

绝经后女性、成年男性、糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticosteroid-induced osteoporosis, GIOP)、接受芳香化酶抑制剂治疗的高骨折风险乳腺癌女性患者以及接受雄激素剥夺治疗的高骨折风险非转移性前列腺癌男性患者, 双膦酸盐类药物均呈现出了显著的疗效。

对于绝经后女性骨质疏松症, 一项网状 Meta 分析表明, 与安慰剂相比, 阿仑膦酸钠组椎体骨折风险降低 43% (RR=0.57; 95%CI: 0.45~0.71), 非椎体骨折风险降低 16% (RR=0.84; 95%CI: 0.74~0.94), 髌部骨折风险降低 39% (RR=0.61; 95%CI: 0.42~0.90); 利塞膦酸钠组椎体骨折风险降低 39% (RR=0.61; 95%CI: 0.48~0.78), 非椎体骨折风险降低 22% (RR=0.78; 95%CI: 0.68~0.89), 髌部骨折风险降低 27% (RR= 0.73; 95%CI: 0.58~0.92); 唑来膦酸组椎体骨折风险降低 62% (RR=0.38; 95%CI: 0.25~0.58), 非椎体骨折风险降低 21% (RR=0.79; 95%CI: 0.67~0.94), 髌部骨折风险降低 40% (RR=0.60; 95%CI: 0.45~0.81); 伊班膦酸钠组椎体骨折风险降低 33% (RR=0.67; 95%CI: 0.48~0.93), 而髌部和非椎体骨折风险无显著降低<sup>[14]</sup> (证据级别 1a)。一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究表明, 与安慰剂相比, 米诺膦酸组椎体骨折风险降低 59% (RR=0.41; 95%CI: 0.366~0.733)<sup>[15]</sup> (证据级别 1b)。

对于男性骨质疏松症, 一项 Meta 分析表明, 与安慰剂相比, 使用阿仑膦酸钠 (RR=0.328; 95%CI: 0.155~0.692) 和利塞膦酸钠 (RR=0.428; 95%CI=0.245~0.746) 可显著降低椎体骨折风险<sup>[16]</sup> (证据级别 1a)。此外, 一项纳入 1 199 名男性骨质疏松症患者的 RCT 研究结果显示, 与安慰剂相比, 唑来膦酸可显著降低患者新发椎体骨折风险 (RR=0.33; 95%CI: 0.16~0.70)<sup>[17]</sup> (证据级别 1b)。

双膦酸盐可显著降低 GIOP 患者椎体骨折风险 (RR=0.57; 95%CI: 0.35~0.91)<sup>[18]</sup> (证据级别 1a)。此外, 对于接受芳香化酶抑制剂疗法的高骨折风险的乳腺癌女性、接受雄激素剥夺疗法的高骨折风险的非转移性前列腺癌男性, 双膦酸盐 (阿仑膦酸钠<sup>[19-20]</sup>、利塞膦酸钠<sup>[21]</sup>、唑来膦酸<sup>[22-25]</sup>) 在提升腰椎和髌部的骨密度的同时可显著降低骨折风险 (证据级别 1b)。

### 3.1.2 RANKL 抑制剂（地舒单抗）

绝经后女性、成年男性、GIOP、接受芳香化酶抑制剂治疗的高骨折风险乳腺癌女性患者以及接受雄激素剥夺治疗的高骨折风险非转移性前列腺癌男性患者，地舒单抗均呈现出显著的疗效。

绝经后女性骨质疏松症患者，地舒单抗可显著降低新发椎体、非椎体和髌部骨折风险，有证据显示可持续 10 年降低骨折风险，且提升骨密度无平台期<sup>[14, 26-27]</sup>（证据级别 1a）；相较于安慰剂，使用地舒单抗 36 个月髌部骨折风险降低 38%（HR: 0.62; 95%CI: 0.52~0.75），临床椎体骨折相对风险降低 37%（HR=0.63; 95%CI: 0.52~0.75），非椎体骨折相对风险降低 38%（HR=0.62; 95%CI: 0.52~0.73）<sup>[28]</sup>（证据级别 2b）。

男性骨质疏松症患者，使用地舒单抗 12 个月及 24 个月，可显著提升骨密度<sup>[29]</sup>（证据级别 1b）。在日本人群中观察 24 个月，与安慰剂组比较，地舒单抗组新发椎体骨折或椎体骨折恶化相对发生风险显著降低 65.7%（HR=0.343; 95%CI: 0.194~0.606）；相较于安慰剂及阿仑膦酸钠，地舒单抗对各部位骨密度的提升更显著<sup>[30]</sup>（证据级别 1b）。

GIOP 患者，使用地舒单抗可显著提升腰椎和髌部的骨密度<sup>[31]</sup>（证据级别 1b），同时有 Meta 分析提示其相较于双膦酸盐对骨密度的提升更显著<sup>[32]</sup>（证据级别 1a）。此外，地舒单抗对于乳腺癌接受芳香化酶抑制剂的高骨折风险女性患者、前列腺癌接受雄激素剥夺治疗的高骨折风险男性患者，均可提升腰椎和髌部的骨密度并降低骨折风险<sup>[33-37]</sup>（证据级别 1b）。

### 3.1.3 甲状旁腺激素类似物（特立帕肽）

绝经后女性、成年男性和 GIOP 患者，特立帕肽均呈现出了显著的疗效。

对于绝经后女性骨质疏松症患者，特立帕肽已被证明可以减少这类患者的椎体和非椎体骨折<sup>[38]</sup>（证据级别 1b）。与双膦酸盐相比，特立帕肽可以更好地降低椎体骨折风险（RR=0.57; 95%CI: 0.35~0.93），并显著增加 6 个月、12 个月和 18 个月腰椎 BMD 的平均变化百分比<sup>[39]</sup>（证据级别 1a）。此外，特立帕肽与安慰剂相比能显著降低髌部骨折发生风险<sup>[40-41]</sup>；但以髌部骨折为终点的研究例数很少，还需要更多数据来确定特立帕肽降低髌部骨折风险的效果。

特立帕肽能够促进男性骨质疏松症患者的骨形成，提高骨密度，是治疗男性骨质疏松症的潜在有用疗法。一项纳入了 437 名成年男性患者的 RCT 结果显示，特立帕肽 20  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  和 40  $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗 11 个月可以显著增加患者的腰椎和股骨颈 BMD<sup>[42]</sup>（证据级别 1b）。GIOP 患者，与阿仑膦酸钠组相比，使用特立帕肽可显著提升椎体和髌部的骨密度以及显著降低椎体骨折率。同时有 Meta 分析提示，相较于双膦酸盐，特立帕肽对骨密度的提升效果更显著<sup>[42-44]</sup>（证据级别 1a）。

### 3.1.4 选择性雌激素受体调节剂（雷洛昔芬）

绝经后女性骨质疏松症患者，雷洛昔芬展示出一定疗效，然而在安全性方面存在潜在风险，可作为二线治疗选择；GIOP 患者，该药物在疗效方面并未呈现显著优势。

对于绝经后女性骨质疏松症，雷洛昔芬组相较于安慰剂组患者椎体骨折的风险降低 40%（HR=0.60; 95%CI: 0.52~0.69），但对降低髌部或非椎体骨折的风险没有显著作用<sup>[44]</sup>（证据级别 1a）。多中心研究发现，相较于安慰剂组，雷洛昔芬显著增加脊柱、髌部和全身骨密度。用药 24 个月后，与安慰剂相比，每日口服雷洛昔芬 60 mg，腰椎和髌部的骨密度平均增加比例为 2.4%，全身平均增加比例 2%<sup>[45]</sup>（证据级别 1b）。

雷洛昔芬治疗 GIOP 相较于其他药物方案并没有特别优势，且可能增加血栓、中风和心血管事件在内的潜在风险<sup>[46-47]</sup>（证据级别 1b），因此仅推荐用于所有其他治疗方案有禁忌的绝经后女性。

### 3.1.5 降钙素（鲑降钙素）

绝经后女性、成年男性和 GIOP 患者以及骨折相关急性疼痛患者，鲑降钙素均呈现出一定的疗效，然而在安全性方面存在潜在风险，可作为二线治疗选择。

绝经后女性骨质疏松症患者，与安慰剂相比，降钙素能够显著降低椎体骨折的风险（RR=0.65; 95%CI: 0.50~0.85），但对于髌部或非椎体骨折的风险没有显著影响<sup>[44]</sup>（证据级别 1a）。给药途径的灵敏度分析结果表明，具有椎体骨折风险显著降低作用的仅有鼻内给药途径。对于既往有椎体骨折

史的患者，与安慰剂相比，每日使用 200 IU 鲑降钙素鼻喷剂还可以显著降低新发椎体骨折风险 (RR=0.64; 95%CI: 0.43~0.96)<sup>[48]</sup> (证据级别 1b)。

男性骨质疏松症患者，一项 RCT 结果显示，与安慰剂相比，每日使用 200 IU 鲑降钙素鼻喷剂连续 12 个月，能够显著增加男性患者的椎体骨密度<sup>[49]</sup> (证据级别 2b)。但是，2021 年的一项 Meta 研究结果显示，鲑降钙素鼻喷剂型在改善腰椎和髌关节 BMD 中没有明显优势<sup>[50]</sup> (证据级别 1a)，因此鲑降钙素增加骨密度的临床疗效还需要进一步的研究确认。

在 GIOP 的治疗中，降钙素在 12 个月时可以有效改善椎体骨密度，加权平均差异为 3.2% (95%CI: 0.3~6.1)。然而，24 个月时未观察到显著差异<sup>[51]</sup> (证据级别 1a)。

此外，降钙素可显著减轻与椎体压缩骨折相关的急性疼痛，使早期活动成为可能，但没有证据支持其是治疗椎体骨折相关慢性疼痛的有效方法<sup>[52-54]</sup> (证据级别 1a)。

### 3.1.6 硬骨抑素单克隆抗体 (罗莫佐单抗)

绝经后女性和成年男性骨质疏松症患者，罗莫佐单抗均呈现出显著的疗效。

绝经后女性骨质疏松症患者，罗莫佐单抗在促进新骨形成和抑制骨再吸收的同时，还能够增加骨量、骨小梁和皮层厚度，也可显著增加腰椎、全髌关节和股骨颈的骨密度，降低椎体、非椎体和临床骨折的发生率；此外，还观察到跌倒发生率降低<sup>[55-56]</sup> (证据级别 1a)。相较于单纯使用阿仑膦酸钠，使用罗莫佐单抗后序贯阿仑膦酸钠的骨折风险显著下降<sup>[57]</sup> (证据级别 1b)。

男性骨质疏松症患者，使用罗莫佐单抗 12 个月后，全髌关节和股骨颈的骨密度显著增加<sup>[58]</sup> (证据级别 1b)。

目前罗莫佐单抗在 GIOP 患者中的应用尚缺乏临床证据。在 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 上注册的一项关于罗莫佐单抗与地舒单抗对长期使用糖皮质激素的患者的疗效及安全性临床研究 (NCT04091243) 正在开展，该研究 2022 年在美国风湿病学会年会 (American College of Rheumatology, ACR) 上发布了摘要，提示罗莫佐单抗可能成为 GIOP 高危患者的新选择<sup>[59]</sup> (证据级别 1b)，最终研究结果目前尚未发表。

## 3.2 安全性

不同类型的双膦酸盐不良反应不同，口服双膦酸盐常见不良反应包括腹痛、恶心、消化不良、反酸等轻度胃肠道反应；注射用双膦酸盐最常见不良反应为一过性的“类流感样”症状，包括骨痛、发热、疲乏、寒战、关节痛和肌痛，症状明显者可予非甾体类抗炎药对症治疗<sup>[60]</sup>。进入血液的双膦酸盐主要经肾脏排泄，对于肾功能不全的患者，给药前应监测肾功能，肌酐清除率  $< 35 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的患者禁用。罕见不良反应包括颌骨坏死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ) 和非典型性股骨骨折 (atypical femur fracture, AFF)，长期双膦酸盐治疗可能会增加 ONJ 和 AFF 的风险<sup>[61]</sup>，一旦发生 AFF，应立即停药。停药后 AFF 风险迅速下降<sup>[62]</sup>。

地舒单抗最常见的不良反应包括肌肉骨骼疼痛和肢体疼痛，偶见蜂窝织炎病例，罕见低钙血症、超敏反应、ONJ 和 AFF 病例。不同人群，包括绝经后女性、男性、GIOP、乳腺癌使用芳香化酶抑制剂患者、前列腺癌接受雄激素剥夺治疗患者，地舒单抗均有良好的耐受性<sup>[27, 29, 32, 34, 63]</sup>。

特立帕肽总体安全性良好，常见不良反应有恶心、肢体疼痛、头痛和眩晕等，禁用于高钙血症、除骨质疏松症和成骨不全外的代谢性骨疾病、严重肾脏损害、骨骼恶性疾病、骨骼既往接受过辐射的患者以及孕妇或哺乳期的妇女。注射特立帕肽后，血钙浓度可能会有一过性轻度升高，或偶见短暂性体位性低血压，通常短时间内消退，不影响继续治疗。此外不建议用于基线骨肉瘤风险增加的患者<sup>[64-66]</sup>。

雷洛昔芬常见不良反应包括潮热、小腿痛性痉挛、流感症状和外周水肿<sup>[66]</sup>。此外，雷洛昔芬可能会增加静脉血栓栓塞事件的风险，包括深静脉血栓形成和肺栓塞<sup>[67]</sup>，有活动性或既往静脉血栓栓塞史的妇女禁用。

降钙素不良反应轻微，患者耐受性良好，常见症状包括潮红和胃肠道紊乱<sup>[68, 69]</sup>。鲑降钙素是一种多肽类物质，有可能发生系统性过敏反应。疑似对鲑降钙素过敏患者，用药前应使用稀释后的无菌鲑



降钙素注射液做皮试<sup>[70]</sup>。

罗莫佐单抗的常见不良反应包括关节痛、头痛、肌肉痉挛、外周水肿、乏力、颈部疼痛、失眠及感觉异常。部分患者可能出现过敏反应，包括血管性水肿、多形性红斑、皮炎、皮疹、荨麻疹等<sup>[71]</sup>。需要关注的是主要不良心血管事件<sup>[72-73]</sup>，在前一年发生过心肌梗死或中风患者不应使用罗莫佐单抗。若患者在治疗期间发生心肌梗死或中风，罗莫佐单抗应停用<sup>[57]</sup>。

### 3.3 经济性

本共识评估并纳入基于中国人群的骨质疏松症治疗药物的经济学研究（见中国知网本文增强出版附加材料）。本共识对于经济性评估结果的适用场景需要根据具体研究进一步明晰。因为药物经济学评估是在特定的研究人群、模型设定下的模拟结果。另外药物经济学研究结果对研究时效性非常敏感。受集中带量采购和国家医保谈判的政策影响，部分骨质疏松症治疗药物在过去几年价格变化显著，在引用药物经济学证据时需核对文献的价格参数是否仍然有效；同时根据政策变化需要进行证据的更新。

2021 年一项针对绝经后女性骨质疏松症患者的四种注射药物（特立帕肽、唑来膦酸、伊班膦酸钠及地舒单抗）的经济学研究，从医疗保健支付者角度比较 4 种注射类骨质疏松症治疗药物的成本-效果。结果显示地舒单抗相较于其他注射剂，在不同年龄段患者中均具有成本效果优势<sup>[74]</sup>。2021 年基于中国台湾回顾性真实世界研究数据的研究结果显示，在台湾卫生体系角度下，持续使用地舒单抗治疗相比使用一次后停用的方案更具有成本效果优势<sup>[75]</sup>。2020 年一项针对绝经后女性骨质疏松症患者的药物经济学研究，从医疗保健支付者角度比较了唑来膦酸和阿仑膦酸钠的成本-效果。结果表明，与口服阿仑膦酸钠相比，注射唑来膦酸在治疗不同初始年龄段患者均具有成本效果<sup>[76]</sup>。2019 年一项研究从卫生系统角度比较了 5 种药物（钙/维生素 D、唑来膦酸、阿仑膦酸钠、特立帕肽和雷洛昔芬）的成本-效果。结果表明，5 种治疗策略中唑来膦酸更具有成本效果<sup>[77]</sup>。2016 年一项从医疗保健支付者角度比较雷洛昔芬与常规治疗（降钙素，阿仑膦酸钠，钙/维生素 D3）方案在绝经后女性骨质疏松症患者的经济性研究表明，雷洛昔芬不具有成本效果<sup>[78]</sup>。

### 3.4 其他（创新性、适宜性、可及性、依从性）

药品的创新性通常指该药在相同适应证药品中疗效的不可替代性，反映药品的临床价值；药品的适宜性主要考察药品在临床使用中是否方便；可及性则从药品是否纳入《国家基本药物目录》、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》、国家药品集中带量采购或所在地/省际联盟组织的药品集中带量采购来判断患者能有效获得药品的程度；依从性反应患者遵照医嘱用药的持续性。主要抗骨质疏松症治疗药物的创新性、适宜性、可及性和依从性四个维度的特点见中国知网本文增强出版附加材料。

一项最新的双膦酸盐治疗的持续性和依从性 Meta 分析显示阿仑膦酸钠治疗的持续时间最长，而患者对依替膦酸钠（国内尚未上市）治疗的依从性最高，其次是伊班膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠<sup>[79]</sup>（证据级别 2a）。多项研究显示相较于口服双膦酸盐<sup>[80]</sup>、静脉双膦酸盐、甲状旁腺激素类似物<sup>[81]</sup>、选择性雌激素受体调节剂<sup>[82]</sup>以及雷奈酸锶，地舒单抗在 24 个月内的治疗持续性较高<sup>[83]</sup>，且在随后 3 年保持依从性优势<sup>[84]</sup>（证据级别 2a）。降钙素治疗依从性较差，一项美国的研究数据显示，使用降钙素治疗的患者用药依从性差（用药天数<80%）的风险最高（3 个月，85%；1 年，96%；3 年，98%）；在多变量分析中，降钙素与每周双膦酸盐治疗相比，用药间断（治疗间隔≥90 d）的风险更高（HR=2.7，95%CI：2.50~2.85；P<0.01）<sup>[85]</sup>。中国一项单盲临床研究结果显示，鲑降钙素注射剂因注射频繁、注射部位疼痛且价格较高而影响依从性；鲑降钙素鼻喷剂，鼻喷用药简便，胃肠道反应小，但老年患者难以掌握喷雾装置使用方法，常造成药物浪费，且鼻喷剂价格较高，影响用药依从性<sup>[86]</sup>。罗莫佐单抗目前缺乏依从性相关的研究证据支持，建议使用真实世界证据来判断。此外，在治疗方案与患者偏好一致时，患者用药的依从性更高<sup>[87]</sup>。研究显示，在中国，患者更倾向于每年进行静脉输注和每 6 个月进行皮下注射药物，而不是每周口服片剂<sup>[88]</sup>。总体而言，与每周和每日方案相比，每月治疗方案的依从性更好，并且随着给药间隔的增加，依从性和持久性可进一步得到改善<sup>[89]</sup>。但需



注意社会经济、文化因素和医患沟通等因素也会影响依从性，临床医务人员应考虑所有可能影响依从性的因素并提供不同程度的支持和监测以最大限度地提高治疗效益，尤其是药物使用早期<sup>[90]</sup>。

#### 4 骨质疏松症治疗药物合理应用的相关临床问题

随着各类骨质疏松症治疗药物的有效应用，骨质疏松症已成为“可防可治”的疾病。目前，骨质疏松症的药物选择依据骨折风险分层的治疗策略，不同机制药物的联合治疗及序贯治疗方案也在不断的探索中。此外，关于骨质疏松症治疗药物的使用疗程、特殊人群用药、药物相互作用等也是临床广泛关注的要点问题。为了进一步促进骨质疏松症的合理用药以及个体化精准治疗，本共识对上述临床问题进行了梳理，推荐意见见表 2。

表 2 骨质疏松症治疗药物合理应用的相关临床问题推荐意见  
Tab 2 Recommendations on clinical issues related to the rational use of osteoporosis treatment drugs

临床问题	推荐意见	证据级别, 推荐等级
问题 1: 如何根据骨折风险分层采取个体化的药物治疗策略?	对于高骨折风险的骨质疏松症患者, 推荐阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、地舒单抗作为初始治疗药物。	1a, A
	对于极高骨折风险的骨质疏松症患者, 推荐地舒单抗、唑来膦酸、特立帕肽、罗莫佐单抗作为初始治疗药物。	1b, A
	对于脆性骨折围手术期, 推荐地舒单抗、特立帕肽、罗莫佐单抗作为首选治疗药物。	2b, B
问题 2: 骨质疏松症患者如何选择联合用药方案?	抗骨质疏松药物的联合使用方案优先推荐特立帕肽联合地舒单抗, 其次可考虑特立帕肽联合唑来膦酸。	1b, B
问题 3: 骨质疏松症患者如何选择序贯治疗方案?	骨形成促进剂与骨吸收抑制剂之间的序贯, 优先推荐特立帕肽序贯地舒单抗, 能更大程度地提升骨密度; 其次推荐特立帕肽序贯唑来膦酸。	1b, A
	骨吸收抑制剂之间的序贯, 优先推荐地舒单抗序贯双膦酸盐, 以维持地舒单抗提升骨密度的作用; 其次推荐双膦酸盐序贯地舒单抗, 骨密度可进一步提升; 其他可行方案还包括双膦酸盐之间的序贯。 推荐双向作用机制药物罗莫佐单抗之后序贯地舒单抗, 相较于序贯唑来膦酸, 骨密度提升更显著。	1b, A
问题 4: 骨质疏松症治疗药物的使用疗程如何确定?	从疾病角度, 建议一旦确诊骨质疏松症, 应坚持规范治疗, 至少需要治疗 1 年。	5, D
	口服双膦酸盐推荐使用 5 年, 若转为低风险 (如全髋部或股骨颈 T-值 > -2.5, 治疗过程中未发生骨折), 可考虑进入药物假期; 若骨折风险仍高建议延长治疗至 10 年或序贯其他抗骨质疏松症 1a, A 药物。	1a, A
	静脉双膦酸盐推荐使用 3 年, 若转为低风险可考虑进入药物假期, 若骨折风险仍高可持续治疗至 6 年或序贯其他抗骨质疏松症药物。	1a, A
	双膦酸盐药物假期的持续时间应综合考虑骨折风险、骨密度变化和药物类型等。当骨折风险增加, 随访期间发现腰椎、全髋或股骨颈骨密度下降超过 DXA 测量的 LSC, 或者骨转换标志物升高等情况出现时, 建议考虑暂停药物假期、重新启动双膦酸盐类药物治疗或选择其他抗骨质疏松症药物。	5, D
问题 5: 在骨质疏松症防治中, 应如何合理使用钙剂和维生素 D?	建议钙和维生素 D 作为膳食补充剂添加到骨质疏松症治疗方案中, 但需关注血钙和尿钙水平。	1a, A
	建议活性维生素 D 与其他类型抗骨质疏松症药物联用治疗骨质疏松症, 但不建议多种活性维生素 D 同用。	1b, A
	地舒单抗推荐持续使用, 目前有循证证据的治疗疗程是 10 年; 地舒单抗没有药物假期, 停药后需要序贯其他抗骨质疏松症药物。	1b, A
	特立帕肽的推荐使用疗程是 2 年, 特立帕肽没有药物假期, 停药后需要序贯其他抗骨质疏松症药物。	1b, A
问题 6: 骨质疏松症治疗药物使用期间有哪些需要注意的药物相互作用?	罗莫佐单抗的推荐使用疗程是 1 年, 罗莫佐单抗没有药物假期, 停药后需要序贯其他抗骨质疏松症药物。	1b, A
	双膦酸盐类、地舒单抗、降钙素与其他可降低钙水平的药物 (如氨基糖苷类抗菌药物、利尿剂和拟钙剂等) 合用时有增加低钙血症的风险, 建议合用时密切监测血清钙。	5, D
问题 7: 特殊人群应如何合理使用骨质疏松症治疗药物?	不推荐雷洛昔芬用于肝功能不全患者。	5, D
	建议肾功能不全的骨质疏松症患者选择地舒单抗、鲑降钙素、罗莫佐单抗作为治疗方案。	5, D
问题 8: 患者使用骨质疏松症治疗药物时, 药师干预是否有助于改善患者依从性、增加疗效、降低用药负担?	不建议妊娠、哺乳期妇女使用双膦酸盐、RANKL 抑制剂、甲状旁腺激素类似物、选择性雌激素受体调节剂类、降钙素、硬骨抑素单抗等抗骨质疏松症药物, 如确需使用, 可权衡利弊后选择阿 5, D 仑膦酸钠、利塞膦酸钠, 并停止授乳。	5, D
	在骨质疏松症管理中, 推荐药师参与骨质疏松症风险筛查、用药咨询、药物审核和随访监测, 以提升患者的用药依从性、增强药物治疗效果、降低药物不良反应发生的风险, 并减轻用药负担。	2b, B

注 (note): DXA, X 线吸收检测法 (dual energy X-ray absorptiometry); LSC, 最小有意义变化值 (Least Significant Change); RANKL, 核因子- $\kappa$ B 活化受体配体 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)。

#### 4.1 临床问题 1：如何根据骨折风险分层采取个体化的药物治疗策略？

骨质疏松症主要治疗目标是降低骨折发生风险，目前骨质疏松症的药物治疗已逐步转为依据骨折风险分层的治疗策略。符合骨质疏松症诊断的患者均属于高骨折风险者，骨质疏松症患者合并以下任意一条危险因素，均属于极高骨折风险者。危险因素包括：（1）近期发生脆性骨折；（2）接受抗骨质疏松症药物治疗期间仍发生骨折；（3）多发性脆性骨折；（4）正在使用可导致骨骼损害的药物如高剂量糖皮质激素等；（5）T-值 $<-3.0$ ；（6）高跌倒风险或伴有慢性疾病导致跌倒史；（7）FRAX<sup>®</sup>计算未来 10 年主要骨质疏松骨折风险 $>30\%$ 或髌部骨折风险 $>4.5\%$ <sup>[91]</sup>。

阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸和地舒单抗有“广谱”抗骨折疗效（椎体、髌关节和非椎体骨折风险降低）的证据<sup>[14, 27]</sup>，在没有禁忌证的情况下，考虑将其作为大多数高骨折风险的骨质疏松症患者的初始治疗药物（证据级别 1a）。考虑到治疗的成本和获益，高骨折风险的患者首选口服药物，对于有胃肠道疾病且可能无法耐受口服药物以及口服双膦酸盐依从性差的患者，可依次考虑使用地舒单抗、唑来膦酸、特立帕肽或罗莫佐单抗等注射制剂。对于极高骨折风险的患者，注射类抗骨质疏松药物更适合作为初始治疗药物，包括地舒单抗<sup>[27]</sup>、罗莫佐单抗<sup>[55, 57]</sup>、特立帕肽<sup>[38]</sup>、唑来膦酸<sup>[92]</sup>，替代药物包括阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠（证据级别 1b）。重要的是，建议使用骨形成促进剂或地舒单抗的患者在治疗完成后过渡到口服双膦酸盐，以避免在停药后骨质流失<sup>[91]</sup>。

发生脆性骨折（如腰椎、髌部、桡骨远端、肱骨近端等部位骨折）的患者均属于极高骨折风险患者，注射类抗骨质疏松药物更适合作为首选治疗药物。同时，围手术期需要综合考虑用药的有效性、便利性和不良反应。围手术期应用双膦酸盐可以在制动后短时间内维持骨量，为手术提供较好的骨质基础并提高内固定物稳定性<sup>[93]</sup>（证据级别 1b）。但考虑到口服双膦酸盐服用后 30 min 内不能平卧，需保持身体直立，对于脆性骨折围手术期需卧床的患者不推荐使用。而唑来膦酸静脉滴注后会出现一过性“流感样”症状，应用时应权衡利弊，以免延迟手术时间。地舒单抗可快速提升骨密度，在术后早期使用可以降低局部微动，为假体提供较好的早期稳定性进而改善预后<sup>[94]</sup>（证据级别 2b），可作为这类患者的优先选择。特立帕肽可缩短骨折的愈合时间<sup>[95]</sup>（证据级别 2a），综合患者经济条件酌情选择。脆性骨折患者一般疼痛明显，骨吸收增强，卧床及制动等因素可使骨量丢失加快，降钙素可以缓解骨痛，并阻止骨量丢失<sup>[54]</sup>（证据级别 1a），围手术期可酌情选用。

#### 4.2 临床问题 2：骨质疏松症患者如何选择联合用药方案？

联合治疗的临床指征目前尚不明确，结合目前的临床研究中纳入的人群<sup>[96]</sup>（证据级别 5），以下情况可以考虑联合治疗：（1）单用某种药物疗效欠佳，但仍然有较高骨折风险；（2）极高骨折风险，尤其发生多部位脆性骨折患者；（3）防止快速骨丢失时，如围手术期等。通常相同作用机制的药物不推荐联合使用，对于不同作用机制的药物是否能够联合使用，取决于循证医学证据，还应充分考虑药物经济学的影响，治疗过程中应关注药物的治疗获益和潜在不良反应<sup>[97]</sup>。

目前可能的联合治疗方案包括：（1）特立帕肽联合地舒单抗<sup>[98]</sup>（证据级别 1b）。（2）特立帕肽联合唑来膦酸<sup>[99]</sup>（证据级别 1b）。（3）特立帕肽联合阿仑膦酸钠<sup>[100]</sup>（证据级别 1b）。（4）降钙素联合其他抗骨质疏松症药物<sup>[2]</sup>（证据级别 5）。

有学者对 36 篇特立帕肽联合抗骨吸收药物治疗相关文章进行汇总分析，发现特立帕肽联合地舒单抗对骨质疏松症患者显示出最实质性和临床相关的骨骼获益<sup>[96]</sup>（证据级别 5）。特立帕肽和地舒单抗联合治疗 2 年，比单独使用任何一种药物治疗增加椎体、股骨颈和髌部的骨密度都要多，也比目前报道的任何治疗都要多<sup>[98]</sup>（证据级别 1b）。地舒单抗和特立帕肽联合治疗后，再单独使用地舒单抗可使髌关节和手腕骨密度在 4 年内增加最多<sup>[101]</sup>（证据级别 1b）。

特立帕肽与双膦酸盐的联合治疗，目前研究主要围绕联合唑来膦酸或阿仑膦酸钠。研究结果显示，特立帕肽联合唑来膦酸治疗相较于单独使用唑来膦酸提升骨密度更显著（ $P<0.05$ ），尤其椎体骨密度<sup>[99]</sup>（证据级别 1b）。但联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症 1 年，相较于单用特立帕肽椎体骨密度并未更显著提升<sup>[100]</sup>（证据级别 1b）。

降钙素能否与其它抗骨质疏松症药物联合应用，目前缺乏明确的临床研究证据支持其安全性，如

果考虑使用降钙素以缓解疼痛，可短期与其它抗骨质疏松症药物联合使用<sup>[2]</sup>（证据级别 5）。

#### 4.3 临床问题 3：骨质疏松症患者如何选择序贯治疗方案？

受药物的作用特性及临床研究证据的限制，抗骨质疏松症治疗要考虑序贯治疗。骨质疏松症的严重程度、达到治疗目标以及对治疗失败的反应是决定个体患者治疗顺序的重要因素<sup>[102]</sup>。

序贯治疗的指征已基本达成共识，以下情况要考虑药物序贯治疗：（1）某些骨吸收抑制剂治疗失效、疗程过长或存在不良反应时；（2）某一类药物（如甲状旁腺激素类似物、降钙素等）的推荐疗程已到，但患者骨折风险仍高，需继续治疗者；（3）特立帕肽或地舒单抗等短效作用药物停药之后，须维持治疗效果者。

骨质疏松症药物的序贯治疗方案详见表 3。

表 3 两种药物的序贯治疗  
Tab 3 Sequential therapy with two drugs

序贯类型	序贯方案	证据级别
促形成→抗吸收	特立帕肽后序贯地舒单抗 <sup>[101, 103-104]</sup>	1b
	特立帕肽后序贯双膦酸盐 <sup>[105-106]</sup>	1b
	特立帕肽后序贯雷洛昔芬 <sup>[107]</sup>	1b
抗吸收→促形成	地舒单抗后序贯特立帕肽 <sup>[101]</sup>	1b
	双膦酸盐后序贯特立帕肽 <sup>[108, 109]</sup>	1b
	雷洛昔芬后序贯特立帕肽 <sup>[110]</sup>	1b
抗吸收→抗吸收	地舒单抗后序贯双膦酸盐 <sup>[111-113]</sup>	1b
	地舒单抗后序贯雷洛昔芬 <sup>[114, 115]</sup>	1b
	双膦酸盐后序贯另一种双膦酸盐 <sup>[116-118]</sup>	1b
其他序贯方案	口服双膦酸盐后序贯地舒单抗 <sup>[118, 119]</sup>	1b
	静脉双膦酸盐后序贯地舒单抗 <sup>[120]</sup>	1b
	罗莫佐单抗后序贯地舒单抗 <sup>[121-123]</sup>	1b
	罗莫佐单抗后序贯双膦酸盐 <sup>[57, 124]</sup>	1b
	双膦酸盐后序贯罗莫佐单抗 <sup>[125]</sup>	1b

##### 4.3.1 骨形成促进剂序贯骨吸收抑制剂

骨形成促进剂治疗后序贯骨吸收抑制剂是目前被广泛认为从机制及治疗效果来看更优的序贯治疗方案，但如果综合考虑药物经济学，则并非最优方案<sup>[126]</sup>。

特立帕肽序贯地舒单抗，可有效提高患有严重骨质疏松症的绝经后女性各部位的 BMD<sup>[104]</sup>（证据级别 1b），其中以腰椎和髌部骨密度增加最为显著，分别高达 18.3% 和 6.6%，增幅大于地舒单抗序贯特立帕肽<sup>[101]</sup>（证据级别 1b）。特立帕肽序贯双膦酸盐<sup>[105-106]</sup>或地舒单抗<sup>[127-128]</sup>后均实现了 BMD 的进一步增加（证据级别 1b），序贯地舒单抗的患者腰椎、髌部、股骨颈 BMD 增加幅度均高于序贯口服双膦酸盐的患者（腰椎：6.2% vs. 2.6%，髌部 4.2% vs. 1.1%，股骨颈 3.5% vs. 1.4%）。另外一项研究表明，特立帕肽序贯双膦酸盐（包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸）与序贯地舒单抗相比，后者椎体 BMD 增加更显著（0.1% vs. 3.7%， $P=0.003$ ）<sup>[103]</sup>（证据级别 1b）。因此认为，特立帕肽之后序贯地舒单抗是更优的方案。

一项为期 3 年的研究，70 名绝经后骨质疏松症女性被随机分为标准组（18 个月的特立帕肽序贯 18 个月的地舒单抗）和循环组（6 个月的特立帕肽序贯 6 个月的地舒单抗，循环 3 次）。在 36 个月时，标准组的腰椎 BMD 较循环组显著增加（16% vs. 12%），其他部位 BMD 改变相似<sup>[129]</sup>（证据级别 2b）。

特立帕肽治疗后序贯雷洛昔芬，2 年后，椎体 BMD 得到维持，但全髌和股骨颈 BMD 显著提升。提示特立帕肽序贯雷洛昔芬对髌部的 BMD 有一定提升作用<sup>[107]</sup>（证据级别 1b）。

2023 年一项从中国医疗保健支付者角度的药物经济学研究表明，在 65 岁及以上且近期发生过骨



折的绝经后女性中，特立帕肽序贯阿仑膦酸钠相较于阿仑膦酸钠单药治疗增量成本效果比（incremental cost effectiveness ratios, ICER）均高于支付意愿阈值，不具有经济性<sup>[130]</sup>。2022 年一项从中国医疗保健支付者角度的药物经济学研究发现，与唑来膦酸钠单药相比，使用特立帕肽序贯唑来膦酸钠治疗患者的 ICER 值为 173 223 美元/质量调整生命年（quality-adjusted life year, QALY）高于阈值，不具有成本效益。情景分析结果表明，当患者年龄在 80 岁以上，且特立帕肽的价格降低 50% 时该方案具有经济性<sup>[126]</sup>。

#### 4.3.2 骨吸收抑制剂序贯骨形成促进剂

由骨吸收抑制剂序贯骨形成促进剂可能会有短暂的骨密度下降期，并不作为主要推荐的治疗方案，若因为种种原因采用了此方案，推荐序贯使用骨形成促进剂后维持相对较长时间以使得骨密度回升<sup>[101, 108-110]</sup>。

多项研究表明，双膦酸盐治疗后转为特立帕肽治疗，会导致髌部骨密度显著降低，且程度不一，可能与双膦酸盐与羟基磷灰石的结合有关<sup>[109]</sup>（证据级别 1a）。但有研究提示曾接受过阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、依替膦酸钠治疗的患者，序贯特立帕肽治疗 2 年，腰椎及髌部 BMD 明显增加<sup>[108]</sup>（证据级别 1b），

地舒单抗治疗后序贯特立帕肽，腰椎骨密度短期（半年）下降，股骨颈和全髌部骨密度 1 年内持续下降，之后骨密度逐渐增加<sup>[101]</sup>（证据级别 1b）。

雷洛昔芬或阿仑膦酸钠治疗后序贯特立帕肽，18 个月后雷洛昔芬组的腰椎 BMD 增加了 10.2%，而阿仑膦酸钠组仅增加了 4.1%<sup>[110]</sup>（证据级别 1b）。因此，雷洛昔芬后可考虑序贯特立帕肽继续治疗。

#### 4.3.3 骨吸收抑制剂序贯骨吸收抑制剂

骨吸收抑制剂是临床最常用的骨质疏松症治疗药物，如存在患者使用某种药物后不能达到治疗目标，或存在不良反应等情况，就需要换用另一种骨吸收抑制剂。骨吸收抑制剂之间的序贯有多种方案可考虑，需综合临床研究和药物经济学证据进行选择。

地舒单抗序贯阿仑膦酸钠 1 年后骨密度略有提升<sup>[111]</sup>（证据级别 1b）。地舒单抗序贯唑来膦酸钠，虽然第 1 年骨密度有所下降，但第 2 年骨密度得到维持<sup>[112, 113]</sup>（证据级别 1b）。另一项研究发现地舒单抗序贯唑来膦酸钠，6 个月或 12 个月时腰椎和股骨颈 BMD 均显著提升<sup>[131]</sup>（证据级别 1b）。地舒单抗序贯雷洛昔芬 12 个月，骨密度有所下降，但相较于不用药下降较少<sup>[115]</sup>（证据级别 1b）。此外，也有研究提示使用地舒单抗 1~2.5 年后停药，序贯雷洛昔芬 12 个月，骨密度回到了基线水平<sup>[114]</sup>（证据级别 1b）。因此地舒单抗序贯双膦酸盐可在一定程度上延续获益，而序贯雷洛昔芬获益有限。

阿仑膦酸钠序贯地舒单抗治疗，可以进一步提高 BMD 并持续抑制骨转换<sup>[119]</sup>（证据级别 1b）。接受阿仑膦酸钠治疗约 4 年后序贯唑来膦酸钠 1 年，骨密度得到维持而没有进一步增加<sup>[117]</sup>（证据级别 1b）。口服双膦酸盐序贯地舒单抗，相较于序贯唑来膦酸钠，各部位的 BMD 提升的比例更高（椎体 3.2% vs. 1.0%，总髌部 1.9% vs. 0.6%，股骨颈 1.2% vs. -0.1%，1/3 桡骨 0.6% vs. 0.0%）<sup>[118]</sup>（证据级别 1b）。唑来膦酸钠序贯地舒单抗治疗 12 个月，骨密度显著增加<sup>[120]</sup>（证据级别 1b）。

2023 年一项从中国医疗保健支付者角度的药物经济学研究表明，相较于阿仑膦酸钠单药治疗，地舒单抗序贯阿仑膦酸钠治疗 65 岁及以上且近期发生过骨折的绝经后女性具有绝对优势<sup>[130]</sup>；2022 年一项从医疗保健支付者角度采用地舒单抗序贯唑来膦酸钠与唑来膦酸钠单药治疗中国绝经后女性骨质疏松症的经济学研究结果显示，相对于唑来膦酸钠单药，地舒单抗序贯唑来膦酸钠在 70 岁的绝经后女性中的 ICER 值为 23 821 美元/QALY，在 70 岁及以上的绝经后女性中使用地舒单抗序贯唑来膦酸钠治疗骨质疏松症具有经济性<sup>[132]</sup>。

双膦酸盐（包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠）序贯地舒单抗（每半年皮下注射 60 mg）或伊班膦酸钠（每月口服 150 mg）。在第 12 个月，地舒单抗组的全髌、股骨颈和腰椎 BMD 分别增加了 2.3%、1.7% 和 4.1%；伊班膦酸钠组分别增加了 1.1%、0.7% 和 2.0%。这项研究结果表明，相较于序贯伊班膦酸钠，在双膦酸盐治疗后序贯地舒单抗，BMD 增加更显著<sup>[116]</sup>（证据级别

1b)。

#### 4.3.4 其他药物的序贯治疗

罗莫佐单抗之后序贯 2 年地舒单抗相较于序贯唑来膦酸, BMD 提升更显著, 尤其是腰椎 (分别提升 19.9%, 17.9%)<sup>[124]</sup> (证据级别 1b)。罗莫佐单抗治疗 12 个月后序贯阿仑膦酸钠治疗 12 个月, 与阿仑膦酸钠单药治疗 24 个月相比, 椎体、非椎体和髌部骨折的风险分别降低了 48%、20% 和 38%<sup>[57]</sup> (证据级别 1b)。

阿仑膦酸钠序贯罗莫佐单抗 12 个月后, 椎体、股骨颈及髌部 BMD 均有所提升 (分别提升 9.8%, 3.2%, 2.9%)<sup>[125]</sup> (证据级别 1b)。

绝经后骨质疏松症女性, 抗骨吸收剂治疗之前使用罗莫佐单抗, 获得的骨密度增幅大于先抗骨吸收治疗患者<sup>[133]</sup>。骨量较低的绝经后女性, 在 24 个月罗莫佐单抗+12 个月地舒单抗治疗+12 个月罗莫佐单抗的序贯方案治疗下, 在第三个治疗阶段全髌和腰椎骨密度进一步增加<sup>[123]</sup> (证据级别 1b)。

#### 4.4 临床问题 4: 骨质疏松症治疗药物的使用疗程如何确定?

就疾病而言, 骨质疏松症是一个慢性疾病, 应坚持规范治疗, 至少应坚持治疗 1 年<sup>[2]</sup> (证据级别 5)。骨质疏松症的治疗不应随意停止, 但因为不同药物的特性或患者耐受性等原因使得部分药物不能长期使用, 停用某种药物后应序贯其他类型的药物继续治疗。虽然抗骨质疏松症药物使用有疗程, 但并非一定达到疗程后才能转换其他药物, 需要综合评估患者用药后的耐受性、疗效以及药物的经济性, 必要时可在疗程中换药。

口服双膦酸盐, 如阿仑膦酸钠 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 连续治疗患者与治疗 5 年后停药的患者比较, 仅在临床椎体骨折方面有额外的疗效, 非椎体骨折方面没有显著差异<sup>[134]</sup> (证据级别 1b)。同样, 注射类双膦酸盐, 如唑来膦酸 ( $5 \text{ mg/年}$ ) 连续治疗患者与治疗 3 年后停药患者比较, X 线确定的椎体骨折的风险降低, 其他骨折风险无明显差异<sup>[135]</sup> (证据级别 1b)。长期使用双膦酸盐可能造成对骨重建的过度抑制, 特别是长期大剂量静脉使用可能有发生 AFFs 和 ONJ 等罕见不良反应的风险。口服双膦酸盐治疗 5 年后或静脉注射治疗 3 年后骨密度会达平台期, 继续使用没有额外获益, 反而会增加不良事件发生的风险, 所以提出了“药物假期”这个概念, 即达到疗程后可考虑停药一段时间。

一项最关于双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症药物假期的 Meta 分析表明, 双膦酸盐类药物治疗 3~5 年后, 患者的骨密度改善, 骨折风险性降低, 可以考虑接受药物假期<sup>[136]</sup> (证据级别 1a)。但是, 一项纳入了多项 RCT 和真实世界研究的综述显示, 在双膦酸盐类药物停药期间, 通常观察到 BTM 的增加和 BMD 的降低<sup>[137]</sup> (证据级别 1a); 关于骨折风险的增加, 目前的研究结果还未达成一致<sup>[138-141]</sup>, 相关危险因素包括高龄、髌部骨密度低、体质量过轻、药物依从性低和常见/意外骨折<sup>[91]</sup>。AFFs 和 ONJ 的风险随着双膦酸盐治疗持续时间的增加而增加, 但在高或极高骨折风险的患者中, 双膦酸盐降低的骨折风险远远超过此类罕见事件。因此, 长期双膦酸盐类药物治疗后, 应权衡风险与获益, 关注适合药物假期的患者人群。美国骨与矿物质研究学会建议, 口服双膦酸盐治疗 5 年或静脉使用双膦酸盐治疗 3 年后, 应考虑重新评估风险<sup>[142]</sup>。对于既往有严重骨质疏松性骨折、治疗期间新发骨折, 或骨折风险增加, 或骨密度较低 (股骨颈 T-值  $\leq -2.5$ ), 则不能中断双膦酸盐药物治疗<sup>[136]</sup>, 通常应继续治疗至 10 年 (口服) 或 6 年 (静脉注射), 并定期评估风险-获益<sup>[142]</sup> (证据级别 5)。对于在双膦酸盐治疗 3~5 年后骨折风险不高的患者, 可以考虑进入药物假期, 并定期重新评估<sup>[142]</sup> (证据级别 5)。

双膦酸盐假期的最佳持续时间尚未确定, 应进行个性化的制定。需评估临床症状、新发骨折和骨折风险因素、以及患者特征, 包括患者的年龄和跌倒史, 并尊重患者选择权和知情权<sup>[142-144]</sup> (证据级别 5)。建议定期 (至少每年 1 次) 测量 BMD 和 BTM (尤其是骨吸收标记物, 如血清 CTX 和 NTX)<sup>[137]</sup> (证据级别 5); 如果出现任何新发骨折, 骨折风险增加, 随访期间发现腰椎、全髌或股骨颈骨密度下降大于随访 DXA 检查中心骨密度 LSC, 或者骨转换标志物升高等情况时, 需考虑暂停药物假期, 重新启动双膦酸盐类药物治疗或选择其他抗骨质疏松症药物<sup>[91, 144, 145]</sup> (证据级别 5)。一般来说, 2~3 年是一个合理的药物假期<sup>[142]</sup> (证据级别 5), 但同时需要考虑药物种类及其在骨亲和

力的区别。如利塞膦酸钠的骨亲和力较弱，累积效果较小，尽管治疗时间延长，但在 1 年药物假期期间，患者可能会经历 BMD 相对较快的下降和骨折风险的反弹<sup>[146, 147]</sup>。因此，利塞膦酸钠治疗的患者，应该考虑较短的药物假期，或考虑在使用利塞膦酸钠者的患者中注射一剂唑来膦酸的可能性，以提高假期前的药物作用持久性<sup>[142]</sup>（证据级别 5）。

与双膦酸盐类药物不同，地舒单抗不会在骨基质中沉积，其抑制骨转换的作用具有可逆性，没有后遗效应，因此地舒单抗的使用没有药物假期的概念<sup>[91, 148]</sup>（证据级别 2b）。临床研究提示地舒单抗治疗 10 年可以持续提升骨密度并降低骨折风险<sup>[27]</sup>（证据级别 1b），且依旧表达正常的矿化板层骨，没有出现任何异常的病理学改变（包括骨软化、编织骨或骨髓纤维化）<sup>[149]</sup>（证据级别 1b），因此认为地舒单抗的使用疗程可达 10 年。同时有专家提到使用地舒单抗 5 到 10 年应评估骨折风险<sup>[150]</sup>，若骨折风险较前下降可以继续使用，若骨折风险仍然很高，应考虑联合或序贯其他抗骨质疏松症药物。

类似的，特立帕肽也不会沉积在骨基质中，没有后遗效应，因此特立帕肽的使用没有药物假期的概念<sup>[151]</sup>（证据级别 5）。虽然美国 FDA 已于 2020 年 11 月取消了该药物导致骨肉瘤的黑框警示及 24 个月的疗程限制，但我国目前特立帕肽疗程仍限制 18~24 个月，即使在暂时停止后恢复给药的情况下，总给药时间也不得超过 24 个月，停药后序贯骨吸收抑制剂治疗以维持或增加骨密度，持续降低骨折发生风险<sup>[152]</sup>（证据级别 5）。

鉴于鼻喷剂型鲑降钙素具有潜在增加肿瘤风险的可能，鲑降钙素连续使用时间一般不超过 3 个月<sup>[153]</sup>（证据级别 5），停药后考虑序贯其他抗骨质疏松症药物。

考虑主要心血管不良事件的发生风险，罗莫佐单抗使用时间限制为 12 个月，停用罗莫佐单抗后，骨转换标志物在 12 个月时恢复到基线水平，如果骨质疏松症治疗仍有必要，应考虑继续使用骨吸收抑制剂治疗<sup>[71, 154]</sup>（证据级别 1b）。

雷洛昔芬无使用时长限制，接受雷洛昔芬治疗 8 年后进行髌骨活检显示骨和骨细胞正常，但长期疗效不明确<sup>[155]</sup>。

#### 4.5 临床问题 5：在骨质疏松症防治中，应如何合理使用钙剂和维生素 D？

钙剂和维生素 D 属于骨健康基本补充剂。中国居民膳食指南<sup>[12]</sup>中建议不同年龄段膳食钙摄入量见中国知网本文增强出版附加材料。尽可能通过膳食摄入充足的钙，含钙丰富的饮食有牛奶、乳制品、豆制品、蛋等。饮食中钙摄入不足时，可给予钙剂补充。每日钙摄入量包括膳食和钙补充剂中的元素钙总量。营养调查显示我国居民每日膳食约摄入元素钙 400 mg，故尚需补充元素钙约 500~600 mg·d<sup>-1</sup><sup>[156]</sup>（证据级别 1a）。不同种类钙剂的含钙量见中国知网本文增强出版附加材料，其中碳酸钙的含钙量高，吸收率亦较高，且易溶于胃酸；枸橼酸钙的含钙量较低，但水溶性较好，胃肠道不良反应小，且枸橼酸可减少肾结石的发生，适用于胃酸缺乏和存在肾结石风险的患者。对于有高钙血症和高尿钙患者，应避免补充钙剂；补充钙剂需适量，超大剂量补充钙剂可能增加肾结石和心血管疾病的风险。目前尚无充分证据表明单纯补钙可以替代其他抗骨质疏松症药物治疗。在骨质疏松症防治中，钙剂应与其他药物联合使用。

维生素 D 在肝脏中通过羟基化作用转化成 25-羟基维生素 D（25-OH-D），然后在肾脏中转换为具有活性的 1,25-二羟基维生素 D（1,25-(OH)<sub>2</sub>-D）。为维持骨健康，建议血清 25-OH-D 水平保持在 20 ng·mL<sup>-1</sup>（50 nmol·L<sup>-1</sup>）以上<sup>[91]</sup>（证据级别 5）。对于骨质疏松症患者，尤其在骨质疏松症药物治疗期间，建议血清 25-OH-D 水平维持在 30 ng·mL<sup>-1</sup> 以上<sup>[157]</sup>（证据级别 5），但要注意当 25-OH-D 水平超过 150 ng·mL<sup>-1</sup> 时有可能出现高钙血症<sup>[158, 159]</sup>（证据级别 5）。皮肤合成维生素 D 是人体最主要的维生素 D 来源。对于存在维生素 D 缺乏危险因素人群，首先建议接受充足的阳光照射，膳食补充可以选择深海鱼类和动物肝脏等富含维生素 D 的食物。维生素 D 缺乏或不足者可首先尝试每日口服维生素 D<sub>3</sub> 1 000~ 2 000 IU<sup>[91, 160]</sup>（证据级别 5），有条件时可通过监测血清 25-OH-D 和甲状旁腺素水平以指导维生素 D 补充量。对于存在肠道吸收不良或依从性较差的患者，可考虑使用维生素 D 肌肉注射剂<sup>[161]</sup>（证据级别 1b）。开始补充维生素 D 后 2~3 个月时检测血清 25-OH-D 水平，如上述补充剂量仍然不能使 25-OH-D 水平达到 30 ng·mL<sup>-1</sup> 以上，可适当增加剂量。肥胖患者通常需



要较大剂量。无论是维生素 D<sub>2</sub> 还是维生素 D<sub>3</sub> 补充剂均能等效地提升体内 25-OH-D 的水平<sup>[162]</sup>（证据级别 1b）。不建议单次补充超大剂量普通维生素 D，长期过量服用，可导致维生素 D 中毒，影响肾脏、中枢神经、骨骼等系统的功能。

目前国内上市治疗骨质疏松症的活性维生素 D 及其类似物有阿法骨化醇、骨化三醇及艾地骨化醇见中国知网本文增强出版附加材料。这类药物作为临床上干预骨质疏松症的基础药物，更适合肾功能减退及 1 $\alpha$ -羟化酶缺乏或减少的患者，可以降低绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症的骨折发病率，对 GIOP 也有着重要的临床治疗价值。但要注意使用活性维生素 D 或其类似物可以纠正活性维生素 D 缺乏，但不能纠正维生素 D 缺乏或不足。艾地骨化醇为新型活性维生素 D 衍生物，其在 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 化学结构 2 $\beta$  位引入 3-羟基丙氧基。3-羟基丙氧基化学结构的引入虽轻度削弱了艾地骨化醇与维生素 D 受体的结合力，但增强了艾地骨化醇与维生素 D 结合蛋白的亲合力，使其在体内半衰期延长，生物利用度较其它活性维生素 D 大大提高<sup>[163]</sup>。有 Meta 分析表明艾地骨化醇在改善各部位骨密度方面优于阿法骨化醇<sup>[164]</sup>，并降低了所有骨质疏松性骨折和椎体骨折的风险<sup>[165-166]</sup>；与单用双膦酸盐相比，艾地骨化醇联合双膦酸盐能更好的改善腰椎和髋部骨密度<sup>[167-168]</sup>（证据级别 1a）。活性维生素 D 总体安全性良好，但应在医师指导下使用，服药期间不宜同时补充较大剂量的钙剂，并建议定期监测血钙和尿钙水平；肾结石患者慎用；高钙血症者禁用。活性维生素 D 在治疗骨质疏松症时，可与其他类型抗骨质疏松症药物联用，但不建议多种活性维生素 D 同用<sup>[165, 169-170]</sup>（证据级别 1b）。

#### 4.6 临床问题 6: 骨质疏松症治疗药物使用期间有哪些需要注意的药物相互作用?

多病共存在老年人群中非常常见，我国约半数老人同时患两种及以上慢性病，约五分之一的老人患三种及以上慢性病<sup>[171-173]</sup>，需同时服用多种药物，联合用药期间多种药物之间可能会存在相互作用。骨质疏松症治疗药物与其他常用药物之间的相互作用见表 4。

表4 骨质疏松症治疗药物与其他药物之间的相互作用  
Tab 4 The interaction between osteoporosis drugs and other drugs

骨质疏松症治疗药物	与其他常用药物之间的相互作用
双膦酸盐类（阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸钠和米诺膦酸）	1、与非甾体类抗炎药（NSAIDs）合用，可能增加上消化道不良反应的发生风险 <sup>[174-178]</sup> （证据级别 1b）。但亦有部分研究表明，合用未见增加上消化道不良反应的发生风险 <sup>[179-182]</sup> （证据级别 1b）。建议谨慎合用，充分评估风险，必要时应采取一定的措施，一旦出现上消化道疾病的相关症状（如吞咽困难、新发或加重的烧心、吞咽痛或胸骨后痛等），应停止用药并进行治疗。 2、由于 NSAIDs 具有潜在肾毒性，与 NSAIDs 合用，可能增加肾毒性的发生风险。建议合用前应评估风险，必要时应采取一定的措施（证据级别 5）。 3、与抗酸剂合用，可能会影响双膦酸盐的吸收（证据级别 5）。 4、与含多价阳离子（Ca <sup>2+</sup> 、Al <sup>3+</sup> 、Mg <sup>2+</sup> 、Fe <sup>2+</sup> 、Fe <sup>3+</sup> 、Zn <sup>2+</sup> ）的药物（氯化钙、碳酸钙、硫酸铝、铝镁加、枸橼酸镁、硫酸亚铁、富马酸亚铁、枸橼酸铁、醋酸锌、硫酸锌等）合用，可能使双膦酸盐吸收减少。建议两者分开服用。服用阿仑膦酸、米诺膦酸至少 30 分钟后，服用伊班膦酸至少 60 分钟后，服用利塞膦酸至少 2 小时后，方可服用含多价阳离子的药物（证据级别 5）。 5、与氨基糖苷类抗菌药物合用时有增加低钙血症的危险，使用时应谨慎（证据级别 5）。 6、唑来膦酸与利尿剂（呋塞米、托拉塞米、氢氯噻嗪、呋达帕胺、氨苯蝶啶、阿米洛利、螺内酯）合用时可能会增大低血钙的危险性，应在充分补水之后才能合用，建议使用时应慎重（证据级别 5）。 7、唑来膦酸会抑制骨髓造血功能，不推荐与重组人干扰素 $\gamma$ 合用（证据级别 5）。
RANKL 抑制剂（地舒单抗）	与拟钙剂或其他可降低钙水平的药物合用可能增加发生低钙血症的风险。建议合用时密切监测血清钙 <sup>[183, 184]</sup> （证据级别 2b）。
甲状旁腺激素类似物（特立帕肽）	特立帕肽能瞬时提高血钙水平，高血钙可能导致患者洋地黄中毒，因此使用洋地黄的患者应慎用特立帕肽（证据级别 4）。
选择性雌激素受体调节剂类（雷洛昔芬）	1、与抗凝血药（醋硝香豆素、双香豆素、华法林和华法林钠）合用，可能减弱后者的药理作用。联用时应严密监测 PT 和 INR，相应调整抗凝血药的剂量（证据级别 5）。 2、血脂调节剂考来烯胺可使雷洛昔芬的吸收和肠肝循环下降 60%，导致雷洛昔芬的疗效降低，两者不宜同用。如必须合用，则两者的用药至少须间隔 2 小时以上（证据级别 5）。 3、雷洛昔芬可降低左甲状腺素钠的疗效，服用雷洛昔芬的绝经妇女对甲状腺素的需求量可能会增加（证据级别 5）。
降钙素（鲑降钙素）	与氨基糖苷类抗菌药物合用时有增加低钙血症的发生风险，使用时应谨慎（证据级别 5）。
硬骨抑素单克隆抗体（罗莫佐单抗）	尚未开展药物相互作用的相关研究。

注（note）：如未特殊注明，均参考自药品说明书（Unless otherwise indicated, refer to the drug instructions）；RANKL，核因子- $\kappa$ B 活化体受体配体（receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand）；PT，凝血酶原时间（prothrombin time）；INR，国际标准化比率（international normalized ratio）。

#### 4.7 临床问题 7：特殊人群应如何合理使用骨质疏松症治疗药物？

特殊人群使用骨质疏松症治疗药物前应权衡利弊，必要时需调整剂量或停用，具体调整详见表 5。

##### 4.7.1 肝功能不全患者

目前尚未对肝功能不全患者使用双膦酸盐类药物的安全性和有效性进行研究，但由于这类药物不会在胆汁中代谢或排泄，因此肝功能不全的患者无需调整剂量（证据级别 5）。地舒单抗未专门在肝功能损害患者中进行研究，一般而言单克隆抗体不经肝代谢机制清除，预计肝功能损害对地舒单抗的药理学无影响<sup>[185]</sup>（证据级别 5）。特立帕肽经肝脏消除并可在肝外清除，缺少其在肝功能不全患者中的研究数据，应在医生指导下慎用（证据级别 5）。雷洛昔芬主要在肝脏代谢，肝硬化和轻度肝功能不全（Child-Pugh A 级）的患者单次使用雷洛昔芬的药代学与健康者比较，血浆雷洛昔芬的浓度比对照者约高 2.5 倍，并与总胆红素水平相关<sup>[186]</sup>，不推荐雷洛昔芬用于肝功能不全患者（证据级别 5）。使用雷洛昔芬过程中，如发现血清总胆红素、 $\gamma$  谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶升高，应严密监测（证据级别 5）。罗莫佐单抗未有专门在肝功能损害患者中进行研究的数据，其安全性还需要进一步的探究。

##### 4.7.2 肾功能不全患者

地舒单抗不经过肾脏代谢，对于肾功能损害的患者无需调整剂量<sup>[183]</sup>（证据级别 1b），且肾功能不同的患者使用地舒单抗均观察到骨折风险的降低<sup>[187]</sup>（证据级别 1b），对于接受肾移植和肾衰的骨质疏松患者，使用地舒单抗能有效提高骨密度，降低骨折发生风险<sup>[188-189]</sup>（证据级别 1b）。进入血液的双膦酸盐类药物约 60% 以原形从肾脏排泄，对于肾功能异常的患者，应慎用此类药物，给药期间密切监测肾功能。特别是静脉输注的双膦酸盐类药物，其会导致肾功能损害（血浆肌酐水平增加）或罕见情况下出现急性肾衰，此风险在已有肾功能不全或其他危险因素（例如高龄、同时使用肾毒性药物或利尿剂）的患者中更高。因此，建议在慢性肾功能损害或中度肾损伤患者中谨慎使用，对患者的血清肌酐水平进行评估，肌酐清除率  $< 35 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的严重肾功能损害患者禁用。同时尽可能充分水化，静脉输注唑来膦酸的单次给药剂量不应超过 5 mg，时间应不少于 15 min，静脉输注伊班膦酸钠不应少于 2 h<sup>[2]</sup>（证据级别 5）。动物实验结果表明，特立帕肽皮下给药后肾脏药物浓度是肝脏的 3 倍，肾脏在特立帕肽的体内分布和代谢中起着特别重要的作用<sup>[190]</sup>，建议中度肾功能不全患者应慎用特立帕肽，严重肾功能不全的患者禁用（证据级别 5）。雷洛昔芬及其代谢物主要通过粪便排出，在尿液中回收的雷洛昔芬及其代谢物分别不到 0.2% 和 6%<sup>[191]</sup>，轻度和中度肾功能不全通常对其体内分布和排泄影响不大，重度肾功能损害患者不应使用（证据级别 5）。罗莫佐单抗也属于单抗类药物，理论上不经过肾脏代谢，同时也有研究证实其在不同水平的肾功能中具有相似的安全性<sup>[192]</sup>（证据级别 1b）。

此外，肾功能损害患者或接受透析的患者发生低钙血症的风险更高。随着肾功能损害程度的加重，低钙血症伴甲状旁腺素水平升高的风险增加。因此，摄入足够的钙、维生素 D 和定期监测钙水平对这类患者尤其重要<sup>[193]</sup>（证据级别 1a）。

##### 4.7.3 老年患者

骨质疏松症是一种常见的老年疾病，但老年人的肾功能、肝功能等会出现不同程度的下降，使用抗骨质疏松症药物时需要根据老年人的实际情况选择剂量，避免出现药物过量的不良反应，同时可能有多种合并症。因此，需结合其他疾病的用药，选择没有相互作用的药物<sup>[57, 194-196]</sup>（证据级别 1a）。

##### 4.7.4 儿童患者

骨质疏松症治疗药物通常不适用于儿童，缺乏充分的疗效及安全证据。此外在儿童中，骨骼的发育仍在进行中，而抗骨质疏松症药物主要是针对已经成熟的骨骼进行治疗。因此，在儿童中的应用仍需进行更多的研究和评估（证据级别 5）。

#### 4.7.5 妊娠期及哺乳期妇女

抗骨质疏松症药物缺乏妊娠期及哺乳期妇女数据，可能会通过胎盘或母乳传递给胎儿或婴儿，从而导致不良影响。因此，在这类人群中的应用需要慎重考虑、权衡利弊，并根据具体情况进行评估和调整<sup>[185, 197-199]</sup>（证据级别 5）。

表 5 骨质疏松症治疗药物在特殊人群中的使用

Tab 5 The use of anti-osteoporosis drugs in special populations

药物分类	代表药物	肝功能不全	肾功能不全	老年人	儿童	妊娠/哺乳期妇女
双膦酸盐类	阿仑膦酸钠					妊娠期妇女使用应权衡利弊；哺乳期妇女慎用（证据级别 5）
	唑来膦酸		肌酐清除率 35~60 mL/min 的患者无需调整剂量；肌酐清除率 < 35 mL/min 的患者禁用（证据级别 5）			妊娠或可能妊娠的妇女禁用；哺乳期妇女禁用（证据级别 5）
	米诺膦酸	无需调整剂量（证据级别 5）		无需调整剂量（证据级别 5）	禁用（证据级别 5）	妊娠或可能妊娠的妇女禁用；哺乳期妇女使用本药应停止授乳（证据级别 5）
	利塞膦酸钠		肌酐清除率 ≥ 30 mL/min 的患者无需调整剂量；肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者禁用（证据级别 5）			妊娠期妇女使用应权衡利弊；哺乳期妇女应停药或停止授乳（证据级别 5）
	伊班膦酸钠					妊娠和哺乳期妇女禁用（证据级别 5）
RANKL 抑制剂	地舒单抗	无需调整剂量（证据级别 5）	无需调整剂量（证据级别 1b）	无需调整剂量（证据级别 1a）	禁用（证据级别 5）	妊娠或可能妊娠的妇女禁用；哺乳期妇女应停药或停止授乳（证据级别 5）
甲状旁腺激素类似物	特立帕肽	缺少数据，慎用（证据级别 5）	中度肾功能不全者慎用；重度肾功能不全者禁用（证据级别 5）	无需调整剂量（证据级别 5）	禁用于 18 岁以下儿童及骨骺未闭合的青少年（证据级别 5）	妊娠和哺乳期妇女禁用（证据级别 5）
选择性雌激素受体调节剂	雷洛昔芬	禁用（证据级别 5）	轻度、中度肾功能不全者慎用；重度肾功能不全者禁用（证据级别 5）	无需调整剂量（证据级别 5）	禁用（证据级别 5）	妊娠或可能妊娠的妇女禁用；哺乳期妇女禁用（证据级别 5）
降钙素	鲑降钙素	无需调整剂量（证据级别 5）	无需调整剂量（证据级别 2b）	无需调整剂量（证据级别 5）	安全性尚不明确，不推荐妊娠/哺乳期妇女使用（证据级别 5）	妊娠或可能妊娠的妇女禁用；哺乳期妇女不建议使用（证据级别 5）
硬骨抑制素单克隆抗体	罗莫佐单抗	缺少数据，慎用（证据级别 5）	无需调整剂量（证据级别 1b）	无需调整剂量（证据级别 1b）	缺少数据，慎用（证据级别 1b）	妊娠或可能妊娠的妇女禁用；哺乳期妇女禁用（证据级别 5）

注（note）：RANKL，核因子-κB 活化体受体配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand）。

#### 4.8 临床问题 8：患者使用骨质疏松症治疗药物时，药师干预（用药教育、咨询等）是否有助于改善患者依从性、增加疗效、降低用药负担？

骨质疏松症是一种慢性疾病，带病生存时间长，多数患者缺少疾病相关知识、自我管理能力较差、用药依从性差等，易导致二次骨折、生活质量下降，致残率、致死率高，给家庭带来家庭经济负担等不良后果。提高依从性是防治诸如骨质疏松症等慢性疾病所面临的挑战，需要有效干预和长期管理<sup>[200]</sup>，除了生活方式改变、运动和预防跌倒外，药学干预已成为治疗的一个重要方面<sup>[201]</sup>，有助于改善骨质疏松症的管理<sup>[202]</sup>。药师在改善骨质疏松症管理中的干预措施包括骨质疏松症风险筛查和评估<sup>[203]</sup>、使用 BMD 测试促进骨质疏松症诊断<sup>[204]</sup>、向患者及医护提供咨询和宣教<sup>[205]</sup>（包括疾病和风险因素、生活方式改变、治疗目标、不良反应和坚持规律用药的重要性等）、药物审查、用药提醒和患者随访<sup>[206-207]</sup>。一项荷兰的研究结果显示，药师全程参与地舒单抗的用药管理可以有效改善患者的用药依从性，通过骨折联络服务（fracture liaison service, FLS）和家庭护理合作，使用地舒单抗治疗的患者依从性达到了 93.8%<sup>[208]</sup>。研究显示延迟和中断地舒单抗治疗会增加骨折风险<sup>[209, 210]</sup>，而药师负责的地舒单抗依从性管理，可以有效缩短药物延迟注射时间，保证患者能及时接受药物治疗<sup>[208]</sup>（证据级别 2b）。此外，一项在中国开展的临床研究表明，临床药师借助移动技术来为患者制定地舒单抗注射计划并提供用药提醒，有效地改善了地舒单抗治疗的依从性和骨质疏松症的治疗效果<sup>[207]</sup>（证据级别 2b）。另外一项药师主导的药物监测和优化计划为包括骨质疏松症在内的几种慢性病提供咨询



和药物治疗管理，研究结果显示，接受药师定制咨询和服务的患者中断治疗的比例为 19.0%，而没有接受药师咨询和服务的对照组为 32.8% ( $P<0.001$ )<sup>[211]</sup>（证据级别 2b）。此外，药师定制咨询和服务在接受骨质疏松症治疗的患者中具有成本效果，ICER 为 16 000 欧元/QALY<sup>[212]</sup>（证据级别 3b）。

建议对骨质疏松症患者提供全程化的药学服务，涵盖信息收集、分析评估、药物治疗管理、个体化用药建议、全程药学监护及随访等内容<sup>[213]</sup>，具体工作流程见图 2。此外，据统计，约 8%~15% 的骨质疏松症可归因于药物引发的骨量减少、骨微结构破坏及脆性增加，也被称为药源性骨质疏松症<sup>[214]</sup>，是继发性骨质疏松症的第二大诱因<sup>[215]</sup>。除糖皮质激素性骨质疏松症、接受雄激素阻断治疗的非转移性前列腺癌男性患者骨量降低以及接受辅助芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌女性骨量降低之外，抗癫痫药物、抗凝类药物、免疫抑制剂、噻唑烷二酮类降糖药以及质子泵抑制剂等亦存在导致药源性骨质疏松症的风险<sup>[215-216]</sup>。对于正在使用可能引发药源性骨质疏松症的药物的患者，药师应对其进行骨质疏松症防治相关知识的宣教，并定期随访患者的骨代谢指标和骨密度水平等疾病相关检查结果。在必要时，可采取调整药物剂量、缩短用药时间、考虑替代方案、启动抗骨质疏松症治疗等多种措施，为患者提供个体化的用药建议。

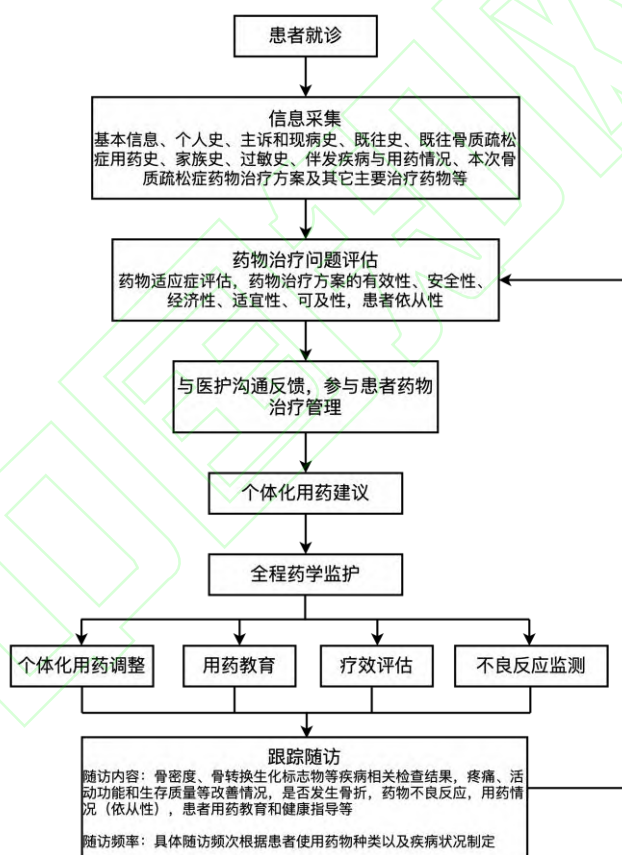


图 2 骨质疏松症患者全程化药学服务流程图  
Fig 2 Flow chart of whole course pharmaceutical care for patients with osteoporosis

《骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识（2023）》编写组

编写组长：

张玉（华中科技大学同济医学院附属协和医院）

编写组专家成员（按姓氏拼音排序）：

卞晓岚（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；陈孝（中山大学附属第一医院）；郭澄（上海市

第六人民医院)；韩晟(北京大学医药管理国际研究中心)；黄品芳(福建医科大学附属第一医院)；金鹏飞(北京医院)；赖伟华(广东省人民医院)；李梅(北京协和医院)；刘丰(广州市第一人民医院)；卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院)；盛志峰(中南大学湘雅二医院)；史录文(北京大学药学院)；司磊(澳大利亚乔治全球健康研究院)；宋纯理(北京大学第三医院)；吴斌(上海交通大学附属仁济医院)；吴文(广东省人民医院)；席晓宇(中国药科大学)；熊鑫茗(华中科技大学同济医学院附属协和医院)；游如旭(华中科技大学同济医学院附属协和医院)；张毕奎(中南大学湘雅二医院)；张健(上海交通大学医学院附属新华医院)；赵荣生(北京大学第三医院)，左笑丛(中南大学湘雅三医院)

秘书组成员(按姓氏拼音排序)：

胡慧平、李明明、汪汉香、许高、张聪、周嘉黎(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

共识执笔：

游如旭、张聪、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

### 参考文献：

- [1] Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management[J]. *Med Clin North Am*, 2015, 99(3): 587-606.
- [2] 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.
- [3] Chinese Society of Osteoporosis. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022)[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2022, 15(6): 573-611.
- [3] Wang Y, Tao Y, Hyman ME, et al. Osteoporosis in China[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(10): 1651-1662.
- [4] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查报告-2018[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [5] Ling X, Cummings SR, Mingwei Q, et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing osteoporosis project[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(10): 2019-2025.
- [6] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [7] Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures[J]. *BMJ*, 1993, 307(6914): 1248-1250.
- [8] Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs[J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(7): 567-574.
- [9] 人民网. 卫健委发布首个中国骨质疏松症流行病学调查结果. 2018[EB/OL]. <http://health.people.com.cn/n1/2018/1019/c14739-30352051.html>.
- [10] Kung AW, Fan T, Xu L, et al. Factors influencing diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture among postmenopausal women in Asian countries: a retrospective study[J]. *BMC Womens Health*, 2013, 13: 7.
- [11] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). 2009[EB/OL]. (2009-03)[2023-07-16]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [12] 中国营养学会. 中国居民膳食指南-2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [13] LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(10): 2049-2102.
- [14] 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.
- [15] Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(8): 1429-1437.
- [16] Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(3): 490-495.
- [17] Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(18): 1714-1723.
- [18] Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10(10): CD001347.
- [19] Lomax AJ, Yee Yap S, White K, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with alendronate in postmenopausal women: the BATMAN Trial[J]. *J Bone Oncol*, 2013, 2(4): 145-153.
- [20] Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(6): 416-424.
- [21] Van Poznak C, Hannon RA, MacKey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 967-975.
- [22] Gnant MFX, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7): 820-828.
- [23] Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(9): 840-849.
- [24] Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2007, 5(4): 271-277.
- [25] Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing

- hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(9): 1038-1042.
- [26] Cummings SR, Martin JS, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756-765.
- [27] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, *et al.* 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 513-523.
- [28] Lai ECC, Lin TC, Lange JL, *et al.* Effectiveness of denosumab for fracture prevention in real-world postmenopausal women with osteoporosis: a retrospective cohort study[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(5): 1155-1164.
- [29] Langdahl BL, Tegljbjærg CS, Ho PR, *et al.* A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1335-1342.
- [30] 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.
- [31] Saag KG, Wagman RB, Geusens P, *et al.* Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(6): 445-454.
- [32] Yanbeyi ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2843-2852.
- [33] Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, *et al.* Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4875-4882.
- [34] Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, *et al.* Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9992): 433-443.
- [35] Hadji P, Aapro MS, Body JJ, *et al.* Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG[J]. *J Bone Oncol*, 2017, 7: 1-12.
- [36] Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 745-755.
- [37] Yoshida T, Kinoshita H, Taniguchi H, *et al.* A randomized, open-label, controlled trial of monthly oral minodronate or semiannual subcutaneous injection of denosumab for bone loss by androgen deprivation in Asian men with prostate cancer: the PREvention of Osteopenia with Minodronate And Denosumab (PROMADE) study[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(7): 1251-1259.
- [38] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(19): 1434-1441.
- [39] Yuan F, Peng W, Yang CH, *et al.* Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2019, 66: 1-11.
- [40] Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, *et al.* Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bone*, 2019, 120: 1-8.
- [41] Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, *et al.* Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Bone*, 2020, 130: 115081.
- [42] Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, *et al.* The effect of teriparatide[human parathyroid hormone (1-34)]therapy on bone density in men with osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(1): 9-17.
- [43] Saag KG, Shane E, Boonen S, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2028-2039.
- [44] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, *et al.* Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3346-3355.
- [45] Agnusdei D. Clinical efficacy of raloxifene in postmenopausal women[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 85(1): 43-46.
- [46] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators[J]. *JAMA*, 1999, 282(7): 637-645.
- [47] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al.* 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(8): 1521-1537.
- [48] Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group[J]. *Am J Med*, 2000, 109(4): 267-276.
- [49] Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(3): 521-527.
- [50] Li N, Gong YC, Chen JE. A meta-analysis of the therapeutic effect of intranasal salmon calcitonin on osteoporosis[J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26(1): 140.
- [51] Cranney A, Welch V, Adachi JD, *et al.* Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 2000(2): CD001983.
- [52] Boucher E, Rosgen B, Lang E. Efficacy of calcitonin for treating acute pain associated with osteoporotic vertebral compression fracture: an updated systematic review[J]. *CJEM*, 2020, 22(3): 359-367.
- [53] Knopp JA, Diner BM, Blitz M, *et al.* Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(10): 1281-1290.
- [54] Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, *et al.* Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(1): 17-38.
- [55] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, *et al.* Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1532-1543.
- [56] Singh S, Dutta S, Khasbage S, *et al.* A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(1): 1-12.
- [57] Saag KG, Petersen J, Brandi ML, *et al.* Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1417-1427.
- [58] Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, *et al.* A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3183-3193.



- [59] Ma W, Mok C, Ho L, *et al.* Romosozumab versus Denosumab in High-risk Patients with Glucocorticoid-induced Osteoporosis: A Pilot Randomized Controlled Trial[abstract]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(suppl 9): 1-2.
- [60] Ding Y, Zeng JC, Yin F, *et al.* Multicenter Study on Observation of Acute-phase Responses After Infusion of Zoledronic Acid 5 Mg in Chinese Women with Postmenopausal Osteoporosis[J]. *Orthop Surg*, 2017, 9(3): 284-289.
- [61] Ayers C, Kansagara D, Lazur B, *et al.* Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(2): 182-195.
- [62] Black DM, Geiger EJ, Eastell R, *et al.* Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 743-753.
- [63] Takeuchi T, Tanaka Y, Soen S, *et al.* Effects of the anti-RANKL antibody denosumab on joint structural damage in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DESIRABLE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7): 899-907.
- [64] Andrews EB, Gilensan AW, Midkiff K, *et al.* The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(12): 2429-2437.
- [65] Vahle JL, Long GG, Sandusky G, *et al.* Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide[rhPTH(1-34)]are dependent on duration of treatment and dose[J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(4): 426-438.
- [66] Vahle JL, Sato M, Long GG, *et al.* Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety[J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(3): 312-321.
- [67] Siris ES, Harris ST, Eastell R, *et al.* Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9): 1514-1524.
- [68] Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17(1): 58.
- [69] 郑子恢, 高峰, 张亚同, 等. 降钙素治疗绝经后骨质疏松症的快速卫生技术评估[J]. *中国药房*, 2022, 33(21): 2654-2659.  
Zheng ZH, Gao F, Zhang YT, *et al.* Rapid health technology assessment of calcitonin in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *China Pharm*, 2022, 33(21): 2654-2659.
- [70] GmbH Future Health Pharma. 鲑降钙素鼻用喷雾剂说明书. 2019[EB/OL]. (2019-08) [2023-05-26]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220809/tr202205100949.pdf>.
- [71] Amgen. EVENITYTM (romosozumab-aqqg) injection. 2019[EB/OL]. (2019-12)[2023-05-26]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761062s0021bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s0021bl.pdf).
- [72] Kaveh S, Hosseinifard H, Ghadimi N, *et al.* Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11): 3261-3276.
- [73] British Society for Rheumatology. Amgen and UCB announce increased cardiovascular risk in patients receiving romosozumab, an anti-scleritin antibody[J]. *Rheumatology*, 2017, 56(8): e21.
- [74] You RX, Mori T, Ke L, *et al.* Which injected antiosteoporotic medication is worth paying for? A cost-effectiveness analysis of teriparatide, zoledronate, ibandronate, and denosumab for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. *Menopause*, 2021, 29(2): 210-218.
- [75] Johnson B, Lai ECC, Ou HT, *et al.* Real-world cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Taiwan[J]. *Arch Osteoporos*, 2021, 16(1): 155.
- [76] You RX, Zhang Y, Wu DBC, *et al.* Cost-effectiveness of zoledronic acid versus oral alendronate for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 456.
- [77] Li N, Zheng B, Liu MB, *et al.* Cost-effectiveness of antiosteoporosis strategies for postmenopausal women with osteoporosis in China[J]. *Menopause*, 2019, 26(8): 906-914.
- [78] Chen MS, Si L, Winzenberg TM, *et al.* Cost-effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Chinese postmenopausal women: impact of medication persistence and adherence[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10: 415-423.
- [79] Almohaileb FI, Rasheed Z. Comparing the efficacies of bisphosphonates' therapies for osteoporosis persistence and compliance: a systematic review[J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(3): 274-284.
- [80] Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, *et al.* Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(1): 317-326.
- [81] 汪菲菲, 边平达, 王珏, 等. 高龄女性骨质疏松症患者对特立帕肽治疗的依从性及用药前后骨密度等指标的变化[J]. *浙江医学*, 2019, 41(9): 951-953, 958.  
Wang FF, Bian PD, Wang J, *et al.* Compliance of elderly female osteoporosis patients with teriparatide treatment and changes of bone mineral density before and after treatment[J]. *Zhejiang Med J*, 2019, 41(9): 951-953, 958.
- [82] Zanchetta JR, Hakim C, Lombas C. Observational study of compliance and continuance rates of raloxifene in the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2004, 65(6): 470-480.
- [83] Modi A, Sajjan S, Insinga R, *et al.* Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(4): 1355-1363.
- [84] Morley J, Moayyeri A, Ali L, *et al.* Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(3): 533-545.
- [85] Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, *et al.* Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(11): 1645-1652.
- [86] 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.  
Zhang XY, Wei L. The efficacy of varied medicines and the evaluation of the quality of life and pharmacoeconomics for postmenopausal osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2011, 17(6): 517-522.
- [87] Baryakova TH, Pogostin BH, Langer R, *et al.* Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(5): 387-409.
- [88] Si L, Tu LD, Xie Y, *et al.* Chinese patients' preference for pharmaceutical treatments of osteoporosis: a discrete choice experiment[J]. *Arch Osteoporos*, 2019, 14(1): 85.
- [89] Kishimoto H, Maehara M. Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis

- of data from the CISA[J]. *Arch Osteoporos*, 2015, 10: 231.
- [90] Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, *et al.* Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2916-2946.
- [91] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(Suppl 1): 1-46.
- [92] Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(18): 1809-1822.
- [93] van der Poest Clement E, Patka P, Vandormael K, *et al.* The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(3): 586-593.
- [94] Murahashi Y, Teramoto A, Jimbo S, *et al.* Denosumab prevents periprosthetic bone mineral density loss in the tibial metaphysis in total knee arthroplasty[J]. *Knee*, 2020, 27(2): 580-586.
- [95] Gorter EA, Reinders CR, Krijnen P, *et al.* The effect of osteoporosis and its treatment on fracture healing a systematic review of animal and clinical studies[J]. *Bone Rep*, 2021, 15: 101117.
- [96] Zhang CG, Song CL. Combination therapy of PTH and antiresorptive drugs on osteoporosis: a review of treatment alternatives[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 607017.
- [97] Li NN, Cornelissen D, Silverman S, *et al.* An updated systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for osteoporosis[J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39(2): 181-209.
- [98] Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, *et al.* Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (the DATA extension study): a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1694-1700.
- [99] Cosman F, Eriksen EF, 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.
- [100] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, *et al.* The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13): 1207-1215.
- [101] Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, *et al.* Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9999): 1147-1155.
- [102] Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: combined and sequential approaches[J]. *Bone*, 2020, 139: 115516.
- [103] Kocjan T, Rajic AS, Janez A, *et al.* Switching to denosumab or bisphosphonates after completion of teriparatide treatment in women with severe postmenopausal osteoporosis[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(9): 941-947.
- [104] Shane E, Shiao S, Recker RR, *et al.* Denosumab after teriparatide in premenopausal women with idiopathic osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): e1528-e1540.
- [105] Lindsay R, Scheele WH, Neer R, *et al.* Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(18): 2024-2030.
- [106] Prince R, Sipos A, Hossain A, *et al.* Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9): 1507-1513.
- [107] Eastell R, Nickelsen T, Marin F, *et al.* Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS)[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(4): 726-736.
- [108] Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, *et al.* Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 852-860.
- [109] Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 198-202.
- [110] Ettinger B, San Martin J, Crans G, *et al.* Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(5): 745-751.
- [111] Kendler D, Chines A, Clark P, *et al.* Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): e255-e264.
- [112] Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, *et al.* A single infusion of zoledronate in postmenopausal women following denosumab discontinuation results in partial conservation of bone mass gains[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(7): 1207-1215.
- [113] Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with zoledronate subsequent to denosumab in osteoporosis: a 2-year randomized study[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(7): 1245-1254.
- [114] Hong N, Shin S, Lee S, *et al.* Raloxifene use after denosumab discontinuation partially attenuates bone loss in the lumbar spine in postmenopausal osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 111(1): 47-55.
- [115] Ha J, Kim J, Jeong C, *et al.* Effect of follow-up raloxifene therapy after denosumab discontinuation in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(7): 1591-1599.
- [116] Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, *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.
- [117] McClung M, Recker R, Miller P, *et al.* Intravenous zoledronic acid 5 Mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate[J]. *Bone*, 2007, 41(1): 122-128.
- [118] Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, *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.
- [119] Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, *et al.* Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(1): 72-81.
- [120] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou ZA, *et al.* Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: effect on bone mineral density and bone turnover markers[J]. *Metabolism*, 2015, 64(10): 1291-1297.
- [121] McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, *et al.* Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(8): 1397-1406.
- [122] Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, *et al.* One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(3): 419-428.
- [123] Kendler DL, Bone HG, Massari F, *et al.* Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(12): 2437-2448.

- [124] Oue T, Shimizu T, Asano T, *et al.* Comparison of the efficacy of zoledronate acid or denosumab after switching from romosozumab in Japanese postmenopausal patients[J]. *Calcif Tissue Int*, 2023, 112(6): 683-690.
- [125] Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, *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.
- [126] You RX, Liu JY, Ke L, *et al.* Cost-effectiveness of sequential teriparatide/zoledronic acid compared with zoledronic acid monotherapy for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 794861.
- [127] 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.
- [128] Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, *et al.* The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(1): 91-98.
- [129] Cosman F, McMahon D, Dempster D, *et al.* Standard versus cyclic teriparatide and denosumab treatment for osteoporosis: a randomized trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2): 219-225.
- [130] Tian L, Luo C, Li YF, *et al.* Economic evaluation of four treatment strategies for postmenopausal patients with osteoporosis and a recent fracture in China's mainland: a cost-effectiveness analysis[J]. *Arch Osteoporos*, 2023, 18(1): 100.
- [131] Kondo H, Okimoto N, Yoshioka T, *et al.* Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(6): 894-902.
- [132] You RX, Liu JY, Ke L, *et al.* Cost-effectiveness of sequential denosumab/zoledronic acid compared with zoledronic acid monotherapy for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 816248.
- [133] Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, *et al.* Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(6): 1243-1256.
- [134] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, *et al.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 296(24): 2927-2938.
- [135] Black DM, Reid IR, Boonen S, *et al.* The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 243-254.
- [136] Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(4): 705-720.
- [137] Wang M, Wu YF, Girgis CM. Bisphosphonate drug holidays: evidence from clinical trials and real-world studies[J]. *JBMR Plus*, 2022, 6(6): e10629.
- [138] Sølling AS, Christensen DH, Darvalics B, *et al.* Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study[J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(6): 1103-1115.
- [139] Mignot MA, Taisne N, Legroux I, *et al.* Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(12): 3431-3438.
- [140] Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, *et al.* Osteoporotic fractures during bisphosphonate drug holiday[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(2): 163-169.
- [141] Pfeilschifter J, Steinebach I, Trampisch HJ, *et al.* Bisphosphonate drug holidays: risk of fractures and mortality in a prospective cohort study[J]. *Bone*, 2020, 138: 115431.
- [142] Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC, *et al.* Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(1): 16-35.
- [143] Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, *et al.* Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement[J]. *Maturitas*, 2017, 101: 23-30.
- [144] Hayes KN, Winter EM, Cadarette SM, *et al.* Duration of bisphosphonate drug holidays in osteoporosis patients: a narrative review of the evidence and considerations for decision-making[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5): 1140.
- [145] Jain S. Role of Bone Turnover Markers in Osteoporosis Therapy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 223-237.
- [146] Watts NB, Chines A, Olszynski WP, *et al.* Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(3): 365-372.
- [147] Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, *et al.* Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): 3367-3373.
- [148] Shoback D, Rosen CJ, Black DM, *et al.* Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgaa048.
- [149] Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, *et al.* Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(7): 2498-2509.
- [150] 夏维波. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(6): 499-508.
- Xia WB. Chinese expert recommendations on the clinical rational use of denosumab in osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2020, 13(6): 499-508.
- [151] Tabacco G, Bilezikian JP. Osteoanabolic and dual action drugs[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(6): 1084-1094.
- [152] Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376.
- [153] 朱汉民, 廖二元. 鲑鱼降钙素专家讨论会纪实[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6(4): 370-372.
- Zhu HM, Liao EY. On-the-spot report of salmon calcitonin expert seminar[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2013, 6(4): 370-372.
- [154] Bovijn J, Krebs K, Chen CY, *et al.* Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(549): eaay6570.
- [155] Recker RR, Mitlak BH, Ni X, *et al.* Long-term raloxifene for postmenopausal osteoporosis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(9): 1755-1761.
- [156] Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, *et al.* Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 370(9588): 657-666.
- [157] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(1): 1-19.
- Chinese Society of Osteoporosis And Bone Mineral Research. Consensus on the clinical application of vitamin D and its analogs [J]. *Chin J*



- Osteoporos Bone Miner Res, 2018, 11(1): 1-19.
- [158] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [159] Goltzman D. Pathophysiology of hypercalcemia[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(4): 591-607.
- [160] Sacheck JM, Van Rompay MI, Chomitz VR, *et al.* Impact of three doses of vitamin D3 on serum 25(OH)D deficiency and insufficiency in at-risk schoolchildren[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12): 4496-4505.
- [161] Xu F, Dai DX, Sun RM, *et al.* Long-term bioavailability of single doses of intramuscular vitamin D<sub>2</sub> [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(11): 1244-1254.
- [162] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, *et al.* Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 677-681.
- [163] Ritter CS, Brown AJ. Suppression of PTH by the vitamin D analog eldcalcitol is modulated by its high affinity for the serum vitamin D-binding protein and resistance to metabolism[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(5): 1348-1352.
- [164] Liu HY, Wang GQ, Wu T, *et al.* Efficacy and safety of eldcalcitol for osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 854439.
- [165] Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, *et al.* A new active vitamin D3 analog, eldcalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures: a randomized, active comparator, double-blind study[J]. *Bone*, 2011, 49(4): 605-612.
- [166] Ni XL, Feng J, Jiang Y, *et al.* Comparative effect of eldcalcitol and alfacalcidol on bone microstructure: a preliminary report of secondary analysis of a prospective trial[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2021, 7(2): 47-53.
- [167] Iba K, Sonoda T, Takada J, *et al.* Further significant effects of eldcalcitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long-term bisphosphonate treatment[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(2): 171-176.
- [168] Zheng ZQ, Luo JY. The therapeutic effect to eldcalcitol + bisphosphonate is superior to bisphosphonate alone in the treatment of osteoporosis: a meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 390.
- [169] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2009, 339: b3692.
- [170] Matsumoto T, Takano T, Saito H, *et al.* Vitamin D analogs and bone: preclinical and clinical studies with eldcalcitol[J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3: 513.
- [171] Hu XL, Huang J, Lv YQ, *et al.* Status of prevalence study on multimorbidity of chronic disease in China: systematic review[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(1): 1-10.
- [172] Yao SS, Cao GY, Han L, *et al.* Prevalence and patterns of multimorbidity in a nationally representative sample of older Chinese: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(10): 1974-1980.
- [173] Chen YM, Shi L, Zheng X, *et al.* Patterns and determinants of multimorbidity in older adults: study in health-ecological perspective[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(24): 16756.
- [174] Miyake K, Kusunoki M, Shinji Y, *et al.* Bisphosphonate increases risk of gastroduodenal ulcer in rheumatoid arthritis patients on long-term nonsteroidal antiinflammatory drug therapy[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(2): 113-120.
- [175] Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis[J]. *Am J Manag Care*, 1998, 4(10): 1377-1382.
- [176] Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(1): 107-110.
- [177] Etminan M, Lévesque L, Fitzgerald JM, *et al.* Risk of upper gastrointestinal bleeding with oral bisphosphonates and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(11): 1188-1192.
- [178] Peng YL, Hu HY, Luo JC, *et al.* Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(5): 1617-1623.
- [179] Bauer DC. Alendronate and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction safety is not established: a reply[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(17): 2686-2687.
- [180] Cryer B, Miller P, Petruschke RA, *et al.* Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 Mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(5): 599-607.
- [181] Bauer DC, Black D, Ensrud K, *et al.* Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(4): 517-525.
- [182] Adami S, Pavelka K, Cline GA, *et al.* Upper gastrointestinal tract safety of daily oral risedronate in patients taking NSAIDs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(10): 1278-1285.
- [183] Block GA, Bone HG, Fang L, *et al.* A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(7): 1471-1479.
- [184] Kunizawa K, Hiramatsu R, Hoshino J, *et al.* Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: a cohort study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2496.
- [185] Amgen . 地舒单抗注射液说明书 . 2021[EB/OL] . ( 2021-05 ) [2023-05-26] . <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220714/xy20220624033.pdf>.
- [186] Lilly. EVISTA (raloxifene hydrochloride). 2018[EB/OL]. (2018-06)[2023-06-15]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/020815s0341b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020815s0341b1.pdf).
- [187] McClung MR, Boonen S, Törring O, *et al.* Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(1): 211-218.
- [188] Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, *et al.* Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM extension study with mild to moderate chronic kidney disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): 397-409.
- [189] Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis therapy with denosumab in organ transplant recipients[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 162.
- [190] Serada M, Sakurai-Tanikawa A, Igarashi M, *et al.* The role of the liver and kidneys in the pharmacokinetics of subcutaneously administered teriparatide acetate in rats[J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(4): 398-407.
- [191] Hochner-Celnikier D. Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 85(1): 23-29.
- [192] Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, *et al.* Efficacy and safety of romosozumab among postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(8): 1437-1445.
- [193] Hara T, Hijikata Y, Matsubara Y, *et al.* Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people

- with chronic kidney disease stages 3-5D[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 7(7): CD013424.
- [194] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, *et al.* Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 4118-4124.
- [195] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, *et al.* Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1799-1809.
- [196] McClung MR, Geusens P, Miller PD, *et al.* Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(5): 333-340.
- [197] Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(2): 259-263.
- [198] Krysiak R, Wilk M, Okopien B. Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(3): 531-534.
- [199] Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data[J]. *Teratology*, 1984, 30(3): 359-370.
- [200] Conley RB, Adib G, Adler RA, *et al.* Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(1): 36-52.
- [201] Jachna CM, Whittle J, Lukert B, *et al.* Effect of hospitalist consultation on treatment of osteoporosis in hip fracture patients[J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(8): 665-671.
- [202] Laird C, Benson H, Williams KA. Pharmacist interventions in osteoporosis management: a systematic review[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(2): 239-254.
- [203] Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, *et al.* Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(3): 391-398.
- [204] Heilmann RMF, Friesleben CR, Billups SJ. Impact of a pharmacist-directed intervention in postmenopausal women after fracture[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2012, 69(6): 504-509.
- [205] Cha YH, Ha YC, Park KS, *et al.* What is the role of coordinators in the secondary fracture prevention program?[J]. *J Bone Metab*, 2020, 27(3): 187-199.
- [206] Lai PSM, Chua SS, Chew YY, *et al.* Effects of pharmaceutical care on adherence and persistence to bisphosphonates in postmenopausal osteoporotic women[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(5): 557-567.
- [207] Yang Q, He JH, Yuan FF. Improvement of proportion of days covered for denosumab under implementation of clinical pharmacist adherence management system: normal and COVID-19 period[J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(2): 309-316.
- [208] van den Berg P, Sluiter E, Oosterveld MH, *et al.* Single pharmacy governed denosumab home administration: optimal adherence by means of a fracture liaison service (FLS) and home care collaboration[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(4): 881-887.
- [209] Lyu HC, Yoshida K, Zhao SS, *et al.* Delayed denosumab injections and fracture risk among patients with osteoporosis: a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(7): 516-526.
- [210] Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, *et al.* Fracture incidence after denosumab discontinuation: real-world data from a large healthcare provider[J]. *Bone*, 2020, 130: 115150.
- [211] Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG, van Boven JFM, *et al.* Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(6): 1807-1812.
- [212] Jaleel A, Saag KG, Danila MI. Improving drug adherence in osteoporosis: an update on more recent studies[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(7): 141-149.
- [213] 甄健存, 陆进, 梅丹, 等. 医疗机构药学服务规范[J]. *医药导报*, 2019, 38(12): 1535-1556.  
Zhen JC, Lu J, Mei D, *et al.* Specification for pharmaceutical service in medical institutions[J]. *Her Med*, 2019, 38(12): 1535-1556.
- [214] 程紫萍, 沈怡雯, 孙鲁宁, 等. 药源性骨质疏松研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(14): 178-181.  
Cheng ZP, Shen YW, Sun LN, *et al.* Research progress of drug-induced osteoporosis[J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2022, 15(14): 178-181.
- [215] Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, *et al.* Secondary osteoporosis and metabolic bone diseases[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2382.
- [216] Byreddy DV, Bouchonville MF 2nd, Lewiecki EM. Drug-induced osteoporosis: from fuller Albright to aromatase inhibitors[J]. *Climacteric*, 2015, 18(Suppl 2): 39-46.