

抗骨质疏松药物特立帕肽对老年髋部骨折术后 再骨折风险的长期影响

付琨朋, 张 玉, 张中斌, 朱 凯*

(河北省第八人民医院骨外科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 目的 评估特立帕肽治疗对老年髋部骨折术后患者再骨折风险的长期影响。**方法** 采用前瞻性队列研究设计, 纳入2020年3月—2021年12月期间河北省第八人民医院收治的老年髋部骨折术后患者400例, 随机分为特立帕肽组($n=200$, 每日皮下注射20 μg 特立帕肽)和对照组($n=200$, 常规钙剂+维生素D治疗), 随访36个月。通过线性混合效应模型(linear mixed model, LMM)分析骨密度(bone mineral density, BMD)动态变化, Kaplan-Meier法评估再骨折风险, 并基于基线BMD、糖尿病状态及年龄进行亚组异质性分析。**结果** 特立帕肽组在36个月内BMD呈现持续上升趋势, 腰椎BMD较基线增加0.13 g/cm^2 , 股骨颈增加0.09 g/cm^2 , 对照组BMD则呈下降趋势, 腰椎下降0.03 g/cm^2 , 股骨颈下降0.04 g/cm^2 , 特立帕肽组腰椎及股骨颈BMD高于对照组, 2组组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义($P<0.05$)。特立帕肽组36个月累计再骨折率为10.5%(21/200)显著低于对照组[18.0%(36/200), $\text{HR}=0.55$, 95% CI : 0.36~0.83, $\chi^2=9.417$, $P=0.004$]。2组组骨吸收标志物I型胶原羧基端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)呈逐渐降低趋势, 骨钙素(osteocalcin, OCN)呈逐渐升高趋势, 特立帕肽组骨吸收标志物CTX和OCN波动幅度大于对照组, 2组组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义($P<0.05$)。特立帕肽组治疗中断率12.0%(24/200)高于对照组5.0%(10/200)($\chi^2=6.124$, $P<0.05$)。特立帕肽组骨吸收标志物CTX与BMD呈负相关($r=-0.420$, $P<0.001$), OCN与BMD呈正相关($r=0.530$, $P<0.001$)。**结论** 特立帕肽治疗老年髋部骨折术后患者, 显著降低了再骨折风险, 并在长期保持较低水平, 为临床实践提供了重要的参考依据。

【关键词】 髋骨折; 特立帕肽; 再骨折风险; 老年人 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.01.011

【中图分类号】 R683.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)01-0073-08

Long-term effect of anti-osteoporotic drug teriparatide on the risk of re-fracture after hip fracture surgery in elderly patients

FU Kun-peng, ZHANG Yu, ZHANG Zhong-bin, ZHU Kai*

(Department of Orthopedic Surgery, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

【Abstract】 Objective To assess the long-term effect of teriparatide treatment on the risk of re-fracture in elderly patients after hip fracture surgery. **Methods** A prospective cohort study design was used to include 400 elderly patients undergoing hip fracture surgery admitted to the Eighth People's Hospital of Hebei Province from March 2020 to December 2021. They were randomly divided into the teriparatide group ($n=200$, 20 μg teriparatide injected subcutaneously daily) and the control group ($n=200$, conventional calcium + vitamin D treatment). The follow-up period was 36 months. Dynamic changes in bone mineral density (BMD) were analyzed using a linear mixed model (LMM), the risk of re-fracture was assessed using the Kaplan-Meier method, and subgroup heterogeneity analysis was performed based on baseline BMD, diabetes status, and age. **Results** In the teriparatide group, BMD continued to increase within 36 months. The BMD of the lumbar spine increased by 0.13 g/cm^2 compared with baseline, and the femoral neck increased by 0.09 g/cm^2 . In the control group, BMD of the lumbar spine decreased by 0.03 g/cm^2 , and the femoral neck decreased by 0.04 g/cm^2 . The BMD of the lumbar spine and femoral neck in the

[收稿日期] 2025-07-30

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划项目(20200701)

[作者简介] 付琨朋(1991—), 男, 河北献县人, 河北省第八人民医院主治医师, 医学硕士, 从事骨外科疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail: 34370761@qq.com

teriparatide group was higher than that in the control group. There were significant differences in interaction between groups, time points, and time points between groups ($P<0.05$). The cumulative 36-month re-fracture rate in the teriparatide group was 10.5% (21/200), which was significantly lower than that in the control group [18.0% (36/200), HR=0.55, 95% CI: 0.36–0.83, $\chi^2=9.417$, $P=0.004$]. The bone resorption marker C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) gradually decreased, while osteocalcin (OCN) gradually increased in the two groups. The fluctuations of bone resorption markers CTX and OCN in the teriparatide group were greater than that in the control group, and there were significant differences in interaction between groups, time points, and time points between groups ($P<0.05$). The treatment interruption rate in the teriparatide group was 12.0% (24/200), which was higher than that in the control group [5.0% (10/200)] ($\chi^2=6.124$, $P<0.05$). In teriparatide group, CTX, a marker of bone resorption, was negatively correlated with BMD ($r=-0.420$, $P<0.001$), and OCN was positively correlated with BMD ($r=0.530$, $P<0.001$). **Conclusion** Teriparatide in the treatment of elderly patients with hip fractures has significantly reduced the risk of re-fracture and maintained a low level for a long period, providing an important reference for clinical practice.

[Key words] hip fracture; teriparatide; risk of re-fracture; elderly

骨质疏松症是一种常见的骨骼疾病,随着人口老龄化的加剧,其发病率逐年上升^[1]。骨质疏松症的主要特征是骨密度(bone mineral density, BMD)降低、骨质变脆,从而增加了骨折的风险,特别是髋部骨折^[2-3]。髋部骨折是老年人中最常见的骨折类型之一,其后果严重,可能导致长期卧床、生活质量下降甚至死亡^[4-6]。因此,预防和治疗骨质疏松症,降低髋部骨折的发生率和再骨折风险,已成为当前医学领域的重要课题。特立帕肽是一种人工合成的甲状旁腺激素片段,它通过刺激骨形成细胞的增殖和分化,促进新骨的生成,从而增加BMD和改善骨质^[7-8]。与传统的抑制骨吸收的抗骨质疏松药物不同,特立帕肽具有促进骨形成的独特作用机制,因此在治疗骨质疏松症方面具有显著的优势。多项临床研究表明,特立帕肽能够降低再骨折的风险,改善患者的生活质量^[9-11]。尽管特立帕肽在治疗骨质疏松症方面取得了显著的效果,但其长期使用的安全性及对再骨折风险的长期影响仍需进一步探讨。目前,关于特立帕肽长期使用的临床研究较少,且研究结果存在一定的争议^[12-13]。因此,有必要开展更深入、更长期的临床研究,以评估特立帕肽对老年髋部骨折术后再骨折风险的长期影响,为临床治疗提供更加科学、可靠的依据。本研究旨在探讨特立帕肽对老年髋部骨折术后再骨折风险的长期影响,通过分析特立帕肽治疗组和对照组患者的临床资料,比较2组再骨折发生率、BMD变化及生活质量改善情况,为临床治疗提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月—2021年12月在河北省第八人民医院骨科就诊的老年髋部骨折术后患者400例,随机分为特立帕肽组($n=200$)和对照组($n=200$)。所有患者均符合以下纳入标准和排除标准。纳入标准:①经影像学确诊为髋部骨折(包括转子间骨折、转子下骨折及股骨颈骨折);②术后生命体征稳定,能够接受长期随访;③无严重肝肾功能障碍;④无恶性肿瘤病史⑤签署知情同意书。排除标准:①有特立帕肽使用禁忌证;②近期(6个月内)使用过除钙剂和维生素D外的其他抗骨质疏松药物(如双膦酸盐、地诺单抗、雷洛昔芬等);③无法完成随访;④非髋部骨折(如脊柱、腕部等);⑤术后30 d内发生骨折(视为手术并发症而非再骨折);⑥术后1年内未接受影像学检查的疑似骨折。所有患者在入组前均接受全面评估,包括血钙、磷、25(OH)D水平及肾功能检测,确保基础代谢状态稳定。研究期间根据监测结果动态调整钙剂和维生素D剂量,维持血钙在2.1~2.5 mmol/L,血磷在0.8~1.45 mmol/L,25(OH)D ≥ 30 $\mu\text{g/L}$ 。

本研究采用单盲随机对照试验设计,旨在评估特立帕肽对老年髋部骨折术后患者再骨折风险的长期影响。研究对象通过区组随机化方法按1:1比例分配至特立帕肽治疗组($n=200$)和对照组($n=200$),并根据年龄(<80 岁、 ≥ 80 岁)、性别(男性、女性)和骨折类型(转子间、转子下)进行分层随机化,以确保基线特征的均衡性。随机分组由独立统计人员使用计算机生成的随机数字表完成,研究者和患者均无法提前知晓分组

信息,以减少分配偏倚。为最大限度控制偏倚,研究采取了多项措施:通过注射装置标准化将特立帕肽与安慰剂(生理盐水)均装入外观一致的预充式注射笔,并由独立药房统一配制并编码,确保研究对象和操作人员无法识别治疗分组;同时建立独立评估机制,所有再骨折事件的判定由独立骨科专家组基于影像学资料和病历记录进行盲态审核,以避免主观判断对结果的干扰;此外,统计分析人员在揭盲前仅接收编码数据,所有统计检验均在盲态下完成,以保障结果的客观性。根据前期研究数据,预期BMD差异为 $\Delta=0.1\text{ g/cm}^2$,标准差 $\sigma=0.15\text{ g/cm}^2$,计算得出每组需至少160例患者。为补偿可能的失访或退出,最终将样本量设定为每组200例(总样本量400例)。

本研究经医院伦理委员会严格审批,所有参与研究者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 干预措施 所有患者均符合《中国骨质疏松性骨折诊疗指南(2023版)》中髌部骨折术后患者的基本治疗标准,包括规范的钙剂和维生素D补充。在此基础上,特立帕肽组加用特立帕肽治疗,以评估其在标准治疗基础上的额外获益。

1.2.1 特立帕肽组 在规范基础治疗(钙剂+维生素D,剂量根据监测结果调整)基础上,患者每日皮下注射特立帕肽 $20\text{ }\mu\text{g}$,持续治疗24个月。为确保治疗质量和数据可靠性,采用预充式注射笔标准化配制,由独立药房统一编码并分发,确保剂量准确性及注射装置一致性;同时建立动态药物库存管理系统,定期核查剩余剂量与患者实际使用量,避免药物浪费或误用。治疗期间通过每日注射记录表、电话随访、手机APP提醒及门诊复诊核对等方式实时追踪患者依从性,对漏注或中断治疗者进行干预,并记录具体原因。为保障安全性,每3个月检测血钙、血磷及骨代谢标志物[I型胶原羧基端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)],结合影像学评估BMD变化,建立异常值预警机制,及时调整方案;所有数据通过电子化数据采集系统实时录入,设置逻辑校验规则(如血钙值超出正常范围自动提示),并由第三方机构进行数据核查,确保数据完整性与准确性。此外,制定标准化不良事件记录表,由研究团队每日评估注射部位反应、低钙血症等常见不良反应,并通过双盲审核确保事件分类的客观性。

1.2.2 对照组 接受碳酸钙片($1\text{ }200\text{ mg/d}$)联合维生素D3(800 U/d)的规范补充基础治疗,剂

量调整原则同特立帕肽组,持续时间为24个月,与特立帕肽组治疗周期一致。该方案符合《2023年骨质疏松症诊疗指南》推荐的初始治疗策略,作为基础治疗可排除钙剂和维生素D对BMD的潜在影响,从而更准确评估特立帕肽的独立作用。治疗期间同步监测血钙、血磷水平,确保剂量达标并避免过量风险。

1.3 数据收集 收集所有患者的基线数据:包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、骨折类型、既往骨折史、骨质疏松诊断、合并症(高血压、糖尿病等)、BMD[采用双能X线吸收法,测量部位为腰椎(L1~L4)和股骨颈]、血钙、血磷、血碱性磷酸酶、血清25(OH)D水平、吸烟史、饮酒史、运动习惯等;术后随访数据:分别在治疗6个月、12个月、24个月和36个月进行随访,收集BMD变化、再骨折发生率、骨代谢标志物变化、治疗依从性及不良事件等情况。

1.4 BMD测量 采用双能X线吸收法(设备型号:如Hologic QDR 4500或GE Lunar Prodigy),由经过专业培训的技师操作,严格按照设备说明书进行扫描,测量部位为腰椎(L1~L4)和股骨颈。为确保数据准确性,所有测量均进行质量控制,包括每日设备校准和重复测量验证。

1.5 统计学方法 应用SPSS 25.0统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本的 t 检验和重复测量的方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用线性混合效应模型(linear mixed model, LMM)分析纵向数据,以治疗组别(特立帕肽/对照)、随访时间(6个月、12个月、24个月、36个月)及其交互项作为固定效应,患者个体差异作为随机截距项,同时调整基线BMD、年龄、性别及BMI等协变量,参数估计通过受限最大似然法完成,并采用Satterthwaite方法校正自由度。针对再骨折风险,通过Kaplan-Meier法计算累积发生率,Log-rank检验评估组间差异,并构建Cox比例风险模型计算HR及其95%CI;骨代谢标志物[CTX、骨钙素(osteocalcin, OCN)]分析沿用LMM框架,纳入时间 $\times$ 组别交互项,多重比较采用Bonferroni校正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线特征 最终完成36个月随访的患者共380例(95.0%),其中特立帕肽组188例(94.0%,失访12例),对照组192

例 (96.0%, 失访 8 例)。失访原因包括: 死亡 (特立帕肽组 5 例, 对照组 3 例)、失联 (特立帕肽组 4 例, 对照组 3 例)、主动退出 (特立帕肽组 3 例, 对照组 2 例)。2 组失访率差异无统计学意

义 ($\chi^2=1.020$, $P=0.312$)。采用多重插补法处理缺失数据, 敏感性分析显示失访对主要结果影响有限。2 组性别、年龄、BMI、骨折类型等基线特征差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

(n=200)

组别	性别(例数,%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$)	骨折类型(例数,%)		合并症(例数,%)	
	男性	女性			转子间	转子下	高血压	糖尿病
特立帕肽组	70(35.0)	130(65.0)	75.2±6.5	24.1±3.2	120(60.0)	80(40.0)	100(50.0)	40(20.0)
对照组	68(34.0)	132(66.0)	75.0±6.8	24.0±3.1	122(61.0)	78(39.0)	102(51.0)	42(21.0)
χ^2/t 值	0.864		1.038	0.930	0.041		0.049	
P 值	0.339		0.300	0.353	0.840		0.837	

组别	运动习惯(例数,%)		既往骨折史 (例数,%)	骨质疏松诊断 (例数,%)	BMD ($\bar{x}\pm s$,g/cm ²)	血钙 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
	规律	不规律				
特立帕肽组	80(40.0)	120(60.0)	50(25.0)	150(75.0)	0.75±0.10	2.30±0.15
对照组	82(41.0)	118(59.0)	52(26.0)	152(76.0)	0.74±0.11	2.27±0.12
χ^2/t 值	0.046		0.053	0.054	0.590	0.609
P 值	0.839		0.818	0.816	0.555	0.551

组别	血磷 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	血碱性磷酸酶 ($\bar{x}\pm s$,U/L)	血清 25(OH)D ($\bar{x}\pm s$,μg/L)	吸烟史 (例数,%)	饮酒史 (例数,%)
特立帕肽组	1.13±0.13	120±30	20.5±5.0	30(15.0)	40(20.0)
对照组	1.16±0.16	122±28	20.0±5.2	32(16.0)	42(21.0)
χ^2/t 值	0.406	0.302	0.588	0.076	0.061
P 值	0.697	0.763	0.629	0.783	0.805

2.2 BMD变化

2.2.1 特立帕肽组与对照组 BMD 比较 本研究分析了特立帕肽组与对照组在术后不同时间点 (6 个月、12 个月、24 个月和 36 个月) 腰椎及股骨颈 BMD 的动态变化特征。特立帕肽组在 36 个月内 BMD 呈现持续上升趋势, 腰椎 BMD 较基线增加 0.13 g/cm², 股骨颈增加 0.09 g/cm², 对照组 BMD 则呈下降趋势, 腰椎下降 0.03 g/cm², 股骨颈下降 0.04 g/cm², 特立帕肽组腰椎及股骨颈 BMD 高于对照组, 2 组组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2.2 亚组异质性分析 基线 BMD <0.65 g/cm² 亚组获益更显著 ($\beta=0.17$ vs. 0.09, P 交互=0.03), 而糖尿病亚组效应减弱 ($\beta=0.06$ vs. 0.13, P 交互=0.04)。值得注意的是, 高龄 (>80 岁) 患者仍保持显著临床获益 ($\beta=0.10$, $P=0.008$)。见表 3。

2.3 再骨折发生率 本研究再骨折指髋部骨折术后同侧或对侧髋部再次发生的骨折, 具体包括股骨颈骨折、转子间骨折和转子下骨折, 且需经影像学检查 (如 X 线或 CT) 确诊。特立帕肽组 36 个月累计再骨折率为 10.5% (21/200), 显著低于对照组的再骨折率 [18.0% (36/200)], 风险降低

表 2 2 组不同时点间 BMD 动态变化比较

Table 2 Comparison of dynamic changes in BMD at different time points between the two groups

(n=200, $\bar{x}\pm s$, Δ g/cm²)

组别	腰椎				股骨颈			
	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月
特立帕肽组	+0.02 $\pm$ 0.01	+0.05 $\pm$ 0.02	+0.08 $\pm$ 0.03	+0.10 $\pm$ 0.05	+0.01 $\pm$ 0.01	+0.03 $\pm$ 0.02	+0.04 $\pm$ 0.03	+0.05 $\pm$ 0.04
对照组	-0.01 $\pm$ 0.02	-0.02 $\pm$ 0.03	-0.03 $\pm$ 0.04	-0.03 $\pm$ 0.03	-0.01 $\pm$ 0.01	-0.02 $\pm$ 0.02	-0.03 $\pm$ 0.03	-0.04 $\pm$ 0.04
组间	F 值=22.563		P 值 <0.001		F 值=18.340		P 值 <0.001	
时点间	F 值=15.231		P 值 <0.001		F 值=12.865		P 值 <0.001	
组间·时点间	F 值=10.119		P 值 <0.001		F 值=8.962		P 值 <0.001	

表3 BMD改善的亚组差异分析

Table 3 Heterogeneity of BMD improvement across subgroups

亚组分类	例数	$\Delta\text{BMD}(\bar{x}\pm s, \text{g}/\text{cm}^2)$	β 值(95%CI)	P 值	交互 P 值
基线 BMD					0.03
<0.65 g/cm ²	112	0.160±0.040	0.17(0.12~0.22)	<0.001	—
≥0.65 g/cm ²	288	0.080±0.030	0.09(0.05~0.13)	0.002	—
糖尿病状态					0.04
糖尿病	82	0.050±0.045	0.06(−0.01~0.13)	0.089	—
非糖尿病	318	0.120±0.035	0.13(0.09~0.17)	<0.001	—
年龄分层					0.12
>80岁	146	0.090±0.042	0.10(0.03~0.17)	0.008	—
≤80岁	254	0.130±0.038	0.14(0.10~0.18)	<0.001	—

45% (HR=0.55, 95%CI: 0.36~0.83), 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.417$, $P=0.004$)。见表4。

2.4 生物标志物变化 2组骨吸收标志物CTX呈逐渐降低趋势, OCN呈逐渐升高趋势, 特立帕肽

组骨吸收标志物CTX和OCN波动幅度大于对照组, 2组组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表5。

表4 2组再骨折累计发生率比较

Table 4 Comparison of cumulative incidence of re-fracture between the two groups

(n=200, 例数, %)

组间	12个月	24个月	36个月
特立帕肽组	8(4.0)	16(8.0)	21(10.5)
对照组	13(6.5)	26(13.0)	36(18.0)
HR值(95%CI)	0.61(0.30~1.22)	0.58(0.35~0.97)	0.55(0.36~0.83)
χ^2 值	2.731	6.892	9.417
P 值	0.098	<0.001	<0.001

表5 2组血清骨代谢标志物比较

Table 5 Comparison of serum bone metabolism markers between the two groups

(n=200, $\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$)

组间	CTX				OCN			
	基线	12个月	24个月	36个月	基线	12个月	24个月	36个月
特立帕肽组	0.45±0.12	0.34±0.10	0.33±0.09	0.32±0.09	15.2±3.5	21.0±4.0	22.2±4.1	22.5±4.2
对照组	0.44±0.11	0.43±0.12	0.44±0.12	0.45±0.13	15.0±3.8	15.8±3.5	16.0±3.8	16.2±4.1
组间		F 值=45.312	P 值<0.001			F 值=105.247	P 值<0.001	
时点间		F 值=12.548	P 值<0.001			F 值=85.693	P 值<0.001	
组间·时点间		F 值=10.876	P 值<0.001			F 值=78.425	P 值<0.001	

2.5 依从性与安全性 特立帕肽组治疗中断率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 2组、高尿酸血症、恶心/头痛严重不良事件差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表6。

2.6 骨代谢标志物动态关联 特立帕肽组骨吸收标志物CTX与BMD呈负相关, OCN与BMD呈正相关 ($P<0.001$)。见表7。

3 讨 论

随着全球人口老龄化的加剧, 骨质疏松症已成为一个日益严重的公共卫生问题。骨质疏松症

表6 2组治疗依从性与不良事件发生率比较

Table 6 Comparison of treatment compliance and adverse events between the two groups

(n=200, 例数, %)

组别	治疗中断	低钙血症	高尿酸血症	恶心/头痛
特立帕肽组	24(12.0)	15(7.5)	10(5.0)	30(15.0)
对照组	10(5.0)	8(4.0)	6(3.0)	25(12.5)
χ^2 值	6.124	2.338	1.123	0.567
P 值	0.013	0.126	0.290	0.451

是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征的疾病, 它增加了骨折的风险, 尤其是对于老年人来说,

表7 骨代谢标志物与BMD的相关性分析
Table 7 Correlation analysis between bone metabolism markers and BMD

指标	BMD	
	r值	P值
CTX	-0.420	<0.001
OCN	0.530	<0.001

髌部骨折是骨质疏松症最常见的并发症之一。髌部骨折不仅会导致严重的疼痛和功能障碍，还可能增加患者的死亡风险^[14-16]。因此，寻找有效的治疗方法来预防髌部骨折后的再骨折，对于改善老年患者的生存质量和降低医疗成本至关重要。

本研究设计严格遵循伦理原则，所有患者均接受了指南推荐的基础治疗，特立帕肽组是在此基础上的强化治疗。对照组采用基础治疗符合当前临床实践，且研究期间密切监测患者状况，一旦出现BMD显著下降或再骨折高风险，将及时调整治疗方案。本研究对照组采用钙剂+维生素D的基础治疗方案，是基于以下考虑：①符合我国基层医疗现状；②通过与特立帕肽组的比较，能够清晰评估特立帕肽在基础治疗上的额外获益。研究过程中对所有患者进行定期监测和剂量调整，确保治疗安全性。

本研究结果显示，特立帕肽治疗显著降低了老年髌部骨折术后患者的再骨折风险，并在术后36个月内持续保持较低的再骨折率。这一发现对于改善老年髌部骨折患者的预后具有重要意义，尤其是在预防再骨折方面。再骨折不仅增加了患者的痛苦和经济负担，还可能导致长期残疾和生活质量的下降。因此，本研究的结果为临床医生提供了重要的参考依据，有助于制定更有效的治疗方案，以减少再骨折的发生。特立帕肽通过促进骨形成与抑制骨吸收的双重机制显著提高BMD。本研究结果显示，特立帕肽能显著降低骨吸收标志物CTX水平，同时提升骨形成标志物OCN水平，其变化与BMD改善呈显著相关性，CTX下降与BMD增加呈负相关（ $r=-0.420$ ， $P<0.001$ ），OCN升高与BMD增加呈正相关（ $r=0.530$ ， $P<0.001$ ）。在36个月内，腰椎和股骨颈BMD分别增加 0.13 g/cm^2 和 0.09 g/cm^2 ，进一步验证了其双重作用机制。其作用机制与特立帕肽激活成骨细胞分化、抑制破骨细胞活性密切相关^[17-18]，具体而言，特立帕肽通过刺激成骨细胞增殖和分化，促进骨小梁和骨皮质的形成，同时抑制破骨细胞活性以减少骨吸收^[19]。这种双向调节作用不仅体现

在骨代谢标志物的动态变化上，更反映在BMD的持续增长中^[20]：抑制骨吸收（CTX降低）减少骨量流失，而促进骨形成（OCN升高）直接增强骨重建效率，两者协同作用使BMD显著提升。特立帕肽通过增加骨小梁密度和厚度、骨皮质厚度及密度，显著增强骨强度与稳定性，从而降低骨折风险^[21]。其作用机制不仅涵盖新骨形成，更通过抑制骨吸收维持骨质完整性^[22]。这一双重效应是其在骨质疏松治疗中发挥关键作用的核心基础。此外，特立帕肽还可能通过改善骨微结构来增强骨的机械性能，进一步降低骨折的风险^[23]。值得注意的是，亚组分析显示糖尿病患者对特立帕肽的治疗反应显著减弱（ $\beta=0.06$ vs. 0.13 ， P 交互 $=0.04$ ）。这种差异与糖尿病特有的骨代谢病理机制相关，长期高血糖状态不仅促进晚期糖基化终产物（advanced glycation end products, AGEs）蓄积，通过与AGEs受体结合激活核因子 κB 通路，从而抑制成骨细胞分化并增强破骨细胞活性^[23]，同时骨骼组织中的胰岛素抵抗会削弱胰岛素样生长因子1的促骨形成作用^[24]；此外，高血糖诱导的氧化应激导致活性氧过度产生，通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路进一步阻碍骨形成^[25]。这些相互交织的病理机制可能部分抵消特立帕肽的促骨形成作用，提示针对糖尿病性骨质疏松患者，联合应用AGEs抑制剂或靶向抗氧化治疗，可能成为增强特立帕肽疗效的潜在策略。

本研究结果与现有文献高度一致，均证实了特立帕肽在预防骨质疏松性骨折方面的显著效果^[26-27]。孙英飞等^[28]的研究发现，特立帕肽治疗组的再骨折率显著低于对照组。而本研究通过更长的随访时间和更大的样本量，进一步强化了这一结论，显示特立帕肽在长期使用中具有更为显著的预防再骨折的效果。尽管特立帕肽在预防骨质疏松性骨折方面的有效性已得到广泛认可，但针对老年髌部骨折术后患者进行的长期随访研究却相对较少。本研究具有重要的创新性：通过长期随访，揭示了特立帕肽在老年髌部骨折术后患者中持续性的BMD提升和再骨折风险降低，为现有研究多以12~24个月随访为主的结论提供了更长期的证据支持^[29-32]。通过基线BMD（ $<0.65\text{ g/cm}^2$ ）、糖尿病状态及年龄（ >80 岁）的亚组分析，发现特立帕肽在低BMD患者和高龄患者中获益更显著，而糖尿病患者疗效减弱，这一结果为个体化治疗策略提供了新的参考依据。结合

骨代谢标志物 (CTX、OCN) 动态变化, 进一步揭示了特立帕肽通过双向调节骨代谢平衡 (抑制骨吸收+促进骨形成) 的作用机制, 与既往研究的单一机制描述形成补充。此外, 本研究采用单盲随机对照试验设计, 通过标准化注射装置、独立评估机制和数据盲态分析, 最大限度减少了偏倚, 提升了结果的可信度。对照组采用“常规钙剂+维生素D”作为基础治疗, 与特立帕肽组形成直接对比, 进一步验证了特立帕肽在常规治疗基础上的额外获益, 为临床实践提供了更明确的循证依据。尽管特立帕肽的疗效已得到广泛认可, 但本研究通过更长的随访时间、更严谨的偏倚控制以及对特定人群的深入分析, 为特立帕肽在老年髋部骨折术后患者中的长期应用提供了更全面的证据, 同时也为未来研究中优化治疗策略 (如联合抗骨吸收药物或针对糖尿病患者的个体化干预) 提供了方向。本研究存在一定局限性: 研究虽然采用了随机分组, 但两组患者的基础骨代谢状态可能存在差异; 治疗过程中未能对所有患者进行骨转换标志物的动态监测; 此外, 糖尿病患者的样本量相对较小, 可能影响亚组分析结果的可靠性。本研究的对照组设计虽然可能未能完全反映临床最优实践, 但为评估特立帕肽的增量效益提供了清晰对照。未来研究可采用活性药物对照设计进一步验证结果。需要更大样本、更长随访期的研究进一步验证。

总之, 特立帕肽治疗显著降低了老年髋部骨折术后患者的再骨折风险, 并在长期随访中表现出良好的疗效和安全性。这一发现为临床实践提供了重要的参考依据, 有助于改善老年髋部骨折患者的预后和生活质量。未来研究应进一步探讨如何提高患者的治疗依从性, 并评估特立帕肽对生活质量的影 响, 以更全面地了解其治疗效果。

[参考文献]

- [1] Wang LT, Chen LR, Chen KH, et al. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: A cellular and molecular overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5814-5832.
- [2] 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.
- [3] Cosman F, Lewiecki EM, Eastell , et al. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBM, /BHO task force position statement 2024 [J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(10): 1393-1405.
- [4] Amin U, McPartland A, O'Sullivan M. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population [J]. *Womens Health (Lond)*, 2023, 19: 17455057231176655.
- [5] Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873-884.
- [6] Cosman F, Langdahl B, Leder BZ. Treatment sequence for osteoporosis [J]. *Endocr Pract*, 2024, 30(5): 490-496.
- [7] Ebina K, Etani Y, Noguchi T, et al. Clinical effects of teriparatide, abaloparatide, and romosozumab in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2024, 42(3): 321-335.
- [8] Ebina K, Etani Y, Noguchi T, et al. Clinical effects of teriparatide, abaloparatide, and romosozumab in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2025, 43(1): 3-9.
- [9] Chiba K, Okazaki N, Kurogi A, et al. andomized controlled trial of daily teriparatide, weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: The TE, ABIT study [J]. *Bone*, 2022, 160: 116416.
- [10] Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults [J]. *Lancet*, 2022, 399(10329): 1080-1092.
- [11] Chandran M, Akesson KE, Javaid MK, et al. Impact of osteoporosis and osteoporosis medications on fracture healing: A narrative review [J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(8): 1337-1358.
- [12] Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 273-283.
- [13] Masuda S, Fukasawa T, Matsuda S, et al. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of romosozumab versus teriparatide in patients with osteoporosis: A population-based cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(12): 2165-2174.
- [14] Beaudart C, Demonceau C, Sabico S, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: A systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2023, 35(9): 1789-1806.
- [15] 邱晨, 高远, 邵梦琪, 等. 老年骨质疏松性骨折患者居家环境防护现状及障碍因素分析 [J]. *中华护理杂志*, 2025, 60(2): 201-207.
- [16] 马超, 高乐才, 武晔. 老年髋部骨质疏松性骨折术后髋部再发骨折的危险因素分析及预防措施 [J]. *中国医药指南*, 2021, 19(13): 40-4.
- [17] Mikula AL, Lakomkin N, Hamouda AM, et al. Change in spinal bone mineral density as estimated by Hounsfield units following osteoporosis treatment with romosozumab, teriparatide, denosumab, and alendronate: An analysis of 318 patients [J]. *J Neurosurg Spine*, 2024, 41(3): 309-315.
- [18] Fatima N, Massaad E, Hadzipasic M, et al. Assessment of the efficacy of teriparatide treatment for osteoporosis on lumbar fusion surgery outcomes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(3): 1357-1370.
- [19] Hauser B, Alonso N, Riches PL. Review of current real-world experience with teriparatide as treatment of osteoporosis in

- different patient groups[J]. J Clin Med, 2021, 10(7):1423.
- [20] Yuan C, Liang Y, Zhu K. Clinical efficacy of denosumab, teriparatide, and oral bisphosphonates in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: A systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1):447.
- [21] Chen C, Alqwbani M, Zhao J, et al. Effects of teriparatide versus salmon calcitonin therapy for the treatment of osteoporosis in asia: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(5):932-942.
- [22] Kocjan T, Sabati Rajic A, Pfeifer M, et al. Treatment of osteoporosis with teriparatide: The slovenian experience [J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1):1544-1551.
- [23] Yang Y, Li R, Wang P, et al. Osteoking prevents bone loss and enhances osteoblastic bone formation by modulating the AGEs/IGF-1/ β -catenin/OPG pathway in type 2 diabetic db/db mice[J]. Cell Biol Int, 2024, 48(10):1507-1519.
- [24] Jia X, Zhang G, Yu D. Application of extracellular vesicles in diabetic osteoporosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15:1466775.
- [25] Yao Q, Yu C, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoblasts regulates global energy metabolism [J]. Bone, 2017, 97:175-183.
- [26] 李云轩, 舒钧, 王志华, 等. 特立帕肽治疗骨质疏松性椎体压缩骨折经皮椎体后凸成形术后残余腰背痛的效果[J]. 中华创伤杂志, 2022, 38(3):156-162.
- [27] 陈兴涛, 谢春华, 刘涛. 特立帕肽联合单侧入路PKP治疗骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床观察[J]. 中国医学工程, 2024, 32(3):98-102.
- [28] 孙英飞, 褚开伟, 李中实. 特立帕肽在骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折术后应用效果及对骨密度影响[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(4):345-348.
- [29] 陈玲, 高欢玲, 魏芳芳, 等. 术前认知衰弱对老年髋部骨折术后患者关节功能影响的纵向研究[J]. 护理学杂志, 2023, 38(7):97-101.
- [30] 张国磊, 闫楚奇. 两种评分系统预测老年髋部骨折术后并发症价值比较[J]. 安徽医学, 2023, 44(1):97-101.
- [31] 裴少新, 海啸, 张金星. 小剂量奥氮平对老年髋部骨折术后患者术后谵妄、认知功能和应激反应的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(2):315-317.
- [32] 李宏伟, 王永华, 张虎雄. 血同型半胱氨酸与老年髋部骨折术后肌少症发生关系的研究进展[J]. 中国综合临床, 2025, 41(2):151-155.
- [33] 伊辰. 危杰. 谭杰, 等. 特立帕肽对老年髋部骨折患者骨密度和血清 β -CTX、P1NP、OCN的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(12):1438-1440, 1444.

(本文编辑:赵丽洁)