·转化医学与临床药学·

地舒单抗联合特立帕肽治疗围绝经期女性骨质疏松症的疗效及对糖脂代谢的影响

高希林[1]，闫军法[1]，林永祥[1]，肖良秀[1]，陈剑[2]，何发胜[1*]

（1. 厦门弘爱医院骨科，福建 厦门 361006；2. 厦门市中医院骨科，福建 厦门 361006）

[摘要] 目的 探讨地舒单抗联合特立帕肽治疗围绝经期女性骨质疏松症（osteoporosis，OP）的疗效及对糖脂代谢的影响。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 7 月厦门弘爱医院收治的 150 例围绝经期女性 OP 患者，采用随机数字表法分为对照组和观察组，每组 75 例。对照组给予特立帕肽治疗，观察组在对照组基础上联合地舒单抗注射液治疗，2 组疗程均为 12 个月。比较 2 组骨密度（bone mineral density，BMD）、骨代谢指标、颈动脉内中膜厚度（carotid intima-media thickness，CIMT）、糖脂代谢、炎症因子水平、不良反应及骨折发生率。**结果** 治疗后 6 个月和 12 个月，观察组全髋、股骨颈和腰椎 $L_1 \sim L_4$ 的 BMD 高于对照组，血清I型胶原羧基端肽 β 特殊序列、总I型原胶原 N-端前肽和骨碱性磷酸酶水平、CIMT、糖化血红蛋白 A1c、甘油三酯、总胆固醇、肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-6 水平低于对照组（$P < 0.05$）。2 组不良反应发生率相比，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。观察组骨折发生率低于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 地舒单抗联合特立帕肽能有效改善围绝经期女性 OP 患者的 BMD，协同调节骨代谢及糖脂代谢水平，降低炎症因子水平，且安全性良好。

[关键词] 地舒单抗；特立帕肽；围绝经期；骨质疏松症；骨代谢；糖脂代谢

[中图分类号] R977；R589.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）09-0838-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506220456

Efficacy of Denosumab Combined with Teriparatide for Osteoporosis in Perimenopausal Women and Its Effect on Glucose and Lipid Metabolism

GAO Xilin[1], YAN Junfa[1], LIN Yongxiang[1], XIAO Liangxiu[1], CHEN Jian[2], HE Fasheng[1]

(1. Department of Orthopedics, Xiamen Humanity Hospital, Xiamen 361006, China; 2. Department of Orthopedics, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361006, China)

[Abstract] Objective To investigate the efficacy of denosumab combined with teriparatide in the treatment of perimenopausal women with osteoporosis (OP) and its effect on glucose and lipid metabolism. **Methods** A total of 150 perimenopausal women with OP admitted to Xiamen Humanity Hospital from January 2023 to July 2024 were enrolled and divided into the control group and the intervention group by the random number table method, with 75 cases in each group. The control group was treated with teriparatide, and the intervention group was additionally treated with denosumab injection on the basis of the control regimen. The treatment course of both groups was 12 months. Bone mineral density (BMD), bone metabolism markers, carotid intima-media thickness (CIMT), glucose and lipid metabolism, levels of inflammatory factors, adverse reactions and fracture incidence were compared between the two groups. **Results** After 6 and 12 months of treatment, the BMD of the total hip, femoral neck and L1 – L4 vertebrae in the intervention group was higher than that in the control group. The levels of serum β-isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen, total procollagen type I N-propeptide, bone alkaline phosphatase, CIMT, glycated hemoglobin A1c, triglyceride, total cholesterol, tumor necrosis factor-α and interleukin-6 were lower than those in the control group (all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of fractures in the intervention group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Denosumab combined with teriparatide can effectively improve BMD in perimenopausal women with OP, synergistically regulate bone as well as glucose and lipid metabolism, reduce the levels of inflammatory factors, and has a favorable safety profile.

[Key words] denosumab; teriparatide; perimenopausal period; osteoporosis; bone metabolism; glucose and lipid metabolism

骨质疏松症（osteoporosis，OP）已成为全球范围内疾病负担显著的重要公共卫生议题，围绝经期女性为该病的高发人群。流行病学数据显示，中国 40 岁以上围绝经期女性 OP 患病率达 32.5%[1]。进入围绝经期后，女性卵巢功能逐步减退，雌激素分泌水平出现快速回落，破骨细胞介导的骨吸收作用随之增强，骨形成相对不足，骨量快速丢失、骨微结构破坏，最终诱发 OP。近年来研究发现，糖脂代谢异常不仅参与 OP 的发生发展，还可进一步加重患者代谢负担，影响疾病预后[2]。当前 OP 治疗中，特立帕肽作为促骨形成药物的代表，可有效促进骨合成代谢、提升骨密度（bone mineral density，

接受日期：2026-06-22

基金项目：厦门市自然科学基金资助项目（No. 3502Z20227397）

*通信作者：何发胜，主任医师

研究方向：髋关节置换，老年性骨质疏松研究

E-mail：375003798@qq.com

BMD）；地舒单抗则通过抑制核因子-κB 受体激活蛋白配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）通路阻断骨吸收，二者分别作用于骨形成与骨吸收环节，相关研究提示联合方案具有协同改善骨代谢的潜力[3-5]。然而，现有研究多关注联合方案对 BMD、骨代谢等骨骼相关指标的改善效果，关于该方案对围绝经期女性 OP 患者糖脂代谢的影响，尚缺乏充足临床证据，其相关机制仍有待阐释。基于此，本研究旨在探讨地舒单抗联合特立帕肽治疗围绝经期女性 OP 的疗效及对糖脂代谢的影响，为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究以 2023 年 1 月至 2024 年 7 月厦门弘爱医院收治的 150 例围绝经期女性 OP 患者作为研究对象。本研究以治疗 12 个月后全髋 BMD 为主要结局指标，采用两独立样本均数比较的双侧检验公式估算样本量：$n = 2 \times [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \times \sigma/\delta]^2$，其中 $\alpha = 0.05$，$Z_{\alpha/2} = 1.96$，$\beta = 0.2$，$Z_{\beta} = 0.842$；预实验共纳入 20 例患者，其中单纯特立帕肽组与联合治疗组各 10 例，治疗 12 个月后全髋 BMD 分别为（0.68 ± 0.09）g·cm^{-2} 与（0.73 ± 0.11）g·cm^{-2}，计算得合并标准差 $\sigma = 0.1$，组间差异 $\delta = 0.05$，每组样本量约为 63 例。考虑约 15% 的失访风险，最终纳入 150 例患者（每组 75 例）。纳入标准：①符合《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）》[6]，采用其中明确的诊断标准判定原发性骨质疏松症，即双能 X 线吸收法（dual-energy X-ray absorptiometry，DXA）测定腰椎 L_1~L_4、股骨颈或全髋 BMD，$-3.5 < T \leqslant -2.5$ [T 值 =（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]，且无脆性骨折史，为本研究限定的非严重骨质疏松症患者；②围绝经期纳入标准参考《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》[7]中介绍的生殖衰老研讨会 + 10（Stages of Reproductive Aging Workshop+10，STRAW + 10）分期系统，同时参考国内临床研究的常用筛选条件，纳入年龄 45 ~ 55 岁、存在月经周期紊乱（周期较既往延长 ≥ 7 d 或停经 ≥ 60 d），可伴随血清卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）> 25 U·L^{-1} 及雌二醇（estradiol，E_2）水平下降的女性；③所有入组患者均自愿参与本研究，并签署书面知情同意书；④入组前未接受过规范的抗骨质疏松药物治疗（包括双膦酸盐、雌激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素等）。排除标准：①合并自身免疫性疾病者，或合并多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤等血液系统疾病者；②合并精神疾病者；③近 6 个月内服用过影响骨代谢药物者，该类药物包括糖皮质激素（等效泼尼松 ≥ 5 mg·d^{-1} 且持续 ≥ 3 个月）、雌激素/孕激素、双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、活性维生素 D 及其类似物（超过生理剂量）等；④伴有心脏、肝脏、肾脏等重要脏器功能不全者；⑤合并未纠正的低钙血症、维生素 D 严重缺乏者；⑥合并恶性肿瘤者；⑦对地舒单抗、特立帕肽或药物辅料过敏者；⑧合并可能诱发继发性骨质疏松症的疾病，包含甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、库欣综合征、性腺功能减退症、类风湿关节炎等；⑨妊娠、哺乳期女性。入组患者按随机数字表法分为 2 组，每组各 75 例。研究期间通过强化随访管理，所有患者均完成 12 个月全流程随访，无失访病例，随访率 100%。本研究经医院伦理委员会审批通过（编号：HAXM-MEC-20230215-001-01）。2 组临床基线资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 2 组临床基线资料比较

组别	n	年龄/岁（$\bar{x} \pm s$）	病程/年（$\bar{x} \pm s$）	BMI/kg·m^{-2}（$\bar{x} \pm s$）	E_2/pmol·L^{-1}（$\bar{x} \pm s$）	LH/IU·L^{-1}（$\bar{x} \pm s$）	FSH/IU·L^{-1}（$\bar{x} \pm s$）	合并糖尿病/例（%）	合并高脂血症/例（%）
观察组	75	51.28 ± 1.13	2.05 ± 0.47	24.83 ± 2.15	49.28 ± 6.04	52.17 ± 5.39	90.57 ± 8.05	8（10.67）	4（5.33）
对照组	75	51.48 ± 2.41	1.98 ± 0.52	24.39 ± 2.07	50.18 ± 5.89	51.55 ± 6.70	91.13 ± 7.82	5（6.67）	6（8.00）
t/χ^2		0.651	0.865	1.277	0.924	0.624	0.432	0.758	0.429
P		0.516	0.389	0.204	0.357	0.533	0.666	0.384	0.513

BMI：体重指数；E_2：雌二醇；LH：黄体生成素；FSH：卵泡刺激素

1.2 方法

1.2.1 *分组与研究质控方法* 采用随机数字表法生成随机分配序列，由第三方统计人员完成序列生成与密封信封编号，信封采用不避光密封设计，由不参与本研究的人员保管。患者签署知情同意书后，按入组顺序依次拆开信封完成分组，分为对照组和观

察组，各75例。为保障研究质量，本研究实施严格的单盲设计：所有结局评估人员、实验室检测人员均不清楚患者的分组情况，以尽可能降低评估环节产生的测量偏倚。

1.2.2 治疗方法 患者均给予统一基础治疗：碳酸钙D_3片（I）[赫力昂（苏州）制药有限公司，国药准字H10950029，规格：每片含钙600 mg/维生素D_3 125 IU]口服，每次600 mg，每日1次；骨化三醇软胶囊（河南泰丰生物科技有限公司，国药准字H20227154，规格：0.25 μg）口服，每次0.25 μg，每日1次，疗程12个月。

对照组给予特立帕肽注射液[信立泰（苏州）药业有限公司，国药准字S20220015，规格：20 μg/80 μL，2.4 mL/支（笔芯）]皮下注射，每次20 μg，每日1次，连续治疗12个月。

观察组在对照组每日皮下注射特立帕肽的基础上加用地舒单抗注射液[Amgen Manufacturing Limited LLC，国药准字SJ20200019，规格：60 mg（1.0 mL）/支（预充式注射器）]皮下注射，每次60 mg，每6个月注射1次，连续治疗12个月。

1.3 观察指标

1.3.1 骨密度检测 在治疗前、治疗后6个月、治疗后12个月，采用DXA骨密度仪（美国Hologic公司，型号：Horizon W）测定患者全髋、股骨颈和腰椎$L_1 \sim L_4$的BMD。

1.3.2 骨代谢指标检测 在治疗前、治疗后6个月、治疗后12个月，抽取患者5 mL清晨空腹静脉血，室温放置30～60 min待血液自然凝固后，以3 000 r·min^{-1}（离心半径15 cm）离心10～15 min，分离上层血清标本。部分血清标本当日检测，剩余标本分装后置于−80 ℃冰箱冻存；检测前取出冻存标本室温复融，严禁反复冻融。采用酶联免疫吸附分析（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）测定血清I型胶原羧基端肽β特殊序列（β-isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen，β-CTX）、总I型原胶原N-端前肽（procollagen type I N-propeptide，PINP）和骨碱性磷酸酶（bone alkaline phosphatase，BALP）水平，试剂盒购于武汉云克隆科技股份有限公司，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 血管结构、糖脂代谢和炎症因子检测 血样采集、血清分离及标本冻存复融方法同1.3.2。在治疗前、治疗后6个月、治疗后12个月，对患者完成血管超声与血样检测：采用超声诊断仪（美国GE公司，型号：LOGIQ7）测定颈动脉内中膜厚度（carotid intima-media thickness，CIMT），分别检测双侧颈总动脉，两侧测定6个检测点，取平均值。采用全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白A1c（glycated hemoglobin A1c，HbA1c）、甘油三酯（triacylglycerol，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）水平；采用离子交换高效液相色谱法完成HbA1c的检测，TG与TC则分别采用甘油磷酸氧化酶法、胆固醇氧化酶法进行测定。冻存血清样本采用ELISA检测肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）水平，严格按照相应ELISA试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 安全性与预后指标 记录患者干预期间不良反应发生情况，包括头痛、发热、胃肠道反应、皮疹等，并统计骨折发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计学处理与分析。不良反应及骨折发生率等计数资料以例（%）表示，行χ^2检验或Fisher精确检验；计量资料经Shapiro-Wilk正态性检验，符合正态分布者，以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；BMD、糖脂代谢及炎症因子等采用重复测量方差分析，事后用Bonferroni法进行两两比较，以$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组骨密度比较

治疗后6个月、12个月，2组全髋、股骨颈和腰椎$L_1 \sim L_4$的BMD均高于治疗前，且观察组上述部位BMD高于对照组（$P < 0.05$），见表2。

2.2 2组骨代谢指标比较

治疗后6个月、12个月，2组血清β-CTX、PINP和BALP水平低于治疗前，且观察组血清β-CTX、PINP和BALP水平低于对照组（$P < 0.05$），见表3。

2.3 2组颈动脉内中膜厚度、糖脂代谢和炎症因子水平比较

治疗后6个月、12个月，2组CIMT、HbA1c、TG、TC、TNF-α和IL-6水平低于治疗前，且观察组上述指标水平低于对照组（$P < 0.05$），见表4。

2.4 2组不良反应和骨折发生率比较

比较2组不良反应发生率，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；观察组骨折发生率低于对照组（$P < 0.05$），见表5。

表2 2组骨密度比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	全髋BMD/g·cm^{-2}			股骨颈BMD/g·cm^{-2}			腰椎$L_1 \sim L_4$BMD/g·cm^{-2}		
		治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
观察组	75	0.64±0.11	0.76±0.15$^{*\triangle}$	0.86±0.16$^{*\#\triangle}$	0.57±0.09	0.69±0.12$^{*\triangle}$	0.79±0.14$^{*\#\triangle}$	0.77±.08	0.89±0.11$^{*\triangle}$	0.97±0.13$^{*\#\triangle}$
对照组	75	0.66±0.13	0.71±0.12*	0.81±0.13$^{*\#}$	0.58±0.12	0.63±0.11*	0.73±0.07$^{*\#}$	0.79±0.10	0.83±0.13*	0.92±0.15$^{*\#}$
$F_{组间}$，$P_{组间}$		4.044，0.031			3.903，0.019			3.448，0.038		
$F_{时间}$，$P_{时间}$		43.045，<0.001			29.841，<0.001			33.031，<0.001		
$F_{交互}$，$P_{交互}$		2.321，0.032			2.031，0.013			4.085，0.045		

BMD：骨密度；*与同组治疗前比较，$P<0.05$；$^{\#}$与同组治疗后6个月比较，$P<0.05$；$^{\triangle}$与对照组比较，$P<0.05$

表3 2组骨代谢指标比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	β-CTX/μg·L^{-1}			PINP/μg·L^{-1}			BALP/U·L^{-1}		
		治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
观察组	75	0.53±0.12	0.37±0.11$^{*\triangle}$	0.28±0.07$^{*\#\triangle}$	48.16±9.51	42.05±4.76$^{*\triangle}$	35.67±7.41$^{*\#\triangle}$	23.18±4.05	20.05±3.54$^{*\triangle}$	17.18±3.89$^{*\#\triangle}$
对照组	75	0.54±0.14	0.41±0.09*	0.31±0.06$^{*\#}$	49.52±8.92	44.21±4.31*	38.93±6.35$^{*\#}$	22.95±3.79	21.47±4.83*	18.84±4.12$^{*\#}$
$F_{组间}$，$P_{组间}$		3.495，0.021			5.042，0.011			5.922，0.016		
$F_{时间}$，$P_{时间}$		37.098，<0.002			40.971，<0.003			31.005，<0.002		
$F_{交互}$，$P_{交互}$		5.033，0.014			3.543，0.032			3.311，0.024		

β-CTX：I型胶原羧基端肽β特殊序列；PINP：I型原胶原N-端前肽；BALP：骨碱性磷酸酶；*与同组治疗前比较，$P<0.05$；$^{\#}$与同组治疗后6个月比较，$P<0.05$；$^{\triangle}$与对照组比较，$P<0.05$

表4 2组颈动脉内中膜厚度、糖脂代谢和炎症因子水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	CIMT/mm			HbA1c/%			TG/mmol·L^{-1}		
		治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
观察组	75	1.13±0.27	0.96±0.13$^{*\triangle}$	0.88±0.10$^{*\#\triangle}$	6.15±0.52	5.76±0.48$^{*\triangle}$	5.45±0.37$^{*\#\triangle}$	2.72±0.31	2.36±0.24$^{*\triangle}$	2.18±0.24$^{*\#\triangle}$
对照组	75	1.09±0.21	1.02±0.11*	0.92±0.13$^{*\#}$	6.07±0.54	6.02±0.51*	5.61±0.32$^{*\#}$	2.76±0.29	2.44±0.21*	2.30±0.26$^{*\#}$
$F_{组间}$，$P_{组间}$		5.071，0.017			3.785，0.041			4.352，0.003		
$F_{时间}$，$P_{时间}$		52.421，<0.001			53.954，<0.001			60.667，<0.001		
$F_{交互}$，$P_{交互}$		6.122，0.012			6.042，0.017			3.059，0.026		

组别	n	TC/mmol·L^{-1}			TNF-α/ng·L^{-1}			IL-6/ng·L^{-1}		
		治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
观察组	75	6.46±0.56	5.84±0.45$^{*\triangle}$	5.31±0.43$^{*\#\triangle}$	135.26±14.36	120.51±16.72$^{*\triangle}$	102.34±13.06$^{*\#\triangle}$	13.34±3.12	12.04±2.42$^{*\triangle}$	10.51±2.25$^{*\#\triangle}$
对照组	75	6.51±0.48	6.02±0.47*	5.47±0.41$^{*\#}$	133.07±15.12	126.93±15.58*	108.56±12.54$^{*\#}$	14.02±3.31	12.99±2.07*	11.39±2.73$^{*\#}$
$F_{组间}$，$P_{组间}$		4.554，0.013			3.948，0.003			5.956，0.010		
$F_{时间}$，$P_{时间}$		39.093，<0.001			37.442，<0.001			67.292，<0.001		
$F_{交互}$，$P_{交互}$		5.125，0.024			3.073，0.019			4.076，0.035		

CIMT：颈动脉内中膜厚度；HbA1c：糖化血红蛋白A1c；TG：甘油三酯；TC：总胆固醇；TNF-α：肿瘤坏死因子-α；IL-6：白细胞介素-6；*与同组治疗前比较，$P<0.05$；$^{\#}$与同组治疗后6个月比较，$P<0.05$；$^{\triangle}$与对照组比较，$P<0.05$

表5 2组不良反应和骨折发生率比较

组别	n	头痛/例（%）	发热/例（%）	胃肠道反应/例（%）	皮疹/例（%）	不良反应总例次/例（%）	骨折发生/例（%）
观察组	75	1（1.33）	2（2.67）	2（2.67）	1（1.33）	6（8.00）	2（2.67）
对照组	75	2（2.67）	1（1.33）	3（4.00）	2（2.67）	8（10.67）	9（12.00）
χ^2						0.315	
P						0.575	0.035*

注：各项及不良反应总例次为不良反应事件例次，同一受试者可发生多项不良反应，总例次为各分项之和，百分率以入组受试者总例数为分母计算；*表示采用Fisher精确检验

3 讨论

围绝经期女性OP是一种多因素性疾病，主要病因为卵巢功能减退引发的雌激素水平下降。雌激素在骨骼健康中发挥重要调控作用，其缺乏可直接造成骨吸收增强、骨量加速流失，以BMD降低、骨微结构损伤及骨脆性增加为核心病理改变，可进一步提升骨折发生风险[8]。

地舒单抗通过特异性结合RANKL，阻断其与核因子κB受体激活蛋白的相互作用，抑制破骨细胞分化、成熟与活化，可抑制破骨细胞介导的骨吸收作用，提升BMD水平，最终发挥降低骨折风险的效应[9]。本研究显示，观察组全髋、股骨颈和腰椎L_1～L_4的BMD提升幅度优于对照组。分析原因主要是特立帕肽作为甲状旁腺激素类似物，可激活成骨细胞活性、促进骨形成，改善BMD[10−11]；地舒单抗则通过抑制破骨细胞活性来降低骨吸收水平。二者联合，从促进骨形成和抑制骨吸收两个环节协同干预，可更显著提升BMD。

β-CTX为特异性骨吸收标志物，其水平升高提示机体破骨细胞活性增强、骨吸收亢进；PINP、BALP为骨形成标志物，指标升高提示成骨细胞增殖活跃、骨合成代谢增强[12−13]。围绝经期OP患者多处于高骨转换状态，骨吸收与骨形成均呈亢进状态，但骨吸收作用强度高于骨形成，最终导致骨量丢失。本研究结果表明，治疗后2组患者血清β-CTX、PINP、BALP水平均较治疗前下降，且观察组下调幅度优于对照组。需要说明的是，特立帕肽作为促骨形成药物，在用药早期（1～3个月）可快速激活成骨细胞，促使骨形成标志物明显升高；但本研究纳入的围绝经期OP患者基线呈高骨转换状态，经特立帕肽持续干预6～12个月后，机体异常亢进的骨转换得到纠正，骨代谢趋于平衡，骨转换标志物较基线显著下降。观察组骨转换标志物水平进一步降低，是地舒单抗强效抑制破骨细胞、下调整体骨转换水平的伴随效应，而非本治疗方案的直接治疗目标。尽管观察组骨转换标志物水平更低，但其全髋、股骨颈和腰椎的BMD增幅优于对照组，证实“促骨形成（特立帕肽）+抗骨吸收（地舒单抗）”双靶点联合干预具备临床应用价值。国外研究提示，地舒单抗既可抑制特立帕肽诱发的破骨细胞活化，还可促进特立帕肽介导的非破骨细胞依赖性骨形成[14]。Sun等[15]研究显示，相较于特立帕肽单药，特立帕肽联合地舒单抗可进一步提高绝经后OP患者脊柱、髋部BMD。国内宦诚、余黎吉等[16−17]的研究同样证实，地舒单抗联合特立帕肽可提升绝经后OP患者BMD，并调节骨代谢标志物水平。

炎症反应已被证实与OP的发生发展密切相关，炎症因子可通过多种途径扰乱骨代谢稳态，进而影响BMD及骨质量[18−19]。本研究结果表明，治疗后观察组的CIMT水平低于对照组，HbA1c、TG、TC、TNF-α和IL-6水平同步下降，提示联合治疗可改善糖脂代谢、减轻机体炎症反应。分析其机制，一方面，骨代谢紊乱可通过释放骨源性因子干扰全身代谢稳态；联合治疗可有效调控骨代谢，削弱骨代谢紊乱与全身代谢间的异常交互作用。另一方面，已有研究证实地舒单抗可调节糖脂代谢，降低新发2型糖尿病的发生风险[20]。张巧慧等[21]在卵巢功能早衰合并OS人群中观察到，地舒单抗联合雌孕激素替代治疗可改善糖脂代谢、降低同型半胱氨酸及CIMT，但该研究中同时联用雌孕激素，难以区分获益来源于地舒单抗或激素补充。与上述研究不同，本研究采用地舒单抗联合特立帕肽方案，观察到围绝经期OP患者糖脂、炎症及血管相关指标得到改善，可为该人群全身代谢调控提供临床参考证据。

本研究安全性分析结果证实，观察组与对照组的不良反应发生率差异无统计学意义，提示该联合治疗并未增加额外安全风险。国内特立帕肽推荐使用时限为2年，疗程满2年后需更换其他抗OP药物维持疗效[22]。地舒单抗存在停药相关风险，撤药后易发生骨量丢失，骨折风险升高。本研究中观察

组骨折发生率低于对照组，进一步提示该联合方案可改善骨骼状态，降低骨折发生风险。

本研究存在一定局限性：其一，本研究为单盲设计。由于 2 种药物给药频次差异较大（特立帕肽每日 1 次，地舒单抗每 6 个月 1 次），无法对受试者及药物注射操作者实施盲法，可能存在实施偏倚。其二，本研究随访周期仅 12 个月，不足以评估联合方案停药后的远期风险，尤其是地舒单抗撤药后骨转换反弹升高、椎体骨折反弹风险。后续可开展双盲、安慰剂对照研究，并延长随访时间，进一步评估停药后骨代谢反弹风险及后续序贯治疗方案。

综上所述，地舒单抗联合特立帕肽可有效改善围绝经期 OP 患者的 BMD，调节骨代谢及糖脂代谢，降低炎症因子水平，且安全性良好。

[参考文献]

[1] 汤淑女, 尹香君, 余卫, 等. 中国40岁及以上绝经后女性骨质疏松症患病率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4): 509-516.

[2] 薛永鹏, 杨佳凡, 刘爽, 等. 糖脂代谢紊乱在骨质疏松症发病机制作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(6): 878-884.

[3] Shane E, Shiau S, Recker R R, *et al*. Denosumab after teriparatide in premenopausal women with idiopathic osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): e1528-e1540.

[4] Qaseem A, Hicks L A, Etxeandia-Ikobaltzeta I, *et al*. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(2): 224-238.

[5] Hung Y T, Wu W T, Lee R P, *et al*. Beyond bone remodeling: denosumab's multisystemic benefits in musculoskeletal health, metabolism, and age-related diseases-a narrative review[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3): 732.

[6] 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.

[7] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4-21.

[8] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专家委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8): 903-908.

[9] Kumar S, Wang M, Kim A S, *et al*. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2025, 40(9): 1017-1034.

[10] Arthur Vithran D T, Essien A E, Rahmati M, *et al*. Teriparatide in postmenopausal osteoporosis: uncovering novel insights into efficacy and safety compared to other treatments-a systematic review and meta-analysis[J]. *EFORT Open Rev*, 2024, 9(9): 845-861.

[11] Nunkoo S, Krissheeven M, Chitravanshi A, *et al*. Clinical efficacy and safety of teriparatide versus alendronate in postmenopausal osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Cureus*, 2024, 16(11): e73068.

[12] Lin X B, Ye H, He L J, *et al*. Analysis of changes in serum high t-PINP/β -CTX ratio and risk of re-fracture after vertebral osteoporotic fracture surgery[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(22): 10860-10867.

[13] Anish R J, Nair A. Osteoporosis management-current and future perspectives - A systemic review[J]. *J Orthop*, 2024, 53: 101-113.

[14] Ramchand S K, David N L, Lee H, *et al*. Effects of combination denosumab and high-dose teriparatide administration on bone microarchitecture and estimated strength: the DATA-HD HR-pQCT study[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(1): 41-51.

[15] Sun Y, Li Y, Li J, *et al*. Efficacy of the combination of teriparatide and denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 888208.

[16] 宦诚, 孟祥宇, 柯荣军. 特立帕肽序贯地舒单抗治疗对绝经后骨质疏松性椎体压缩性骨折患者骨密度、骨代谢指标及骨折愈合的影响[J]. 西北药学杂志, 2025, 40(5): 228-234.

[17] 余黎吉, 伍丹丹, 杜晓敏, 等. 地舒单抗联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松的临床研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2025, 17(1): 84-86, 91.

[18] Prousi G S, Joshi A M, Atti V, *et al*. Vascular inflammation, cancer, and cardiovascular diseases[J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(9): 955-963.

[19] Han W, Yang S, Xiao H, *et al*. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15627.

[20] Lyu H, Zhao S S, Zhang L, *et al*. Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2023, 381: e073435.

[21] 张巧慧, 张卓伟. 雌孕激素替代治疗联合地舒单抗治疗卵巢功能早衰的临床疗效及心血管保护作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(21): 4024-4027.

[22] 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》编写组. 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识(2023)[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(9): 985-1006.

（责任编辑：邢爱敏）