

· 论著 · 一次研究 ·

骨质疏松患者地舒单抗治疗持续性与骨折风险的真实世界研究



张 硕, 范玉清, 薛梦瑶, 姚东宁

南京医科大学药学院 (南京 211166)

【摘要】目的 探讨地舒单抗在真实世界中骨质疏松患者骨折风险的有效性, 比较持续接受地舒单抗治疗与单次给药后停药患者的骨折风险差异。**方法** 采用回顾性队列研究设计, 纳入 2019 年 1 月至 2024 年 10 月确诊为骨质疏松症后接受地舒单抗治疗的患者, 根据是否在首次注射地舒单抗后 180 d (允许 45 d 宽限期) 内完成第 2 次注射, 将患者分为持续治疗组和单次用药停药组。采用倾向评分匹配方法平衡 2 组基线特征。以复合性骨折为主要结局, 次要结局包括髌部骨折、椎体骨折和非髌非椎体骨折。采用 Kaplan-Meier 法绘制累积发生曲线, Cox 比例风险模型进一步调整未平衡的协变量, 并估计相对风险及 95% 置信区间。**结果** 共纳入 12 010 例患者, 其中持续治疗组 3 134 例, 单次用药停药组 8 876 例。与单次用药停药组相比, 持续治疗组的复合性骨折 [HR=0.61, 95%CI (0.52, 0.72), $P < 0.001$]、髌部骨折 [HR=0.30, 95%CI (0.19, 0.47), $P < 0.001$]、椎体骨折 [HR=0.69, 95%CI (0.55, 0.85), $P < 0.001$] 和非髌非椎体骨折 [HR=0.51, 95%CI (0.40, 0.65), $P < 0.001$] 发生风险均显著降低。**结论** 在中国真实世界临床实践中, 持续地舒单抗治疗可显著降低骨质疏松患者的骨折风险, 提示初治患者应重视治疗持续性管理, 以避免停药带来的骨折风险反弹。

【关键词】 骨质疏松; 地舒单抗; 持续治疗; 骨折; 真实世界研究

【中图分类号】 R580 **【文献标识码】** A

Treatment persistence of denosumab therapy and fracture risk in patients with osteoporosis: a real-world study

ZHANG Shuo, FAN Yuqing, XUE Mengyao, YAO Dongning

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: YAO Dongning, Email: dnyao@njmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the effectiveness of denosumab in reducing fracture risk among patients with osteoporosis in real-world clinical practice, and to compare the differences in fracture risk between patients who sustained denosumab treatment and those who discontinued treatment after a single dose. **Methods** The retrospective cohort study was employed. The patients diagnosed with osteoporosis who initiated denosumab from January 2019 to October 2024 were collected, and the patients were categorized into a continuous treatment group and a single-dose discontinued group based on whether they received a second denosumab injection within 180 days of the initial dose, with a 45-day grace period. Propensity score

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202511041

基金项目: 南京医科大学引进人才科研启动基金 (NMUR20230006)

通信作者: 姚东宁, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: dnyao@njmu.edu.cn

matching was used to balance the baseline characteristics between the two groups. The primary outcome was composite fractures, and secondary outcomes included hip fractures, vertebral fractures, and non-hip non-vertebral fractures. Kaplan–Meier curves were used to estimate survival curves, and Cox proportional hazards models were applied to adjust for residual imbalances in covariates and estimate hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). **Results** A total of 12,010 patients were included, of whom 3,134 continued denosumab treatment and 8,876 were in the single-dose discontinuation group. Compared with the single-dose discontinuation group, patients in the continuous treatment group had a significantly reduced risk of developing composite fractures [HR=0.61, 95%CI (0.52, 0.72), $P<0.001$], hip fractures [HR=0.30, 95%CI (0.19, 0.47), $P<0.001$], vertebral fractures [HR=0.69, 95%CI (0.55, 0.85), $P<0.001$], and non-hip non-vertebral fractures [HR=0.51, 95%CI (0.40, 0.65), $P<0.001$]. **Conclusion** In real-world clinical practice in China, continuous treatment with denosumab was associated with a significant reduction in fracture risk among patients with osteoporosis. These findings highlight the importance of maintaining treatment persistence in newly treated patients to prevent rebound fractures after discontinuation.

【Keywords】 Osteoporosis; Denosumab; Persistence treatment; Fracture; Real-world study

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨组织微结构退化为特征的全身性骨骼疾病，导致骨骼脆性增加和骨折风险升高^[1]。骨质疏松性骨折患者通常需要住院治疗，生活质量下降，并可能导致长期残疾甚至死亡，从而给医疗保健系统、公共卫生和社会经济带来沉重负担^[2-3]。

地舒单抗是一种针对核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的全人源单克隆抗体，可通过阻断 RANKL 与核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) 结合，从而抑制破骨细胞生成^[4]。通过抑制破骨细胞分化、存活和功能，地舒单抗已被证实可增加骨密度，降低椎体和非椎体骨折发生风险，近年来已成为中国临床治疗骨质疏松症的常用药物之一^[5-7]。此外，地舒单抗在不同治疗环境、适应证、人群和地理区域中均具有较为一致且稳定的风险-获益特征^[8-12]。然而，地舒单抗停药后其抑制骨重塑的作用会迅速消退，导致骨代谢活动急剧反弹，并显著增加椎体骨折发生的风险^[13-15]。骨质疏松是一种需要长期管理的慢性疾病，尽管地舒单抗为长效制剂，但其治疗持续性仍不理想^[16-17]。同时，地舒单抗在我国获批上市时间较短，在真实世界临床实践中的疗效研究较为有限。因此，本研究基于真实世界数据，比较持续接受地舒单抗治疗与单次用药后停药患者的骨折发生风险，评估地舒单抗在我国真实世界临床实践中降低骨折风险的有效性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究是一项基于真实世界数据的回顾性观察性队列研究，数据来源于华东地区某省级医疗保健数据库的电子病历系统。该数据库整合了省内多家各级各类医疗机构的患者信息，包括匿名人口统计信息、诊断记录、处方记录、住院实验室和影像学检查记录以及其他医疗保健服务信息，从而对患者的医疗服务利用情况进行纵向追踪。本研究经南京医科大学伦理审查委员会审核批准（批准号：2025140）。由于研究基于匿名化电子病历数据，不涉及研究对象的直接接触或可识别个人身份信息，豁免参与者的知情同意。

研究对象纳入标准：① 2019 年 1 月至 2024 年 10 月确诊为骨质疏松症，《国际疾病分类（第 10 版）》（*International Classification of Diseases, 10th edition, ICD-10*）诊断编码为 M80、M81；② 确诊骨质疏松症后接受地舒单抗治疗；③ 年龄 ≥ 18 岁。排除标准：① 在索引日期前 1 年内使用过抗骨质疏松药物；② 基线期不足 12 个月；③ 性别或年龄缺失或不正确；④ 基线期诊断为佩吉特病或恶性肿瘤；⑤ 在索引日期使用 ≥ 2 种抗骨质疏松药物。索引日期定义为患者确诊骨质疏松症后首次获得地舒单抗处方的日期。

1.2 治疗队列

鉴于地舒单抗推荐给药方案为每 6 个月皮下注射一次，本研究根据患者是否在预期时间窗内

完成第2次给药，将研究对象分为持续治疗组和单次用药停药组（图1）。持续治疗组定义为在首次注射后180 d内完成第2次注射的患者，允许45 d的宽限期，包含仅完成第2次注射的患者，也包含在随访期间按推荐频率持续接受第3次、第4次及后续治疗的所有患者。随访从首次注射后225 d开始，直至发生以下任一事件：停用地舒单抗（定义为最后一次注射后225 d）、死亡、诊断为佩吉特病或恶性肿瘤，或至数据截取日期（2024年10月29日），以最早发生事件为准。单次用药停药组定义为在预期时间窗内未接受第2次注射的患者。随访从首次给药后225 d开始至再次接受任何抗骨质疏松药物治疗、死亡、诊断为佩吉特病或恶性肿瘤，或至数据截取日期（2024年10月29日），以最早发生事件为准。

1.3 资料收集

收集2组患者的基线资料：①人口学特征（年龄、性别和医保类型）；②医疗服务利用情况（门急诊和住院次数）；③既往骨折史（髌部骨折、椎体骨折和非髌非椎体骨折）；④合并症，包括心血管、代谢、呼吸、消化、神经系统及精神疾病等已知与骨折风险相关的疾病；⑤既往用药史，涵盖抗高血压药、降糖药、调脂药、抗凝药、糖皮质激素、质子泵抑制剂、神经系统用药及非甾体抗炎药等已知与骨折风险相关的药物^[11]。

收集2组患者结局指标的相关信息：①主要结局为复合性骨折，包括所有类型的骨折（椎骨骨折、髌骨骨折、骨盆骨折、股骨骨折、小腿骨折、踝骨骨折、肩骨骨折、上臂骨折、前臂骨折和腕骨骨折）；②次要结局包括髌部骨折、椎体骨折

和非髌非椎体骨折。所有骨折通过ICD-10编码和相应的诊断术语进行识别。为提高骨折事件由骨质疏松所致的特异性，同日发生且与机动车事故相关的骨折病例不纳入研究结局。

1.4 数据处理及分析

①为减少潜在混杂因素的影响，采用倾向评分匹配（propensity score matching, PSM）方法。使用Logistic回归模型计算倾向评分（propensity score, PS），采用1:1最近邻匹配法，设置卡钳值为0.2，将人口学特征、医疗服务利用情况、既往骨折史、合并症及既往用药史变量纳入为混杂变量，将两组患者按照PS进行配对。匹配后通过计算组间标准化均值差（standardized mean difference, SMD）来评估协变量平衡性， $SMD < 0.10$ 视为组间差异无统计学意义。②PSM后的队列，采用Kaplan-Meier法绘制骨折事件发生的累积发生率曲线，并采用Cox比例风险模型进一步调整未平衡的协变量，估计持续治疗与单次用药停药患者发生骨折的相对风险，以风险比（hazard ratio, HR）及其95%置信区间（confidence interval, CI）表示。③亚组分析根据地舒单抗给药次数进行分层，将仅接受1剂治疗的患者作为对照，分别与持续接受2剂、3剂及4剂的患者进行骨折风险比较。④敏感性分析：首先，将随访时间限制为 ≥ 6 个月，重新构建Cox比例风险模型，以验证持续治疗与单次用药停药患者骨折风险的稳健性；其次，鉴于死亡可能作为骨折发生的竞争风险事件，进一步将死亡纳入Fine-Gray亚分布风险模型（subdistribution hazard model）进行敏感性分析。

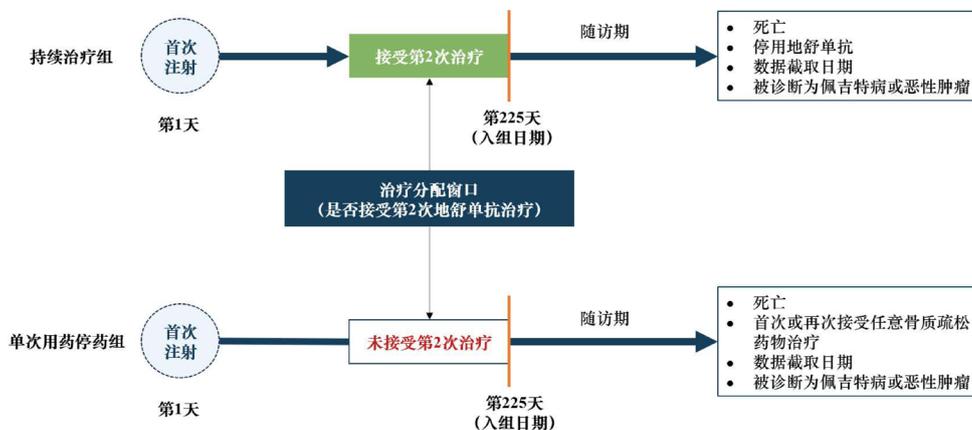


图1 研究设计框架

Figure 1. Research design framework

1.5 统计学分析

采用 MySQL 8.0 和 R 4.4.2 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；符合偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM前后的基线特征

本研究共纳入 12 010 例患者，其中持续治疗组 3 134 例，单次用药停药组 8 876 例。样本筛选具体流程见图 2。持续治疗组随访时间为 332.0 (177.0, 517.0) d，单次用药停药组随访时间为 171.0 (68.0, 327.0) d。2 组患者年龄的平均值分别为 68.12 岁和 68.71 岁 ($P=0.006$)，女性患者占比分别为 96.0% 与 90.7%。PSM 后，2 组的所有基线特征均得到有效平衡 (所有协变量的 SMD

均小于 0.10)。见表 1。

2.2 主要结局

持续治疗组的复合性骨折粗发病率为 67.09/1 000 人年，单次用药停药组发病率为 106.77/1 000 人年。与单次用药停药患者相比，持续治疗患者发生复合性骨折风险显著降低 [$HR=0.61, 95\%CI(0.52, 0.72), P < 0.001$] (图 3)。

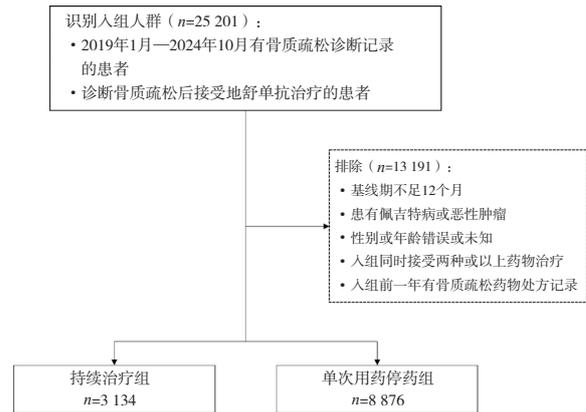


图2 研究人群纳排流程图

Figure 2. Flowchart of patient inclusion and exclusion

表1 2组患者PSM前后基线特征比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the two groups before and after PSM

[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	PSM前				PSM后			
	单次用药停药组 (n=8 876)	持续治疗组 (n=3 134)	<i>P</i>	SMD	单次用药停药组 (n=3 133)	持续治疗组 (n=3 133)	<i>P</i>	SMD
平均年龄 (岁)	68.71 ± 10.60	68.12 ± 9.87	0.006	0.058	68.14 ± 10.49	68.12 ± 9.87	0.950	0.002
年龄组 (岁)			<0.001	0.100			0.392	0.051
<45	154 (1.7)	54 (1.7)			60 (1.9)	54 (1.7)		
45~54	637 (7.2)	201 (6.4)			232 (7.4)	201 (6.4)		
55~64	2 001 (22.5)	766 (24.4)			7 28 (23.2)	766 (24.4)		
65~74	3 444 (38.8)	1 304 (41.6)			1 279 (40.8)	1 303 (41.6)		
≥75	2 640 (29.7)	809 (25.8)			834 (26.6)	809 (25.8)		
女性	8 054 (90.7)	3 010 (96.0)	<0.001	0.215	3 015 (96.2)	3 009 (96.0)	0.743	0.010
支付方式			0.008	0.072			0.862	0.022
城镇职工基本医疗保险	3 854 (43.4)	1 447 (46.2)			1 430 (45.6)	1 446 (46.2)		
城乡居民基本医疗保险	1 405 (15.8)	430 (13.7)			453 (14.5)	430 (13.7)		
全自费	1 928 (21.7)	688 (22.0)			689 (22.0)	688 (22.0)		
其他	1 689 (19.0)	569 (18.2)			561 (17.9)	569 (18.2)		
门诊就诊次数	6.00 (3.00, 11.00)	5.00 (3.00, 10.00)	0.010	0.063	5.00 (3.00, 10.00)	1.00 (0, 1.00)	0.444	0.006
住院次数	1.00 (0, 1.00)	1.00 (0, 1.00)	<0.001	0.137	5.00 (3.00, 10.00)	1.00 (0, 1.00)	0.804	0.001
既往髌部骨折史	398 (4.5)	93 (3.0)	<0.001	0.080	92 (2.9)	93 (3.0)	1.000	0.002
既往椎体骨折史	2 193 (24.7)	796 (25.4)	0.456	0.016	801 (25.6)	795 (25.4)	0.885	0.004
既往非髌非椎体骨折史	890 (10.0)	218 (7.0)	<0.001	0.110	217 (6.9)	218 (7.0)	1.000	0.001

续表 1

变量	PSM前				PSM后			
	单次用药停药组 (n=8 876)	持续治疗组 (n=3 134)	P	SMD	单次用药停药组 (n=3 133)	持续治疗组 (n=3 133)	P	SMD
合并症								
高血压	3 355 (37.8)	919 (29.3)	<0.001	0.180	942 (30.1)	919 (29.3)	0.543	0.016
糖尿病	1 574 (17.7)	376 (12.0)	<0.001	0.162	363 (11.6)	376 (12.0)	0.638	0.013
血脂异常	817 (9.2)	222 (7.1)	<0.001	0.078	230 (7.3)	222 (7.1)	0.732	0.010
胃肠道出血	46 (0.5)	8 (0.3)	0.082	0.042	13 (0.4)	8 (0.3)	0.382	0.028
消化性溃疡	100 (1.1)	30 (1.0)	0.492	0.017	30 (1.0)	30 (1.0)	1.000	<0.001
肺炎	288 (3.2)	80 (2.6)	0.061	0.041	69 (2.2)	80 (2.6)	0.407	0.023
慢性阻塞性肺疾病	140 (1.6)	32 (1.0)	0.030	0.049	22 (0.7)	32 (1.0)	0.219	0.035
缺血性心脏病	309 (3.5)	84 (2.7)	0.035	0.046	94 (3.0)	84 (2.7)	0.494	0.019
心衰	260 (2.9)	44 (1.4)	<0.001	0.105	55 (1.8)	44 (1.4)	0.311	0.028
缺血性中风	1 101 (12.4)	282 (9.0)	<0.001	0.110	263 (8.4)	282 (9.0)	0.420	0.022
出血性中风	19 (0.2)	6 (0.2)	0.991	0.005	6 (0.2)	5 (0.2)	1.000	0.008
骨关节炎	653 (7.4)	211 (6.7)	0.262	0.024	207 (6.6)	211 (6.7)	0.879	0.005
风湿性关节炎	266 (3.0)	70 (2.2)	0.030	0.048	70 (2.2)	70 (2.2)	1.000	<0.001
肾损伤	100 (1.1)	33 (1.1)	0.811	0.007	35 (1.1)	33 (1.1)	0.903	0.006
帕金森病	147 (1.7)	41 (1.3)	0.206	0.029	44 (1.4)	41 (1.3)	0.827	0.008
痴呆	92 (1.0)	25 (0.8)	0.287	0.025	27 (0.9)	25 (0.8)	0.889	0.007
抑郁症	187 (2.1)	42 (1.3)	0.009	0.059	40 (1.3)	42 (1.3)	0.911	0.006
精神分裂症	15 (0.2)	3 (0.1)	0.520	0.020	2 (0.1)	3 (0.1)	1.000	0.011
青光眼	64 (0.7)	18 (0.6)	0.465	0.018	19 (0.6)	18 (0.6)	1.000	0.004
白内障	360 (4.1)	124 (4.0)	0.849	0.005	125 (4.0)	124 (4.0)	1.000	0.002
既往用药史								
ACEI/ARB	1 188 (13.4)	305 (9.7)	<0.001	0.114	320 (10.2)	305 (9.7)	0.555	0.016
利尿药	367 (4.1)	77 (2.5)	<0.001	0.094	86 (2.7)	77 (2.5)	0.525	0.018
钙通道阻滞剂	1 301 (14.7)	316 (10.1)	<0.001	0.139	338 (10.8)	316 (10.1)	0.386	0.023
α受体阻滞剂	75 (0.8)	16 (0.5)	0.083	0.041	20 (0.6)	16 (0.5)	0.616	0.017
β受体阻滞剂	727 (8.2)	215 (6.9)	0.019	0.050	215 (6.9)	215 (6.9)	1.000	<0.001
降糖药	1 095 (12.3)	243 (7.8)	<0.001	0.153	234 (7.5)	243 (7.8)	0.703	0.011
抗凝药	1 099 (12.4)	181 (5.8)	<0.001	0.231	176 (5.6)	181 (5.8)	0.827	0.007
抗血小板药	1 088 (12.3)	274 (8.7)	<0.001	0.115	270 (8.6)	274 (8.7)	0.893	0.005
抗心律失常药	975 (11.0)	230 (7.3)	<0.001	0.127	231 (7.4)	230 (7.3)	1.000	0.001
调脂药	1 430 (16.1)	391 (12.5)	<0.001	0.104	420 (13.4)	391 (12.5)	0.292	0.028
糖皮质激素	1 408 (15.9)	352 (11.2)	<0.001	0.136	353 (11.3)	352 (11.2)	1.000	0.001
抑酸药	2 227 (25.1)	601 (19.2)	<0.001	0.143	605 (19.3)	600 (19.2)	0.898	0.004
质子泵抑制剂	603 (6.8)	154 (4.9)	<0.001	0.080	154 (4.9)	154 (4.9)	1.000	<0.001
支气管扩张剂	275 (3.1)	72 (2.3)	0.025	0.049	67 (2.1)	72 (2.3)	0.732	0.011
抗抑郁药	328 (3.7)	91 (2.9)	0.043	0.044	97 (3.1)	91 (2.9)	0.711	0.011
抗痴呆药	92 (1.0)	29 (0.9)	0.666	0.011	32 (1.0)	29 (0.9)	0.797	0.010
抗帕金森病药	138 (1.6)	38 (1.2)	0.199	0.029	46 (1.5)	38 (1.2)	0.442	0.022
抗精神病药	145 (1.6)	41 (1.3)	0.236	0.027	48 (1.5)	41 (1.3)	0.522	0.019
苯二氮䓬类药	1 287 (14.5)	317 (10.1)	<0.001	0.134	330 (10.5)	317 (10.1)	0.618	0.014
非甾体抗炎药	4 118 (46.4)	1 184 (37.8)	<0.001	0.175	1 181 (37.7)	1 184 (37.8)	0.958	0.002

注: ACEI. 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB. 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blockers)。

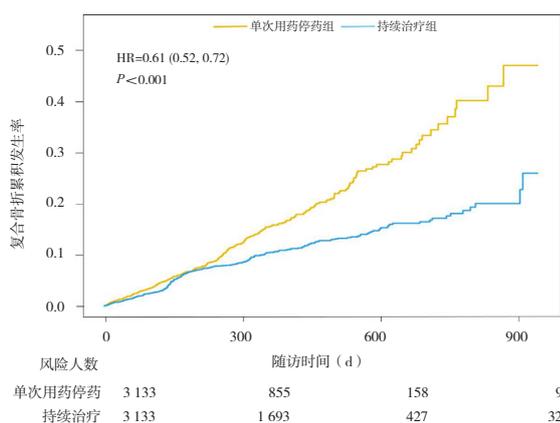


图3 持续治疗组和单次用药停药组患者复合骨折的累积发生率Kaplan-Meier曲线

Figure 3. Kaplan-Meier curves of cumulative incidence of composite fractures in the continued-treatment and single-dose discontinued groups

2.3 次要结局

持续治疗组的髌部骨折粗发病率为 5.15/1 000 人年，单次用药停药组为 15.64/1 000 人年。与单次用药停药患者相比，持续治疗患者发生髌部骨折风险显著降低 [HR=0.30, 95%CI (0.19, 0.47), $P < 0.001$] (图 4)。持续治疗组的椎体骨折粗发病率为 37.53/1 000 人年，单次用药停药组为 57.56/1 000 人年。与单次用药停药患者相比，持续治疗患者发生椎体骨折风险显著降低 [HR=0.69, 95%CI (0.55, 0.85), $P < 0.001$] (图 5)。持续治疗组的非髌非椎体骨折粗发病率为 24.56/1 000 人年，单次用药停药组为 41.84/1 000 人年。与单次用药停药患者相比，持续治疗患者发生非髌非椎体骨折风险显著降低 [HR=0.51, 95%CI (0.40, 0.65), $P < 0.001$] (图 6)。

2.4 亚组分析

相较于仅接受 1 剂治疗的患者，接受 2 剂 [HR=0.70, 95%CI (0.52, 0.95), $P=0.02$]、3 剂 [HR=0.56, 95%CI (0.36, 0.85), $P=0.006$] 和 4 剂 [HR=0.27, 95%CI (0.13, 0.58), $P < 0.001$] 治疗的患者复合性骨折风险均显著降低 (表 2)。

2.5 敏感性分析

敏感性分析结果显示，在限制最短随访时间 ≥ 6 个月的分析中，持续治疗与主要结局风险降低之间的关联方向一致，显著低于单次用药停药组 [HR=0.74, 95%CI (0.60, 0.90), $P=0.003$]。此外，在将死亡纳入 Fine-Gray 亚分布风险模型作为竞争风险的分析中，持续治疗组的复合性骨

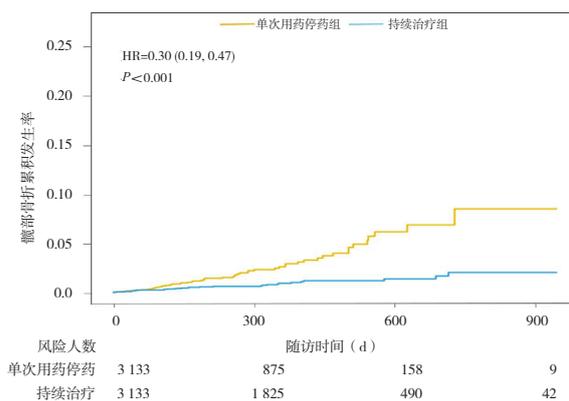


图4 持续治疗组和单次用药停药组患者髌部骨折的累积发生率Kaplan-Meier曲线

Figure 4. Kaplan-Meier curves of cumulative incidence of hip fractures in the continued-treatment and single-dose discontinued groups

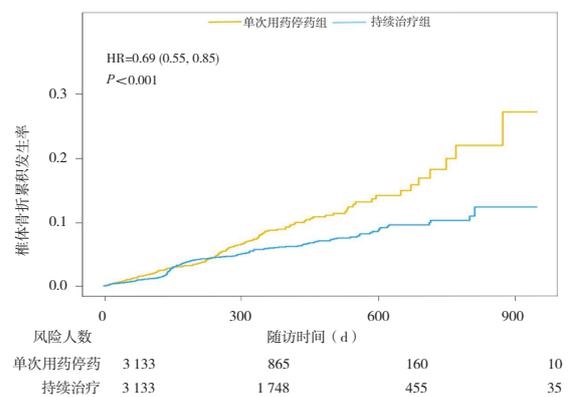


图5 持续治疗组和单次用药停药组患者椎体骨折的累积发生率Kaplan-Meier曲线

Figure 5. Kaplan-Meier curves of cumulative incidence of vertebral fractures in the continued-treatment and single-dose discontinued groups

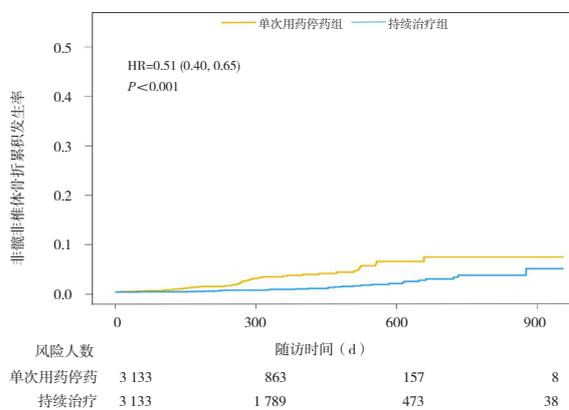


图6 持续治疗组和单次用药停药组患者非髌非椎体骨折的累积发生率Kaplan-Meier曲线

Figure 6. Kaplan-Meier curves of cumulative incidence of non-hip non-vertebral fractures in the continued-treatment and single-dose discontinued groups

表2 PSM队列中不同给药次数患者复合性骨折主要终点的亚组分析

Table 2. Subgroup analysis of primary endpoint in composite fractures with different needle administration numbers in a propensity score matched cohort

亚组	HR (95%CI)	P
持续注射2剂	0.70 (0.52, 0.95)	0.020
持续注射3剂	0.56 (0.36, 0.85)	0.006
持续注射4剂	0.27 (0.13, 0.58)	<0.001

折风险仍然显著低于单次用药停药组 [sHR=0.77, 95%CI (0.62, 0.96), $P=0.02$]。

3 讨论

地舒单抗作为一种抗骨质疏松药物,其在降低骨折风险方面的有效性已在临床试验及不同地区的研究中得到证实^[10, 18]。FREEDOM 随机对照试验^[19]发现地舒单抗可将髌部骨折和临床椎体骨折风险分别降低 40% 和 68%。多项真实世界研究^[9, 11]亦显示,持续使用地舒单抗可使髌部及其他主要骨折风险降低约 30%~40%。本研究结果与上述证据一致,显示持续使用地舒单抗可显著降低骨折风险。值得注意的是,本研究观察到的风险降低幅度更大,尤其是在髌部骨折方面。这一差异可能源于三方面:①本研究采用新使用者设计,排除了索引日期前 1 年内使用过抗骨质疏松药物的患者,使研究人群更接近初治或近期未接受治疗的人群。研究^[20]表明,相比既往接受过双膦酸盐或雷洛昔芬治疗的患者,既往未接受治疗的患者接受地舒单抗治疗后可获得更显著的骨密度增益,尤其在股骨颈部位表现更为明显。②人群基线风险可能会影响地舒单抗的疗效。本研究人群既往髌部骨折史比例和平均年龄均低于既往研究,而已有证据表明,在既往发生髌部骨折或年龄较大的患者中,地舒单抗所带来的骨密度增益和相对骨折风险降低幅度可能相对有限^[20]。③尽管本研究在暴露界定中采用相同的给药宽限期定义,但真实世界中实际给药时间仍可能存在差异。本研究中持续治疗组第 2 次注射距离首次注射的间隔时间为 186 (181, 206) d,既往研究^[21-22]显示,给药间隔延长会削弱其骨密度获益,且给药延迟超过一定时间与椎体骨折风险升高相关。因此,即便在相同的宽限期定义下,更规律、接近推荐给药时间的续药行为,仍可能在早期阶段带来更明显的预防骨折效果。

本研究中持续治疗组与单次用药停药组的随访时间中位数存在一定差异 (332 d vs. 171 d)。这一现象在基于治疗持续性定义的真实世界研究中较为常见,持续接受治疗的患者在临床实践中更可能获得较长的观察时间^[8-9, 11]。尽管 Cox 比例风险模型能够在统计学上处理随访时间不均的问题,但随访时间较短仍可能导致结局事件捕捉不足,从而影响风险估计的稳定性^[23]。为评估该差异对研究结论的潜在影响,本研究进行了敏感性分析,限制最短随访时间 ≥ 6 个月。结果显示,持续使用地舒单抗治疗仍显著降低复合性骨折风险,与主分析一致。

此外,在基于治疗持续性定义暴露状态的观察性研究中,非死亡时间偏倚 (immortal-time bias) 是需要关注的潜在方法学问题,该偏倚通常源于暴露状态在随访开始后才被界定,从而将一段必然未发生结局的时间错误归因于某一暴露组^[24]。本研究通过研究设计尽可能降低了该偏倚的影响。治疗分配依据是否在规定时间内窗口内完成第 2 次注射,而非是否接受首次给药,所有研究对象均已完成首次注射;治疗持续性在首次给药后 225 d 内完成界定,并将持续治疗组和单次给药停药组的随访起点统一设定为首次给药后第 225 天,即在暴露状态明确之后才开始累计人时并观察结局。通过对齐 2 组的随访起点并避免将任何治疗分配前的时间计入分析,本研究从设计层面最大限度地减少了非死亡时间偏倚。

除了药物选择,治疗的依从性与持续性是影响骨质疏松防治效果的关键因素。抗骨质疏松药物依从性不佳与骨折风险增加、生活质量下降以及医疗费用增加相关^[21, 25]。虽然目前尚未明确界定实现临床获益所需的最佳依从水平,但研究^[26]表明,当患者的药物依从性较差时,其骨折风险接近未接受治疗者,提示依从性不足会削弱药物的临床疗效。此外,对于地舒单抗治疗的患者持续用药更加重要,因为停药会导致骨密度迅速下降、骨转换标志物活性增加,最终导致骨折风险升高^[26-27]。本研究结果显示,持续接受地舒单抗治疗的患者骨折风险显著降低。这与多项研究^[27-30]一致,即坚持骨质疏松症治疗可获得更佳临床结果,包括髌部骨折风险显著下降。

尽管地舒单抗疗效明确,但在临床实际治疗中,患者的治疗持续性仍不理想。多国研究^[17-18]

一致表明骨质疏松药物治疗依从性较低,坚持骨质疏松药物治疗 1 年患者不足 50%,而能坚持 1 年以上的患者比例更低。因此,提高患者治疗依从性是改善骨质疏松防治效果的关键环节。研究^[31-33]表明,通过系统患者教育、社区干预以及医务人员的持续随访,均能显著改善骨质疏松患者用药依从性。为改善患者的依从性与持续性,应从患者教育、医疗服务等多层面着手,切实提高患者坚持治疗的比例,从而最大化骨质疏松防治的临床获益。

本研究存在一定局限性。首先由于观察性研究的固有局限性,未测量混杂因素的影响无法完全排除。尽管如此,本研究通过调整可观察的基线特征,已尽可能降低了偏倚风险。此外,本研究在分析中对停药后接受其他抗骨质疏松治疗的患者进行了随访终止处理,因此未能比较不同序贯治疗策略的长期效果。未来研究可在更长随访时间基础上,进一步纳入停药后的具体治疗方案,系统评估不同序贯治疗路径对骨折风险的影响。最后,本研究纳入的患者主要来自华东地区的省级医疗机构,其结果可能不完全代表全国其他地区的骨质疏松患者,后续可进一步扩大研究人群以提高研究结果的代表性和外推性。

综上所述,本研究基于真实世界数据,系统评估了地舒单抗在中国大陆骨质疏松患者中的治疗效果。结果显示,在既往未接受过抗骨质疏松药物治疗的初治患者中,持续使用地舒单抗可显著降低复合性骨折风险,且髌部、椎体和非髌非椎体骨折风险均明显下降。因此,地舒单抗可作为具有明确真实世界疗效的初始治疗选择。同时,本研究进一步强调了治疗持续性在骨质疏松长期管理中的关键作用,提示临床实践中应加强患者教育、随访管理及依从性干预,以避免过早停药导致的骨折风险反弹。从医疗服务体系层面看,本研究为地舒单抗在真实世界中的临床价值提供了循证依据,并提示在临床路径优化中有必要进一步关注治疗持续性管理,以最大化骨折预防的临床效益。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 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].中国全科医学,2023,26:1671-1691.[Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022)[J]. Chinese General Practice, 2023, 26: 1671-1691.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121.
- 2 GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Healthy Longev, 2021, 2: e580-e592. DOI: 10.1016/s2666-7568(21)00172-0.
- 3 Mitchell PJ, Chan DD, Lee JK, et al. The global burden of fragility fractures-what are the differences, and where are the gaps[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2022, 36: 101777. DOI: 10.1016/j.berh.2022.101777.
- 4 Kim AS, Taylor VE, Castro-Martinez A, et al. Temporal patterns of osteoclast formation and activity following withdrawal of RANKL inhibition[J]. J Bone Miner Res, 2024, 39: 484-497. DOI: 10.1093/jbmr/zjae023.
- 5 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: 513-523. DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30138-9.
- 6 Liu X, Zhu Z, Wang X. Analysis of medication treatment for women with osteoporosis: a real-world retrospective study from Chinese tertiary grade a hospital[J]. Bone Rep, 2024, 21: 101778. DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101778.
- 7 Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study[J]. Osteoporos Int, 2015, 26: 2773-2783. DOI: 10.1007/s00198-015-3234-7.
- 8 Bosco-Lévy P, Briot K, Mehsen-Cetre N, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis medications in france: a nationwide cohort study[J]. JBMR Plus, 2023, 7: e10789. DOI: 10.1002/jbm4.10789.
- 9 Huang Z, Liao TC, Chuang AT, et al. Denosumab and clinical outcomes among men with osteoporosis: a retrospective cohort study[J]. Osteoporos Int, 2025, 36: 465-473. DOI: 10.1007/s00198-024-07381-1.
- 10 Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, et al. Real-world effectiveness of anti-osteoporosis medications for the prevention of incident hip and clinical vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: a nationwide health insurance claims database study in Japan[J]. Bone, 2023, 166: 116605. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116605.
- 11 Lai EC, 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: 1155-1164. DOI: 10.1007/s00198-021-06291-w.
- 12 傅蔚聪, 王天宝, 李晓飞. 地舒单抗对比阿仑膦酸钠对全膝关节置换术后假体周围骨密度的影响[J]. 药学前沿, 2024, 28(1): 34-40. [Fu WC, Wang TB, Li XF. Effect of denosumab versus

- alendronate on periprosthetic bone mineral density after total hip arthroplasty[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2024, 28(1): 34–40.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202406134](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202406134).
- 13 Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, et al. Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(1): 152. DOI: [10.3390/jcm10010152](https://doi.org/10.3390/jcm10010152).
- 14 Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, et al. Fractures after denosumab discontinuation: a retrospective study of 797 cases[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36: 1717–1728. DOI: [10.1002/jbmr.4335](https://doi.org/10.1002/jbmr.4335).
- 15 Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33: 190–198. DOI: [10.1002/jbmr.3337](https://doi.org/10.1002/jbmr.3337).
- 16 Hayes KN, Sendhil SR, Aggarwal S, et al. Real-world differences in denosumab persistence, reinitiation, and switching among cohorts of older adults in Canada and the United States[J]. *JBMR Plus*, 2025, 9: ziaf061. DOI: [10.1093/jbmrpl/ziaf061](https://doi.org/10.1093/jbmrpl/ziaf061).
- 17 Jeong C, Lee J, Kim J, et al. Persistence with denosumab in male osteoporosis patients: a real-world, non-interventional multicenter study[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2023, 38: 260–268. DOI: [10.3803/EnM.2023.1663](https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1663).
- 18 Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28: 2997–3004. DOI: [10.1007/s00198-017-4144-7](https://doi.org/10.1007/s00198-017-4144-7).
- 19 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 756–765. DOI: [10.1056/NEJMoa0809493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493).
- 20 Guan G, Du Y, Tang W, et al. Impacts of prior anti-osteoporosis treatments on sequential denosumab responses in BMD changes among postmenopausal osteoporosis women in East China: real-world data analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2025, 20: 573–586. DOI: [10.2147/cia.S511622](https://doi.org/10.2147/cia.S511622).
- 21 Lyu H, 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: 516–526. DOI: [10.7326/m20-0882](https://doi.org/10.7326/m20-0882).
- 22 Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, et al. Delayed denosumab injections and bone mineral density response: an electronic health record-based study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105: 1435–1444. DOI: [10.1210/clinem/dgz321](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz321).
- 23 Schober P, Vetter TR. Survival analysis and interpretation of time-to-event data: the tortoise and the hare[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127: 792–798. DOI: [10.1213/ane.0000000000003653](https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003653).
- 24 Hernán MA, Sterne JAC, Higgins JPT, et al. A structural description of biases that generate immortal time[J]. *Epidemiology*, 2025, 36: 107–114. DOI: [10.1097/ede.0000000000001808](https://doi.org/10.1097/ede.0000000000001808).
- 25 Nasser MI, Burton A, Wilson H, et al. Impact of hip fracture on survival, disability, pain, and health-related quality of life in Zimbabwe: a prospective cohort study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2025, 6: 100766. DOI: [10.1016/j.lanhl.2025.100766](https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2025.100766).
- 26 Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30: 1733–1743. DOI: [10.1007/s00198-019-05002-w](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w).
- 27 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. DOI: [10.1016/j.bone.2019.115150](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115150).
- 28 Alahmari MM, AlHilali AI, Thabet TA, et al. Impact of medication adherence on bone mineral density and fracture risk in patients with osteoporosis: a systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15: e42115. DOI: [10.7759/cureus.42115](https://doi.org/10.7759/cureus.42115).
- 29 Bjørnerem Å, Khoshkhabari J, Hansen AK, et al. Adherence to secondary fracture prevention is associated with reduced risk of subsequent fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2025, 36(11): 2263–2272. DOI: [10.1007/s00198-025-07697-6](https://doi.org/10.1007/s00198-025-07697-6).
- 30 Liu J, Guo H, Rai P, et al. Medication persistence and risk of fracture among female medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29: 2409–2417. DOI: [10.1007/s00198-018-4630-6](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4630-6).
- 31 Phuong J, Manon S, Moles R, et al. The evaluation of an osteoporosis medication management service in community pharmacy, a cohort study[J]. *Explor Res Clin Soc Pharm*, 2024, 15: 100488. DOI: [10.1016/j.resop.2024.100488](https://doi.org/10.1016/j.resop.2024.100488).
- 32 Stumpf U, Kyvernitakis I, Horas K, et al. Effect of a patient reminder program on adherence in postmenopausal women with osteoporosis receiving oral bisphosphonate treatment: a randomized clinical control trial[J]. *Calcif Tissue Int*, 2025, 116: 99. DOI: [10.1007/s00223-025-01405-6](https://doi.org/10.1007/s00223-025-01405-6).
- 33 Yang Q, He J, Yuan F. 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: 309–316. DOI: [10.1007/s00198-023-06933-1](https://doi.org/10.1007/s00198-023-06933-1).

收稿日期: 2025年11月10日 修回日期: 2026年02月05日
本文编辑: 洗静怡 杨燕