·论著·二次研究·

双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症患者骨折的系统评价与Meta分析

王亚茹[1]，钱碧碧[2]，郑 杨[1]

1. 浙江中医药大学附属第一医院/浙江省中医院骨伤科（杭州 310000）
2. 浙江中医药大学附属第一医院/浙江省中医院妇产科（杭州 310000）

【摘要】目的 系统评价双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症患者骨折的有效性及安全性。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP和WanFang Data，检索时限均从建库至2026年6月1日。搜集双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症患者骨折有效性及安全性的随机对照试验（RCT）。由2名研究者独立完成文献筛选、资料提取和偏倚风险评价。采用RevMan 5.4和R 4.4.2软件进行Meta分析。**结果** 共纳入15项RCT。Meta分析显示，双膦酸盐可显著降低任一骨质疏松性骨折［OR=0.62，95%CI（0.54，0.72）］、椎体骨折［OR=0.48，95%CI（0.33，0.68）］、非椎体骨折［OR=0.73，95%CI（0.63，0.85）］和髋部骨折［OR=0.56，95%CI（0.41，0.77）］风险。安全性方面，双膦酸盐组与对照组之间任一不良事件（AE）发生风险的差异无统计学意义［OR=1.28，95%CI（0.98，1.67）］。Egger检验和Begg检验均未提示椎体骨折结局存在明显发表偏倚。GRADE评价显示，任一骨质疏松性骨折、非椎体骨折和髋部骨折证据质量为中等，椎体骨折及任一AE证据质量为低等。**结论** 双膦酸盐可降低绝经后骨质疏松症患者不同部位骨折风险，其中椎体骨折合并效应较大但异质性较高；任一AE发生风险与对照组未见显著差异。受研究数量、方法学质量及随访时间限制，长期疗效与安全性仍需进一步研究。

【关键词】双膦酸盐；绝经后骨质疏松症；骨折风险；椎体骨折；非椎体骨折；髋部骨折；不良事件；系统评价；Meta分析

【中图分类号】R977；R589.5 **【文献标志码】**A

Bisphosphonate therapy for fractures in patients with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and Meta-analysis

WANG Yaru[1], QIAN Bibi[2], ZHENG Yang[1]

1. Department of Orthopedics and Traumatology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China
2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China
Corresponding author: ZHENG Yang, Email: zhengyang19890819@gmail.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of bisphosphonate therapy for fracture prevention in patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, and WanFang Data were searched from

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202606132
基金项目：浙江省中医药科技计划项目（2026ZL0338）
通信作者：郑杨，主治医师，Email：zhengyang19890819@gmail.com

inception to June 1, 2026. Randomized controlled trials (RCTs) comparing bisphosphonates with placebo or non-active control strategies were included. Two reviewers independently screened studies, extracted data, and assessed risk of bias. Meta-analyses were performed using RevMan 5.4 and R 4.4.2. Results Fifteen RCTs were included. Bisphosphonates significantly reduced the risks of any osteoporotic fracture [OR=0.62, 95%CI(0.54, 0.72)], vertebral fracture [OR=0.48, 95%CI(0.33, 0.68)], non-vertebral fracture [OR=0.73, 95%CI(0.63, 0.85)], and hip fracture [OR=0.56, 95%CI(0.41, 0.77)]. The risk of any adverse event (AE) did not differ significantly between the bisphosphonate and control groups [OR=1.28, 95%CI(0.98, 1.67)]. Neither Egger's nor Begg's test indicated significant publication bias for vertebral fracture. GRADE assessment showed moderate certainty for any osteoporotic fracture, non-vertebral fracture, and hip fracture, and low certainty for vertebral fracture and any AE. Conclusion Bisphosphonates reduce fracture risk at different skeletal sites in patients with postmenopausal osteoporosis. The pooled effect was larger for vertebral fracture, although substantial heterogeneity was present. No significant difference in the risk of any AE was observed. Given the limited number, methodological quality, and follow-up duration of the included studies, long-term efficacy and rare safety outcomes require further high-quality evidence.

【Keywords】Bisphosphonates; Postmenopausal osteoporosis; Fracture risk; Vertebral fracture; Non-vertebral fracture; Hip fracture; Adverse event; Systematic review; Meta-analysis

骨质疏松症是一种以骨量降低、骨组织微结构破坏、骨脆性增加和骨折风险升高为主要特征的全身性骨代谢疾病[1]。绝经后女性因雌激素水平下降、骨吸收增强而成为原发性骨质疏松症的主要受累人群[2-3]。椎体、髋部及其他非椎体脆性骨折不仅造成疼痛和功能受限，还可增加住院、长期照护及死亡负担[4]。

双膦酸盐可抑制破骨细胞介导的骨吸收，阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和唑来膦酸等已被多项指南推荐用于绝经后骨质疏松症的一线治疗[5-6]。不同制剂在给药途径、依从性和不良反应谱方面存在差异，且椎体、非椎体和髋部骨折受骨结构及跌倒等因素影响不同，因此有必要分别评价各部位骨折结局。近年来的Meta分析已证实多类抗骨质疏松症药物具有抗骨折效应，但针对双膦酸盐与非活性对照、并同时区分不同骨折部位及安全性层级的证据仍需更新[7-9]。因此，本研究通过系统评价和Meta分析方法，综合现有随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）证据，评价双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症患者骨折的疗效与安全性，以期为临床获益-风险评估及个体化治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

纳入公开发表、具有可提取完整数据的RCT，语种限定为中文或英文。对于可获得全文、随机方法及结局数据完整的会议论文集文献，可纳入并在敏感性分析中评价其影响。若同一试验存在多篇报道，仅保留与目标结局最匹配、随访信息最完整的报告；延长期研究不得与原始试验作为相互独立人群重复合并。

1.1.2 研究对象

研究对象为绝经后骨质疏松症患者。诊断依据包括骨密度T值≤-2.5、既往低能量脆性骨折，或符合研究所在国家/地区的绝经后骨质疏松症诊断标准。排除恶性肿瘤骨转移、甲状旁腺功能亢进、严重慢性肾病、长期糖皮质激素使用等明确继发性骨质疏松症。

1.1.3 干预与对照措施

试验组采用双膦酸盐单药治疗，包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸钠、依替膦酸二钠及米诺膦酸等，给药途径不限。对照组为安慰剂、钙剂、维生素D、常规治疗或空白对照；两组可接受相同的基础补钙和维生素D。以另一种抗骨质疏松活性药物为对照，或两组均使用双膦酸盐而仅比较联合治疗差异的研究，不纳入主分析。

1.1.4 结局指标

主要分析结局：①任一骨质疏松性骨折，指原研究报告的任一新发骨质疏松性骨折复合结局；②椎体骨折；③非椎体骨折；④髋部骨折。次要分析结局为任一不良事件（adverse event，

AE）。任一AE仅纳入原研究明确报告“任一AE/任一不良体验”且可提取两组受试者数的研究。对于同一试验同时报告形态学椎体骨折和临床椎体骨折者，主分析优先采用预设或影像学评价的新发形态学椎体骨折，避免同一人群重复计入。

1.1.5 排除标准

①非RCT、综述、病例报告、会议摘要、动物或体外研究；②无法单独提取绝经后骨质疏松患者数据；③双膦酸盐与其他活性抗骨质疏松药物联用且无法评价其独立效应；④未报告预设骨折或安全性结局；⑤数据缺失且无法获得；⑥重复发表、延长期队列与原始试验人群重叠而可能造成重复计数。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP和WanFang Data共7个数据库，检索时限均从建库至2026年6月1日。英文检索词包括postmenopausal osteoporosis、bisphosphonate、alendronate、risedronate、zoledronic acid、ibandronate、etidronate、minodronate、fracture、vertebral fracture、nonvertebral fracture、hip fracture、randomized controlled trial等；中文检索词包括绝经后骨质疏松症、双膦酸盐、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸钠、米诺膦酸、骨折、随机对照试验等。采用主题词与自由词结合的检索方式，并追溯纳入研究及相关系统评价的参考文献。以PubMed为例，检索策略见框1。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献和提取数据，分歧经讨论或由第3名研究者裁决。提取第一作者、发表年份、国家/地区、样本量、年龄、药物类型、剂量、给药途径、对照措施、随访时间、骨折定义、各结局事件数及偏倚风险评价信息。同一研究若不同结局采用不同分析集，则按原研究对应结局的可评价人群提取事件数和分母；对共享对照的多臂研究合并相同性质的双膦酸盐组，或按Cochrane手册原则拆分对照组，避免重复计权。

1.4 偏倚风险评价

采用Cochrane偏倚风险工具评价随机化、分配隐藏、盲法、结局数据完整性、选择性报告及其他偏倚。采用GRADE方法分别评价任一骨质疏松性骨折、椎体骨折、非椎体骨折、髋部骨折和任一AE结局的证据质量，RCT证据从高质量起始，根据偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性及发表偏倚降级，最终分为高、中、低和极低质量。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4和R 4.4.2软件进行Meta分析。所有二分类结局采用比值比（odds ratio，OR）及其95%量信区间（confidence interval，CI）。采用χ^2检验和I^2评价异质性；当$P\geq0.10$、$I^2\leq50\%$且无明显临床异质性时采用固定效应模型；当$P<0.10$、$I^2>50\%$或结局定义、药物类型及给药方案存在明显临床异质性时采用随机效应模型。对椎体骨折按药物类型和随访时间（≤24个月、36个月）进行亚组分析，并采用逐一剔除法及排除低剂量研究评价结果稳健性。对纳入研究数≥10的结局绘制漏斗图，并采用Egger和Begg检验评价小样本效应。双侧$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本特征

初检获得相关文献2 492篇，经逐层筛选最终纳入15篇文献[10-24]，文献筛选流程及结果见

#1 "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh] OR postmenopausal osteoporosis[Title/Abstract]
#2 "Diphosphonates"[Mesh] OR bisphosphonate*[Title/Abstract] OR alendronate[Title/Abstract] OR risedronate[Title/Abstract] OR zoledronic acid[Title/Abstract] OR ibandronate[Title/Abstract] OR etidronate[Title/Abstract] OR minodronate[Title/Abstract]
#3 "Fractures, Bone"[Mesh] OR fracture*[Title/Abstract] OR vertebral fracture*[Title/Abstract] OR nonvertebral fracture*[Title/Abstract] OR non-vertebral fracture*[Title/Abstract] OR hip fracture*[Title/Abstract]
#4 "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]
#5 #1AND #2 AND #3 AND #4

框1 PubMed检索策略

Box1. Search strategy in PubMed

图1。纳入研究发表年份为1990—2022年，研究地区主要包括北美、欧洲、亚洲。研究对象均为绝经后骨质疏松女性，平均年龄约为57~75岁，随访时间为48周~36个月。涉及依替膦酸二钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸、阿仑膦酸钠及米诺膦酸等（表1）。

2.2 纳入研究偏倚风险评价

共对15项研究进行偏倚风险评价。随机序列生成方面，有3项因随机方法描述不充分评为不明确风险；分配隐藏方面，仅3项研究明确报告相关方法，其余12项均评为不明确风险。受试者和研究人员盲法方面，12项研究为低风险，3项研究评为高风险。结局评价者盲法方面，11项研究为低风险，4项因相关信息不足评为不明确风险。结局数据完整性总体较好，14项研究为低风险，仅1项因退出、失访或数据报告信息不足评为不明确风险。选择性报告方面，12项研究为低风险，2项为不明确风险，1项为高风险。其他偏倚方面，5项研究为低风险，另有10项因基线资料、资助来源或研究设计细节报告不足评为不明确风险。总体来看，纳入研究在随机序列生成、结局数据完整性及结局评价盲法方面表现较好，但分配隐藏和其他偏倚相关信息缺失较为突出，部分研究还存在实施盲法或选择性报告风险。早期研究及部分中文小样本研究的方法学报告相对不充分，可能对合并结果的可信度产生一定影响，见附件图1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 任一骨质疏松性骨折

共纳入5项[12, 17-20]研究，包括8 768例患者，研究间异质性较低（I^2=31.0%，P=0.215），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，双膦酸盐可显著降低任一骨质疏松性骨折风险［OR=0.62，95%CI（0.54，0.72），P<0.001］，见图2。

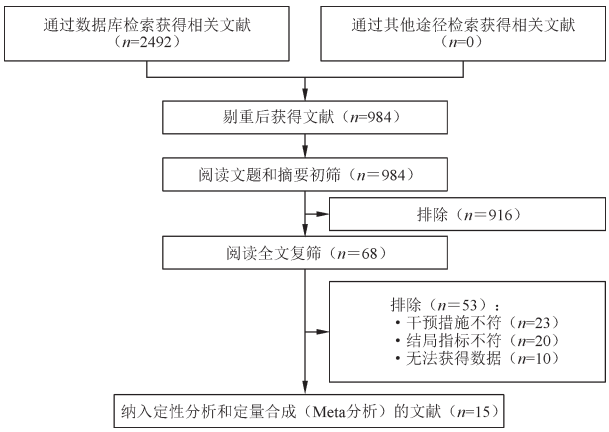


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow diagram of study selection

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed（n=926）、Embase（n=355）、Web of Science（n=221）、Cochrane Library（n=79）、CNKI（n=410）、WanFang Data（n=377）、VIP（n=124）

表1 纳入研究基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included studies

研究	国家/地区	样本量 T/C	干预/对照	随访	结局指标
Watts 1990 [10]	美国	195/183	依替膦酸二钠vs.安慰剂	24个月	椎体骨折
Clemmesen 1997 [11]	丹麦/比利时	44/44	利塞膦酸钠 vs. 安慰剂	24个月	非椎体骨折
包丽华 2003 [12]	中国	132/70	阿仑膦酸钠/依替膦酸二钠 vs. 钙剂	12个月	任一骨质疏松性骨折
Reginster 2000 [13]	欧洲/澳大利亚	344/346	利塞膦酸钠 vs. 安慰剂	36个月	椎体、非椎体骨折
Fogelman 2000 [14]	欧洲多国	177/180	利塞膦酸钠 vs. 安慰剂	24个月	椎体骨折；任一AE
Recker 2004 [15]	多国	1 911/949	低剂量静脉伊班膦酸钠 vs. 安慰剂	36个月	椎体、髋部骨折
Chesnut 2004 [16]	多国	1 954/975	伊班膦酸钠 vs. 安慰剂	36个月	椎体骨折
Black 2007 [17]	国际多中心	3 861/3 875	唑来膦酸钠 vs. 安慰剂	36个月	任一骨质疏松性骨折；椎体骨折；非椎体骨折；髋部骨折；任一AE
Yan 2009 [18]	中国	280/280	阿仑膦酸钠 vs. 安慰剂	12个月	任一骨质疏松性骨折；任一AE
张淑华2010 [19]	中国	53/52	阿仑膦酸钠 vs. 钙剂/阿法骨化醇	36个月	任一骨质疏松性骨折；椎体骨折；髋部骨折
常晓芬2011 [20]	中国	83/82	阿仑膦酸钠 vs. 钙剂/阿法骨化醇	24个月	任一骨质疏松性骨折；椎体骨折
Liang 2017 [21]	中国	155/95	唑来膦酸钠 vs. 安慰剂	24个月	任一AE
Reid 2002 [22]	多国	292/59	剂量探索唑来膦酸钠 vs. 安慰剂	12个月	非椎体骨折；任一AE
刘勇 2008 [23]	中国多中心	120/120	利塞膦酸钠 vs. 安慰剂	12个月	椎体骨折；任一AE
彭超2022 [24]	中国多中心	130/132	米诺膦酸钠 vs. 安慰剂	48周	椎体骨折；任一AE

注：表中原则上列示随机入组样本量；当Meta分析采用特定结局的可评价人群时，其样本量可能与随机入组人数不同。

2.3.2 椎体骨折

共纳入 10 项研究[10, 13-17, 19-20, 23-24]，包括 13 541 例患者，研究间异质性较高（I^2=75.1%，P<0.001），采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，双膦酸盐可降低椎体骨折风险［OR=0.48，95%CI（0.33，0.68），P<0.001］，见图 3。根据随访时间分亚组，结果显示，随访≤24 个月亚组共纳入 5 项研究[10, 14, 20, 23-24]，结果显示，双膦酸盐可降低椎体骨折风险［OR=0.44，95%CI（0.27，0.72），P=0.001］；随访 36 个月亚组共纳入 5 项研究[13, 15-17, 19]，结果显示，双膦酸盐可降低椎体骨折风险［OR=0.51，95%CI（0.31，0.82），P=0.006］。按药物类型分亚组，利塞膦酸钠亚组共纳入 3 项研究[13-14, 23]，结果显示，利塞膦酸钠可降低椎体骨折风险［OR=0.52，95%CI（0.37，0.72），P<0.001］；阿仑膦酸钠亚组、伊班膦酸钠亚组合并效应量均无统计学意义（表 2）。

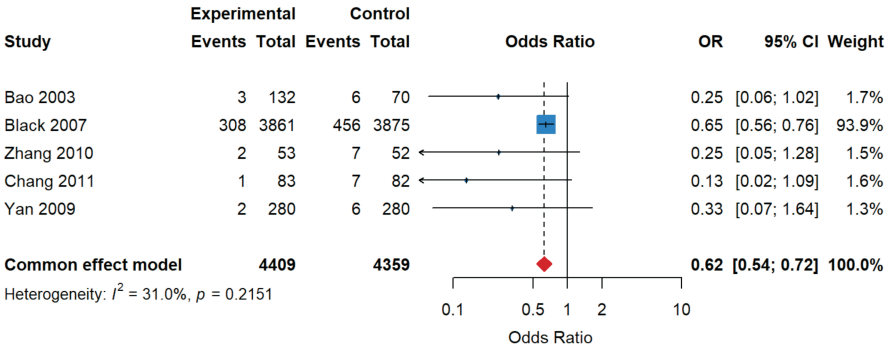


图 2 双膦酸盐对任一骨质疏松性骨折风险影响的 Meta 分析森林图

Figure 2. Forest plot of the effect of bisphosphonates on the risk of any osteoporotic fracture

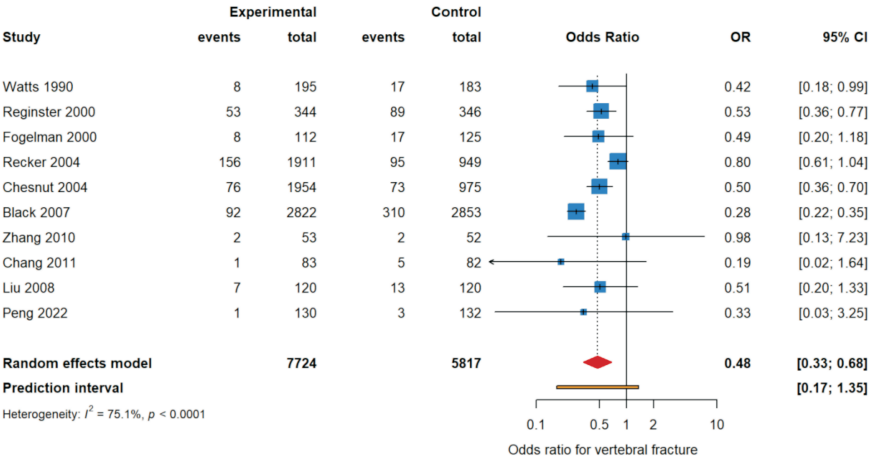


图 3 双膦酸盐对椎体骨折风险影响的 Meta 分析森林图

Figure 3. Forest plot of the effect of bisphosphonates on vertebral fracture risk

表 2 椎体骨折亚组分析

Table 2. Subgroup analyses of vertebral fractures

亚组	研究数	纳入患者（例）	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
			I^2（%）	P		OR（95%CI）	P
随访≤24 个月	5[10, 14, 20, 23-24]	1 282	0	0.937	固定效应	0.44（0.27，0.72）	0.001
随访 36 个月	5[13, 15-17, 19]	12 259	88.6	<0.001	随机效应	0.51（0.31，0.82）	0.006
利塞膦酸钠	3[13-14, 23]	1 167	0	0.988	固定效应	0.52（0.37，0.72）	<0.001
阿仑膦酸钠	2[19-20]	270	17.1	0.272	固定效应	0.46（0.11，2.00）	0.299
伊班膦酸钠	2[15-16]	5 789	78.5	0.031	随机效应	0.64（0.40，1.01）	0.056

注：药物类型亚组仅列出纳入研究数≥2 的药物；单项研究不进行亚组内合并及异质性评价。

2.3.3 非椎体骨折

共纳入4项研究[11, 13, 17, 22]，包括8 987例患者，研究间无统计学异质性（I^2=0%，P=0.945），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，双膦酸盐可显著降低非椎体骨折风险［OR=0.73，95%CI（0.63，0.85），P<0.001］，见图4。

2.3.4 髋部骨折

共纳入3项研究[15, 17, 19]，包括10 701例患者，研究间无统计学异质性（I^2=0%，P=0.413），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，与对照组相比，双膦酸盐可显著降低髋部骨折风险［OR=0.56，95%CI（0.41，0.77），P<0.001］，见图5。

2.3.5 安全性分析

鉴于不同研究对安全性结局的定义存在差异，本研究仅合并原研究明确报告“任一AE/任一不良事件”且可提取两组受试者数的研究。共6项研究[14, 17–18, 22–24]纳入任一AE，包括9 484例患者。考虑药物类型、给药途径和随访时间存在临床异质性，采用随机效应模型。结果显示，双膦酸盐组与对照组之间任一AE发生风险的差异无统计学意义［OR=1.28，95%CI（0.98，1.67），P=0.063］，见图6。Liang 2017[21]报告的AE是输注后急性期AE，不与任一AE进行定量合并。

2.4 敏感性分析

逐一剔除任一研究后，椎体骨折的随机效应模型合并OR介于0.42~0.59，各次分析的95%CI均未跨越1，表明总体效应方向未发生改变。逐一剔除后I^2为7.0%~77.8%。剔除Black 2007研究[17]后，合并OR为0.59［95%CI（0.49，0.72）］，I^2降至7.0%；剔除Recker 2004研究[15]后，合并OR为0.42［95%CI（0.32，0.56）］，I^2降至44.3%，提示上述两项研究是总体异质性的主要来源（图7）。尽管药物种类、给药剂量、随访时间、椎体骨折定义及患者基线风险存在差异，逐一剔除分析均未改变总体效应方向。

2.5 发表偏倚

椎体骨折纳入10项研究，漏斗图未见明显不对称（附件图2）。Egger检验截距P=0.901，Begg检验P=0.727，均未提示明显小样本效应。由于检验研究数量仅达到最低建议阈值，仍不能完全排除发表偏倚。其他结局纳入研究数均少于10项，未进行定量发表偏倚检验，以避免低检验效能造成误判。

2.6 GRADE证据质量评价

GRADE结果见表3。任一骨质疏松性骨折、非椎体骨折和髋部骨折因部分研究存在偏倚风险或事件数有限降级为中等质量；椎体骨折因明显

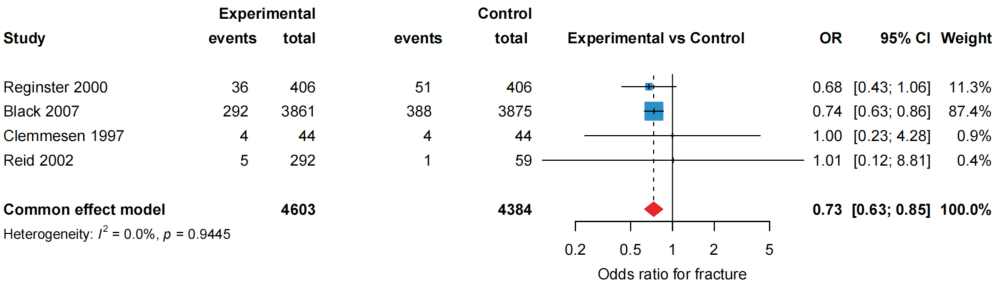


图4 双膦酸盐对非椎体骨折风险影响的Meta分析森林图

Figure 4. Forest plot of the effect of bisphosphonates on non-vertebral fracture risk

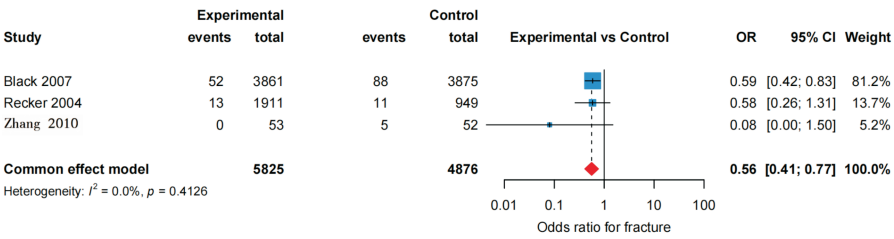


图5 双膦酸盐对髋部骨折风险影响的Meta分析森林图

Figure 5. Forest plot of the effect of bisphosphonates on hip fracture risk

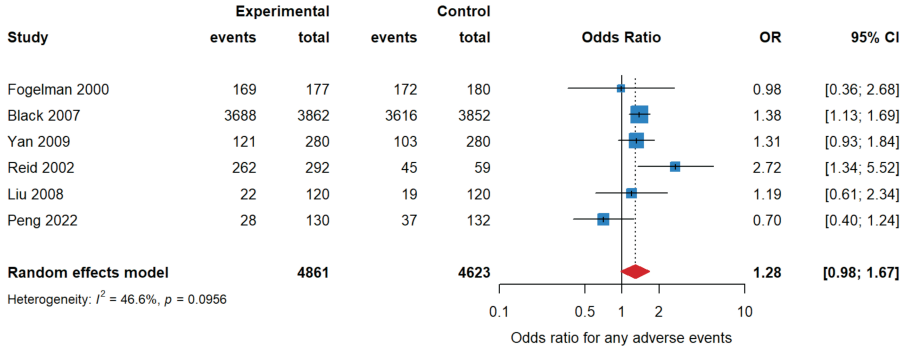


图6 双膦酸盐治疗任一不良事件发生风险的Meta分析森林图

Figure 6. Forest plot of any adverse events associated with bisphosphonate therapy

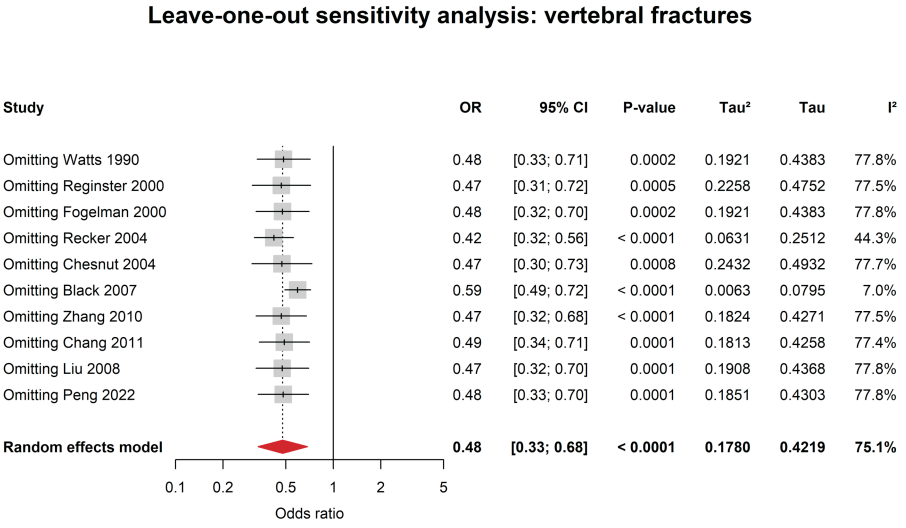


图7 椎体骨折结局逐一剔除法敏感性分析

Figure 7. Leave-one-out sensitivity analysis of vertebral fracture outcome

表3 GRADE证据质量汇总

Table 3. Summary of GRADE evidence quality

结局	研究数	OR（95%CI）	主要降级因素	证据质量
任一骨质疏松性骨折	5[12，17-20]	0.62（0.54，0.72）	偏倚风险	中等
椎体骨折	10[10，13-17，19-20，23-24]	0.48（0.33，0.68）	偏倚风险；严重不一致性	低
非椎体骨折	4[11，13，17，22]	0.73（0.63，0.85）	偏倚风险；间接性	中等
髋部骨折	3[15，17，19]	0.56（0.41，0.77）	不精确性	中等
任一AE	6[14，17-18，22-24]	1.28（0.98，1.67）	间接性；不精确性	低

不一致性及部分研究偏倚风险降为低质量；任一AE结局因研究定义存在差异且95%CI接近无效线，评价为低质量。

3 讨论

本研究纳入15项RCTs，系统评价双膦酸盐对绝经后骨质疏松患者不同部位骨折的预防效果及安全性。结果显示，在48周~36个月随访期内，与安慰剂、钙剂、维生素D、常规治疗或空白对照等未使用抗骨质疏松活性药物的对照措施相比，双膦酸盐可降低任一骨质疏松性骨折、椎体骨折、非椎体骨折及髋部骨折风险。双膦酸盐组与对照组之间任一AE发生风险的差异无统计学意义，提示双膦酸盐在绝经后骨质疏松患者短期至中期骨折预防中具有较明确的获益。本研究结果与既往循证证据总体一致。Deardorff等[7]的研究提示，双膦酸盐预防非椎体骨折需要一定的获益时间；Händel等[9]网络Meta分析亦显示，

双膦酸盐可降低椎体、临床及髋部骨折风险。本研究进一步将对照措施限定为安慰剂或未使用抗骨质疏松活性药物的基础治疗，分别评价不同部位骨折和任一AE，能够较为直接地反映双膦酸盐相对于非活性对照的抗骨折效应。

双膦酸盐的抗骨折作用具有明确的药理学基础。绝经后雌激素水平下降可增强破骨细胞活性，使骨吸收超过骨形成，导致骨量减少、骨小梁结构破坏及骨脆性增加。双膦酸盐可与骨羟磷灰石结合并沉积于骨转换活跃部位，在骨吸收过程中被破骨细胞摄取，从而抑制其活化和骨吸收功能；含氮双膦酸盐还可抑制甲羟戊酸通路，影响破骨细胞蛋白异戊二烯化并促进其凋亡，最终降低骨转换水平、维持骨微结构并减少脆性骨折[25-27]。

本研究中椎体骨折的相对效应较大，可能与椎体以松质骨为主、骨转换较活跃，对抗骨吸收治疗更为敏感有关。非椎体骨折和髋部骨折除受骨强度影响外，还与年龄、跌倒、肌力、平衡能力、视力、共病及生活环境等因素密切相关，因此药物治疗的相对效应可能小于椎体骨折[28-31]。临床骨折预防不能仅依赖药物，还应结合钙和维生素D补充、抗阻和平衡训练、视力矫正、居家环境改造及跌倒风险评估。近期国内研究亦提示，绝经后骨质疏松患者初次骨折受到多种个体危险因素共同影响，支持开展综合风险评估和个体化干预[32-33]。

针对纳入研究年代较早的问题，本研究再次核查了2020—2026年的随机证据。2020年JOINT-04试验采用米诺膦酸与雷洛昔芬的活性药物头对头比较[34]；2023年Moore等[35]研究则在各组均接受口服双膦酸盐及钙剂、维生素D的基础上评价维生素K的附加作用。上述研究虽属于新近随机试验，但不能独立估计双膦酸盐相对于非活性对照的效应，因此不符合本研究预设的比较框架。最终仅彭超等[24]2022年的安慰剂对照研究符合纳入标准。这说明近年并非缺乏双膦酸盐研究，而是研究重点已逐渐转向活性药物比较、序贯治疗和联合干预。本研究的合并效应主要来源于较早期注册性试验，临床外推时仍需结合新近主动对照研究和真实世界数据。

椎体骨折结局存在较高异质性。亚组和敏感性分析提示，异质性可能与药物种类、剂量、给药途径、随访时间、骨折定义及患者基线风险有关，其中大型唑来膦酸试验和低剂量静脉伊班膦酸试验对异质性的影响较大。逐一剔除任一研究后，合并效应方向均未改变，表明双膦酸盐降低椎体骨折风险的总体结论具有一定稳健性。但合并OR反映的是不同药物、治疗方案和患者人群的平均效应，不能据此直接比较不同双膦酸盐的相对疗效，也不宜无差别外推至所有患者。

安全性方面，双膦酸盐组与对照组之间任一AE发生风险未见统计学差异，但不同研究对AE的定义、药物种类和给药途径存在差异，因此该结果不能替代对具体不良反应的监测。口服制剂应重点关注胃肠道不适及食管刺激，静脉制剂需关注首次输注后的急性期反应。对于肾功能受损、低钙血症或维生素D不足的患者，治疗前应进行相应评估和纠正。由于纳入研究最长随访仅36个月，本研究无法可靠评价非典型股骨骨折、颌骨坏死及长期肾脏安全性等罕见事件，也不能为持续治疗年限或药物假期提供直接依据。

临床用药应根据骨折风险、药物特点和患者偏好进行个体化选择。阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠适用于能够规范服药且无明显上消化道疾病的患者；静脉唑来膦酸给药频率较低，可用于口服依从性较差或胃肠道不耐受者。既往脆性骨折、骨密度明显降低、高龄或FRAX评估为高风险的患者可能获得更大的绝对获益，而肾功能不全、多病共存及多重用药患者则需综合评估获益、风险和治疗便利性。

本研究也存在一定局限性。第一，部分早期研究对随机序列、分配隐藏和盲法报告不足，可能存在偏倚；第二，研究间药物种类、剂量、随访时间、骨折定义及基础补充治疗不同，增加了临床异质性；第三，非椎体骨折和髋部骨折纳入研究较少，结果可能受到影响；第四，仅纳入中文和英文文献，可能存在语言偏倚。第五，研究随访时间较短，无法评价长期疗效、罕见严重AE和药物假期策略。未来应结合长期随访RCT、主动对照研究及真实世界数据，进一步明确不同双膦酸盐在患者分层、序贯治疗和长期获益—风险方面的差异[36]。

现有RCT证据表明，双膦酸盐在48周~36个月随访期内可降低绝经后骨质疏松患者任一骨质

疏松性骨折、椎体骨折、非椎体骨折及髋部骨折风险，其中椎体骨折的相对效应较大，但研究间异质性较高。双膦酸盐组与对照组之间任一 AE 发生风险未见显著差异。由于现有证据主要来自较早期试验且最长随访仅 36 个月，尚不能据此判断长期安全性、持续治疗获益或治疗 3~5 年后的药物假期策略。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202606132.pdf）

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 McClung MR, Clark AL. Osteoanabolic therapy for osteoporosis in women[J]. Climacteric, 2022, 25(1): 60-66. DOI: 10.1080/13697137.2021.1953463.

2 周海梅. 绝经后骨质疏松症药物治疗的循证临床实践指南系统评价及经济学研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2020. [Zhou HM. Systematic review and economic evaluation of evidence-based clinical practice guidelines for pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2020.]

3 Watts NB. Postmenopausal osteoporosis: a clinical review[J]. J Womens Health (Larchmt), 2018, 27(9): 1093-1096. DOI: 10.1089/jwh.2017.6706.

4 朱静芬, 谢庆文, 杨永彬. 绝经后骨质疏松症药物预防和治疗方案分析[J]. 中国临床康复, 2005, 9(11): 148-149. [Zhu JF, Xie QW, Yang YB. Analysis of pharmacological prevention and treatment strategies for postmenopausal osteoporosis[J]. China Clinical Rehabilitation, 2005, 9(11): 148-149.] DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2005.11.081.

5 Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1595-1622. DOI: 10.1210/jc.2019-00221.

6 Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(11): 818-839. DOI: 10.7326/M15-1361.

7 Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, et al. Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(1): 33-41. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6745.

8 Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, et al. The clinical effectiveness of denosumab for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women, compared to bisphosphonates, SERMs, and placebo: a systematic review and network meta-analysis[J]. Calcif Tissue Int, 2023, 112(6): 631-646. DOI: 10.1007/s00223-023-01078-z.

9 Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials[J]. BMJ, 2023, 381: e068033. DOI: 10.1136/bmj-2021-068033.

10 Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 1990, 323(2): 73-79. DOI: 10.1056/NEJM199007123230201.

11 Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, et al. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 1997, 7(5): 488-495. DOI: 10.1007/pl00004152.

12 包丽华, 林华, 李建华, 等. 二膦酸盐治疗对骨质疏松性骨痛、骨密度、骨强度的疗效及安全性评价[J]. 中华老年医学杂志, 2003, 22(11): 659-662. [Bao LH, Lin H, Li JH, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy on osteoporotic bone pain, bone mineral density and bone strength[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2003, 22(11): 659-662.] DOI: 10.3760/j:issn:0254-9026.2003.11.005.

13 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2000, 11(1): 83-91. DOI: 10.1007/s001980050010.

14 Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(5): 1895-1900. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6603.

15 Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis[J]. Bone, 2004, 34(5): 890-899. DOI: 10.1016/j.bone.2004.01.008.

16 Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(8): 1241-1249. DOI: 10.1359/JBMR.040325.

17 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. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.

18 Yan Y, Wang W, Zhu H, et al. The efficacy and tolerability of once-weekly alendronate 70 mg on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(4): 471-478. DOI: 10.1007/s00774-009-0057-7.

19 张淑华, 程佳芬, 李文君, 等. 阿伦膦酸钠对绝经后妇女骨折的预防作用[J]. 同济大学学报(医学版), 2010, 31(2): 51-54. [Zhang SH, Cheng JF, Li WJ, et al. Preventive effect of alendronate sodium on fractures in postmenopausal women[J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2010, 31(2): 51-54.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0392.2010.02.012.

20 常晓芬, 温广华. 阿仑膦酸钠对绝经后妇女骨质疏松症治疗及骨折的预防作用[J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(6):494-496. [Chang XF, Wen GH. Therapeutic effect of alendronate sodium on postmenopausal osteoporosis and prevention of fractures[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2011, 42(6): 494-496.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-6611.2011.06.014.

21 Liang BC, Shi ZY, Wang B, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and bone mineral density in East China subjects with newly diagnosed osteoporosis: a 24-month clinical study[J]. Orthop Surg, 2017, 9(1): 103-109. DOI: 10.1111/os.12307.

22 Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. N Engl J Med, 2002, 346(9): 653-661. DOI: 10.1056/NEJMoa011807.

23 刘勇, 樊继援, 陈德才, 等. 利塞膦酸钠片防治绝经后骨质疏松症的有效性和安全性研究[C]. 第十一次全国临床药理学学术大会论文集, 2008: 284-286. [Liu Y, Fan JY, Chen DC, et al. Study on the efficacy and safety of risidofosfonate sodium tablets in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[C]. Proceedings of the 11th National Conference on Clinical Pharmacology, 2008: 284-286.]

24 彭超, 田融, 李玲, 等. 国产米诺膦酸片治疗绝经后骨质疏松症的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(5): 346-351. [Peng C, Tian R, Li L, et al. A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial of minodronate tablet in postmenopausal Chinese women with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 57(5): 346-351.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20220220-00108.

25 朱柯雨. 绝经女性髋部脆性骨折后不同骨质疏松症管理与再骨折率及相关风险临床分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2022. [Zhu KY. Clinical analysis of different osteoporosis management strategies, refracture rates and related risks after hip fragility fracture in postmenopausal women[D]. Suzhou: Soochow University, 2022.]

26 彭聪聪. 唑来膦酸在骨质疏松症中初始-序贯-联合治疗的进展[J]. 中国药物与临床, 2025, 25(12): 807-813. [Peng CC. Progress of zoledronic acid in initial, sequential and combination therapy for osteoporosis[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2025, 25(12): 807-813.] DOI: 10.11655/zgywylc2025.12.010.

27 North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement[J]. Menopause, 2021, 28(9): 973-997. DOI: 10.1097/GME.0000000000001831.

28 Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1): 3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.

29 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[J]. Endocr Pract, 2020, 26(Suppl 1): 1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.

30 Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment[J]. Singapore Med J, 2021, 62(4): 159-166. DOI: 10.11622/smedj.2021036.

31 Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10117): 230-240. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

32 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. DOI: 10.1210/jc.2019-00192.

33 张佳杨, 杨寅, 丁万超. 绝经后骨质疏松症患者初次骨折的影响因素及预测价值分析[J]. 医学新知, 2024, 34(12): 1369-1377. [Zhang JY, Yang Y, Ding WC. Analysis of influencing factors and predictive value of initial fracture in postmenopausal osteoporosis patients[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(12): 1369-1377.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202408048.

34 Uemura Y, et al. Randomized head-to-head comparison of minodronic acid and raloxifene for fracture incidence in postmenopausal Japanese women: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-04[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(11): 1847-1859. DOI: 10.1080/03007995.2020.1816537.

35 Moore AE, Dulnoan D, Voong K, et al. The additive effect of vitamin K supplementation and bisphosphonate on fracture risk in post-menopausal osteoporosis: a randomised placebo controlled trial[J]. Arch Osteoporos, 2023, 18(1): 83. DOI: 10.1007/s11657-023-01288-w.

36 Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis patients after 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. DOI: 10.1002/jbmr.2708.

收稿日期：2026年06月26日 修回日期：2026年07月23日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉