

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.12.012
文章编号: 1005-8982 (2025) 12-0070-05

临床研究·论著

骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症的临床研究*

张科¹, 蒋邵华¹, 韩文艳², 陈建辉³

(1. 四川省中西医结合医院 骨外科, 四川 成都 610041; 2. 成都市第七人民医院 超声医学科, 四川 成都 610299; 3. 四川省中西医结合医院 急诊科, 四川 成都 610041)

摘要: **目的** 观察骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2020年1月—2023年2月四川省中西医结合医院收治的152例老年原发性骨质疏松症患者的资料。其中, 77例患者采用常规治疗联合骨化三醇治疗(对照组), 75例患者采用常规治疗、骨化三醇联合地舒单抗治疗(研究组)。比较两组骨密度、骨代谢标志物、疼痛情况、功能障碍、临床疗效及不良反应。**结果** 研究组治疗前后腰椎L₂₋₄、股骨颈和全髋骨密度的差值均高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后Ⅰ型胶原交联C-末端肽、骨钙素N端中分子片段、骨钙素的差值均高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后疼痛视觉模拟评分、Oswestry功能障碍指数评分的差值均高于对照组($P < 0.05$)。研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。两组总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症效果显著, 可增加患者骨密度, 减轻疼痛及功能障碍, 改善骨转换指标。

关键词: 原发性骨质疏松症; 骨化三醇; 地舒单抗; 老年; 疗效; 安全性

中图分类号: R681.1

文献标识码: A

Clinical study of calcitriol combined with denosumab in the treatment of senile primary osteoporosis*

Zhang Ke¹, Jiang Shao-hua¹, Han Wen-yan², Chen Jian-hui³

(1. Department of Orthopedics, Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chengdu 610041, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610299, China; 3. Emergency Department of Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of calcitriol combined with denosumab in the treatment of senile primary osteoporosis. **Methods** The data of 152 elderly patients with primary osteoporosis admitted to the Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from January 2020 to February 2023 were retrospectively analyzed. Among them, 77 patients (control group) were treated with conventional therapy combined with calcitriol, and 75 patients (study group) were treated with conventional therapy combined with calcitriol plus denosumab. The bone mineral density, bone turnover markers, pain levels, functional impairment, clinical efficacy, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The changes in bone mineral density of the lumbar spine (L₂₋₄), femoral neck, and total hip before and after treatment were significantly greater in the study group compared to the control group ($P < 0.05$). The changes in levels of C-terminal

收稿日期: 2025-02-10

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No.2022NSFSC0664)

[通信作者] 陈建辉, E-mail: 15520776042@163.com; Tel: 15520776042

telo peptide of type I collagen, N-MID osteocalcin, and osteocalcin before and after treatment were all significantly greater in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The differences in Visual Analogue Scale scores and Oswestry Disability Index scores before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Calcitriol combined with denosumab is effective in the treatment of senile primary osteoporosis by increasing bone mineral density, alleviating pain and functional impairment, and improving bone turnover markers.

Keywords: primary osteoporosis; calcitriol; denosumab; senile; therapeutic effect; safety

骨质疏松症在老年人群中患病率尤为突出^[1-2]。减缓骨质流失、增加骨密度、降低骨折风险为原发性骨质疏松症患者治疗的主要目标^[3]。骨化三醇是临床常用的一种维生素 D 活性代谢产物,能够调节骨矿化过程,从而有利于维持骨骼健康^[4]。地舒单抗为临床常用的骨吸收抑制剂之一,地舒单抗属于全人免疫球蛋白 G2 (immunoglobulin G2, IgG2) 单克隆抗体,通过促进骨形成和抑制骨吸收来减少骨质破坏、阻止骨流失,降低骨折风险,改善原发性骨质疏松症^[5]。但目前关于骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症的效果尚缺乏报道,其联合用药的有效性及安全性尚缺乏报道^[6-7]。本研究旨在观察骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症的临床疗效及安全性,以便为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2023 年 2 月四川省中西医结合医院收治的 152 例老年原发性骨质疏松症患者的资料。其中,77 例患者采用常规治疗联合骨化三醇治疗(对照组),75 例患者采用常规治疗、骨化三醇联合地舒单抗治疗(研究组)。两性别构成、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、病程比较,经 χ^2/t 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过 (No: 2024006)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合原发性骨质疏松症诊断标准^[8];②年龄 > 60 岁;③近期末使用影响骨代谢的药物;④ BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$;⑤对治疗药物耐受;⑥临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①骨折;②伴血液系统疾病;

③重要脏器功能障碍;④伴先天性骨骼结构异常;⑤伴其他骨代谢疾病及影响骨代谢的内分泌系统疾病;⑥依从性差;⑦药物过敏史;⑧自然失访者。

表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
对照组	77	36/41	69.84 \pm 4.41	23.26 \pm 1.23	1.76 \pm 0.35
研究组	75	31/44	70.39 \pm 4.26	23.37 \pm 1.28	1.71 \pm 0.32
χ^2/t 值		0.453	0.782	0.540	0.919
<i>P</i> 值		0.501	0.436	0.590	0.360

1.3 药品、试剂与仪器

地舒单抗注射液(规格:60 mg:1.0 mL,预充式注射器,国药准字 S20220033,山东博安生物科技股份有限公司,批号:1150050),骨化三醇软胶囊(规格:0.5 μg /粒,国药准字 H20113138,青岛正大天晴药业集团股份制药有限公司,批号:02230706),唑来膦酸注射液(规格:100 mL:5 mg,国药准字 H20183098,扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,批号:SPL16),碳酸钙 D₃ 咀嚼片(规格:每片含碳酸钙 1.25 g、维生素 D₃ 200 IU,国药准字 H20133267,山东威高药业股份有限公司,批号:HS8S)。I 型胶原交联 C-末端肽 (C-terminal telo peptide of type I collagen, β -CTX)、骨钙素 N 端中分子片段 (N-terminal mid-fragment of osteocalcin, N-MID)、骨钙素 (Osteocalcin, OC) 试剂盒均购自无锡天萃生物科技有限公司,生产批号依次为 463812、413927、431908。DXA-800E 型双能 X 线骨密度检测仪(徐州品源电子科技有限公司)。

1.4 治疗方法

患者均给予饮食、锻炼指导,口服碳酸钙 D₃ 咀嚼片,1.25 g/次,1 次/d;静脉滴注唑来膦酸钠,

5 mg/次, 1 次/年。对照组另口服骨化三醇软胶囊, 0.25 μg /次, 1 次/d。研究组在对照组基础上注射地舒单抗注射液, 60 mg/次, 每 6 个月 1 次。两组均治疗 12 个月。

1.5 观察指标

主要指标: 治疗 12 个月后评价临床疗效。显效: 治疗后骨密度明显增高, 无不适感; 有效: 治疗后骨密度有所提高, 疼痛或其他不适感减轻; 无效: 未达上述标准^[8]。总有效率=显效率+有效率。

次要指标: 骨密度、骨代谢标志物、疼痛情况、功能障碍、药物安全。

1.5.1 骨密度 治疗前及治疗 12 个月后用使用骨密度检测仪检测患者腰椎 L₂₋₄、股骨颈及全髌(左侧)骨密度。

1.5.2 骨代谢标志物 患者治疗前及治疗 12 个月后, 采集空腹静脉血, 收集血清, 采用电化学发光法检测 β -CTX、N-MID、OC 水平。

1.5.3 疼痛及功能障碍情况 治疗前及治疗 12 个月后, 采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS)^[9]自评移动时疼痛情况, 总分 10 分, 评分越高表示疼痛越剧烈; 医师采用 Oswestry 功能障碍指数 (Oswestry disability index, ODI)^[10]评估患者治疗前后的功能障碍程度, 总分 50 分, 评分越高表示功能障碍越严重。

1.5.4 不良反应 观察并记录两组治疗 12 个月期间的不良反应, 包括肌肉痛、感染、头晕等。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后骨密度的变化

对照组与研究组治疗前后腰椎 L₂₋₄、股骨颈和全髌骨密度的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组治疗前后腰椎 L₂₋₄、股骨颈和全髌骨密度的差值均高于对照组。见表 2。

2.2 两组治疗前后骨代谢标志物的变化

对照组与研究组治疗前后 β -CTX、N-MID、OC 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义

表 2 两组治疗前后骨密度的差值比较 ($\text{g}/\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	腰椎 L ₂₋₄ 骨密度 差值	股骨颈骨密度 差值	全髌骨密度 差值
对照组	77	0.25 \pm 0.12	0.28 \pm 0.11	0.22 \pm 0.11
研究组	75	0.33 \pm 0.13	0.35 \pm 0.12	0.28 \pm 0.13
<i>t</i> 值		3.944	3.751	3.075
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.003

($P < 0.05$); 研究组治疗前后 β -CTX、N-MID、OC 的差值均高于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后骨代谢标志物的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	β -CTX 差值/ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	N-MID 差值/ (ng/mL)	OC 差值/ (ng/mL)
对照组	77	0.41 \pm 0.19	5.94 \pm 0.83	7.51 \pm 0.83
研究组	75	0.59 \pm 0.26	7.54 \pm 1.25	9.66 \pm 1.16
<i>t</i> 值		4.882	9.319	13.168
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后疼痛及功能障碍的变化

对照组与研究组治疗前后 VAS、ODI 评分的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组治疗前后 VAS、ODI 评分的差值均高于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后 VAS、ODI 评分的差值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VAS 评分差值	ODI 评分差值
对照组	77	2.11 \pm 0.15	20.29 \pm 1.53
研究组	75	2.36 \pm 0.18	23.66 \pm 1.66
<i>t</i> 值		9.312	13.020
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.4 两组临床疗效比较

对照组与研究组治疗后总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.206, P = 0.040$); 研究组总有效率高高于对照组。见表 5。

2.5 两组不良反应比较

研究组肌肉痛 3 例、感染 1 例; 对照组肌肉

表 5 两组临床疗效比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	77	32 (41.56)	30 (38.96)	15 (19.48)	62 (80.52)
研究组	75	41 (54.67)	28 (37.33)	6 (8.00)	69 (92.00)

痛 1 例、头晕 1 例。研究组和对照组总不良反应发生率分别为 5.33% (4/75) 和 2.60% (2/77), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.750, P=0.386$)。

3 讨论

骨质疏松症的发生与人体内骨骼系统的正常代谢失衡有关, 骨骼不断重塑以维持骨微结构、强度和矿物质稳态, 骨微结构异常, 骨骼矿物质磷、钙降低, 骨组织总量降低, 骨脆性增加, 骨强度降低, 易出现骨质疏松症^[5, 11-13]。正常情况下, 骨骼组织会持续进行骨吸收和骨形成过程, 随着年龄变化, 机体激素水平变化影响免疫因子表达与 T 细胞增殖活化, 骨间动态平衡失衡, 进而影响骨骼健康^[14-16]。目前临床有多种药物用于治疗老年原发性骨质疏松症, 如骨化三醇、地舒单抗等被广泛用于临床^[17-20]。

本研究结果显示, 骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症可增加骨密度, 减轻疼痛及功能障碍。骨化三醇还可抑制骨细胞活性, 减缓老年原发性骨质疏松症患者骨重吸收的速度, 并刺激成骨细胞活性, 增强骨形成能力。地舒单抗可抑制破骨细胞的发育和活性, 从而抑制骨吸收, 并促进成骨细胞发育, 增加骨基质合成, 促进骨生长, 增加骨密度。姜平等^[21]研究指出, 地舒单抗治疗 12 个月后, 可提高未接受过双膦酸盐类药物治疗的类风湿关节炎骨质疏松症患者腰椎骨密度水平, 地舒单抗还可降低关节损伤评分及骨侵蚀评分, 缓解关节间隙狭窄, 抑制骨侵蚀破坏, 维持关节功能且安全性较好。王猛等^[22]研究指出, 在常规治疗基础上给予地舒单抗治疗老年性骨质疏松可明显抑制骨吸收, 提高骨密度, 减轻患者的疼痛症状。BANDEIRA 等^[23]研究显示, 地舒单抗是治疗骨质疏松的有效药物, 为期 10 年的随访显示该药可降低高骨折风险的骨质疏松患者自发性椎体骨折发生率。MOSHI 等^[24]研究指出, 与双膦酸盐相比, 地舒单抗治疗绝经后妇女骨质疏松症可明显增加患者腰椎和全髋骨密度, 双膦酸盐、地舒单抗治疗在患者椎体骨折及药物不良反应方面无显著差异。骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症可通过介导骨吸收及骨形成, 促进骨细胞增殖等途径调控骨重塑过程, 进而增加

骨密度, 减轻疼痛及功能障碍, 增加疗效。

β -CTX 是反映骨吸收情况的重要指标, 其通过抑制骨吸收过程并降低 β -CTX 水平, 改善骨质疏松病情。N-MID 是反映骨吸收的特异指标。OC 由成骨细胞分泌合成, 可反映骨更新状况。PTH 可通过激活骨破骨细胞和抑制骨形成细胞, 促进骨基质的吸收和溶解, 释放出细胞外基质中储存的钙和其他矿物质, 参与骨基质合成、骨细胞分化和骨关节修复等生理过程^[25]。本研究结果显示, 研究组治疗前后 β -CTX、N-MID、OC 的差值均高于对照组, 提示骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症改善骨转换标志物更明显, 研究组疗效更佳、骨密度增加更明显可能与此机制有关。本研究结果显示, 研究组肌肉痛 3 例、感染 1 例; 对照组肌肉痛 1 例、头晕 1 例, 症状轻微, 可随治疗进程自行消失。

综上所述, 骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症效果显著, 可增加患者骨密度, 减轻疼痛及功能障碍, 改善骨转换指标。

参 考 文 献:

- [1] LEBOFF M S, GREENSPAN S L, INSOGNA K L, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(10): 2049-2102.
- [2] 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.
- [3] ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines - Gynecology. Management of postmenopausal osteoporosis: ACOG clinical practice guideline No. 2[J]. Obstet Gynecol, 2022, 139(4): 698-717.
- [4] PAZIANAS M, MILLER P D. Osteoporosis and chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): back to basics[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(4): 582-589.
- [5] 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.
- [6] 匡显林, 欧梁, 匡建军, 等. 金刚丸联合骨化三醇治疗肾阳亏虚型老年骨质疏松症的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 822-827.
- [7] 钟丽颖, 李顺东, 王聪. 地舒单抗注射液治疗骨质疏松症的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(14): 110-113.
- [8] 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(14): 1671-1691.
- [9] HE S H, RENNE A, ARGANDYKOV D, et al. Comparison of an emoji-based visual analog scale with a numeric rating scale for pain assessment[J]. JAMA, 2022, 328(2): 208-209.
- [10] 陈千吉, 陈红, 张英, 等. 基于中国腰痛患者 Oswestry 功能障碍指数测量性能证据的 COSMIN 系统评价[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(1): 79-83.
- [11] WANG J P, ZHAO B, CHE J M, et al. Hypoxia pathway in osteoporosis: laboratory data for clinical prospects[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(4): 3129.
- [12] 梁胡贞. 40 岁以上人群血清可溶性信号素 4D 与骨质疏松症的相关性研究[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(15): 2170-2174.
- [13] 刘建霞, 牛路野, 李亚楠, 等. 骨质疏松症患者骨折预防知信行调查及胸腰椎骨折的因素分析[J]. 国际医药卫生导报, 2024, 30(7): 1146-1151.
- [14] MCCLUNG M R, CLARK A L. Osteoanabolic therapy for osteoporosis in women[J]. Climacteric, 2022, 25(1): 60-66.
- [15] 秦太平, 高国栋, 赵雅文, 等. 从筋骨失衡力学源性分析探讨骨质疏松症的防治策略[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(6): 35-38.
- [16] 彭利平, 辜志昌. 仙灵骨葆胶囊联合金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(12): 1723-1727.
- [17] 高玲, 范然, 周俊, 等. rhPTH(1-34)联合来氟米特、阿伦磷酸钠治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松症的疗效[J]. 国际免疫学杂志, 2024, 47(3): 255-261.
- [18] 屈佳乐, 刘江, 李念虎, 等. 针灸治疗绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(4): 615-620.
- [19] 王勤俭, 李泊泊, 姜幸福, 等. 骨瓜提取物注射液联合常规治疗对绝经后骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3252-3256.
- [20] 才蕊, 杨光. 杜仲健骨颗粒联合特立帕肽对老年女性骨质疏松症的治疗效果观察[J]. 中国医药, 2024, 19(5): 728-732.
- [21] 姜平, 赵佳男, 魏凯, 等. 地舒单抗治疗类风湿关节炎患者骨质疏松症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1928-1933.
- [22] 王猛, 党星波, 周永春, 等. 地舒单抗治疗老年性骨质疏松疗效及对患者骨密度、骨代谢的影响[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(10): 1395-1398.
- [23] BANDEIRA F, de OLIVEIRA L B, BILEZIKIAN J P. Long-term consequences of osteoporosis therapy with denosumab[J]. Arch Endocrinol Metab, 2022, 66(5): 717-723.
- [24] MOSHI M R, NICOLOPOULOS K, STRINGER D, et al. The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a systematic review and network meta-analysis[J]. Calcif Tissue Int, 2023, 112(6): 631-646.
- [25] OGUNWALE A N, HAMEED F, VALDEZ L, et al. Elevated parathyroid hormone levels in older women treated for osteoporosis using denosumab[J]. Eur Geriatr Med, 2022, 13(3): 735-740.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 张科, 蒋邵华, 韩文艳, 等. 骨化三醇联合地舒单抗治疗老年原发性骨质疏松症的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(12): 70-74.

Cite this article as: ZHANG K, JIANG S H, HAN W Y, et al. Clinical study of calcitriol combined with Denosumab in the treatment of senile primary osteoporosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(12): 70-74.