

## 特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折有效及安全性的 Meta 分析

阿卜杜吾普尔·海比尔<sup>1,2</sup>, 阿里木江·玉素甫<sup>1,2</sup>, 买合木提·亚库甫<sup>1,2</sup>, 麦麦提敏·阿卜力米提<sup>1,2</sup>, 吐尔洪江·阿布都热西提<sup>1,2</sup><https://doi.org/10.12307/2024.963>

投稿日期: 2022-12-06

采用日期: 2023-01-11

修回日期: 2023-03-22

在线日期: 2023-04-18

中图分类号:

R463; R318; R605

文章编号:

2095-4344(2024)04-00639-07

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折的疗效差异

## 文章特点一

△通过 Meta 分析的方法得出特立帕肽能够显著降低椎体骨折和非椎体骨折发生率; 提高腰椎和股骨颈骨密度。  
△皮下注射特立帕肽可能是治疗绝经后骨质疏松症的最佳药物。

## Meta 分析目的:

观察特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折的有效性与安全性。

## 干预措施:

(1) 特立帕肽组: 采用皮下注射特立帕肽;  
(2) 双膦酸盐组: 采用静滴或口服双膦酸盐。

## 结局指标:

· 椎体骨折发生率;  
· 非椎体骨折发生率;  
· 腰椎骨密度;  
· 股骨颈骨密度;  
· 不良反应。

## 结论:

(1) 特立帕肽在预防椎体骨折和非椎体骨折方面优于双膦酸盐, 药物不良反应方面特立帕肽的安全性及双膦酸盐基本相似;  
(2) 在短期和长期随访期间, 特立帕肽在预防绝经后骨质疏松妇女骨折方面均优于双膦酸盐。特立帕肽在增加绝经后骨质疏松症患者的腰椎和股骨颈骨密度方相对优于双膦酸盐。

## 文题释义:

**特立帕肽:** 是推荐用于治疗骨质疏松症的最新合成代谢药物, 可促进骨形成并改善骨质量。在骨质疏松椎体压缩性骨折的患者中, 应用特立帕肽治疗能够显著降低椎体再发骨折的风险。

**双膦酸盐:** 是一种复杂的膦酸盐, 可以与骨表面紧密结合, 能抑制破骨细胞活性, 加速程序性细胞的死亡。阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐和唑来膦酸盐是最常用的推荐药物, 能降低非脊柱骨折的风险, 包括髋关节骨折。

## 摘要

**目的:** 通过 Meta 分析比较特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折有效性与安全性。

**方法:** 通过检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、中国知网、万方和维普数据库, 根据纳入及排除标准筛选出关于特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折的随机对照试验文章 18 篇, 使用 EndNote X9 软件管理文献, 使用 RevMan 5.3 软件对所提取的数据进行 Meta 分析, 主要分析绝经后骨质疏松患者接受特立帕肽和双膦酸盐药物治疗后椎体骨折、非椎体骨折及不良反应发生率。

**结果:** 共纳入 18 项随机对照试验, 其中 10 篇文献属于中高质量文献, 8 篇文献属于低质量文献。Meta 结果显示: ①特立帕肽组骨折发生率 ( $RR=0.56$ ,  $95\%CI: 0.48-0.66$ ,  $P < 0.000 01$ ) 低于双膦酸盐组, 特立帕肽在预防绝经后骨质疏松症妇女骨折方面优于阿仑膦酸钠 ( $RR=0.50$ ,  $95\%CI: 0.35-0.69$ ,  $P < 0.000 1$ ) 和其他双膦酸盐 ( $RR=0.58$ ,  $95\%CI: 0.49-0.70$ ,  $P < 0.000 01$ )。②根据不同随访时间, 在超过 18 个月的研究中, 特立帕肽在预防绝经后骨质疏松妇女骨折方面均优于双膦酸盐 ( $RR=0.56$ ,  $95\%CI: 0.48-0.69$ ,  $P < 0.000 01$ )。③此外, 文章发现特立帕肽预防绝经后骨质疏松妇女椎体骨折 ( $RR=0.48$ ,  $95\%CI: 0.37-0.62$ ,  $P < 0.000 01$ ) 和非椎体骨折 ( $RR=0.63$ ,  $95\%CI: 0.51-0.78$ ,  $P < 0.000 1$ ) 方面均优于双膦酸盐。④特立帕肽在增加腰椎骨密度 ( $OR=4.16$ ,  $95\%CI: 2.96-5.36$ ,  $P < 0.000 1$ ) 和股骨颈骨密度 ( $OR=1.02$ ,  $95\%CI: 0.04-2.01$ ,  $P=0.04$ ) 方面优于双膦酸盐。⑤特立帕肽与双膦酸盐之间的不良反应无显著差异 ( $RR=0.95$ ,  $95\%CI: 0.85-1.06$ ,  $P=0.37$ )。

**结论:** ①特立帕肽预防绝经后骨质疏松妇女椎体骨折和非椎体骨折方面均优于双膦酸盐, 但安全性及药物不良反应方面特立帕肽和双膦酸盐基本相似。②特立帕肽无论是短期 (< 18 个月) 还是长期 ( $\geq 18$  个月) 使用, 在预防骨折发生率、提高腰椎骨密度和股骨颈骨密度方面, 均优于双膦酸盐。

**关键词:** 特立帕肽; 双膦酸盐; 骨质疏松症; 绝经后妇女; 骨折; 椎体骨折; 骨密度; Meta 分析

## Meta-analysis of efficacy and safety of terlipatide and bisphosphate in the treatment of postmenopausal osteoporosis fractures

Abuduwupuer-Haibier<sup>1,2</sup>, Alimujiang-Yusufu<sup>1,2</sup>, Maitemuti-Yakufu<sup>1,2</sup>, Maimaitimin-Abulimiti<sup>1,2</sup>, Tuerhongjiang-Abudurexiti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; <sup>2</sup>The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Abuduwupuer-Haibier, Master candidate, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Tuerhongjiang-Abudurexiti, Master, Chief physician, Master's supervisor, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

## Abstract

**OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of terlipatide and bisphosphate in the treatment of postmenopausal osteoporosis fractures through a Meta-analysis.

**METHODS:** By searching PubMed, Cochrane Library, EMbase, CNKI, WanFang and VIP databases, 18 randomized controlled studies on terlipatide and

<sup>1</sup>新疆医科大学, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054; <sup>2</sup>新疆医科大学第六附属医院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

**第一作者:** 阿卜杜吾普尔·海比尔, 男, 1995 年生, 新疆维吾尔自治区和田市人, 维吾尔族, 新疆医科大学在读硕士, 主要从事脊柱创伤、骨质疏松症治疗等相关研究。

**通讯作者:** 吐尔洪江·阿布都热西提, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 新疆医科大学第六附属医院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

<https://orcid.org/0000-0001-7420-9761> (阿卜杜吾普尔·海比尔); <https://orcid.org/0000-0002-2604-0049> (吐尔洪江·阿布都热西提)

引用本文: 阿卜杜吾普尔·海比尔, 阿里木江·玉素甫, 买合木提·亚库甫, 麦麦提敏·阿卜力米提, 吐尔洪江·阿布都热西提.

特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折有效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(4):639-645.



bisphosphate in the treatment of postmenopausal osteoporosis fractures were included according to inclusion and exclusion criteria. Endnote X9 software was used to manage the literature and Revman 5.3 software was used to perform a Meta-analysis on the extracted data. The incidences of vertebral fracture, non-vertebral fracture and adverse reaction in postmenopausal osteoporosis patients treated with teriparatide and bisphosphate were analyzed.

**RESULTS:** A total of 18 randomized controlled studies were included, of which 10 were of medium and high quality and 8 were of low quality. Meta-analysis results showed that the fracture incidence in the teriparatide group [risk ratio (RR)=0.56, 95% confidence interval (CI): 0.48–0.66,  $P < 0.000\ 01$ ] was lower than that in the bisphosphonate group, and teriparatide was superior to alendronate in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis (RR=0.50, 95%CI: 0.35–0.69,  $P < 0.000\ 1$ ) and other bisphosphonates (RR=0.58, 95%CI: 0.49–0.70,  $P < 0.000\ 01$ ). During the follow-up over 18 months, teriparatide was superior to bisphosphonates in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis (RR=0.56, 95%CI: 0.48–0.69,  $P < 0.000\ 01$ ). In addition, we found that teriparatide was superior to bisphosphonates in preventing vertebral fractures (RR=0.48, 95%CI: 0.37–0.62,  $P < 0.000\ 01$ ) and non-vertebral fractures (RR=0.63, 95%CI: 0.51–0.78,  $P < 0.000\ 1$ ) in postmenopausal women with osteoporosis. Teriparatide was superior to bisphosphonates in increasing lumbar bone density (odds ratio=4.16, 95%CI: 2.96–5.36,  $P < 0.000\ 1$ ) and femoral neck bone density (odds ratio=1.02, 95%CI: 0.04–2.01,  $P=0.04$ ). There was no significant difference in adverse reactions between teriparatide and bisphosphonates (RR=0.95, 95%CI: 0.85, 1.06,  $P=0.37$ ).

**CONCLUSION:** Teriparatide is superior to bisphosphonates in preventing vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, but the safety and adverse drug reactions of teriparatide and bisphosphonates are basically similar. Teriparatide is superior to bisphosphonate in preventing fracture and improving lumbar and femoral neck bone density regardless of short-term (< 18 months) or long-term ( $\geq 18$  months) use.

**Key words:** teriparatide; bisphosphonates; osteoporosis; postmenopausal woman; fracture; vertebral fracture; bone mineral density; Meta-analysis

**How to cite this article:** HAIBIER A, YUSUFU A, YAKUFU M, ABULIMITI M, ABUDUREXITI T. Meta-analysis of efficacy and safety of teriparatide and bisphosphate in the treatment of postmenopausal osteoporosis fractures. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(4):639–645.

## 0 引言 Introduction

原发性骨质疏松症是以骨组织量(包括骨矿含量和骨基质成分)等比例减少、骨组织的显微结构发生退化,最终导致骨强度降低和脆性骨折风险增加的一种全身骨病<sup>[1]</sup>,绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松症中最为常见的一种,更年期后的女性随着年龄的增长和雌激素的缺乏,骨丢失加速、骨形成不足以及骨质量下降,进而骨脆性增加,轻微活动即可发生骨折。根据流行病学调查,目前全球约有2亿骨质疏松患者,每年有890多万骨折是由骨质疏松引起的<sup>[2]</sup>,预测2035年和2050年,骨质疏松性骨折患者将增加到483万例和599万例,消耗的医疗费用将高达1320亿元和1630亿元<sup>[3-4]</sup>。因此,骨质疏松症治疗的目的是通过增加骨量或减少骨吸收来提高骨强度,降低骨折的风险。

目前指南共识推荐双膦酸盐(Bisphosphonates, BP)作为治疗绝经后骨质疏松的一线用药<sup>[5]</sup>。常用的双膦酸盐药物包括阿仑膦酸钠(Alendronate, ALN)、利塞膦酸钠(Risedronate sodium, RIS)和唑来膦酸(Zoledronic, ZOL)等,这些药物具有价格低廉、效果显著及长期使用安全的优点,广泛用于各种类型的骨质疏松症<sup>[6]</sup>。特立帕肽(Teriparatide, TPTD)即甲状旁腺素重组肽,是一种人甲状旁腺激素类似物,由其N-末端的前34个氨基酸组成<sup>[6]</sup>,主要作用为刺激成骨细胞活性,促进骨形成,增加骨密度,从而降低椎体骨折风险<sup>[7]</sup>。虽然两种抗骨质疏松症药物有不同的作用机制,但它们有相似的适应证,在治疗绝经后骨质疏松症方面显示出有益的作用。尽管许多研究已经证明了特立帕肽与双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的有效性与安全性,但研究结果的结论性总结尚少见。

因此,文章针对特立帕肽与双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的临床研究文献进行Meta分析,评估特立帕肽在预防椎体骨折、非椎体骨折、不良反应以及提高骨密度方面是否优于双膦酸盐,希望为临床医疗决策提供可借鉴的理论依据。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索者 第一、二作者。

1.1.2 数据库 计算机检索PubMed、Cochrane Library、EMbase、中国知网、万方和维普数据库。

1.1.3 检索词 英文检索词:“osteoporosis, postmenopausal, teriparatide, parathyroid, risedronate, zoledronic acid, bisphosphonates, alendronate, phosphoric acid”;中文检索词:“骨质疏松症,绝经后,特立帕肽,甲状旁腺激素,利塞膦酸钠,唑来膦酸,双膦酸盐,阿仑膦酸钠,磷酸”。

1.1.4 检索文献时限 各数据库建库至2022年11月。

1.1.5 文献检索策略 以PubMed数据库检索策略为例,见图1。

```
#1 osteoporosis[All Field]
#2 postmenopausal[All Field]
#3 #1 OR #2
#4 teriparatide[All Field]
#5 parathyroid[All Field]
#6 simultaneous bilateral[All Field]
#7 #5 OR #6
#8 risedronate[All Field]
#9 zoledronic acid[All Field]
#10 bisphosphonates[All Field]
#11 alendronate[All Field]
#12 phosphoric acid[All Field]
#13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
```

图1 | PubMed数据库检索策略图

Figure 1 | PubMed database retrieval strategy

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究对象:绝经后骨质疏松症患者;②研究类型:特立帕肽和双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的随机对照试验;③干预措施:特立帕肽组将特立帕肽作为一种主要的治疗手段,双膦酸盐组给予双膦酸盐治疗;④结局指标:骨密度、椎体骨折、非椎体骨折、不良反应发生率。

1.2.2 排除标准 ①研究病例少于30例;②涉及其他类型骨折患者的研究;③原始数据不全的文献;④重复发表的文献;⑤治疗时间少于6个月的随机对照试验。

1.3 数据提取 通过文献管理软件(EndNote X9, Thomson Scientific公司)通过文献管理软件(EndNote X9, Thomson Scientific公司)对检索到的文献进行检索,然后由2名研究人员对经过查重的文献标题和摘要进行独立筛选,排除明显不符合文章内容的文献。再按照此研究所建立的纳入和排除标准,经过二次筛查,然

后认真阅读其余各篇文献。由2位研究人员分别评估最终收录文献的质量,并提取数据,并对其进行归纳和核对。在对所收录文章进行数据提取时,若2名研究员的提取结果有不符之处,经第3位独立研究人员审查,经讨论,确定最终结果,如有需要,会与通讯作者取得联系,以便取得完整的原始数据。

1.4 文献质量评价 最终纳入的18篇文献均属于随机对照试验<sup>[8-25]</sup>,由2名研究者独立通过Cochrane手册评估最终收录18篇随机对照试验的文献质量,利用RevMan 5.3软件(<https://www.cochrane.org/>)对纳入的文献进行质量评估,主要评价指标包括随机分配序列产生、分配方案隐藏、对研究者和受试者采用盲法、研究结局盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏差来源等7个评价指标,绘制文献质量评价图。文献分值评定标准如下:5分及以上,判定为低偏倚风险;3–4分,则为中度偏倚风险;1–2分,为高偏倚风险。如对评定结果意见不一致,则由第3名研究者经过讨论判定。

1.5 结局指标 主要结局指标包括骨折发生率、骨密度、椎体骨折、非椎体骨折发生率、随访时间及药物不良反应发生率。

1.6 统计学分析 通过RevMan 5.3软件进行Meta分析,计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR)表示,文章选取的研究指标均为连续性数据,在测量方法和工具一致的前提下,运用均值差(difference in means, MD)为效应尺度,所有效应指标均引用置信区间(95%CI),异质性检验由 $I^2$ 和 $P$ 值确定判断:如果 $P > 0.1$ , $I^2 < 50%$ ,代表不同研究之间的异质性较低,应用固定效应模型;若 $P \leq 0.1$ , $I^2 \geq 50%$ ,应用随机效应模型并进行亚组分析、敏感性分析找出异质性来源。敏感性分析采取逐一去除单篇文献法,检验单篇文献对总效应量是否存在显著性影响。运用漏斗图检验发表偏倚。所有统计分析的显著性水平设定为 $P \leq 0.05$ 。

## 2 结果 Results

2.1 文献检索结果及文献筛选流 共检索到2237篇文献,其中PubMed数据库830篇,Web of Science数据库617篇,Cochrane图书馆65篇以及中国知网276篇、万方数据库362篇,最终筛选出18篇符合标准的随机对照试验文

献<sup>[8-25]</sup>，共有 5 780 例绝经期骨质疏松症女性患者被纳入随机对照试验。有 13 项随机对照试验涉及特立帕肽与阿仑膦酸钠<sup>[9-10, 12, 15, 17-25]</sup>，4 项随机对照试验涉及特立帕肽与利塞膦酸钠<sup>[8, 13-14, 16]</sup>，1 项随机对照试验涉及特立帕肽与唑来膦酸钠<sup>[11]</sup>。文献筛选的流程见图 2。

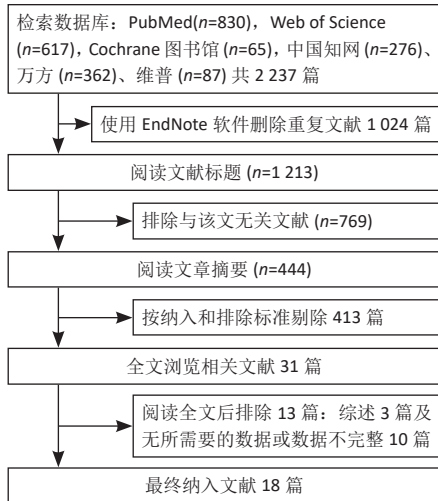


图 2 | 文献筛选流程图

Figure 2 | Literature screening flow chart

**2.2 患者基本特征** 患者的基线特征见表 1。17 篇研究中的所有患者均接受补充钙和维生素 D(每日口服)<sup>[8-18, 20-25]</sup>，1 篇文章未接受任何辅助药物<sup>[19]</sup>。每项研究都比较了不同类型和剂量的双膦酸盐药物。随访时间为 6-30 个月。

有 11 项研究报告了骨折发生率<sup>[10-11, 13-14, 16-19, 22-23, 25]</sup>。

在这些研究中，椎体骨折 245 例，非椎体骨折 325 例。特立帕肽组包括 2 291 例，其中 206 例患者发生骨折，再细分为 80 例椎体骨折和 126 例非椎体骨折。双膦酸盐组包括 2 255 例患者，其中 364 例患者发生骨折，再分为 165 例椎体骨折和 119 例非椎体骨折，见表 2。

共 14 项随机对照试验报告了治疗过程中发生的不良反应情况<sup>[8, 10-12, 14, 16-19, 21-25]</sup>，共 4 240 例，特立帕肽组 2 231 例，双膦酸盐组 2 009 例，见表 3。

**2.3 纳入研究的质量评价结果** 运用 RevMan 5.3 软件对最终纳入的 18 项随机对照试验进行质量评价。在图 3 中，10 篇文献达到 5 分及以上<sup>[10-12, 14, 16-18, 21, 24-25]</sup>，偏倚风险较低，5 篇文献达到 7 分为高质量文献<sup>[14, 16, 18, 21, 24]</sup>，其他 8 篇文献小于 5 分<sup>[8-9, 13, 15, 19-20, 22-23]</sup>，为中度或高度偏倚风险。在图 4 中，选择性报告研究结果条目占比达到 100%，随机序列产生、结局数据完整性及其他偏差来源 3 个评价条目占比超过 75%。可见文献整体质量较高。

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 各组治疗后骨折发生率差异** 共 11 项随机对照试验报告了使用双膦酸盐或特立帕肽治疗后的骨折发生率<sup>[10-11, 13-14, 16-19, 22-23, 25]</sup>。接受特立帕肽治疗的绝经后骨质疏松患者与接受双膦酸盐治疗的患者之间的骨折发生率有显著差异 ( $RR=0.56$ ,  $95\%CI: 0.48-0.66$ ,  $P < 0.000 01$ )；特立帕肽组的结果明显优于双膦酸盐组。各试验之间有明显异质性 ( $P=0.03$ ,  $I^2=51\%$ )。按药

表 1 | 纳入 18 篇随机对照试验的基本特征

Table 1 | Basic characteristics of the 18 randomized controlled trial included in the study

第一作者 / 发表年份	国家	样本量 (n)		年龄 (岁)		体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )		干预方式		随访时间	结局指标
		TPTD	BP	TPTD	BP	TPTD	BP	TPTD	BP		
ANASTASILAKIS <sup>[8]</sup> , 2008	希腊	22	RIS (22)	65.4	64.7	26.3	25.9	TPTD 20 μg/d 皮下注射 + CA (500 mg/d)+VD (400 U/d)	RIS 35 mg/d 口服 +CA (500 mg/d)+VD (400 U/d)	12 个月	⑤
ARLOT <sup>[9]</sup> , 2005	法国	21	ALN (21)	60.9	65.5	26.1	26.0	TPTD 20 μg/d 皮下注射 + CA (500 mg/d)+VD (400 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (500 mg/d)+VD (400 U/d)	18 个月	③④
BODY <sup>[10]</sup> , 2002	印度	73	ALN (73)	66	65	25.9	25.6	TPTD 40 μg/d 皮下注射 +CA (1 000 mg/d)+VD (400-1 200 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (1 000 mg/d)+VD (400-1 200 U/d)	12 个月	②③④⑤
COSMAN <sup>[11]</sup> , 2011	美国	138	ZOL (137)	63.8	66.1	26.6	26.5	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 000-1 200 mg/d)+VD (400-800 U/d)	ZOL 5 mg 静脉注射 / 年 + CA (1 000-1 200 mg/d)+VD (400-800 U/d)	12 个月	①②⑤
FINKELSTEIN <sup>[12]</sup> , 2010	美国	20	ALN (29)	65	64	26.6	26.3	TPTD 40 μg/d 皮下注射 +CA/VD	ALN 10 mg/d 口服 +CA/VD	30 个月	③④⑤
GEUSENS <sup>[13]</sup> , 2018	荷兰	680	RIS (680)	NS	NS	NS	NS	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA/VD	RIS 35 mg/d 口服 +CA/VD	24 个月	①②
HADJI <sup>[14]</sup> , 2012	德国	360	RIS (350)	70.5	71.6	NS	NS	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	RIS 35 mg/d 口服 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	6 个月	①②③④⑤
KEAVENY <sup>[15]</sup> , 2007	美国	28	ALN (25)	64.5	62.5	26.6	26.7	TPTD 40 μg/d 皮下注射 + CA (1 000 mg/d)/VD (400-800 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (400-800 U/d)	18 个月	③④⑤
KENDLER <sup>[16]</sup> , 2018	加拿大	680	RIS (680)	72.6	71.6	26.3	26.5	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (500-1 000 mg/d)+VD (400-800 U/d)	RIS 35 mg/d 口服 +CA (500-1 000 mg/d)+VD (400-800 U/d)	24 个月	①②⑤
MCCLUNG <sup>[17]</sup> , 2005	巴西	102	ALN (101)	65.3	66.6	NS	NS	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 000 mg/d)+VD (400-800 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (1 000 mg/d)+VD (400-800 U/d)	18 个月	②③④⑤
PANICO <sup>[18]</sup> , 2011	意大利	42	ALN (39)	65	60	26.7	26.5	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	18 个月	①③④⑤
张殿乙 <sup>[19]</sup> , 2016	中国	70	ALN (70)	56.4±6.8	55.8±6.2	NS	NS	TPTD 20 μg/d 皮下注射	ALN 10 mg/d 口服	6 个月	②⑤
狄晓萍 <sup>[20]</sup> , 2015	中国	40	ALN (45)	64±7	62±6	25.6	24.9	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (≥ 5 00 mg/d)+VD (400 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (≥ 500 mg/d)+VD (400 U/d)	6 个月	③
Li <sup>[21]</sup> , 2022	中国	382	ALN (191)	64.20±7.24	63.68±6.96	23.15	23.1	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA/VD	阿仑膦酸钠 10 mg/d 口服 +CA/VD	12 个月	⑤
杨贺杰 <sup>[22]</sup> , 2016	中国	30	ALN (30)	65.4±8.9	63.5±11.4	23.5	22.8	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (600 mg/d)/VD (0.25 μg)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (600 mg/d)/VD (0.25 μg)	6 个月	②⑤
DENG <sup>[23]</sup> , 2018	中国	43	ALN (22)	65±9	60±14.4	24.25	23.5	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 250 mg/d)+VD (200 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (1 250 mg/d)+VD (200 U/d)	12 个月	②⑤
MCCLUNG <sup>[24]</sup> , 2014	巴西	55	ALN (51)	66.8±5.7	62.1±1.2	NS	NS	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	12 个月	③⑤
SAAG <sup>[25]</sup> , 2009	美国	214	ALN (214)	65	66	26.1	26.3	TPTD 20 μg/d 皮下注射 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	ALN 10 mg/d 口服 +CA (1 000 mg/d)+VD (800 U/d)	24 个月	①②⑤

表注: TPTD 为特立帕肽; BP 为双膦酸盐; ALN 为阿仑膦酸钠; RIS 为利塞膦酸钠; ZOL 为唑来膦酸; CA 为钙剂; VD 为维生素 D; BMI 为体质量指数; NS 为未报告; “-”表示无数据。①椎体骨折; ②非椎体骨折; ③腰椎骨密度; ④股骨颈骨密度; ⑤不良反应

表 2 | 纳入文献的骨折发生例数统计

Table 2 | Statistics on the number of fracture cases included in the literature

第一作者 / 发表年份	椎体骨折例数		非椎体骨折例数		骨折总发生例数		样本量	
	特立帕肽	双膦酸盐	特立帕肽	双膦酸盐	特立帕肽	双膦酸盐	特立帕肽	双膦酸盐
BODY <sup>[10]</sup> , 2002	0	0	3	10	3	10	73	73
COSMAN <sup>[11]</sup> , 2011	1	5	7	8	8	13	138	137
GEUSENS <sup>[13]</sup> , 2018	23	42	8	27	31	69	680	680
HADJI <sup>[14]</sup> , 2012	24	39	28	29	52	68	360	350
KENDLER <sup>[16]</sup> , 2018	31	69	40	57	71	126	680	680
MCCLUNG <sup>[17]</sup> , 2005	0	0	9	8	9	8	102	101
PANICO <sup>[18]</sup> , 2011	1	6	0	0	1	6	42	39
张殿乙 <sup>[19]</sup> , 2016	0	0	7	36	7	36	70	70
杨贺杰 <sup>[22]</sup> , 2016	0	0	8	8	8	8	30	30
DENG <sup>[23]</sup> , 2018	0	0	0	1	0	1	43	22
SAAG <sup>[25]</sup> , 2009	0	4	16	15	16	19	73	73
总数	80	165	126	199	206	364	2 291	2 255

表 3 | 纳入文献的不良反应发生率统计

Table 3 | Statistics on the incidence of adverse reactions in the included literature

第一作者 / 发表年份	特立帕肽		双膦酸盐	
	不良反应	样本量	不良反应	样本量
ANASTASILAKIS <sup>[8]</sup> , 2008	11	22	7	22
BODY <sup>[10]</sup> , 2002	103	73	14	73
COSMAN <sup>[11]</sup> , 2011	7	138	6	137
FINKELSTEIN <sup>[12]</sup> , 2010	0	20	5	29
HADJI <sup>[14]</sup> , 2012	285	360	285	350
KENDLER <sup>[16]</sup> , 2018	495	680	500	680
MCCLUNG <sup>[17]</sup> , 2005	49	102	85	101
PANICO <sup>[18]</sup> , 2011	12	42	14	39
张殿乙 <sup>[19]</sup> , 2016	2	70	0	70
Li <sup>[21]</sup> , 2022	290	382	124	191
杨贺杰 <sup>[22]</sup> , 2016	4	30	5	30
DENG <sup>[23]</sup> , 2018	25	43	6	22
MCCLUNG <sup>[24]</sup> , 2014	37	55	44	51
SAAG <sup>[25]</sup> , 2009	194	214	184	214
总数	1 514	2 231	1 279	2 009

(n) 物类型分层亚组分析显示：特立帕肽在预防绝经后骨质疏松症妇女骨折方面优于阿仑膦酸钠 ( $RR=0.50, 95\%CI: 0.35-0.69, P < 0.000 1$ )。特立帕肽在预防绝经后骨质疏松症妇女骨折方面优于其他双膦酸盐 ( $RR=0.58, 95\%CI: 0.49-0.70, P < 0.000 01$ )。各亚组间统计学异质性较小 ( $P=0.29, I^2=19\%$ )，临床异质性可以接受，见图 5。

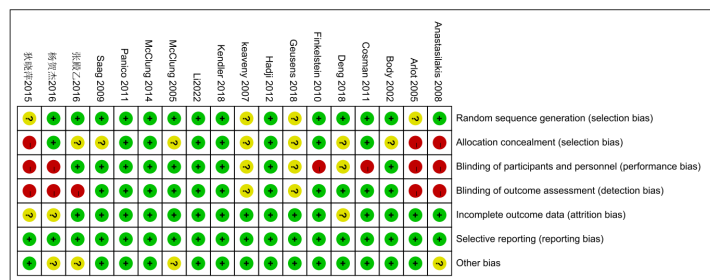
2.4.2 各组治疗后椎体骨折的发生率差异 共 6 项随机对照试验统计了特立帕肽组与双膦酸盐组的椎体骨折发生例数<sup>[11, 13-14, 16, 18, 25]</sup>，将治疗过程中椎体骨折的发生例数进行 Meta 分析，结果显示各研究间无统计学异质性 ( $P < 0.56, I^2=0\%$ )，故采用固定效应模型，特立帕肽组在预防椎体骨折方面优于双膦酸盐组 ( $RR=0.48, 95\%CI: 0.37-0.62, P < 0.000 01$ )，见图 6。

2.4.3 各组治疗后非椎体骨折的发生率差异 共 10 项随机对照试验统计了特立帕肽与双膦酸盐两组的非椎体骨折发生例数<sup>[10-11, 13-14, 16-17, 19, 22-23, 25]</sup>，将治疗过程中非椎体骨折的发生例数进行 Meta 分析，结果显示各研究间统计学异质性偏高 ( $P=0.005, I^2=62\%$ )，故采用随机效应模型，特立帕肽组在预防非椎体骨折方面优于双膦酸盐组 ( $RR=0.63, 95\%CI: 0.51-0.78, P < 0.000 1$ )，见图 7。

2.4.4 各组治疗后腰椎骨密度差异 共 9 项随机对照试验描述了使用特立帕肽和双膦酸盐治疗 6, 12 和 18 个月的绝经后骨质疏松症患者腰椎骨密度的变化<sup>[9-10, 12, 14-15, 17-18, 20, 24]</sup>。Meta 分析表明，各研究间存在统计学异质性 ( $P < 0.000 01, I^2=99\%$ )，故采用随机效应模型，与双膦酸盐组相比，服用特立帕肽的绝经后骨质疏松症患者腰椎骨密度变化明显更大 ( $OR=4.16, 95\%CI: 2.96-5.36, P < 0.000 1$ )，见图 8；但纳入的研究存在异质性，需要分析异质性来源，见表 4。

2.4.5 各组治疗后股骨颈骨密度差异 共 8 项随机对照试验描述了使用特立帕肽和双膦酸盐治疗 12 和 18 个月的绝经后骨质疏松症患者股骨颈骨密度的变化<sup>[9-10, 12, 14-15, 17-18, 24]</sup>。Meta 分析表明，各研究间存在统计学异质性 ( $P < 0.000 01, I^2=97\%$ )，故采用随机效应模型，与双膦酸盐组相比，服用特立帕肽的绝经后骨质疏松症患者股骨颈骨密度变化明显更大 ( $OR=1.02, 95\%CI: 0.04-2.01, P=0.04$ )，见图 9；但纳入的研究存在异质性，需要分析异质性来源，见表 4。

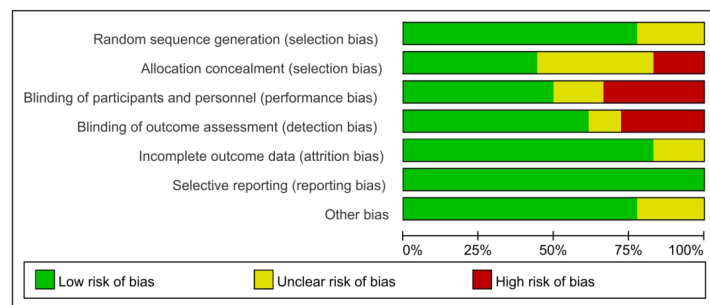
2.4.6 按随访时间进行亚组分析 共 3 项随机对照试验的随访时间为 6 个月<sup>[14, 19, 22]</sup>，3 项随机对照试验的随访时间为 12 个月<sup>[10-11, 23]</sup>，5 项随机对照试验的随访时间  $\geq 18$  个月<sup>[13, 16-18, 25]</sup>。根据随访时间的差异进行亚组分析：在随访 6 个月的研究中，特立帕肽组和双膦酸盐组之间异质性偏高 ( $P=0.002, I^2=87\%$ )；随访 12 个月的研究中，两组之间无统计学异质性 ( $P=0.54, I^2=0\%$ )，特立帕肽在预防绝经后骨质疏松症妇女骨折方面优于双膦酸盐 ( $RR=0.45, 95\%CI: 0.23-0.89, P=0.02$ )；随访时间超过 18 个月的研究中，两组之间统计学异质性较小 ( $P=0.003, I^2=37\%$ )，临床异质性可以接受，采用固定效应模式进行 Meta 分析，( $RR=0.56, 95\%CI: 0.48-0.69, P < 0.000 01$ )，随访  $\geq 18$  个月，特立帕肽在预防绝经后骨质疏松症妇女骨折方面优于双膦酸盐，见



图注：“+”为低风险，“？”为风险未知，“-”为高风险

图 3 | 纳入文献的质量评估总图

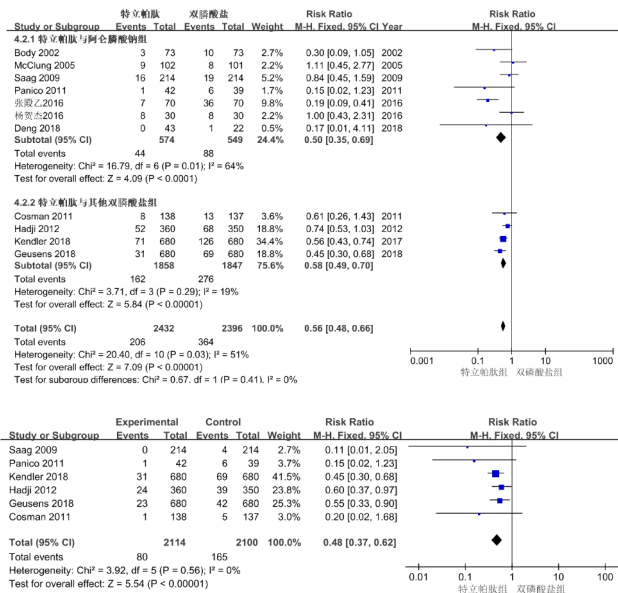
Figure 3 | General diagram of quality assessment of the included literature



图注：Low risk of bias 为低偏倚风险，Unclear risk of bias 为风险未知，High risk of bias 为高偏倚风险

图 4 | 文献的质量评估各项条目的百分比统计图

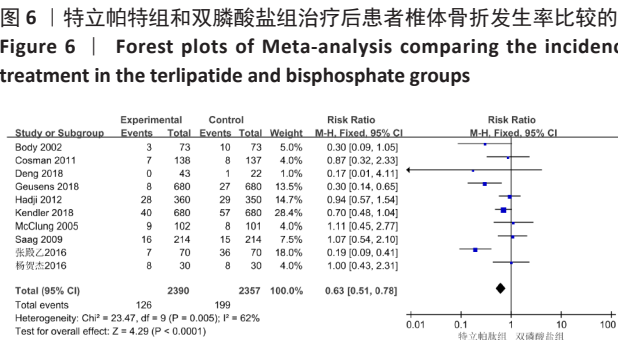
Figure 4 | Statistical chart of the percentage of quality assessment items for the included literature



图注：特立帕肽组骨折发生率低于阿仑膦酸钠组 ( $P < 0.0001$ )，特立帕肽组骨折发生率低于其他双膦酸盐组 ( $P < 0.0001$ )

图 5 | 特立帕肽组与双膦酸盐组治疗后骨折发生率比较的 Meta 分析森林图

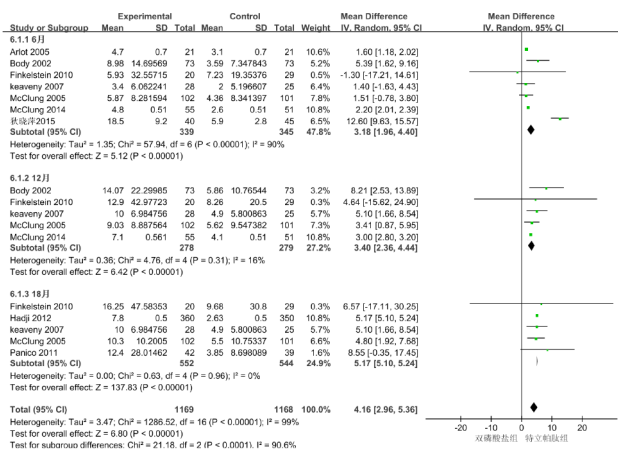
Figure 5 | Forest plots of Meta-analysis comparing the incidence of fractures after treatment in the terlipatide and bisphosphate groups



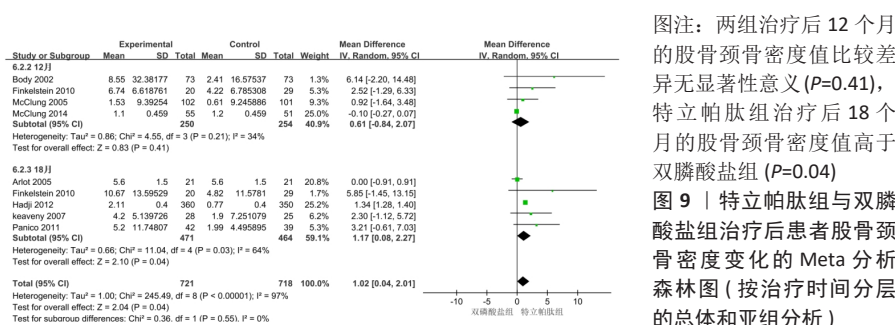
图注：特立帕肽组椎体骨折发生率低于双膦酸盐组 ( $P < 0.0001$ )

图 6 | 特立帕肽组和双膦酸盐组治疗后患者椎体骨折发生率比较的 Meta 分析森林图

Figure 6 | Forest plots of Meta-analysis comparing the incidence of vertebral fractures after treatment in the terlipatide and bisphosphate groups



图注：特立帕肽组非椎体骨折发生率低于双膦酸盐组 ( $P < 0.0001$ )



图注：特立帕肽组治疗后 6、12、18 个月的腰椎骨密度高于双膦酸盐组 ( $P < 0.0001$ )

图注：特立帕肽组治疗后患者腰椎骨密度变化的 Meta 分析森林图 (按治疗时间分层的总体和亚组分析)

图 8 | 特立帕肽组与双膦酸盐组治疗后患者腰椎骨密度变化的 Meta 分析森林图 (按治疗时间分层的总体和亚组分析)

Figure 8 | Forest plots of Meta-analysis regarding teriparatide versus bisphosphonates for lumbar spine bone density (overall and subgroup analysis stratified by treatment duration)

Figure 9 | Forest plots of Meta-analysis regarding teriparatide versus bisphosphonates for femoral neck bone mineral density (overall and subgroup analysis stratified by treatment duration)

图 10.

2.4.7 各组治疗后不良反应发生率差异 共 14 项随机对照试验记录了治疗过程中发生的不良反应情况 [8, 10-12, 14, 16-19, 21-25]，将治疗过程中发生不良反应的例数进行 Meta 分析，结果显示各研究间统计学异质性偏高 ( $P < 0.0001$ ,  $I^2=74%$ )，故采用随机效应模型，双膦酸盐组与特立帕肽组的不良反应发生率无显著性差异 ( $RR=0.95$ ,  $95\%CI: 0.85-1.06$ ,  $P=0.37$ )，见图 11。

2.4.8 发表偏倚分析 应用 RevMan 5.3 软件，通过绘制漏斗图检验文章中主要观察指标是否存在发表偏倚，漏斗图对称表明存在发表偏倚的可能性较小。总体骨折发生率、椎体骨折发生率、非椎体骨折发生率和腰椎骨密度结局指标中，漏斗图右下角的不对称性和间隙表明，所纳入的研究可能存在发表偏倚。在股骨颈骨密度结局指标中，漏斗图左下角的不对称性、间隙和 3 篇研究位于  $95\%CI$  范围之外表明，所纳入的研究可能存在发表偏倚。在不良反应发生率结局指标中，14 篇文献节点左右分布对称，表明存在发表偏倚的可能性较小。具体情况见图 12。

2.4.9 敏感性分析结果 为了确认文章的结果是可靠的，通过对随访时间的长短进行敏感性亚组分析寻找异质性来源，对腰椎骨密度 (6, 12, 18 个月) 和股骨颈骨密度 (12, 18 个月) 两项结局指标进行敏感性分析。结果显示，对于腰椎骨密度随访 6 个月，剔除狄晓萍等 [20] 的文献后效应量发生方向性改变 ( $P > 0.05$ )，其他任一文献未对总效应量大小造成显著性影响，提示狄晓萍等 [20] 的文献可能是异质性来源；对于腰椎骨密度随访 12 个月和 18 个月，逐一剔除单个研究并未对结果产生影响，提示各结局指标结论稳定可靠，具体情况见表 4。通过逐篇剔除股骨颈骨密度随访 18 个月所纳入的文献，结果显示，股骨颈骨密度的异质性主要来源于 ARLOT 等 [9]，剔除该文献后，各研究间异质性降低 ( $I^2=0\%$ ,  $P < 0.0001$ )；而逐一剔除股骨颈骨密度随访 12 个月所纳入的文献，发现股骨颈骨密度的异质性主要来自 MCCLUNG 等 [24] 的研究，剔除该文献后，各研究间异质性降低且效应量发生方向性改变 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.10$ )，具体情况见表 4。

### 3 讨论 Discussion

3.1 证据总结 骨质疏松性骨折，又称脆性骨折，是发生在轻微创伤或日常活动中的骨折，可导致高残疾率和死亡率，特别是椎体骨折和非椎体骨折 [1, 26]。据估计，全世界有 15% 的 50 岁以上的绝经后妇女患有绝经后骨质疏松症，这造成了巨大的医疗和经济负担。目前骨质疏松症临床治疗药物包括基础补剂 (钙和维生素 D)，抗骨吸收药物及骨合成代谢药物等 3 大类。每种类型的药物都被证明可以改善骨密度，降低椎体骨折的风险 [27]。因此，预防和治疗骨质疏松性骨折具有重要意义。虽然国内外有许多研究已经证明了特立帕肽与双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的有效性与安全性，但研究结果的结论性汇总尚少见。因此，文章研究了特立帕肽和双膦酸盐在治疗绝经后骨质疏松性骨折患者椎体骨折、非椎体骨折、腰椎骨密度、股骨颈骨密度和不良反应方面的特征，共

表 4 | 排除了异质性贡献最大的研究后的敏感性分析汇总结果

结果与亚组分析	研究数量	排除研究 (第一作者 / 发表年份)	异质性		P 值 (整体效果试验)	
			$\chi^2$	$I^2(\%)$	$P$ 值	$P$ 值
腰椎骨密度	9					
随访 6 个月	6	狄晓萍 <sup>[20]</sup> , 2015	9.94	50	0.08	$P < 0.000\ 01$
随访 12 个月	4	MCCLUNG <sup>[24]</sup> , 2014	2.46	0	0.48	$P < 0.000\ 01$
随访 18 个月	4	排除任何一项研究	0			$P < 0.000\ 01$
股骨颈骨密度	8					
随访 12 个月	3	MCCLUNG <sup>[24]</sup> , 2014	1.62	0	0.44	0.10
随访 18 个月	4	ARLOT <sup>[9]</sup> , 2005	2.69	0	0.44	$P < 0.000\ 01$

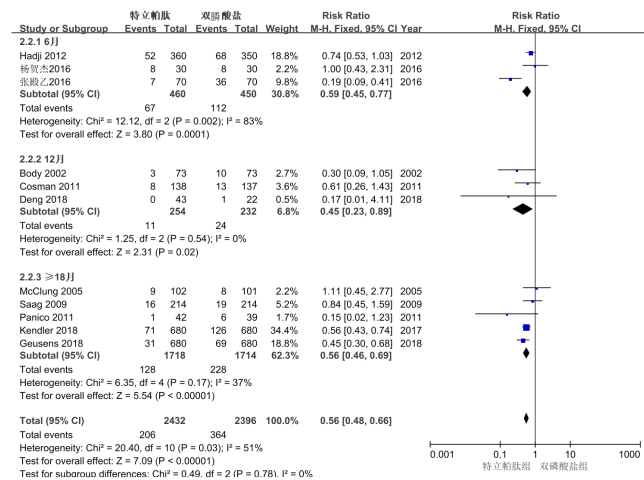


图 10 | 特立帕特组和双膦酸盐组治疗后预防绝经后患者骨质疏松发生率比较的 Meta 分析森林图  
Figure 10 | Forest plots of Meta-analysis comparing the incidence of postmenopausal osteoporosis after treatment in the terlipatide and bisphosphate groups

图注: 随访 6 个月的研究中, 特立帕特在预防骨折方面优于双膦酸盐 ( $P=0.000\ 1$ ), 随访 12 个月的研究中, 特立帕特在预防骨折方面优于双膦酸盐 ( $P=0.02$ ), 随访  $\geq 18$  个月的研究中, 特立帕特在预防骨折方面优于双膦酸盐 ( $P < 0.000\ 01$ )

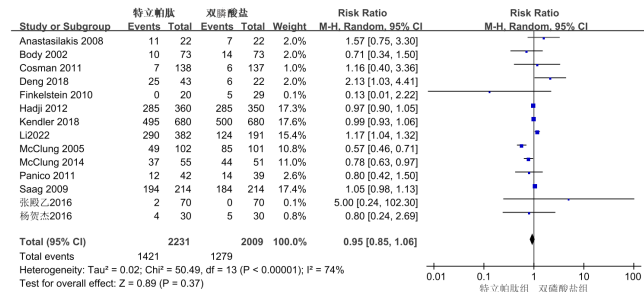
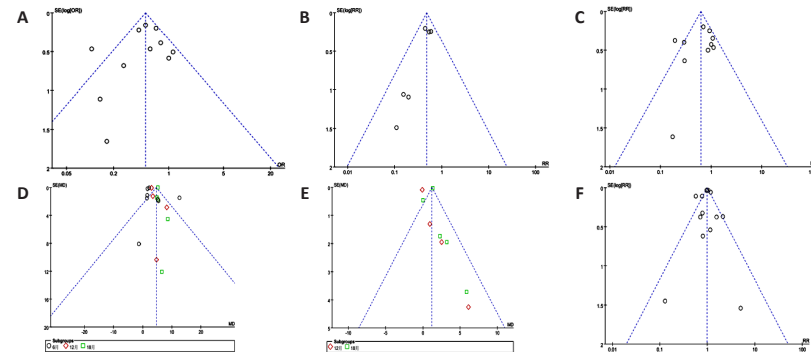


图 11 | 特立帕特组和双膦酸盐组治疗后患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图  
Figure 11 | Forest plots of Meta-analysis comparing the incidence of adverse reactions after treatment in the terlipatide and bisphosphate groups

图注: 特立帕特组与双膦酸盐组的不良反应发生率无显著性差异 ( $P=0.37$ )



图注: 图 A 为总体骨折发生率, 漏斗图不对称, 存在发表偏倚; B 为椎体骨折发生率, 漏斗图不对称, 存在发表偏倚; C 为非椎体骨折发生率, 漏斗图不对称, 存在发表偏倚; D 为腰椎骨密度, 漏斗图不对称, 存在发表偏倚; E 为股骨颈骨密度, 漏斗图不对称, 存在发表偏倚; F 为不良反应发生率, 漏斗图基本对称, 表明发表偏倚对结果的影响较小; 纵轴  $SE(\log[OR])$ 、 $SE(\log[RR])$ 、 $SE(MD)$  为比值比对数标准误、相对风险系数对数标准误、均值差标准误

图 12 | 纳入与研究结局指标的漏斗图  
Figure 12 | Funnel plots of outcome indicators

纳入 18 项随机对照试验, 大部分为中至高质量文献, 通过 Meta 分析发现特立帕特预防绝经后骨质疏松妇女椎体骨折和非椎体骨折, 增加腰椎、股骨颈骨密度方面均优于双膦酸盐, 但安全性及药物不良反应两者基本相似。

特立帕特是目前唯一能促进骨合成代谢的药物<sup>[28-29]</sup>, 可通过抑制成骨细胞凋亡、激活骨衬细胞和增强成骨细胞分化来介导骨代谢, 而非双膦酸盐的抗骨吸收功能<sup>[30-32]</sup>。关于骨质疏松的疗效, 3 项随机对照试验表明, 特立帕特组的腰椎骨密度增加效果明显高于双膦酸盐组<sup>[12, 20, 24]</sup>。有 4 项观察性研究显示, 特立帕特治疗可以显著降低绝经后骨质疏松症患者的椎体骨折、非椎体骨折和临床骨折的发生率<sup>[27, 33-34]</sup>。因此, 推测特立帕特长期治疗不仅有助于增加腰椎和髋关节的骨密度, 而且有助于降低椎体和非椎体骨折的风险。MIYAUCHI 等<sup>[35]</sup>的一项多中心临床研究评估了特立帕特在骨折高危人群绝经后骨质疏松症患者中的安全性和有效性, 发现特立帕特在治疗 12 个月时使腰椎骨密度增加了 10.04%。COHEN 等<sup>[36]</sup>的研究表明, 特立帕特治疗绝经后骨质疏松症患者 12 个月后, 腰椎骨密度增加了 8.1%。HASSAN 等<sup>[37]</sup>报道, 24 个月后, 特立帕特与利塞膦酸钠相比的相对风险降低了 56%, 特立帕特组的非椎体骨折和临床骨折的发生率也分别降低了 34% 和 52%。最近, DÍEZ-PÉREZ 等<sup>[38]</sup>的一项对 23 项特立帕特试验 Meta 分析显示, 特立帕特治疗骨质疏松患者对髋部 (而非上肢) 骨折的特异性疗效为 56%。

总之, 与治疗 6 个月相比, 在治疗的所有时间期间 ( $> 6-12$  个月,  $> 12-18$  个月和  $> 18-24$  个月), 患者临床骨折的发生率显著降低, 当分别考虑椎体骨折和非椎体骨折时, 在所有时间点均有下降趋势。然而, 椎体骨折率的降低仅在  $> 6-12$  个月和  $> 12-18$  个月期间达到统计学意义水平, 而临床非椎体骨折率仅在  $> 12-18$  个月期间达到统计学意义水平, 这可能是由于样本量较小所致。BODY 等<sup>[10]</sup>和 HADJI 等<sup>[14]</sup>的研究也表明, 与阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠相比, 特立帕特更能降低骨折风险。KENDLER 等<sup>[16]</sup>的随机对照试验显示, 绝经后骨质疏松症患者椎体骨折接受特立帕特或利塞膦酸钠治疗 2 年, 与利塞膦酸钠相比, 特立帕特在 1 年内降低了 50% 的椎体骨折发生率, 并在 2 年内有降低非椎体骨折发生率的趋势。许多服用利塞膦酸钠的绝经后骨质疏松症患者有多处非椎体骨折, 因此特立帕特组患者非椎体骨折数量下降了 44%。有 2 项随机对照临床试验已经确定了特立帕特的疗效和安全性<sup>[13, 39]</sup>, 并表明与使用安慰剂、阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠的患者相比, 接受特立帕特治疗的患者骨折风险降低。值得注意的是, 骨折预防试验结果表明, 较长时间的特立帕特治疗与非椎体骨折发生率降低和背痛的降低相关<sup>[40]</sup>。

在不良反应方面, 许多研究报道特立帕特和双膦酸盐可引起高尿酸血症、背痛和关节痛等不良事件<sup>[41-42]</sup>。文章的研究结果表明, 特立帕特不会比双膦酸盐导致更多的不良事件, 因此, 不良反应不会限制药物的选择。然而, 要全面了解这两种药物的安全性, 还需要对不

类型的不良事件进行更多的研究和分类分析。

**3.2 文章结果分析** 文章对特立帕肽和双膦酸盐的研究进行了 Meta 分析和亚组分析,并对椎体骨折、非椎体骨折、腰椎骨密度、股骨颈骨密度和不良反应发生率进行了详细的评估。Meta 分析结果显示,特立帕肽预防绝经后骨质疏松妇女椎体骨折和非椎体骨折方面均优于双膦酸盐,但安全性及药物不良反应方面两者基本相似。亚组分析结果显示:特立帕肽无论是短期还是长期使用,预防骨折发生率、提高腰椎和股骨颈骨密度方面,均优于双膦酸盐。

**3.3 文章的局限性** ①由于一部分纳入的文献是通过图形表述计数资料,需人工提取均数和标准差,有可能产生误差,会降低结果的真实性;②纳入的样本量相对较小,一些文献随访时间不够长,这可能导致部分骨折发生及绝经后骨质疏松等并发症并未发现,统计学效能不足,报告偏倚;③评价指标有限,未纳入治疗费用、具体不良反应等指标;④纳入文献的随访时间不一致;⑤部分数据从数字中提取的,这可能会限制准确性;⑥总体骨折发生率、椎体骨折发生率、非椎体骨折发生率、腰椎骨密度和股骨颈骨密度结局指标中,漏斗图左下角的不对称性和间隙表明,所纳入的研究可能存在发表偏倚,不良反应发生率结局指标中,14 篇文献节点左右分布对称,表明存在发表偏倚的可能性较小。

**3.4 对未来研究启示** 文章结果表明,对临床常用于治疗绝经后骨质疏松性骨折的用药疗效及安全性进行了比较与总结,此篇 Meta 分析结果发现,从临床有效率及安全性方面来看,特立帕肽的治疗效果最为显著,则从降低椎体骨折、非椎体骨折和不良反应发生率,提高腰椎骨密度和股骨颈骨密度等方面看,特立帕肽可达到预期的治疗效果。这些结果为临床工作者在治疗绝经后骨质疏松性骨折时选择何种药物提供了一定的理论借鉴。

**3.5 结论** 特立帕肽预防绝经后骨质疏松妇女椎体骨折、非椎体骨折,增加腰椎、股骨颈骨密度方面均优于双膦酸盐,但安全性及药物不良反应方面两者基本相似。由于受纳入文献的数量和质量以及样本量的限制,需要更多高质量的研究来比较这些药物之间的其他因素,如费用和药物依从性。

**致谢:** 感谢吐尔洪江·阿布都热西提主任在百忙之中对文章设计过程给予的指导和帮助。

**作者贡献:** 文章设计由第一作者及通讯作者共同完成。资料收集及数据分析为全体作者。第一作者成文。通讯作者审核。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

#### 4 参考文献 References

- [1] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.
- [2] HADJI P, JACOB L, KOSTEV K. Gender- and age-related treatment compliance in patients with osteoporosis in Germany. *Patient Prefer Adher*. 2016;10:2379-2385.
- [3] SI L, WINZENBERG TM, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050. *Osteoporos Int*. 2015;26(7):1929-1937.
- [4] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [5] MCCONNELL M, SHIEH A. Polypharmacy in osteoporosis treatment. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(4):715-726.
- [6] CHANG B, QUAN Q, LI Y, et al. Treatment of osteoporosis, with a focus on 2 monoclonal antibodies. *Med Sci Monit*. 2018;24:8758-8766.
- [7] COLLINGE C, FAVELA J. Use of teriparatide in osteoporotic fracture patients. *Injury*. 2016;47:536-538.
- [8] ANASTASILAKIS AD, GOULIS DG, POLYZOS SA, et al. Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2008;62(6):919-924.
- [9] ARLTO M, MEUNIER PJ, BOVIN G, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1244-1253.
- [10] BODY JJ, GAIGH GA, SCHEELE WH, et al. A Randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4528-4535.
- [11] COSMAN F, ERIKSEN EF, RECKNOR C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):503-511.
- [12] FINKELSTEIN JS, WYLAND JJ, LEE H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1838-1845.
- [13] GEUSENS P, MARIN F, KENDLER DL, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: the VERO trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):783-794.
- [14] HADJI P, ZANCHETTA JR, RUSSO L, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2141-2150.
- [15] KEAVENY TM, DONLEY DW, HOFFMANN PF, et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):149-157.
- [16] KENDLER DL, MARIN F, ZERBINI C AF, 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. *Lancet*. 2018;391(10117):230-240.
- [17] MCCLUNG MR, SAN MARTIN J, MILLER PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1762-1768.
- [18] PANICO A, LUPOLI GA, MARCIELLO F, et al. Teriparatide vs. Alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit*. 2011;17(8):CR442-4448.
- [19] 张殿乙,李雅男,张楠,等.特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(8):1231-1235.
- [20] 狄晓萍,狄维鹏,任婷,等.特立帕肽与阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松患者的疗效对比[J].宁夏医学杂志,2015,37(7):648-650.
- [21] LI M, ZHANG Z, XUE Q, et al. Efficacy of generic teriparatide and alendronate in Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a prospective study. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):103.
- [22] 杨贺杰,周辉,施建勤,等.特立帕肽与阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的效果比较[J].浙江临床医学,2016,18(5):912-913.
- [23] DENG J, FENG ZP, LI Y, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) are similar to those of alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Medicine*. 2018;97(47):e13341.
- [24] MCCLUNG MR, GRAUER A, BOONEN S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-220.
- [25] SAAG KG, ZANCHETTA JR, DEVOGLAER JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346-3355.
- [26] 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-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46.
- [27] 季逸超,张林林,杨惠林,等.特立帕肽与唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松性椎体骨折的疗效对比研究[J].中华骨与关节外科杂志,2021,14(12):1011-1015.
- [28] TAKADA J, DINAVAHI R, MIYAUCHI A, et al. Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(3):310-315.
- [29] MCCARTHY J, DAVIS A. Diagnosis and management of vertebral compression fractures. *Am Fam Physician*. 2016;94(1):44-50.
- [30] YOLCU Y, ALVI M, WANDERMAN N, et al. Effect of teriparatide use on bone mineral density and spinal fusion: a narrative review of animal models. *Int J Neurosci*. 2019;129(8):814-820.
- [31] CHEN Q, GUO M, MA X M, et al. Adherence to teriparatide treatment and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51(12):785-791.
- [32] SATO C, MIYAKOSHI N, KASUKAWA Y, et al. Teriparatide and exercise improve bone, skeletal muscle, and fat parameters in ovariectomized and tail-suspended rats. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(3):385-395.
- [33] LANGDAHL BL, SILVERMAN S, FUJIWARA S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone*. 2018;116:58-66.
- [34] 包祥和,孙官文,王剑,等.特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2021,25(16):95-98.
- [35] MIYAUCHI A, MATSUMOTO T, SUGIMOTO T, et al. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*. 2010;47(3):493-502.
- [36] COHEN A, SHIAU S, NAIR N, et al. Effect of teriparatide on bone remodeling and density in premenopausal idiopathic osteoporosis: a phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):e3540-e3556.
- [37] HASSAN N, GREGSON CL, TOBIAS JH. Anabolic treatments for osteoporosis in postmenopausal women. *Fac Rev*. 2021;10:44.
- [38] DIEZ-PEREZ A, MARIN F, ERIKSEN EF, et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120:1-8.
- [39] SAAG KG, SHANE E, BOONEN S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-2039.
- [40] LINDSAY R, KREGE JH, MARIN F, et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2395-2410.
- [41] LANGDAHL B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. *Bone*. 2020;139:115516.
- [42] SILVERMAN S, MILLER P, SEBBA A, et al. The direct assessment of nonvertebral fractures in community experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2309-2317.

(责任编辑: WJ, ZN, WL, LWJ)