

· 指南与共识 ·

地舒单抗治疗骨质疏松临床应用指南(2026)

《地舒单抗治疗骨质疏松临床应用指南(2026)》编写组

《中国骨质疏松杂志》社,北京 100102

中图分类号: R589.5; R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2026) 07-0937-09

摘要: 地舒单抗是核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂,与 RANKL 结合,阻止 RANKL 与其受体核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)结合。当骨吸收与骨形成偶联破坏,骨吸收大于骨形成。RANKL 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,通过 RANK 的胞内信号通路诱导激活 NF- κ B,调控破骨细胞分化相关基因的表达,促进破骨细胞的分化成熟和活化。成骨细胞分泌的骨保护素(osteoprotegerin, OPG),与 RANK 竞争性结合 RANKL。RANKL/OPG 直接影响骨吸收,RANKL/RANK/OPG 信号通路对调节骨重建有重要作用。本指南收录大量研究证据,对药代动力学及推荐证据,骨质疏松临床应用的适应证、禁忌证、用法用量、治疗方案、推荐等级、停药要求、序贯治疗、联合用药、安全性、罕见不良反应、肾功能不全患者用药、骨质疏松性骨折用药、男性骨质疏松及糖尿病具骨折风险地舒单抗的应用等,进行精准论述。

关键词: 地舒单抗; 骨质疏松; 骨密度; 脆性骨折; RANKL/RANK/OPG 信号通路; 研究证据; 队列研究; 回顾性研究; 药代动力学; 安全性

Clinical application guidelines for denosumab in the treatment of osteoporosis(2026)

The Editorial Group of "Clinical application guidelines for denosumab in the treatment of osteoporosis(2026)"

Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102, China

* Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm5866@163.com

Abstract: Denosumab is a nuclear factor- κ B receptor activator ligand (RANKL) inhibitor that binds to RANKL, preventing its interaction with the receptor nuclear factor- κ B receptor activator (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK). When the coupling of bone resorption and bone formation is disrupted, bone resorption exceeds bone formation. RANKL binds to RANK on the surface of osteoclast precursor cells, inducing NF- κ B activation through the intracellular signaling pathway of RANK, thereby regulating the expression of genes related to osteoclast differentiation and promoting osteoclast differentiation, maturation, and activation. Osteoprotegerin (OPG), secreted by osteoblasts, competitively binds to RANKL. The RANKL/OPG ratio directly influences bone resorption, while the RANKL/RANK/OPG signaling pathway plays a crucial role in regulating bone remodeling. This guideline incorporates extensive research evidence, providing precise discussions on pharmacokinetics and supporting evidence, indications and contraindications for osteoporosis clinical applications, dosage and administration, treatment protocols, recommendation levels, discontinuation requirements, sequential therapy, combination therapy, safety, rare adverse reactions, medication use in patients with renal insufficiency, treatment of osteoporotic fractures, and the application of denosumab in conditions such as male osteoporosis and diabetes with fracture risk.

Key words: denosumab; osteoporosis; bone mineral density; brittle fracture; RANKL/RANK/OPG signaling pathway; research evidence; cohort study; retrospective study; pharmacokinetics; safety

地舒单抗是一种靶向 RANKL 的全人源单克隆抗体生物制剂,用于治疗骨折高风险绝经后骨质疏松、男性骨质疏松、糖皮质激素性骨质疏松。

2015 年 FDA 对生物类似药明确定义为,与参照药高度相似,尽管在无活性成分上有细微差别,但

在安全性、纯度与效力方面,该生物药与参照药之间不存在临床意义上的显著差异^[1]。WHO、国家药监局对生物类似药评价指导原则指出,其质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似治疗用的生物制品^[2-3]。

* 通信作者: 张萌萌,Email: zhmm5866@163.com

1 地舒单抗作用机制

骨骼并非静止的矿化组织,而是一个代谢高度活跃的器官,成人的骨骼不断更新,修复微损伤,调节钙磷代谢并维持骨的强度,这一过程称为骨重塑。骨重塑发生在离散的解剖结构中,称为基本多细胞单位(basic multicellular unit, BMU)。一个完整的骨重塑周期包括激活期、吸收期、反转期、形成期、终结期 5 个阶段。

地舒单抗是 RANKL 抑制剂,与核因子- κ B 受体活化因子配体 [receptor activator of nuclear factor- κ B (NF- κ B) ligand, RANKL] 结合,阻止 RANKL 与其受体核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) 结合,从而抑制破骨细胞形成和活化^[4]。当骨吸收与骨形成偶联破坏,骨吸收大于骨形成。RANK 高度表达于许多细胞的表面,如破骨细胞前体细胞、成熟破骨细胞等。RANKL 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,调控破骨细胞分化相关基因的表达,促进破骨细胞的分化成熟和活化。成骨细胞分泌的骨保护素 (osteoprotegerin, OPG), 与 RANK 竞争性结合 RANKL^[5]。

2 地舒单抗研究荟萃

2.1 FREEDOM

FREEDOM 是 2004 年一项为期 3 年的关键性 3 期、多中心、双盲、安慰剂对照、随机研究,旨在评估在绝经后女性患者使用地舒单抗治疗 PMOP 的疗效。主要地区包括:美国、意大利、斯洛伐克、英国、匈牙利、瑞典、丹麦、挪威、拉脱维亚、西班牙、立陶宛、芬兰、捷克。研究实际入组 7 868 名年龄在 60~90 岁的绝经后女性,腰椎或髋关节 BMD-T 值在 -4.0~-2.5 (不得低于 -4.0)。患者随机进入地舒单抗组和安慰剂组,分别接受每 6 个月皮下注射 60 mg 地舒单抗和安慰剂,治疗持续进行 36 个月。主要终点为 36 个月新发椎体骨折风险,次要终点为 36 个月非椎体骨折风险和 36 个月髋部骨折风险。2009 年 Cummings 等^[6] 研究结果发表于《N Engl J Med》,结果显示,在第 36 个月与安慰剂相比,地舒单抗降低了新发椎体骨折的风险,地舒单抗组的累计发生率为 2.3%,而安慰剂组为 7.2% (风险比为 0.32; 95% CI: 0.26~0.41; $P<0.001$),相对降低了 68%。地舒单抗降低了髋部骨折的风险,地舒单抗组的累计发病率为 0.7%,

而安慰剂组为 1.2% (风险比为 0.60; 95% CI: 0.37~0.97; $P=0.04$),相对降低了 40%。地舒单抗还降低了非椎体骨折的风险,地舒单抗组的累计发病率为 6.5%,而安慰剂组为 8.0% (风险比为 0.80; 95% CI: 0.67~0.95; $P=0.01$),相对降低了 20%。在骨密度 (BMD) 方面,36 个月后与安慰剂相比,地舒单抗使腰椎骨密度相对增加了 9.2% (95% CI: 8.2~10.1),全髋关节骨密度相对增加 6.0% (95% CI: 5.2~6.7)。在骨转换生物标志物方面,地舒单抗给药后 1 个月、6 个月、36 个月时,CTX 与基线相比分别降低 86%、72%、72%; PINP 水平分别较安慰剂组降低 18%、50% 和 76%。在安全性方面,地舒单抗组与安慰剂组在不良反应、严重不良反应或因不良反应而停止研究治疗的总发生率方面没有明显差异。地舒单抗 60 mg 每年皮下注射 2 次,持续 36 个月,可降低绝经后女性新发椎体、非椎体和髋部骨折的风险。

2.2 FREEDOM EXTENSION

FREEDOM EXTENSION 是 2007 年一项长期、开放标签、3 期 FREEDOM 扩展研究,旨在评估广泛用于治疗绝经后女性 OP 的地舒单抗的长期安全性和有效性。主要研究地区包括:比利时、丹麦、美国、西班牙、奥地利、捷克、芬兰、塞尔维亚、加拿大、希腊等。4 550 例患者完成 FREEDOM 研究并进入扩展研究。患者随机进入长期组和交叉组,长期组和交叉组的所有患者接受每 6 个月一次皮下注射 60 mg 地舒单抗,持续治疗 7 年。主要终点为安全性指标。2017 年 Bone 等^[7] 研究结果发表于《Lancet Diabetes Endocrinol》,结果显示,2 626 例患者完成了 7 年的扩展研究,随着时间的推移,严重不良反应的发生率总体稳定,每年的发生率为 11.5%~14.4%。不良反应的发生率也总体上稳定。新发椎体骨折的发生率为 0.90%~1.86%,新发非椎体骨折的发生率为 0.84%~2.55%,这两者发病率仍然较低。在长期组中,患者腰椎、全髋关节、股骨颈和桡骨远端 1/3 处 BMD 较 FREEDOM 基线分别增加了 21.7%、9.2%、9.0% 和 2.7%。在交叉组中,患者腰椎、全髋关节、股骨颈和桡骨远端 1/3 处 BMD 较扩展期开始时的基线分别增加了 16.5%、7.4%、7.1% 和 2.3%。该研究表明,地舒单抗治疗 10 年,不良反应发生率低且骨折发生率较低,同时 BMD 持续增加。

2.3 TTR

TTR 是 2009 年一项随机、开放标签、国际多

中心 3 期研究,主要研究地区包括:美国、荷兰、丹麦、葡萄牙、爱尔兰、西班牙、奥地利、德国、法国、英国、加拿大、澳大利亚、希腊、意大利。研究实际入组 870 名年龄 ≥ 55 岁绝经后女性,既往接受过阿仑膦酸钠治疗(每日一次或每周一次) ≥ 1 个月并且已停止治疗或仍保持治疗但依从性欠佳(OS-MMAS <6)。患者以 1:1 的比例随机进入地舒单抗组和利塞膦酸钠组,每 6 个月皮下注射 60 mg 地舒单抗,利塞膦酸钠组患者接受每月口服 150 mg 利塞膦酸钠,持续治疗 12 个月。主要终点为第 12 个月时全髋关节 BMD 较基线的变化百分比,次要终点为第 12 个月时腰椎和股骨颈 BMD 较基线的变化百分比和第 1 个月时 CTX 较基线的变化百分比。2014 年 Roux 等^[8] 研究结果发表于《Bone》,结果显示,在 BMD 方面,第 12 个月时,相比利塞膦酸钠组,地舒单抗组全髋关节(2.0% vs 0.5%, $P<0.0001$)、股骨颈(1.4% vs 0%, $P<0.001$) 和腰椎(3.4% vs 1.1%, $P<0.001$) 处的 BMD 增幅显著高于利塞膦酸钠组。地舒单抗治疗组 CTX 下降幅度显著高于利塞膦酸钠治疗组。

2.4 NCT02732210

NCT02732210 是 2011 年一项多中心、单臂、前瞻性、非干预性的观察性研究,旨在评估地舒单抗在绝经后女性常规临床实践中的持续性。研究主要在美国和加拿大进行。研究分析了 935 名绝经后女性在接受每 6 个月一次皮下注射地舒单抗治疗 24 个月的持久性。主要终点为在 24 个月内接受地舒单抗大于等于 4 次的患者比例,每位患者接受注射的次数,患者的 BMD 变化以及严重不良反应和骨折的发生率。2018 年 Silverman 等^[9] 研究结果发表于《Arch Osteoporos》,结果显示,有 58% 的患者达到 24 个月持续治疗标准(美国患者为 50%,加拿大患者为 75%)。大多数患者在观察期内至少接受了 4 次注射(美国患者为 62%,加拿大患者为 81%)。在第 24 个月,腰椎和股骨颈处的平均 BMD 较基线分别增加了 7.8% 和 2.1%。在安全性方面,122 例(13.0%) 患者和 54 例(5.8%) 患者分别报告了严重不良反应和骨折。该研究表明,在美国和加拿大接受常规临床治疗的绝经后女性中,坚持使用地舒单抗 24 个月可改善 BMD。

2.5 NCT01575873

NCT01575873 是 2012 年一项为期 2 年、随机双盲、国际多中心、活性对照的非劣性 3 期研究,旨在评估地舒单抗与利塞膦酸钠治疗糖皮质激素诱导的

OP 的疗效。主要研究地区包括:美国、比利时、阿根廷、荷兰、波兰、丹麦、墨西哥、西班牙、俄罗斯等。研究实际入组 7 995 例 ≥ 18 岁患者,以 1:1 的比例随机分为地舒单抗组和利塞膦酸钠组。2019 年 Saag 等^[10] 研究结果发表于《Arthritis Rheumatol》,结果显示,在第 24 个月,地舒单抗组相对于利塞膦酸钠组的 BMD 增幅差值分别为:腰椎 4.5%(95% CI: 3.2~5.8),全髋关节 3.1%(95% CI: 2.2~3.9),股骨颈 2.6%(95% CI: 1.3~3.6),桡骨远端 1/3 处 1.5%(95% CI: 0.5~2.5)。在第 24 个月,糖皮质激素持续治疗组中的地舒单抗组和利塞膦酸钠组的 BMD 较基线的平均变化百分比分别为:腰椎 3.2%(95% CI: 2.0~4.3),全髋关节 2.4%(95% CI: 1.7~3.2),股骨颈 1.8%(95% CI: 0.7~2.9),桡骨远端 1/3 处 1.6%(95% CI: 0.7~2.4)。在安全性方面,两组之间的不良反应、严重不良反应和导致治疗中止或研究中止的不良反应的发生率相似。在 24 个月内,在糖皮质激素诱导的 OP 患者中使用地舒单抗在腰椎和髋关节 BMD 增加幅度高于利塞膦酸钠,且两组安全性相似。

2.6 2022-05

2022-05 是一项回顾性队列研究,旨在评估地舒单抗在真实世界中绝经后骨质疏松女性骨折预防的有效性。主要研究地区为中国台湾和中国香港。中国台湾地区纳入 38 906 例绝经后女性患者,中国香港地区纳入 2 835 例绝经后女性患者,依据是否接到第二剂地舒单抗分为两组,治疗组患者每 6 个月一次注射地舒单抗 60 mg,停药组仅使用一剂地舒单抗,研究主要终点为髋部骨折,次要终点为临床椎体骨折和非椎体骨折。2022 年 Lai 等^[11] 研究结果发表于《Osteoporosis International》,结果显示,在中国台湾地区人群主要分析中,共纳入 554 例髋部骨折;治疗组($n=25\ 059$) 的粗发病率为 0.9/100 人年,停药组($n=13\ 847$) 为 1.7/100 人年;在校正两组间预后因素差异后,地舒单抗使髋部骨折风险降低 38%(HR=0.62,95% CI: 0.52~0.75)。次要终点(临床椎体骨折和非椎体骨折)也观察到相似幅度的风险降低,且中国香港地区较小人群的分析结果亦呈现一致趋势。

2.7 2023-03

2023-03 是一项日本回顾性、真实世界、观察性研究,旨在评估药物治疗与继发性髋部骨折发生率之间的关联。研究纳入日本全国健康保险索赔与特定健康检查数据库(NDB Japan) 中 1 435 347 例新登

记的髌部或椎体骨折女性患者,骨折后使用的药物包括双膦酸盐($n=394\ 345$,27.5%),选择性雌激素受体调节剂($n=82\ 779$,5.8%)、PTH($n=57\ 470$,4.0%)和地舒单抗($n=38\ 521$,2.7%),共862 232例患者(60.1%)未使用上述四类药物,定义为“无药物组”。2023年 Nakatoh 等^[13]研究结果发表于《J Bone Miner Metab》,结果显示,2年继发性髌部骨折发生率为3.48%($n=49\ 921$)。未用药患者的继发性髌部骨折发生率(3.80%)显著高于用药患者(3.00%)。按年龄校正后的发病率计算,继发性髌部骨折发生率最低的是地舒单抗组(2.27%),其次为双膦酸盐组(2.47%)、选择性雌激素受体调节剂组(2.55%)、PTH组(3.67%)和未用药组(3.80%)。在无继发性髌部骨折组中,地舒单抗组的平均药物持有率(MPR)最高(64.9%),其次为双膦酸盐组(58.7%)、选择性雌激素受体调节剂组(58.2%)和PTH组(40.6%)。

2.8 2024-08

2024-08是一项回顾性队列研究,旨在评估地舒单抗与阿仑膦酸钠在降低绝经后骨质疏松症女性骨折风险方面的有效性,研究地区为美国,使用美国医疗保险数据库,研究实际入组既往未接受抗骨质疏松药物治疗、新近开始使用地舒单抗($n=89\ 115$)或阿仑膦酸钠($n=389\ 536$)的绝经后骨质疏松症女性(≥ 66 岁),地舒单抗组给药方案为:60 mg 皮下注射,按说明书推荐的182 d给药间隔,阿仑膦酸钠组为口服给药。平均随访时间地舒单抗组为1.5年,阿仑膦酸钠组为1.1年。研究主要终点为从开始接受治疗随访至出现特定的骨折(包括主要骨质疏松性骨折、髌部骨折、非椎体骨折、非髌部非椎体骨折和需住院治疗的椎体骨折,骨折发生后随访结束)。2024年 Curtis 等^[13]研究结果发表于《Journal of Bone and Mineral Research》,结果显示,总体而言,与阿仑膦酸钠相比,地舒单抗使主要骨质疏松性骨折风险降低39%,髌部骨折风险降低36%,非椎体骨折风险降低43%,非髌非椎体骨折风险降低50%,住院椎体骨折风险降低30%。地舒单抗在第1年、第2年、第3年和第5年分别使主要骨质疏松性骨折风险降低9%(RR=0.91,95%CI:0.85~0.97)、12%(RR=0.88,95%CI:0.83~0.93)、18%(RR=0.82,95%CI:0.77~0.87)和31%(RR=0.69,95%CI:0.62~0.76)。

3 地舒单抗药代动力学及推荐证据

地舒单抗是一种全人源单克隆抗体,具有特异性和亲和力^[4]。皮下注射第10天达最大血药浓度,3个月内逐渐下降,半衰期为26 d,每6个月注射一次。地舒单抗药代动力学、安全性、免疫原性获得国内外权威机构认可^[5,14]。

疗效安全性方面与参照药具有相似性,在多项国内外研究显示,单克隆抗体不经肝代谢,未见对药物安全性评价质疑的报道。

英国国家骨质疏松症指南指导小组(NOCC)发布《2024NOCC 临床指南:骨质疏松的预防和治疗》^[15]指出,地舒单抗能增加糖皮质激素性骨质疏松(GIOP)患者的椎体BMD和髌部BMD(证据等级分别为1b级和1a级),同时还能降低GIOP患者的椎体骨折风险(证据等级:1a级)。地舒单抗目前无证据证实可降低GIOP患者的非椎体骨折风险。对于接受过双膦酸盐治疗的GIOP患者,地舒单抗也能增加其椎体和髌部BMD(证据等级:1a)。

欧洲骨质疏松症和骨关节炎临床经济学会(ESCEO)联合国际骨质疏松症基金会(IOF)发布的《2018 ESCEO 欧洲绝经后女性骨质疏松症诊疗指南》^[16]指出,地舒单抗能降低绝经后骨质疏松症患者的椎体骨折、非椎体骨折和髌部骨折风险,对于既往有椎体骨折、非椎体骨折或髌部骨折史的患者,地舒单抗也被证实有积极的治疗作用。

欧洲风湿病协会(EULAR)联合欧洲骨科及创伤学会(EFORT)发布《2016 EULAR /EFORT 建议:大于50岁脆性骨折患者的管理以及继发性骨折的预防》^[17]推荐优先选用已被证实可降低椎体骨折、非椎体骨折和髌部骨折风险的药物进行治疗,并应定期监测其耐受性和患者的依从性。对于口服不耐受双膦酸盐、患有痴呆、吸收不良和依从性不佳的患者,建议静脉注射唑来膦酸或皮下注射地舒单抗进行治疗(推荐等级:A级,证据等级:1B级)。

2023年10月,ACR发布《2022ACR 糖皮质激素性骨质疏松症预防和治疗指南》^[18]指出,对于年龄 ≥ 40 岁且高骨折风险的成年患者,条件性推荐使用地舒单抗或PTH/PTHrP 优于双膦酸盐。

美国医师学会(ACP)发布了《2023ACP 临床指南:药物治疗原发性骨质疏松症或低骨量预防成人骨折》^[19],建议临床医生使用地舒单抗作为二线治疗药物,以降低对双膦酸盐有禁忌证或副作用的原

发性绝经后女性患者的骨折风险(条件推荐,证据等级:中等)。

美国临床内分泌医师学会(AACE)联合美国内分泌学院(ACE)发布了《2020AACE/ACE 临床实践指南:绝经后骨质疏松症的诊断和治疗》指出^[24],目前已批准的具有减少髌部骨折、非椎体骨折和椎体骨折风险的药物有:阿仑膦酸钠、地舒单抗、利塞膦酸钠和唑来膦酸,这些药物适合作为大多数有骨折高风险的骨质疏松患者的初始治疗(推荐等级:A级,证据等级:1)。

日本骨质疏松学会、日本骨代谢学会等制定《骨质疏松症预防和治疗指南 2025 年版》指出地舒单抗适用于原发性骨质疏松症患者,也可用于糖皮质激素诱导性骨质疏松症(GIOP)等继发性骨质疏松症患者。尤其对其他骨吸收抑制剂不耐受或无应答的患者、合并肾功能障碍的患者,其安全性与有效性已得到证实,是重要的临床选择。

中华医学会骨科学分会制定了《髌膝关节置换患者骨质疏松管理专家共识》^[25],建议拟行髌膝关节置换术合并骨质疏松的患者,围手术期及术后即刻启动骨健康优化和规范的抗骨质疏松治疗,选择适宜的药物(如双膦酸盐、地舒单抗、甲状旁腺素类似物、罗莫索珠单抗等)进行干预,以增加骨量增强骨强度,改善患者的整体功能预后。

中华预防医学会脊柱疾病预防与控制专业委员会、中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会联合制定《腰椎融合内固定术患者骨质疏松相关并发症预防指南(2024)》^[22],指出地舒单抗是临床实践中应用最广的抗骨质疏松药物之一,另外两种为双膦酸盐类药物、特立帕肽。推荐对于合并骨质疏松症的腰椎融合内固定术患者,若从用药依从性的角度考虑,建议酌情选择用药间隔时间长的注射剂型抗骨质疏松药(例如地舒单抗)。

中国药学会医院药专业委员会、骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识(2023)编写组联合制定了《骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识(2023)》^[23],指出对于绝经后女性 OP 患者的初始治疗,需考虑骨折风险情况,推荐药物包括双膦酸盐(阿仑酸钠、利塞酸钠、唑来膦酸、伊班酸钠和米诺膦酸)、地舒单抗、特立帕肽或罗莫索珠单抗(证据

级别:1a,推荐等级:A)。对于成年男性 OP 患者的初始治疗,需考虑骨折风险情况,推荐药物包括双膦酸盐或地舒单抗(证据级别:1a,推荐等级:A)。对于 GIOP 患者的初始治疗,需考虑骨折风险情况,推荐药物包括双膦酸盐、地舒单抗或特立帕肽(证据级别:1b,推荐等级:A)。

中国老年保健医学研究会老年疼痛疾病分会制定了《老年骨质疏松性疼痛诊疗与管理中国专家共识(2024 版)》指出^[24],地舒单抗通过抑制 RANKL 与其受体 RANK 结合,抑制破骨细胞的分化、形成及功能,从而降低骨吸收、增加骨密度、改善骨强度,产生抗骨质疏松作用。在绝经后女性骨质疏松症患者的临床应用中,发现使用地舒单抗进行抗骨质疏松治疗 3 个月就能改善患者疼痛症状。地舒单抗安全性较好,但使用时应注意其作用时间短,不存在药物假期,停用后需要双膦酸盐类或其他药物序贯治疗,以防止骨密度降低和骨折风险增加(证据等级:A;推荐级别:强推荐)。

中华医学会骨科学分会关节外科学组、广东省医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会和广东省佛山市顺德区第三人民医院制定了《中国髌部脆性骨折术后抗骨质疏松药物临床干预指南(2023 年)》指出^[23],地舒单抗为核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂,精准抑制破骨细胞的激活、功能和存活,药代动力学显示其首先进入淋巴循环代谢系统,用药后的炎症反应少见,且在抑制骨重建同时保留了基于骨塑建的骨形成,显著降低近端股骨干皮质骨孔隙度,增加髌部皮质骨骨量、厚度及密度,可潜在提高内固定稳定性,同样对骨折愈合无不利影响。

慢性肾功能不全(CKD)4~5 期的患者需最大程度控制慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱(CKD-MBD)生化指标,可选择的药物有:维生素 D 受体激动剂 25(OH)D、地舒单抗等。

髌部脆性骨折后通常采用内固定或关节置换方式进行手术治疗,尚未有证据证实对这两种手术方式应该采取不同的抗骨质疏松药物方案。对于髌部骨折术后极高风险患者,术后推荐优先选择地舒单抗或唑来膦酸并联合基础措施(推荐强度:强。证据等级:高)。

4 地舒单抗中国获批产品(表 1)

表 1 地舒单抗中国获批产品

通用名/规格	商品名	首次批准日期	适应证
地舒单抗注射液 60 mg	普罗力	2020. 06. 17	骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症、骨折高风险的男性骨质疏松症、骨折高风险的糖皮质激素性骨质疏松症
	博优倍	2022. 11. 08	骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症
	迈利舒	2023. 03. 28	
	鲁可欣	2023. 09. 28	
	恒盖	2024. 09. 03	骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症、骨折高风险的男性骨质疏松症、骨折高风险的糖皮质激素性骨质疏松症

5 地舒单抗治疗骨质疏松临床推荐

5.1 适应证: 骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症、骨折高风险的男性骨质疏松症、骨折高风险的糖皮质激素性骨质疏松症。

5.2 禁忌证: 低钙血症。

5.3 用法用量: 地舒单抗, 60 mg, 皮下注射, 每 6 个月 1 次。

5.4 开始使用地舒单抗之前, 应制定长期的个性化 OP 管理计划, 并让患者和初级保健从业者都意识到在未与医疗专业人员商讨的情况下, 不应停止或延迟地舒单抗的治疗(强烈推荐)^[13]。

5.5 避免非计划停止使用地舒单抗, 因为停药会导致椎体骨折风险增加, 因此在不考虑替代治疗的情况下不得停止使用(强烈推荐)^[13]。

5.6 如果要停用地舒单抗, 建议在使用最后一次地舒单抗的 6 个月后静脉注射唑来膦酸, 随后监测血清 CTX, 以指导进一步治疗的时间(强烈推荐)。在无法监测血清 CTX 的情况下, 建议在注射第一剂唑来膦酸 6 个月后再次注射唑来膦酸(条件推荐)^[13]。

5.7 多部国内外指南推荐优先选用已被证实可降低椎体骨折、非椎体骨折和髌部骨折风险的药物进行治疗, 并应定期监测其耐受性和患者的依从性。对于口服不耐受双膦酸盐、患有痴呆、吸收不良和依从性不佳的患者, 建议静脉注射唑来膦酸或皮下注射地舒单抗进行治疗(推荐等级: A 级, 证据等级: IB 级)^[24]。

5.8 对于不能使用口服药物治疗的骨折高风险患者可考虑使用阿巴帕肽、地舒单抗、罗莫索珠单抗、特立帕肽和唑来膦酸作为初始治疗^[24](推荐等级: A 级, 证据等级: 1)。

5.9 停用地舒单抗治疗后, 若无禁忌证, 建议使用另外一种抗骨吸收药物进行治疗^[24](推荐等级: A 级, 证据等级: 1)。

5.10 对于正在使用地舒单抗治疗的绝经后女性, 推荐其在 5~10 年后重新评估骨折风险。对于那些仍然存在骨折高风险的女性应该继续使用地舒单抗或其他抗 OP 疗法治疗^[24](推荐等级: 2 级)。

5.11 对于正在使用地舒单抗治疗的绝经后女性, 在其无后续抗重吸收或其他预防骨转换反弹、减少 BMD 快速下降及骨折风险增加的措施时, 不得停止使用地舒单抗^[24](未分级, 但有充足的临床证据)。

5.12 可用于糖皮质激素诱导性骨质疏松症(GIOP)等继发性骨质疏松症患者。

5.13 建议拟行髌膝关节置换术合并骨质疏松的患者, 围手术期及术后, 在充足补充钙剂、活性维生素 D 等基础治疗的前提下, 结合患者的骨质疏松严重程度和个体化需求, 选择适宜的药物(如双膦酸盐、地舒单抗、甲状旁腺素类似物、罗莫索珠单抗等)进行干预^[24]。

5.14 地舒单抗停药的建议: 临床医师应建议长期接受 ≥ 24 个月(4 次剂量)治疗的患者避免擅自停止地舒单抗。地舒单抗停药后转用双膦酸盐的患者, 应每年进行一次 DXA 骨密度检测, 或在有实验室检测条件的情况下, 缩短检测间隔至 3~6 个月, 以监测 BTMS 的变化^[24]。

5.15 关于地舒单抗序贯治疗的建议: 如果需要药物转换, 原则上只要遵循新药的禁忌证, 可以直接转换到新药, 从相对强度较低的骨吸收抑制剂(如雷洛昔芬或 HRT)转换到更强效的骨吸收抑制剂(如双膦酸盐或地舒单抗), 无需额外特殊处理, 无需时间间隔。该原则同样适用于从口服/静脉注射双膦酸盐转换到地舒单抗。可以直接从口服双膦酸盐转换至地舒单抗, 也可以在唑来膦酸计划的下一剂给药日, 直接转换至地舒单抗, 必要时可以提前转换, 且无禁忌。从口服双膦酸盐转换至地舒单抗预计会使所有部位的 BMD 均能获得更好改善。从地舒单抗转换至口服/静脉注射双膦酸盐时, 患者必须充分

了解快速骨丢失和多发性椎体骨折的潜在风险^[23]。

5.16 使用地舒单抗前,推荐评估患者血钙水平,纠正低钙血症;接受这类药物治疗的患者,推荐同时补充足量的钙剂和维生素 D,且治疗期间监测血钙水平^[23](证据级别:5,推荐等级:D)。适时检测骨代谢指标。

5.17 地舒单抗安全性较好,但使用时应注意其作用时间短,不存在药物假期^[24]。关于药物假期,仅适用于双膦酸盐药物,除双膦酸盐外,其他抗骨质疏松症药物均无药物假期,地舒单抗治疗 5~10 年后应重新评估骨折风险^[25]。地舒单抗长期治疗可持续提升各部位 BMD,无平台期,不会在骨基质中沉积,无需“药物假期”^[26]。地舒单抗持续使用 10 年,BMD 仍维持增长,且安全性良好,如果停用,应立刻使用其他骨吸收抑制剂^[27]。已有连续使用 10 年的临床报告^[28]。

5.18 地舒单抗主要不良反应是低钙血症,特别是存在维生素 D 缺乏症及肾脏损害的情况下。对易患低钙血症者,建议每次使用地舒单抗前及第一次使用后 2 周监测血清钙水平。另外,地舒单抗可能引起严重感染,包括膀胱炎、上呼吸道感染、肺炎、皮肤蜂窝组织炎等,可能与 RANKL 在免疫系统中的作用有关。长期应用地舒单抗可能会过度抑制骨吸收,出现下颌骨坏死或非典型性股骨骨折。其他不良反应包括皮疹、皮肤瘙痒、肌肉或骨痛等。存在高度骨折风险患者,特别是已存在椎体骨折的患者,停用地舒单抗可能会增加多发性椎体骨折的风险。因此,如果考虑停止治疗,应改用其他抗骨吸收药物维持^[29]。常规联合应用维生素 D 和钙。

5.19 罕见不良反应:地舒单抗相关颌骨坏死的报道相对于双膦酸盐类药物数量较少。在 Freedom 的 10 年研究中累计有 13 例颌骨坏死病例,校正后每年每 10 000 受试者中有 5.2 例发病,且经过恰当的处理可全部治愈。回顾性和前瞻性数据均显示超过 90% 的颌骨坏死病例发生在接受高剂量地舒单抗治疗的肿瘤患者中,并且发病率随用药时间延长而增加^[30]。

5.20 推荐 OP 社区干预的药物包括骨吸收抑制剂(双膦酸盐类、降钙素类、地舒单抗、SERM、雌激素)、骨形成促进剂(甲状旁腺素类似物)、其他机制类药物、中药等,需在二级或三级医院专科医生指导下进行个体化治疗^[31]。

5.21 推荐在骨质疏松性肩关节周围骨折手术围术期抗骨质疏松治疗应包括基础补充和骨代谢药物两

部分,其中基础补充部分应同时覆盖钙剂和维生素 D 制剂(推荐强度:强)。围术期卧床患者发生快速骨丢失,应酌情使用骨吸收抑制类药物,如双膦酸盐或地舒单抗等,有助于维持内固定稳定^[32]。

5.22 地舒单抗联合特立帕肽治疗能更好增加骨密度,酌情用于骨折极高风险的患者。序贯治疗方案:特立帕肽序贯双膦酸盐或地舒单抗治疗,是较为合适的序贯治疗模式^[33]。

5.23 肾功能不全的骨质疏松症患者,可酌情考虑使用地舒单抗和维生素 K₂,但应注意摄入足够的钙和维生素 D^[34]。

5.24 老年髌部脆性骨折患者应优先选用具有较广抗骨折谱的抗骨质疏松药物;建议使用注射制剂如地舒单抗^[35]。

5.25 脆性骨折术后抗骨质疏松治疗可以优先考虑抗骨吸收药物。地舒单抗因其良好的安全性和有效性可作为一种选择(推荐等级:1A 级)^[36]。

5.26 推荐地舒单抗作为男性骨质疏松症抗骨质疏松药物^[37]。

5.27 地舒单抗可用于治疗有骨折风险的糖尿病患者^[38]。

6 结语

骨质疏松及骨质疏松性骨折已成为全球性的公共健康问题。骨质疏松的治疗药物正在从化学药物向生物类药物不断更新。地舒单抗的生物拦截机制得到大量循证医学证据,并在骨折高风险绝经后骨质疏松、男性骨质疏松、糖皮质激素性骨质疏松,获得大量的高证据等级的文献。期许未来能看到地舒单抗在骨质疏松治疗、改善骨质疏松及骨质疏松性骨折患者的生活质量,提升骨质疏松性骨折患者的愈后康复质量,增加骨密度、骨强度,避免骨折发生或减少骨折发生,发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] FDA.Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product [Z].2015-04-02.
- [2] WHO.Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977 [Z].2009-10-23.
- [3] 国家药监局药审中心.生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [Z].2015-02-28.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议 [J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2020,13(6):499-508.

- [5] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL /RANK /OPG in bone modeling and remodeling [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473: 139-146.
- [6] 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(19): 1914.
- [7] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis results from the phase3 randomised FREEDOM trial and openlabel extension [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(7): 513-523.
- [8] Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized openlabel study [J]. Bone, 2014, 58: 48-54.
- [9] Silverman SL, Siris E, Belazi D, et al. Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: results of a prospective cohort study [J]. Arch Osteoporos, 2018, 13(1): 85.
- [10] Saag KG, Pannaciuoli N, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: Final results of a twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy trial [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(7): 1174-1184.
- [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(5): 1155-1164.
- [12] Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, et al. Association between pharmacotherapy and secondary hip fracture in a real-world setting: a nationwide database study [J]. J Bone Miner Metab, 2023, 41(2): 248-257.
- [13] Curtis JR, Arora T, Liu Y, et al. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2024, 39(7): 826-834.
- [14] 刘聿砚, 张相林. 中、美、日、欧等国家/地区生物类似药监管措施的比较研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(24): 2961-2965.
- [15] Gregson CL, Armstrong DJ, Avgerinou C, et al. The 2024 UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. Arch Osteoporos, 2025, 20(1): 119.
- [16] 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.
- [17] Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 802-810.
- [18] Humphrey MB, Russell L, Danila MI, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(12): 2088-2102.
- [19] Qaseem A, Hicks LA, Ettehadia I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: A living clinical guideline from the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2): 224-238.
- [20] 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 [J]. Endocr Pract, 2020, 26: 1-46.
- [21] 中华医学会骨科学分会. 髋膝关节置换患者骨质疏松管理专家共识 [J]. 医用生物学, 2025, 40(6): 1372-1388.
- [22] 中华预防医学会脊柱疾病预防与控制专业委员会, 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会, 李危石. 腰椎融合内固定术患者骨质疏松相关并发症预防指南(2024) [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2024, 17(5): 389-403.
- [23] 中国药学会医院药学专业委员会. 《骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识 2023》编写组, 张玉. 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识(2023) [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(9): 985-1006.
- [24] 中国老年保健医学研究会老年疼痛疾病分会, 陈建平, 樊碧发, 等. 老年骨质疏松性疼痛诊疗与管理中国专家共识(2024版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(4): 241-250.
- [25] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 广东省医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 广东省佛山市顺德区第三人民医院. 中国髋部脆性骨折术后抗骨质疏松药物临床干预指南(2023年版) [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2023, 17(6): 751-764.
- [26] Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 802-810.
- [27] 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.
- [28] OSHK Task Group for the Formulation of the 2024 OSHK Guideline for Clinical Management of Postmenopausal Osteoporosis in Hong Kong, Ip TP, Lee CA, et al. 2024 OSHK Guideline for Clinical Management of Postmenopausal Osteoporosis in Hong Kong [J]. Hong Kong Med J, 2024, 30(Suppl 2): 1-44.
- [29] 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.
- [30] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松性骨折诊疗指南(2022年版) [J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(22): 1473-1491.
- [31] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会. 骨质疏松性骨折二级预防中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(45): 3581-3591.
- [32] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会. 骨质疏松性椎体压缩骨折诊治专家共识(2021版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(41): 3371-3379.
- [33] 何菁, 李芬, 黄文辉, 等. 糖皮质激素性骨质疏松症的诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 631-638.

- [34] 天津市医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,天津市口腔医学会口腔颌面外科专业委员会.天津市抗骨质疏松治疗与药物相关性颌骨坏死问题的专家共识 [J]. 天津医药, 2023, 51(9): 897-903.
- [35] 北京医学会骨科学分会关节外科学组.老年骨关节炎及骨质疏松症诊断与治疗社区管理专家共识(2023 版) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14(3): 484-493.
- [36] 胡衍,王栋梁,陈晓,等.老年骨质疏松性肩关节周围骨折诊疗中国专家共识(2023 版) [J]. 中华创伤杂志, 2023, 39(4): 289-298.
- [37] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会.骨质疏松性椎体压缩骨折诊治专家共识(2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(41): 3371-3379.
- [38] 李宁,李新萍,杨明辉,等.老年髌骨骨折的骨质疏松症诊疗专家共识 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2021, 74(8): 657-663.
- [39] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组,中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组,国家骨科与运动康复临床医学研究中心,等.中国脆性骨折术后规范化抗骨质疏松治疗指南(2021) [J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(2): 93-101.
- [40] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,等.糖尿病患者骨折风险管理的中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(7): 535-547.

《地舒单抗治疗骨质疏松临床应用指南(2026)》编写组

执笔: 张萌萌

编审: 邓伟民(中国人民解放军南部战区总医院)、徐辉(吉林大学)、黄宏兴(广州中医药大学第三附属医院)、张秀珍(同济大学附属同济医院)、孙强(南京医科大学附属南京医院)、张岩(上海中医药大学附属龙华医院)、李毅中(福建医科大学附属第二医院)、李英华(上海市第五人民医院)、杨书满(吉林大学)、张智海(中国中医科学院广安门医院)、葛继荣(福建省中医药研究院)、史晓林(浙江中医药大学附属第二医院)、张东伟(北京中医药大学糖尿病研究中心)、郭勇(北京市大兴区人民医院)、赵国阳(江苏大学附属医院)、姜宇(北京大学第三医院)、刘康(浙江中医药大学附属第二医院)、唐德志(上海中医药大学附属龙华医院)、吴涤(内蒙古科技大学包头医学院)、孔西建(河南省骨科医院)、程少丹(上海市光华中西医结合医院)、陈克明(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院)、宣淼(上海市同济医院)、周惠琼(中国人民解放军总医院第四医学中心)、吴岩(内蒙古医科大学)、琴瀚姣(吉林大学第二医院)、万雷(广州中医药大学第三附属医院)、邹军(上海体育学院)、陈允震(山东大学齐鲁医院)、方秀统(首都医科大学北京世纪坛医院)、王丹辉(吉林省中医药科学院)、章岚(山东体育学院)、赵心(清华大学华信医院)

(收稿日期: 2026-05-06; 修回日期: 2026-05-08)