

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.24.022

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221018.2011.012.html\(2022-10-19\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221018.2011.012.html(2022-10-19))

罗莫珠单抗与安慰剂治疗骨质疏松症 疗效与安全性的 meta 分析*

谢静¹, 陈佳², 陈曦¹, 马凤莲¹, 严晓旭¹, 刘媛媛¹, 张明珠¹, 陈旭¹, 李艳菊¹, 郭东更^{1△}

(1. 宁夏回族自治区人民医院/西北民族大学附属第一临床学院/宁夏医科大学附属自治区人民医院
风湿免疫科/宁夏回族自治区自身免疫性疾病精准医学重点实验室, 银川 750001;
2. 宁夏回族自治区第五人民医院妇产科, 石嘴山 753000)

[摘要] **目的** 评价罗莫珠单抗与安慰剂治疗骨质疏松症患者的疗效及安全性。**方法** 通过检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网、Pubmed、Embase、Cochrane 等数据库获得评价罗莫珠单抗与安慰剂治疗骨质疏松症患者疗效及安全性的文献。**结果** 最终纳入 5 篇随机对照试验文献, 共 7 722 例患者。与安慰剂组比较, 罗莫珠单抗组患者腰椎、髋关节、股骨颈骨密度均明显升高, 骨折发生率明显降低, 降低人 β 胶原交联(β -CTX)改善破骨细胞活动, 差异均有统计学意义 [95% 可信区间(95%CI): 8.75~16.00, 2.69~5.09, 2.21~5.04, 0.48~0.90, -42.44~-19.60, $P < 0.05$]; 两组患者成骨指标——1 型前胶原氨基末端肽(PINP), 以及不良事件、严重不良事件、心血管事件、注射部位不良反应、恶性肿瘤、骨关节炎、关节痛发生率比较, 差异均无统计学意义(加权均数差/相对危险度=3.05, 0.98, 1.08, 1.19, 1.00, 0.86, 0.93, 1.09, 95%CI: -26.61~32.70, 0.96~1.00, 0.94~1.24, 0.79~1.78, 0.85~1.19, 0.62~1.21, 0.80~1.08, 0.96~1.23, $P = 0.84, 0.11, 0.30, 0.40, 0.98, 0.40, 0.33, 0.19$)。 **结论** 与安慰剂组比较, 罗莫珠单抗在升高骨密度方面具有优势, 且不良反应发生风险不高。

[关键词] 罗莫珠单抗; 安慰剂; 骨质疏松症; meta 分析

[中图分类号] R592 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)24-4258-05

Efficacy and safety of romozumab and placebo in treating osteoporosis: a meta-analysis*

XIE Jing¹, CHEN Jia², CHEN Xi¹, MA Fenglian¹, YAN Xiaoxu¹,

LIU Yuanyuan¹, ZHANG Mingzhu¹, CHEN Xu¹, LI Yanju¹, GUO Donggeng^{1△}

(1. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region/Affiliated First Clinical College, Northwest Minzu University/Department of Rheumatism, Affiliated Autonomous Region People's Hospital, Ningxia Medical University/Key Laboratory of Precision Medicine for Autoimmune Diseases of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia 750001, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Fifth People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Shizuishan, Ningxia 753000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the therapeutic effects and safety of romozumab and placebo in treating osteoporosis. **Methods** The databases of CNKI, CBM, VIP, Wanfang Medical Network, Pubmed, Embase and Cochrane databases were retrieved to obtain the literatures on the evaluation of therapeutic effect and safety of romozumab and placebo in treating osteoporosis. **Results** Five randomized controlled trials(RCTs) were finally included, involving 7 722 patients. Compared with the placebo group, the mean bone mineral density (BMD) of lumbar spine, hip joint and femoral neck in the romozumab group were significantly increased, the fracture occurrence rate was significantly decreased, β -CTX was decreased, the osteoclast activity was improved, and the differences were statistically significant [95% CI: 8.75 - 16.00, 2.69 - 5.09, 2.21 - 5.04, 0.48 - 0.90, (-42.44) - (-19.60), $P < 0.05$]; the osteogenesis indicator PINP, adverse events, severe adverse events, cardiovascular events, adverse reaction at injection site, malignant tumor, osteoarthritis and joint

* 基金信息: 国家自然科学基金项目(31460293, 81760299); 宁夏自然科学基金项目(NZ14164, 2020AAC03353)。 作者简介: 谢静(1990-), 主治医师, 硕士, 主要从事风湿免疫及骨质疏松方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: guodonggeng@126.com。

pain occurrence rate had no statistical differences between the two groups [weighted mean difference/relative risk=3.05,0.98,1.08,1.19,1.00,0.86,0.93,1.09,95%CI:-26.61-32.70,0.96-1.00,0.94-1.24,0.79-1.78,0.85-1.19,0.62-1.21,0.80-1.08,0.96-1.23,P=0.84,0.11,0.30,0.40,0.98,0.40,0.33,0.19].

Conclusion Compared with the placebo group, romozumab had an advantage in increasing the bone mineral density without a high risk of adverse reactions

[Key words] romozumab; placebo; osteoporosis; meta analysis

骨质疏松症(OP)是一种全身骨骼代谢性疾病,会导致骨组织显微结构退化和骨量下降,可增加脆性骨折的发生风险^[1],包括原发性 OP 与继发性 OP 两种类型。原发性 OP 包括绝经后 OP 和老年性 OP;继发性 OP 常由任何影响骨代谢的疾病、药物及其他明确病因诱发^[2],以原发性 OP 多见,主要分布于老年人群。早期流行病学调查结果显示,我国 50 岁以上人群 OP 患病率女性为 20.7%,男性为 14.4%,是老年患者致残和致死的主要原因之一^[3]。此病治疗以维生素 D 与钙剂联合为基础,其他还包括双膦酸盐、雌激素受体调节剂、降钙素、核因子-κB 受体激活剂配体(RANKL)抑制剂等在内抑制骨吸收的药物,此外还包括如甲状旁腺激素类似物等一系列促进骨形成类药物^[4]。罗莫珠单抗通过抑制骨硬化蛋白,在促进骨形成的同时抑制骨吸收^[5],是目前唯一兼具双重作用的 OP 治疗药物,2019 年美国食品药品监督管理局首次批准本品上市^[6],此药在我国尚未普及,有望为 OP 患者带来福音。本研究就疗效及安全性对罗莫珠单抗与安慰剂进行了比较,旨在为 OP 患者的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网、Pubmed、Embase、Cochrane 等数据库获得评价罗莫珠单抗与安慰剂治疗 OP 患者疗效及安全性的文献作为研究对象。纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验(RCT);(2)研究对象为 OP 患者(性别不限),股骨颈或腰椎骨密度(BMD) T 值小于或等于-2.5 SD;有一处或多处骨折,且 T 值小于或等于-1.0 SD;(3)考虑罗莫珠单抗的推荐用法为 210 mg,每月 1 次皮下注射^[4],故干预措施为试验组使用罗莫珠单抗 210 mg,每月 1 次,对照组为安慰剂;(4)主要观察指标为腰椎、髌关节、股骨颈 BMD 相对基线变化,次要观察指标为骨折发生数目、骨转化标志物相对基线变化、不良事件、严重不良事件、心血管事件、注射部位不良反应、恶性肿瘤、骨关节炎及关节痛发生数目。排除标准:(1)研究类型为非 RCT;(2)非罗莫珠单抗与安慰剂对照的 RCT;(3)原始研究中罗莫珠单抗使用剂量非 210 mg 或未体现相关终点研究指标;(4)个案报道、综述、同一团队重复报道的研究

或无法获取数据的研究。

1.2 方法

1.2.1 检索策略

全面检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网等中文数据库,并检索 Pubmed、Embase、Cochrane 英文数据库,检索时间为建库至 2021 年 9 月。中文检索词为骨质疏松、罗莫珠单抗等,英文检索词为 osteoporosis、romosozumab、placebo 等。各类检索式由 Mesh 主题词及自由词构成。

1.2.2 文献质量评价及资料提取

采用 Cochrane 系统评价手册中的偏倚风险评估工具评价研究质量。由 2 名研究者各自独立进行文献筛选、质量评价及资料提取,完成后再进行交叉核对讨论,并由第三方处理分歧意见。

1.3 统计学处理

采用 Revman5.3 软件进行数据分析,该文数据包括连续性变量及二分类变量,分别采用倒方差法及 Mantel-Haenszel 法处理,获得加权均数差(WMD)、相对危险度(RR)及 95%可信区间(95%CI)。各纳入研究异质性检验采用 Cochrane Q 检验,计算 I² 值。若研究间无统计学异质性(I²≤50%,P≥0.10),选择固定效应模型进行 meta 分析;若存在统计学异质性(I²>50%,P<0.10),则采用随机效应模型进行 meta 分析。meta 分析结果以森林图形式呈现。

2 结 果

2.1 文献筛选流程

共纳入 5 篇文献^[7-11]。文献筛选流程见图 1。

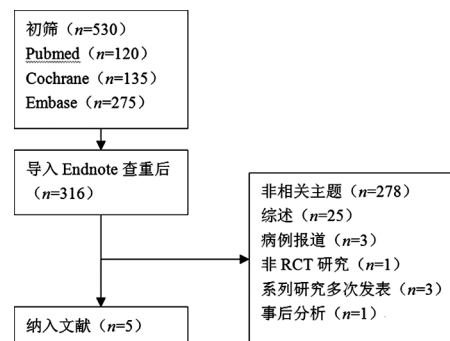


图 1 文献筛选流程

2.2 基本特征与质量评价

5 篇文献共 7 722 例患者,其中试验组 3 901 例,安慰剂组 3 821 例。纳入人群性别、国家、疗程不完全

相同,大多数研究人群为绝经后女性、欧美国家、观察周期为 12 个月。各研究均口服包括钙剂、维生素 D 制剂在内的基础用药,在此基础上给予不同的干预治

疗。经偏倚风险评估,各原始研究质量水平总体较高。见表 1、2。

表 1 纳入文献基本特征

文献来源	干预措施		n	国家	性别	年龄(试验组/ 安慰剂组)	疗程 (月)	基本补充剂
	试验组	对照组						
MCCLUNG 等 ^[7]	罗莫珠单抗 210 mg	安慰剂	104	美国等	绝经后女性	66.3/67.0 岁	12	1 000 mg 钙剂,800 IU 维生素 D, 每天 1 次
COSMAN 等 ^[8]	罗莫珠单抗 210 mg	安慰剂	7 180	国际	绝经后女性	70.9/70.8 岁	12	500~1 000 mg 钙剂,600~800 IU 维生素 D,每天 1 次
ISHIBASHI 等 ^[9]	罗莫珠单抗 210 mg	安慰剂	126	日本	绝经后女性	68.3/67.8 岁	12	≥500 mg 钙剂,≥600 IU 维生素 D,每天 1 次
LEWIECKI 等 ^[10]	罗莫珠单抗 210 mg	安慰剂	245	欧洲等	男性	72.4/71.5 岁	12	500~1 000 mg 钙剂,600~800 IU 维生素 D,每天 1 次
BAEK 等 ^[11]	罗莫珠单抗 210 mg	安慰剂	67	韩国	绝经后女性	66.7/68.4 岁	6	500~1 000 mg 钙剂,600~800 IU 维生素 D,每天 1 次

表 2 纳入文献质量评估

文献来源	随机	分配隐藏	受试者及试验 人员施盲	结局 评估员施盲	数据完整	选择报告 研究结果	其他偏倚
MCCLUNG 等 ^[7]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
COSMAN 等 ^[8]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
ISHIBASHI 等 ^[9]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
LEWIECKI 等 ^[10]	低风险	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险
BAEK 等 ^[11]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险

2.3 疗效及安全性评价

2.3.1 腰椎、髌关节、股骨颈 BMD 及骨转化标志物

(1)5 篇文献中报道了治疗前后腰椎 BMD 变化的文献有 3 篇,各研究间存在统计学异质性($I^2 = 92\%$, $P < 0.10$),受原始文献数目的限制未进一步开展亚组分析,因此,对腰椎 BMD 继续采用随机效应模型进行 meta 分析。与对照组比较,试验组患者提高腰椎 BMD 效果更佳,差异有统计学意义($WMD = 12.38\%$, $95\%CI: 8.75\% \sim 16.00\%$, $P < 0.05$)。(2)5 篇文献中报道了治疗前后髌关节 BMD 变化的文献有 3 篇,各研究间存在统计学异质性($I^2 = 76\%$, $P = 0.01$),采用随机效应模型进行 meta 分析。试验组患者在提高髌关节 BMD 方面较对照组明显,差异有统计学意义($WMD = 3.89\%$, $95\%CI: 2.69\% \sim 5.09\%$, $P < 0.05$)。(3)5 篇文献中报道了治疗前后股骨颈 BMD 变化的文献 3 篇,各研究间存在统计学异质性($I^2 = 64\%$, $P = 0.06$),采用随机效应模型进行 meta 分析。试验组患者股骨颈 BMD 改善优于安慰剂组,差异有统计学意义($WMD = 3.62\%$, $95\%CI: 2.21\% \sim 5.04\%$, $P < 0.05$)。(4)5 篇文献中报道了治疗前后骨转化标志物变化的文献有 2 篇,骨转化标

志物包括骨破坏标志物-人 β 胶原交联(β -CTX)及骨形成标志物-1 型前胶原氨基端肽(P1NP),关于 β -CTX 各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.97$),采用固定效应模型进行 meta 分析。与对照组比较,试验组患者 β -CTX 明显降低,差异有统计学意义($WMD = -31.02\%$, $95\%CI: -42.44\% \sim -19.60\%$, $P < 0.05$);关于 P1NP 各研究间存在统计学异质性($I^2 = 88\%$, $P = 0.004$),采用随机效应模型进行 meta 分析。两组患者 P1NP 比较,差异无统计学意义($WMD = 3.05\%$, $95\%CI: -26.61\% \sim 32.7\%$, $P = 0.84$)。见表 3。

2.3.2 不良事件

5 篇文献均报道了不良事件发生率,各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P \geq 0.10$),采用固定效应模型进行 meta 分析。两组患者不良反应发生率相当,差异无统计学意义($RR = 0.98$, $95\%CI: 0.96 \sim 1.00$, $P = 0.11$)。5 篇文献中报道了骨折发生事件的文献 4 篇,考虑原始文献数目较少,未针对骨折部位进行分层分析,各研究无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.78$),采用固定效应模型进行 meta 分析。两组患者骨折发生风险比较,差异有统计学意义($RR = 0.66$, $95\%CI:$

0.48~0.90, $P < 0.05$)。针对不同不良反应分别进行 meta 分析, 两组患者严重不良事件、心血管事件、注射

部位不良反应、恶性肿瘤、骨关节炎、关节痛发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者疗效指标比较

疗效指标	干预时间(月)	文献量(篇)	I^2 (%)	WMD(%)	95%CI(%)	P
腰椎 BMD ^[7,9,11]	6,12	3	92	12.38	8.75~16.00	<0.000 01
髌关节 BMD ^[7,9,11]	6,12	3	76	3.89	2.69~5.09	<0.000 01
股骨颈 BMD ^[7,9,11]	6,12	3	64	3.62	2.21~5.04	<0.000 01
β -CTX ^[7,11]	6,12	2	0	-31.02	-42.44~-19.60	<0.000 01
P1NP ^[7,11]	6,12	2	88	3.05	-26.61~32.70	0.84

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

不良事件种类	干预时间(月)	文献量(篇)	I^2 (%)	RR	95%CI	P
总不良事件 ^[7-11]	6,12	5	0	0.98	0.96~1.00	0.11
骨折 ^[8-11]	6,12	4	0	0.66	0.48~0.90	0.009
严重不良反应 ^[7-11]	6,12	5	0	1.08	0.94~1.24	0.30
心血管事件 ^[8,19]	12	2	42	1.19	0.79~1.78	0.40
注射部位不良反应 ^[7-10]	12	4	0	1.00	0.85~1.19	0.98
恶性肿瘤 ^[8-10]	12	3	0	0.86	0.62~1.21	0.40
骨关节炎 ^[8-11]	6,12	4	45	0.93	0.80~1.08	0.33
关节痛 ^[7-8,11]	6,12	3	0	1.09	0.96~1.23	0.19

3 讨 论

OP 患者的治疗包括抑制骨破坏及促进骨吸收^[12], 尽管抑制破骨细胞活动在一定程度上可改善 BMD, 却无法带来骨再生。目前, 促进骨吸收的代表药物有特立帕肽^[13], 但该药因增加了骨肉瘤发生的风险^[14]和长时间使用所带来的骨吸收问题^[12]而限制了其在临床的广泛应用。随着骨重建动态平衡的观念深入人心, 能同时作用于破骨及成骨活动的罗莫珠单抗应运而生。罗莫珠单抗作为一种单克隆抗体, 通过拮抗骨硬化蛋白而激活 Wnt 信号通路, 并与 RANKL 结合而发挥抗骨质疏松的作用^[15]。

本研究通过将罗莫珠单抗与安慰剂在 OP 患者中进行对比, 结果显示, 罗莫珠单抗对提高各部位 BMD 均疗效显著, 并能降低骨折发生率, 改善破骨细胞活动。而两组患者成骨指标——P1NP 无明显差异, 关于该指标原始研究纳入 2 篇文献分别为 6、12 个月报道, 考虑与在不同治疗周期罗莫珠单抗对成骨作用程度不同, 因此, 该药的序贯治疗时机及药物选择、药物假期问题将成为后续研究热点。本研究针对不良反应、严重不良反应、心血管事件、注射部位不良反应发生率进行分析, 两组患者无明显差异, 罗莫珠单抗安全性相对较高。对单抗类药物关注的肿瘤问题, 荟萃分析未发现高恶性肿瘤风险。此外, 本研究两组患者骨关节炎、关节痛发生率相当, 因骨硬化蛋白通过抑制 Wnt 信号通路延缓软骨下骨硬化从而维

持骨正常功能^[16], 考虑除 Wnt 信号通路外, 骨硬化蛋白是否会通过其他通路对骨关节炎产生影响仍然未知。

心血管事件一直为各类药物的关注热点, 罗莫珠单抗也不例外。骨硬化蛋白极端的增高和减少均可能增加心血管事件发生率^[17]。因此, 骨硬化蛋白对心血管影响复杂, 不能单纯以该指标增高或减低解释心血管事件; 另外 Wnt 信号通路目前对心血管疾病利弊兼有, 而更多的证据表明, 该通路对心血管具有保护作用^[17]。罗莫珠单抗自上市以来对有心血管疾病或中风高危因素的患者发出了黑框警告, 原因在于 SAAG 等^[18]研究表明, 罗莫珠单抗较阿仑磷酸具有更高的严重心血管事件发生率。本研究罗莫珠单抗心血管事件发生率与安慰剂相当, 针对研究结果的不同分析如下: (1) SAAG 等^[18]研究纳入患者平均年龄较高, 一方面高龄患者心血管基础差; 另一方面罗莫珠单抗对骨硬化蛋白及 Wnt 通路的作用可能受到年龄影响。(2) 阿仑磷酸对心血管具有保护作用, 然而现有荟萃分析并未证实这一点^[19]。(3) 本研究纳入原始文献数目少且未将心血管事件进行分类。

本研究尚存在以下局限性: (1) 针对研究内容原始报道不足, 本研究纳入的一次性研究数目较少; (2) 本研究人群有种族、性别的差异, 不利于研究结论的推广; (3) 本研究周期多集中于 12 个月, 因原始研究数目较少, 未针对不同治疗周期进行分层分析且长期

疗效及安全性的评价受限;(4)纳入文献均为已发表的英文文献,可能产生发表偏倚。

综上所述,罗莫珠单抗可有效改善 BMD、降低骨折发生风险,且各项不良反应发生率不高,罗莫珠单抗在疗效及安全性方面具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] KLIBANSKI A, ADAMS-CAMPBELL L, BAS SFORD T L, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy [J]. *J Am Med Assoc*, 2001, 285(6):785-795.
- [2] RACHNER T D, KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis: now and the future [J]. *Lancet*, 2011, 377(9773):1276-1287.
- [3] 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(2017) [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(32):3963-3982.
- [4] SHOBACK D, ROSEN C J, BLACK D M, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3):48.
- [5] PITERS E, CULHA C, MOESTER M, et al. First missense mutation in the SOST gene causing sclerosteosis by loss of sclerostin function [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(7):E1526-E1543.
- [6] FDA. Romosozumab [EB/OL]. (2019-04-09) [2019-08-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s0001bl.pdf.
- [7] MCCLUNG M R, GRAUER A, BOONEN S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5):412-420.
- [8] COSMAN F, CRITRENDEN D B, ADACHI J D, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16):1532-1543.
- [9] ISHIBASHI H, CRITRENDEN D B, MIYAUCHI A, et al. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a phase 2 study [J]. *Bone*, 2017, 103:209-215.
- [10] LEWIECKI E M, BLICHARSKI T, GOEMAE-RE S, et al. A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of Romosozumab in men with osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9):3183-3193.
- [11] BAEK K H, CHUNG Y S, KOH J M, et al. Romosozumab in postmenopausal Korean women with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study [J]. *Endocrinol Metab*, 2021, 36(1):60-69.
- [12] SHAH A D, SHOBACK D, LEWIECKI E M. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis [J]. *Int J Womens Health*, 2015, 7:565-580.
- [13] LINDSAY R, KREGE J H, MADN F, et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course [J]. *Osteoporosis Int*, 2016, 27(8):2395-2410.
- [14] VAHLE J L, LONG G G, SANDUSKY G, et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(4):426-438.
- [15] LIM S Y, BOLSTER M B. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 13(11):1221-1231.
- [16] 吴疆, 吴龙, 马龙, 等. SOST 和 β -catenin 在不同分期膝关节炎患者软骨及软骨下骨表达的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(6):689-694.
- [17] ASADIPOOYA K, WEINSTOCK A. Cardiovascular outcomes of romosozumab and protective role of alendronate [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(7):1343-1350.
- [18] SAAG K G, PETERSEN J, BRANDI M L, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15):1417-1427.
- [19] KRANENBURG G, BARTSTRA J W, WEIJMANS M, et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252:106-115.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-06-30)