

基于FAERS的地舒单抗联合维生素D不良反应信号分析



沈 杨, 陈培航

浙江省人民医院骨科 (杭州 310000)

【摘要】目的 从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中分析地舒单抗与维生素 D 联合用药的不良反应信号, 为药物警戒和临床合理用药提供依据。**方法** 检索 FAERS 数据库 2010 年第 2 季度至 2025 年第 1 季度地舒单抗、维生素 D 及其联用的药物不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比 (ROR) 和比例报告比值比 (PRR) 进行信号挖掘, 并按《国际医学用语词典 (MedDRA) 27.1 版》系统-器官分类与首选术语描述, 分析 ADE 发生时间特征。**结果** 共纳入 155 720 例 ADE 报告, 其中联合用药 15 534 例。患者以女性 (84.4%) 和 65~85 岁人群 (53.5%) 为主, 常见结局为住院 (28.8%), 中位发病时间 179.5 d。地舒单抗单药、维生素 D 单药及联用分别检出 331、59 和 510 个信号。联合用药常见信号包括超说明书使用、关节痛、肢体痛、背痛及颌骨坏死, 强信号涉及良性骨巨细胞瘤、牙沉积物、尺骨骨折、甲状旁腺切除及血清白蛋白异常, 新发信号涵盖肌痛、牙病、股骨骨折及愈合不良等。**结论** 地舒单抗与维生素 D 联合用药的不良反应信号较单药更突出, 老年女性为高风险人群。临床应加强风险监测, 权衡用药获益与不良反应, 合理优化联合治疗策略。

【关键词】 地舒单抗; 维生素 D; FAERS 数据库; 药物不良事件; 骨质疏松症; 信号挖掘; 超说明书使用; 良性骨巨细胞瘤; 肌痛

【中图分类号】 R979.1; R969.3

【文献标识码】 A

Analysis of adverse reaction signals of denosumab combined with vitamin D based on the FAERS database

SHEN Yang, CHEN Jihang

Department of Orthopedics, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: CHEN Jihang, Email: chenjihang@hmc.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze adverse reaction signals from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) associated with combined use of denosumab and vitamin D, and to provide a basis for pharmacovigilance and rational clinical drug use. **Methods** Adverse event reports of denosumab, vitamin D and their combination therapy were retrieved from the FAERS database from Q2 2010 to Q1 2025. Signal detection was performed using reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR), and the occurrence time characteristics of adverse drug events (ADE) were analyzed according to *Medical Dictionary For Regulatory Activities (MedDRA) version 27.1* system organ classes (SOCs) and preferred terms (PTs) description. **Results** A total of 155,720 ADE reports were included, among which 15,534 were related to the combined use of the two drugs. The patients were mainly females (84.4%) and those aged 65~85 years (53.5%). The most

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202507083](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202507083)

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2022ZB034)

通信作者: 陈培航, 博士, 副主任医师, Email: chenjihang@hmc.edu.cn

common outcome was hospitalization (28.8%), with a median ADE onset time of 179.5 days. A total of 331, 59, and 510 signals were detected in the denosumab monotherapy group, vitamin D monotherapy group, and combined therapy group, respectively. Common signals in the combined therapy group included off, label use, arthralgia, limb pain, back pain, and osteonecrosis of the jaw. Strong signals involved benign giant cell tumor of bone, dental deposits, ulnar fracture, parathyroidectomy, and abnormal serum albumin. Newly identified signals included myalgia, dental disorders, femoral fracture, and poor fracture healing. **Conclusion** The adverse reaction signals of combined use of denosumab and vitamin D are more prominent than those of either monotherapy, and elderly females are a high, risk population. Clinically, it is necessary to strengthen risk monitoring, balance the benefits of medication against adverse reactions, and rationally optimize the combined treatment strategy.

【Keywords】 Denosumab; Vitamin D; FAERS database; Adverse drug events; Osteoporosis; Signal mining; Off-label use; Benign giant cell tumor of bone; Myalgia

骨质疏松症是一种全球性的常见代谢性骨病, 以骨量减少和骨脆性增加为主要特征, 好发于绝经后女性和老年男性。其严重后果是骨折, 这不仅显著降低患者生活质量, 更增加了死亡风险^[1-3]。骨密度测量是评估骨折风险、制定治疗方案及监测疗效的重要工具, 针对骨质疏松的治疗策略通常包括改善生活方式、补充钙剂与维生素 D、优化家庭安全预防跌倒, 以及使用抗骨吸收和促骨形成类药物^[4]。

地舒单抗是一种靶向核因子 κ B 受体活化因子配基 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) 的人源化单克隆抗体, 可有效抑制破骨细胞活性, 增加骨密度并降低骨折发生风险, 已被批准用于治疗绝经后骨质疏松症、骨巨细胞瘤以及肿瘤骨转移相关骨事件^[5]。多项研究证实, 地舒单抗可显著增加多部位骨密度, 降低椎体及非椎体的骨折风险^[6-7]。然而由于停药后存在“反弹效应”, 使用地舒单抗亦有增加多发骨折的风险。维生素 D 作为脂溶性类固醇激素, 具有促进肠道钙磷吸收、调节骨代谢、维持血钙水平及骨骼健康的重要作用。研究表明, 维生素 D 可通过促进钙质吸收与调控破骨细胞活性, 协同增强地舒单抗对骨密度的改善, 从而降低骨质疏松患者的骨折风险^[8]。在药理机制上, 地舒单抗通过抑制 RANKL 与 RANK 结合阻断破骨细胞生成, 而维生素 D 则通过促进钙磷吸收与骨矿化来维持骨稳态^[9]。因此, 临床上常将地舒单抗与维生素 D 联合使用, 以发挥更佳的抗骨质疏松疗效。

尽管临床研究已证实该联合疗法在提升骨密度与降低骨折风险方面具有协同作用, 然而对其

安全性的系统评估仍显不足。目前尤其缺乏来自真实世界的大样本研究, 联合用药的不良反应谱与潜在风险信号仍有待明确。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 为国际常用药物警戒数据库, 能够揭示潜在安全性问题^[10]。因此, 本研究基于 FAERS 数据库, 系统分析地舒单抗与维生素 D 联用的不良反应信号特征, 为临床合理用药和风险预警提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

提取 FAERS 数据库中以地舒单抗、维生素 D 为首要怀疑 (primary suspect, PS) 药物且年龄段为 60 岁以上的药物不良事件 (adverse drug events, ADE) 报告, 检索词为 “denosumab” “vitamind” 及其相关的商品名等。使用《国际医学用语词典 (medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)》中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统-器官分类 (system organ class, SOC) 进行标准化编码。按照 FDA 推荐的重复报告处理标准, 根据人口统计学 (demographic, DEMO) 表的病例标识符 (case identifier, CASEID)、FDA 相关日期 (FDA date, FDA_DT) 以及主要标识符 (primary identifier, PRIMARYID) 排序, 对具有相同 CASEID 的报告, 保留 FDA_DT 值最大的, 对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的^[11-13]。流程图见图 1。

1.2 信号挖掘方法

本研究主要用比例失衡分析法 (disproportionality

analysis, DPA) 对 ADE 进行分析。该方法通过四格表形式对药物与 ADE 的相关程度进行分析^[14]。信号强度是用于量化药物与 ADE 之间关联性强弱的指标,核心是通过比例失衡法对比目标药物-ADE 组合的出现频率与数据库整体背景频率的差异,通过报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 法分别评估单独使用地舒单抗、维生素 D 和联用两药的 ADE 信号强度。ROR 信号强度越大,意味着该药物与特定 ADE 共同报告的相对过度比例越高,提示更强的潜在药物警戒价值。ADE 发生时间为发生日期减去首次用药日期的时间间隔。为避免出现假阳性信号,需要同时满足上述两种检测方法的标准的 ADE 信号才能进行下一步分析,计算公式见表 1^[15]。

分类变量以 n (%) 描述。为减少多重比较带来的假阳性风险,本研究对显著性检验结果采用了假发现率 (false discovery rate, FDR) 校正,仅保留经校正后仍显著的信号。同时报告效应量与 95%CI。

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

自 2010 年第 2 季度至 2025 年第 1 季度,共提取 155 720 例 ADE 报告,其中单药使用 140 186 例,联合用药 15 534 例 (表 2 展示了联合用药人群的基本特征)。联合用药患者以女性 (84.4%) 和 65~85 岁人群 (53.5%) 为主,主要

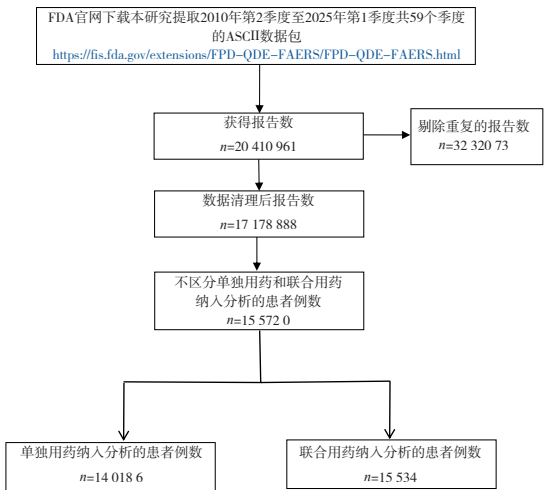


图1 数据筛选流程图

Figure 1. Data screening flowchart

表1 计算公式及阈值

Table 1. Computational equations and formulas

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR = (a/b) / (c/d)$	$a \geq 3$ 且ROR的95%CI (下限) > 1则提示生成1个信号
PRR法	$PRR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))$	$a \geq 3$; PRR的95%CI下限>1; $PRR \geq 2$ 则提示生成1个信号

表2 地舒单抗与维生素D联合用药的不良反应报告的基本信息

Table 2. Basic information of adverse reaction reports of denosumab combined with vitamin D

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
性别			报告年份		
女	13 117	84.4	2010~2012年	1 237	8.0
男	1 886	12.1	2013~2016年	3 110	20.0
不详	531	3.4	2016~2018年	7 527	48.5
年龄 (岁)			2019~2021年	2 148	13.8
<18	104	0.7	2022~2024年	1 378	8.9
18~64	3 291	21.2	2025年第1季度	134	0.9
65~85	8 308	53.5	发生国家		
>85	1 085	7.0	中国	64	0.4
不详	2 746	17.7	美国	9 480	61.0
体重 (kg)			日本	1 289	8.3
<50	710	4.6	加拿大	1 022	6.6
>100	164	1.1	其他国家	3 672	23.6
50~100	3 343	21.5	不详	7	0.0
不详	11 317	72.9	结局		
报告者			住院	3 103	17.0
消费者	3 666	23.6	死亡	682	3.7
其他健康专家	1 959	12.6	危及生命	219	1.6

续表2

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
律师	2	0.0	残疾	717	3.9
医师	8 477	54.6	永久缺陷	71	0.4
医疗专业人员	666	4.3	先天性异常	7	0.0
药师	558	3.6	其他	6 687	36.6
不详	206	1.3	不详	6 776	37.1

结局为住院（28.8%），死亡率为 11.7%。ADE 报告主要来自日本（12.8%）。在发病时间方面，联合用药 ADE 的总体中位数为 179.5 d，与单药相近。约三分之一病例在用药 30 d 内发生 ADE，另有三分之一在用药超过 1 年后出现（图 2）。该结果提示联合用药相关不良反应具有双峰分布特征，既可早期快速发生，也可在长期用药后延迟出现。

2.2 ADE 报告例次及信号强度

地舒单抗联用维生素 D 与地舒单抗单独使用相比，共出现 331 种 ADE，选择频数排名前 30 位的 ADE 进行展示，其中报告数排名前 5 位的 PT

分别为：异常感觉、便秘、反跳作用、胸椎骨折、低磷血症，具体见表 3。

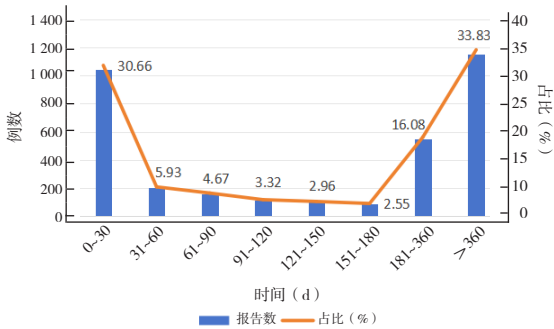


图2 ADE 发生时间分布情况

Figure 2. Temporal distribution of ADE occurrence

表3 地舒单抗联用维生素 D 与地舒单抗单独使用比较：ADE 报告频数前 30 位的信号

Table 3. Comparison of desmotide combined with vitamin D versus desmotide alone: top 30 ADE report frequency signals

PT	频次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
异常感觉	374	2.34 (2.06, 2.64)	2.33 (192.12)
便秘	279	2.31 (2.00, 2.66)	2.30 (139.41)
反跳作用	170	3.78 (3.09, 4.62)	3.77 (194.88)
胸椎骨折	154	2.24 (1.85, 2.71)	2.23 (71.82)
低磷血症	99	2.37 (1.86, 3.01)	2.37 (52.61)
尿频	85	2.10 (1.63, 2.70)	2.09 (34.00)
排尿困难	74	2.32 (1.76, 3.06)	2.32 (37.55)
肠胃气胀	73	2.11 (1.60, 2.78)	2.11 (29.71)
维生素 D 缺乏症	65	2.27 (1.69, 3.05)	2.27 (31.49)
急性肾损伤	63	2.51 (1.85, 3.40)	2.51 (37.65)
关节僵硬	61	2.39 (1.76, 3.25)	2.39 (33.01)
应激	57	2.77 (2.00, 3.83)	2.77 (40.99)
尿失禁	56	2.37 (1.72, 3.26)	2.36 (29.65)
低钾血症	54	3.54 (2.50, 5.04)	3.54 (56.99)
日常活动自理能力丧失	54	2.05 (1.49, 2.82)	2.05 (20.38)
口部感觉异常	51	2.17 (1.56, 3.02)	2.17 (22.29)
手足搐搦	50	3.33 (2.32, 4.77)	3.33 (48.26)
低镁血症	50	3.37 (2.35, 4.84)	3.37 (49.23)
肌肉抽搐	48	2.56 (1.81, 3.63)	2.56 (29.90)
心电图 QT 间期延长	48	2.33 (1.65, 3.29)	2.33 (24.64)
胃炎	47	2.11 (1.50, 2.98)	2.11 (19.20)
甲状腺功能减退症	47	3.04 (2.11, 4.38)	3.04 (39.62)
血葡萄糖升高	44	2.12 (1.48, 3.01)	2.11 (18.02)
低钠血症	44	2.32 (1.62, 3.33)	2.32 (22.41)
眼痛	39	2.79 (1.88, 4.13)	2.78 (28.35)
干眼	39	2.06 (1.42, 2.99)	2.06 (14.90)
脊柱侧凸	39	2.06 (1.42, 2.99)	2.06 (14.90)
胃炎	37	2.68 (1.80, 4.01)	2.68 (25.13)
病毒感染	36	2.11 (1.42, 3.11)	2.11 (14.58)
脊柱骨关节炎	35	2.79 (1.84, 4.22)	2.79 (25.46)

地舒单抗联用维生素 D 与维生素 D 单独使用相比共 59 种 ADE，选择频数排名前 30 位的 ADE 进行展示，其中报告数排名前 5 位的 PT 分别为：超说明书使用、关节痛、肢体疼痛、背痛、颌骨骨坏死，具体见表 4。

2.3 不良反应信号累及系统器官

地舒单抗联用维生素 D 共检测到 510 种 ADE，按照频次和信号强度排列出前 20 种，具体见表 5。其中有 311 个信号为地舒单抗或维生素 D 单药使用时未见报道的新信号。将这些新增不良信号与 MedDRA 中的 SOC 进行对应，共映射到 25 个 SOC 系统中，按总报告频数依次排列，前 5

位累及的 SOC 分别为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、各类损伤、中毒及操作并发症、胃肠道疾病、感染及侵染类疾病和各类检查（表 6）。值得注意的是，部分已在地舒单抗单药研究中报道的典型不良反应在联合用药中仍然存在，且风险表现不同。如低钙血症在联合用药组的 ROR 值为 48.57（95%CI：45.14，52.26），高于单药组的 28.89（95%CI：27.57，30.28），提示风险显著增强；而颌骨坏死在单药组的 ROR 值为 77.97（95%CI：75.78，80.22），显著高于联合用药组的 40.56（95%CI：38.04，43.25），提示风险有所减弱。

表4 地舒单抗联用维生素D与维生素D单独使用比较：ADE报告频数前30位的信号
Table 4. Comparison of desmopressin combined with vitamin D versus vitamin D alone: top 30 ADE report frequency signals

PT	频次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
超说明书使用	3 959	16.56 (12.45, 22.03)	15.45 (682.38)
关节痛	1 198	2.27 (1.85, 2.79)	2.24 (64.95)
肢体疼痛	1 131	2.75 (2.19, 3.47)	2.72 (80.61)
背痛	1 006	3.67 (2.78, 4.86)	3.62 (95.48)
颌骨骨坏死	991	3.24 (2.48, 4.23)	3.20 (84.25)
低钙血症	764	24.17 (10.82, 53.99)	23.85 (131.89)
骨痛	542	2.37 (1.74, 3.24)	2.36 (31.55)
肌痉挛	521	2.98 (2.09, 4.23)	2.96 (40.55)
颌骨疼痛	436	9.14 (4.72, 17.69)	9.08 (63.79)
异常感觉	374	3.20 (2.08, 4.92)	3.18 (31.33)
步态障碍	371	2.18 (1.52, 3.13)	2.17 (18.74)
骨骼肌肉疼痛	303	3.17 (1.97, 5.09)	3.15 (25.11)
感觉减退	300	2.17 (1.45, 3.24)	2.16 (15.01)
脊柱骨折	285	4.87 (2.67, 8.90)	4.85 (32.55)
尿路感染	277	2.08 (1.38, 3.14)	2.08 (12.84)
活动度降低	273	4.28 (2.40, 7.63)	4.26 (28.82)
骨密度降低	215	5.05 (2.49, 10.23)	5.03 (25.02)
血钙降低	190	8.93 (3.31, 24.03)	8.90 (27.55)
牙疼	188	5.89 (2.61, 13.27)	5.87 (23.56)
膀胱炎	162	2.03 (1.19, 3.44)	2.02 (7.12)
拔牙	160	2.31 (1.31, 4.07)	2.31 (8.91)
颈痛	160	5.01 (2.22, 11.32)	5.00 (18.53)
椎体压缩骨折	158	5.93 (2.44, 14.46)	5.92 (19.87)
胸椎骨折	154	9.64 (3.07, 30.23)	9.62 (22.77)
肾功能损害	147	2.76 (1.45, 5.24)	2.75 (10.48)
牙折	146	2.74 (1.44, 5.20)	2.74 (10.33)
腰椎骨折	145	9.08 (2.89, 28.48)	9.05 (21.11)
皮肤干燥	144	5.41 (2.22, 13.19)	5.40 (17.34)
骨髓炎	143	3.35 (1.65, 6.84)	3.35 (12.51)
瘙痒性皮炎	142	5.33 (2.18, 13.01)	5.32 (16.98)

表5 地舒单抗联用维生素D的ADE发生频次和信号强度居前20位的信号
Table 5 Top 20 signals of occurrence frequency and signal strength of ADE caused by denosumab combined with vitamin D

ADE发生频次				ADE信号强度			
信号	频次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	信号	频次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
超说明书使用	3 959	5.15 (4.99, 5.32)	4.85 (12 232.31)	良性骨巨细胞瘤	4	95.65 (34.14, 268)	95.64 (338.92)
关节痛	1 198	3.24 (3.06, 3.43)	3.19 (1 809.61)	牙沉积物	3	9.95 (3.19, 31.04)	9.95 (23.88)
肢体疼痛	1 131	4.23 (3.99, 4.49)	4.16 (2 719.99)	尺骨骨折	9	9.90 (5.13, 19.1)	9.90 (71.23)
背痛	1 006	4.83 (4.54, 5.14)	4.76 (2 986.57)	甲状旁腺切除术	4	9.90 (3.70, 26.53)	9.90 (31.67)
颌骨骨坏死	989	40.56 (38.04, 43.25)	39.86 (35 906.21)	血红蛋白异常	4	9.88 (3.69, 26.46)	9.88 (31.57)
低钙血症	764	48.57 (45.14, 52.26)	47.92 (33 349.58)	骨膜炎	4	9.80 (3.66, 26.24)	9.80 (31.26)
肌痛	634	4.34 (4.01, 4.69)	4.30 (1 602.95)	血甲状旁腺素降低	13	9.71 (5.62, 16.77)	9.71 (100.44)
骨痛	541	10.38 (9.53, 11.3 0)	10.28 (4 488.18)	前臂骨折	6	9.67 (4.32, 21.61)	9.67 (46.12)
肌痉挛	521	3.14 (2.88, 3.42)	3.12 (749.29)	龈炎	46	9.63 (7.20, 12.88)	9.63 (351.86)
颌骨疼痛	436	17.32 (15.75, 19.05)	17.19 (6 527.70)	甲状旁腺病症	7	9.62 (4.57, 20.27)	9.62 (53.51)
异常感觉	374	2.67 (2.42, 2.96)	2.66 (388.45)	埃希菌性膀胱炎	3	9.53 (3.06, 29.73)	9.53 (22.67)
步态障碍	371	2.06 (1.86, 2.28)	2.05 (199.68)	血磷降低	30	9.52 (6.64, 13.64)	9.51 (226.21)
骨骼肌肉疼痛	303	6.13 (5.47, 6.86)	6.10 (1 284.23)	牙不适	7	9.52 (4.52, 20.05)	9.52 (52.83)
感觉减退	300	2.24 (2.00, 2.51)	2.23 (203.46)	股骨颈骨折	43	9.51 (7.04, 12.84)	9.50 (323.81)
脊柱骨折	285	16.04 (14.26, 18.04)	15.96 (3 928.90)	牙龈疼痛	66	9.49 (7.45, 12.1)	9.48 (495.68)
活动度降低	273	4.12 (3.65, 4.64)	4.10 (638.24)	骨碎裂	5	9.47 (3.92, 22.85)	9.46 (37.46)
牙病	269	12.92 (11.45, 14.57)	12.86 (2 902.33)	龋齿	91	9.40 (7.65, 11.56)	9.39 (675.43)
股骨骨折	234	7.97 (7.01, 9.07)	7.94 (1 408.33)	膈痛	3	9.40 (3.01, 29.32)	9.40 (22.29)
骨密度降低	215	6.90 (6.03, 7.89)	6.88 (1 071.93)	髌臼骨折	3	9.34 (2.99, 29.11)	9.33 (22.10)
血钙降低	190	20.54 (17.78, 23.72)	20.47 (3 442.21)	胫骨内侧压力症候群	3	9.34 (2.99, 29.11)	9.33 (22.10)

表6 地舒单抗与维生素D联合使用的新的ADE
Table 6. New ADE of denosumab combined with vitamin D

SOC	PT	总频次
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛、关节炎、骨关节炎、关节病、骨骼疾病、颌骨疾病、骨坏死、骨质流失、椎间盘突出、肌肉骨骼疾病、肌紧张等	2 029
各类损伤、中毒及操作并发症	股骨骨折、非典型股骨骨折、髌部骨折、骨折、肋骨骨折、足部骨折、腕部骨折、应力性骨折、上肢骨折等	1 593
胃肠道系统疾病	牙病、牙齿脱落、龋齿、口腔溃疡、口腔感觉减退、牙龈疾病、牙龈出血、牙龈肿胀、口腔病、牙龈退缩、口腔不适等	866
感染及侵染类疾病	蜂窝织炎、牙齿感染、龈炎、颌部脓肿、牙周炎、皮肤感染、口腔感染、脓疱疹、牙龈炎、丹毒、牙龈脓肿等	440
各类检查	血胆固醇升高、血钙升高、血钙异常、血磷降低、血镁降低、低密度脂蛋白升高、血胆固醇异常、血甲状旁腺素降低等	433
各种手术及医疗操作	膝关节成形术、牙植入、髌关节成形术、牙髓治疗、牙齿护理、白内障手术、颌部手术、人造冠操作、骨移植等	314
全身性疾病及给药部位各种反应	愈合不良、面痛、临终状态、钙质沉着、多种疾病	235
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	骨巨细胞瘤、转移性乳腺癌、肺转移、转移、前列腺转移性癌、脊柱转移、甲状腺瘤、复发性乳腺癌、脑膜转移等	230
皮肤及皮下组织类疾病	斑状皮疹、丘疹样皮疹、指甲折断、丘疹、皮肤肿块、扁平苔藓、斑疹、酒渣鼻、剥脱性皮炎、指甲生长异常等	220
代谢及营养类疾病	高钙血症、高脂血症、钙缺乏症、高磷酸血症、体重过轻、钙代谢障碍	195
肾脏及泌尿系统疾病	肾结石、膀胱疾病、尿路疾病、肾钙质沉着症、间质性膀胱炎、尿结石、肾萎缩	145
各类神经系统疾病	起立困难、神经压迫、脊髓压迫、脊髓疾病、腰椎间盘突出、颈神经根病、脱髓鞘性多发神经病、低血钙性癫痫发作	106
精神类	一般性疾病引起的睡眠障碍、磨牙症	64
耳及迷路类疾病	耳部不适、耳部疾病、耳瘙痒、耳充血、耳肿、突发性听力丧失、内耳疾病	63
内分泌系统疾病	甲状旁腺功能亢进症、甲状腺肿块、甲状旁腺病症、原发性甲状旁腺功能亢进症、甲状旁腺增大	63

续表6

SOC	PT	总频次
免疫系统疾病	免疫系统紊乱	36
社会环境	轮椅使用者、活动不能等	36
眼器官疾病	黄斑变性	32
产品问题	装置故障、装置松动	31
血管与淋巴管类疾病	淋巴水肿、骨髓水肿、恶性贫血	27
心脏器官疾病	房性心动过速等	13
生殖系统及乳腺疾病	乳房钙化等	10
各种先天性家族性遗传性疾病	高脂血症	6
呼吸系统、胸及纵隔疾病	恶性胸腔积液	4

3 讨论

本研究通过 FAERS 数据库分析,发现地舒单抗与维生素 D 联用较单药使用呈现出更为复杂和多样化的安全性特征。联合用药相关 ADE 报告中,84.4% 来自女性患者,且超过一半集中于 65~85 岁年龄段,提示老年女性患者为该联合方案不良反应的高风险人群。这种性别与年龄分布特点与骨质疏松的流行病学特征高度一致^[16]。绝经后女性体内雌激素水平骤降,导致破骨细胞活性增加、骨吸收加速,骨密度快速下降,骨微结构破坏,显著增加骨折风险^[17]。而老年男性则多因性腺功能减退和骨重建失衡引发骨质疏松^[18]。

在 ADE 发生时间上,约三分之一病例集中于用药 0~30 d,另有三分之一出现在 1 年后,呈现典型双峰分布,提示既存在早期急性毒性,也有长期累积性或迟发性毒性风险。本研究共检出 510 个 ADE 信号,其中 311 个为新发信号,主要涉及肌肉骨骼系统疾病、损伤/操作并发症、胃肠道疾病、感染及检查异常等,说明联合用药不仅可加剧已知风险(如颌骨坏死、关节痛、背痛),还可能诱发新的安全性问题。其潜在机制可能与两药在骨代谢、破骨细胞抑制及钙磷稳态维持中的协同作用相关,导致骨转换过度抑制、微骨折修复障碍及免疫功能异常^[19-20]。值得注意的是,本研究发现地舒单抗与维生素 D 联用在放大低钙血症风险的同时,反而使颌骨坏死的发生风险下降。理论上,维生素 D 可通过促进钙吸收降低低钙血症风险,但仍可见低钙血症与高钙血症并存的信号,提示其机制更为复杂。该现象可能与个体差异、剂量水平、肾功能及骨代谢状态有关:早期骨吸收骤然受抑可导致低钙血症,而长期或大剂量维生素 D 补充则易引发高钙血症^[21-23]。因此临床实践中应结合患者肾功能及骨代谢情况,

个体化调整补充剂量,以平衡获益与风险。结局分析显示,联合用药相关住院率为 28.8%,死亡率达 11.7%,提示其临床负担不可忽视。尤其老年患者常伴肌少症、跌倒及多种慢病,这些因素与骨质疏松叠加,可能放大 ADE 风险^[24-25]。值得注意的是,FAERS 剂量信息缺失严重,无法系统评估剂量相关风险,而剂量不当及补钙/维生素 D 摄入不足或过量,均可能成为额外的风险因素,需在未來研究中重点关注。

本研究优势在于样本量大、时限覆盖广,能揭示真实世界用药安全性的重要信号。然而亦存在局限:首先,FAERS 作为自发报告系统,数据质量依赖报告者主观性,存在信息缺失、重复记录及严重程度判断不一等问题;其次,缺乏基线人群数据,无法计算发生率,且报告主要来自欧美,结果在亚洲尤其中国人群中的适用性仍需结合其他地区真实世界数据库及多中心临床研究进一步验证;第三,联合用药信号增加可能与监测偏倚相关,即患者病情更复杂、随访更密切,从而增加 ADE 报告概率;最后,信号挖掘仅能提示统计学相关性,难以直接证明因果关系,仍需前瞻性队列及机制学研究进一步确认^[26]。

综上,本研究揭示地舒单抗与维生素 D 联用在老年女性骨质疏松人群中存在较高的安全性风险,部分 ADE 风险高于单药,并出现新的不良反应信号。临床中需加强电解质水平、骨代谢及肾功能的动态监测,合理调整维生素 D 剂量,以降低 ADE 风险。未来应结合电子病历、医保数据库和前瞻性研究进一步验证这些高风险信号并阐明机制,以优化地舒单抗与维生素 D 的联合用药策略。

参考文献

- 1 Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, et al. Secondary osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(2): 240-313. DOI: [10.1210/er.2021-00000](https://doi.org/10.1210/er.2021-00000)

- endrev/bnab028.
- 2 Gopinath V. Osteoporosis[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(2): 213–225. DOI: [10.1016/j.mcna.2022.10.013](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.013).
 - 3 Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(1): ITC1–ITC16. DOI: [10.7326/AITC202401160](https://doi.org/10.7326/AITC202401160).
 - 4 Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873, 884. DOI: [10.1016/j.mcna.2020.06.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004).
 - 5 Lamy O, Stoll D, Aubry, Rozier B, et al. Stopping denosumab[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(1): 8–15. DOI: [10.1007/s11914-019-00502-4](https://doi.org/10.1007/s11914-019-00502-4).
 - 6 Pageau SC. Denosumab[J]. *MAbs*, 2009, 1(3): 210–215. DOI: [10.4161/mabs.1.3.8592](https://doi.org/10.4161/mabs.1.3.8592).
 - 7 王海, 赵刚, 张新, 等. 双膦酸盐治疗转换为地舒单抗治疗骨质疏松患者的疗效与安全性 [J]. *现代医药卫生*, 2025, 41(3): 625–629. [Wang H, Zhao G, Zhang X, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy converted to disulamab in the treatment of osteoporosis patients[J]. *Modern Medical and Health*, 2025, 41(3): 625–629.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.011).
 - 8 Hou YC, Wu CC, Liao MT, et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment[J]. *Clin Chim Acta*. 2018, 484: 179–191. DOI: [10.1016/j.cca.2018.05.035](https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.035).
 - 9 Li Y, Zhao P, Jiang B, et al. Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 860. DOI: [10.1186/s13018-023-04320-4](https://doi.org/10.1186/s13018-023-04320-4).
 - 10 Potter E, Reyes M, Naples J, et al. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) essentials: a guide to understanding, applying, and interpreting adverse event data reported to FAERS[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 118(3): 567–582. DOI: [10.1002/cpt.3701](https://doi.org/10.1002/cpt.3701).
 - 11 Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three dutch examples[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 453–458. DOI: [10.2165/00002018-200225060-00010](https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00010).
 - 12 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. *Stat Med*, 2006, 25(21): 3740–3757. DOI: [10.1002/sim.2473](https://doi.org/10.1002/sim.2473).
 - 13 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796–803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
 - 14 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519–523. DOI: [10.1002/pds.1001](https://doi.org/10.1002/pds.1001).
 - 15 Noguchi Y, Aoyama K, Kubo S, et al. Improved detection criteria for detecting drug, drug interaction signals using the proportional reporting ratio[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 14(1): 4. DOI: [10.3390/ph14010004](https://doi.org/10.3390/ph14010004).
 - 16 Agrawal AC, Garg AK. Epidemiology of osteoporosis[J]. *Indian J Orthop*, 2023, 57(Suppl 1): 45–48. DOI: [10.1007/s43465-023-01012-3](https://doi.org/10.1007/s43465-023-01012-3).
 - 17 Conradie M, de Villiers T. Premenopausal osteoporosis[J]. *Climacteric*. 2022, 25(1): 73–80. DOI: [10.1080/13697137.2021.1926974](https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1926974).
 - 18 Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 273–283. DOI: [10.1016/S2213-8587\(22\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00012-2).
 - 19 Oteo-Álvaro Á, García CG, Sánchez AI, et al. Neuropsychiatric adverse reactions in patients treated with denosumab: two case reports and a review of data from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(10): 1799–1804. DOI: [10.1007/s00198-023-06838-z](https://doi.org/10.1007/s00198-023-06838-z).
 - 20 He Y, Zhang R, Shen H, et al. A real, world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for denosumab[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1339721. DOI: [10.3389/fphar.2024.1339721](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1339721).
 - 21 Shin JW, He Q, Suk YJ, et al. Comparison of the efficacy between sequential therapy with teriparatide and denosumab and denosumab monotherapy in suppressing fragility fracture risk[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(11): 2409–2416. DOI: [10.1007/s00198-022-06495-8](https://doi.org/10.1007/s00198-022-06495-8).
 - 22 Tsai TY, You ZH, Tsai SF, et al. Adverse effects of denosumab in kidney transplant recipients: a 20-year retrospective single-center observation study in Central Taiwan[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(4): 837–840. DOI: [10.1016/j.transproceed.2023.03.017](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.03.017).
 - 23 Ikegami K, Saito M, Imai S, et al. Investigation of prescription status and exploration of risk factors related to denosumab, induced hypocalcemia in combination therapy with 1 α , 25-dihydroxy, vitamin D₃[J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(1): 95–101. DOI: [10.1248/bpb.b22-00649](https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00649).
 - 24 Soós B, Szentpétery Á, Ratterman HG, et al. Effects of targeted therapies on bone in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(5): 249–257. DOI: [10.1038/s41584-022-00764-w](https://doi.org/10.1038/s41584-022-00764-w).
 - 25 王环君, 李琳, 胡丽, 等. 地舒单抗治疗老年女性 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者的疗效和安全性分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2025, 33(6): 439–443. [Wang HJ, Li L, Hu L, et al. Efficacy and safety analysis of denosumab in the treatment of osteoporosis in elder female patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2025, 33(6): 439–443.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6187.2025.06.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6187.2025.06.008).
 - 26 Han W, Morris R, Bu K, et al. Analysis of literature, derived duplicate records in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2025, 103(2): 56–69. DOI: [10.1139/cjpp-2024-0078](https://doi.org/10.1139/cjpp-2024-0078).

收稿日期: 2025 年 07 月 20 日 修回日期: 2025 年 09 月 19 日
本文编辑: 马琳璐 李 阳