

## • 综 述 •

## 地舒单抗在骨质疏松治疗中的应用分析

福建医科大学附属第二医院脊柱骨科 (泉州 362000) 何立江 吴俊哲 许振斌 王汉石

【关键词】地舒单抗; 单克隆抗体; 骨质疏松

【中图分类号】R681 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2022)04-0137-03

随着生活水平提高和人均寿命的延长,我国已逐渐步入老年化社会,老年性骨质疏松在全社会已非常普遍。在我国 2.3 亿 50 岁以上女性人口中,骨质疏松症患病率高达 32.1%<sup>[1]</sup>。脆性骨折是骨质疏松症严重的并发症,据世界卫生组织报告,全世界每年髌部脆性骨折的发生率逐年提高,是当代社会面临的一个严重挑战。目前抗骨质疏松药物按其作用机制主要分为以甲状旁腺激素 (PTH) 为代表的骨形成促进药物,以及骨吸收抑制药物,后者包括双膦酸盐类、雌激素类、选择性雌激素受体调节剂以及单克隆抗体类药物。地舒单抗 (Denosumab, 商品名 Prolia), 是第一个也是目前唯一获批的单克隆抗体类药物, 该药于 2020 年 6 月在我国正式批准上市, 目前单克隆抗体药物在我国上市时间尚短, 本文将该药在骨质疏松治疗领域的相关研究进展作一综述。

## 1 单克隆抗体作用机制

人体骨骼的骨重建是新骨形成和旧骨吸收彼此动态平衡的过程, 这个过程维持了骨组织的不断更新以及骨创伤的修复, 如果这个过程失衡, 骨的吸收超过了骨形成, 就会造成人体骨量的丢失, 骨重建的失衡是骨质疏松症的主要发病机制。RANKL/RANK/OPG 信号通路是调节破骨细胞分化、活化及功能的关键信号通路<sup>[2]</sup>。RANK (细胞核因子- $\kappa$ B 受体活化因子) 是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族成员, 破骨细胞前体细胞和成熟破骨细胞等许多细胞的表面均有表达。RANKL (细胞核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体) 定位于人染色体 13q14, 主要由活化的 T 淋巴细胞和成骨细胞表达, 作为 RANK 配体。破骨细胞前体细胞表面表达的 RANK 与 RANKL 结合后, 其胞内信号通路诱导激活细胞核因子- $\kappa$ B, 促使破骨细胞内表达相关分化基因, 促使破骨细胞前体细胞分化转化为成熟破骨细胞进而发挥生理功能。成骨细胞分泌的骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 可作为分泌型 RANKL 的受体, 其定位于人染色体 8q24, 是 RANKL 的诱饵受体, 与 RANK 竞争性结合 RANKL, 在破骨细胞激活过程的产生抑制作用<sup>[3]</sup>。RANKL/OPG 比值的大小决定着骨吸收的强度, 所以, 在调节骨重建的过程中 RANKL/RANK/OPG 信号通路有着重要作用。

地舒单抗 (denosumab) 是美国 Amgen 公司研发的一种全人源 IgG2 型的单克隆抗体, 是目前活性最强的、可用于人体治疗的 RANKL 靶向抑制剂, 其能够高亲和性的与 RANKL 耦合, 阻止 RANKL 与 RANK 结合, 从而抑制破

骨细胞形成和活化, 进而减少骨的吸收、增加骨量、提高骨的密度<sup>[4]</sup>。此外, 地舒单抗对 RANKL 的结合具有高度特异性, 目前未发现其与 TNF 家族的其他成员 (如 TNF $\alpha$ 、TNF $\beta$  等) 结合<sup>[5]</sup>。

## 2 临床试验效果

迄今为止, 在已完成的 10 余项与地舒单抗有关的临床试验中, FREEDOM 试验是规模最大的一项国际 III 期随机、双盲、对照试验, 这项研究总共纳入 7 808 名绝经后妇女, 旨在分析地舒单抗对于 60~90 岁, 腰椎或髌部骨密度 T 值小于 -2.5 的重度骨质疏松患者的疗效和安全性<sup>[6]</sup>。其将受试者随机分配为安慰剂组和地舒单抗 60 mg 治疗组, 每 6 个月皮下注射 1 次药物, 所有受试者均按时用药。持续用药 3 年后发现, 相比对照组, 地舒单抗可持续增加绝经后骨质疏松症患者的骨密度, 降低骨折发生的风险, 特别是骨折高风险患者椎体等部位骨折的发生率, 分别降低患者椎体、髌部及非椎体的骨折发生率为 68%、40% 和 20%。此外地舒单抗组腰椎和髌部的骨密度 T 值较对照组分别提高了 9.2% 和 6.0%<sup>[7]</sup>。

3 年期 FREEDOM 试验完成后, 部分地舒单抗组患者又继续使用了 7 年药物 (长期组), 部分安慰剂组患者则开始每 6 个月皮下 1 次地舒单抗注射 (交叉组), 整个试验延长研究至 10 年。试验结束时结果表明, 两组病例每年新发的椎体骨折和非椎体骨折均保持较低水平, 低于安慰剂组的长期模拟发病率。同样, 两组病例在腰椎、全髌、股骨颈和桡骨的骨密度水平均较研究均线有所增加<sup>[8]</sup>。

此外还有研究表明, 单克隆抗体药物在提高骨密度方面比双膦酸盐类药物更为有效, 药物长期治疗持续提升各部位骨密度时, 药物作用没有平台期, 抑制骨转换具有可逆性, 因此使用时没有“药物假期”的概念<sup>[9]</sup>。

## 3 药物安全性

Behanova 等<sup>[10]</sup>进行的一项回顾性研究分析, 与未接受治疗的患者相比, 地舒单抗可显著降低患者死亡风险, 亚组分析还发现地舒单抗在男性中降低死亡风险的作用比女性更显著。虽然多项研究表明, 在不同年龄、不同肾功能情况、或有脆性骨折史, 以及接受芳香酶抑制剂治疗的癌症患者中, 单克隆抗体制剂都是安全的<sup>[11]</sup>, 但地舒单抗仍可能诱发包括肌肉骨骼疼痛、钙血症、细菌性蜂窝织炎、过敏反应、心血管疾病和下颌骨坏死等不良反应, 其中肌肉骨骼疼痛较常见<sup>[12]</sup>。因此, 对地舒单抗制剂成分存在过敏反应和

低钙血症的患者，禁止使用地诺单抗，同时怀孕患者也不适用该药物。

**3.1 低钙血症：**地舒单抗有可能导致低钙血症，有病例报道了地舒单抗诱发的严重低钙血症情况，严重肾功能不全患者发生低钙血症的风险可能会增加，因此建议临床医生应在治疗开始时检查患者血清钙并纠正低钙血症<sup>[13]</sup>。对于既往存在低钙血症的患者，需要定期监测血清钙和血清维生素 D，在那些有低钙血症易感性病症的患者中谨慎使用地舒单抗。

**3.2 下颌骨坏死：**在接受地舒单抗治疗的患者中有发生下颌骨坏死（ONJ）的报道。症状可能包括下颌疼痛、牙痛、牙齿感染、牙槽和牙龈糜烂。下颌骨坏死发生的风险与地舒单抗的持续使用时间有直接相关，那些有诱发因素的人风险更高，比如牙列不良和近期进行侵入性牙科治疗。接受地舒单抗治疗的恶性肿瘤患者发生下颌骨坏死的风险，明显高于接受地舒单抗的骨质疏松症患者<sup>[14]</sup>。如果考虑下颌骨坏死应停用地舒单抗，并安排彻底的牙科检查。

**3.3 非典型骨折：**临床医生也观察到接受地舒单抗治疗骨质疏松症的患者，发生类似于长期服用双膦酸盐治疗骨质疏松导致的非典型骨折，发病率很低，这些骨折通常位于股骨转子下区域或沿着股骨轴，患者在骨折前数周至数月内往往会感到前驱痛，骨折通常发生在该区域几乎没有创伤的情况下。专家目前不确定非典型骨折是继发于地舒单抗毒性还是患者潜在的骨质疏松症，地舒单抗和双膦酸盐同为骨吸收抑制剂，不建议联合使用。如果考虑非典型骨折，患者应接受包括 X 线在内的相关检查，当诊断为非典型骨折时可停用地舒单抗，并采用其他抗骨质疏松症治疗。

**3.4 停药风险：**停用地舒单抗可能导致发生骨折的风险已得到广泛认同。很多报道表明，在停用药物后机体骨吸收增加和骨密度丢失同步发生，甚至恢复至治疗前水平，提高了发生多个椎体骨折的风险。停用地舒单抗产生的反弹效应，即指停用药物后休眠的破骨细胞被同时重新激活，随后导致过度的骨吸收。在停用地舒单抗 3 个月后，可以观察到 CTX 和 P1NP 水平较早期增加 5~7 倍，这种效应伴随着 RANKL 的增加以及 Dickkopf-1 和硬骨素的逐渐降低<sup>[15]</sup>。最近对骨折患者骨活检组织的形态学分析，也证实了停用地舒单抗会导致更高的骨转换活动，以及骨结构硬度的降低。此外停用地舒单抗使抑制破骨细胞激活的非编码基因 miR-503 和 miR-222-2 明显下降，RANK 和组织蛋白酶 KmRNAs 则上升，这些或许可以解释反弹效应导致的骨折<sup>[16]</sup>，停用地舒单抗后的最佳治疗方法尚未确定。据报道，重新开始使用地舒单抗会再次增加骨密度，但 Niimi 等<sup>[17]</sup>最近的一份报告显示重新开始使用地舒单抗并没有完全消除反弹相关的椎骨骨折风险。所以对于正在接受地舒单抗治疗的病患，不要随意停药，一种预处理方案是在需要停用地舒单抗时，应用双膦酸盐来维持骨密度（BMD）和胶原 C 末端肽（CTX）的水平从而起到保护作用，避免骨折的发生。需要进一步研究以阐明地舒单抗停药后骨密度下降的潜在机制，探讨适当的策略并制定最佳的序贯治疗方案来克服与之相关的骨折。

**3.5 其他并发症：**FREEDOM 研究显示受试者具有略高的

湿疹、肠胃气胀和蜂窝织炎发生率，但在其后的 FREEDOM 10 年期扩展研究则显示受试者感染的发生率没有统计学意义<sup>[6]</sup>。此外，在 FREEDOM 研究中，未发现在那些接受手术治疗的非椎体骨折的骨质疏松患者中，地舒单抗对骨折的愈合造成影响。但也有学者考虑到在骨折愈合过程中，骨痂组织的塑形重建亦是一个重要环节，成骨细胞和破骨细胞介导的骨转换呈时空偶联的动态变化特点，作为抑制破骨细胞药物的地舒单抗会干扰其骨重建过程<sup>[18]</sup>。

总之，用药前后进行相关检查并动态监测临床疗效，可避免大部分不良反应。例如用药前排除可能的妊娠，检测患者的血清钙、维生素 D 水平和清除率，并在整个治疗期间定期复查；在治疗的最初几周内，动态监测血清磷、镁和血肌酐；如果有下颌骨坏死的征象，随时到牙科进行检查；在开始治疗后 1~2 年内定期检测骨密度评估治疗效果；停用地舒单抗后应密切观察是否出现低钙血症或高钙血症的症状和体征等等。

#### 4 结语

抗骨质疏松药物种类繁多，对有抗骨质疏松药物使用适应证的患者，相关指南均推荐骨吸收抑制类药物双膦酸盐作为抗骨质疏松一线用药，虽然双膦酸盐在提升患者骨密度方面具有确切效果，但是该类药物在使用过程中同样存在问题不能忽视，诸如口服双膦酸盐药物常导致明显的胃肠道反应，每天或者每周 1 次的用药频率略显频繁；而地诺单抗仅需每 6 个月进行 1 次皮下注射，对于长期用药患者而言具有更好的耐受性和便携度，更有利于维持患者持续治疗，提高医从性避免治疗中断。现今单克隆抗体的临床研究对象也不限于绝经后骨质疏松女性，随着我国开始上市应用该类药物，其在骨质疏松脆性骨折愈合过程中所发挥的具体作用，需进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 2019 [M]. 北京：中国统计出版社，2019：37.
- [2] Boyce B F, Xing L. Biology of rank, rank, and osteoprotegerin [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9 (1): 1.
- [3] Boyce B F, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473 (2): 139-146.
- [4] Lacey D L, Boyle W J, Simonet W S, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (5): 401-419.
- [5] Kostenuik P J, Nguyen H Q, McCabe J, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24 (2): 182-195.
- [6] Cummings S R, San M J, McClung M R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (8): 756-765.
- [7] Bilezikian J P, Lin C J F, Brown J P, et al. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture

- risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group [J]. *Osteoporosis*, 2019, 30 (9): 1855-1864.
- [8] Kendler D L, Chines A, Brandi M L, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies [J]. *Osteoporosis*, 2019, 30 (1): 71-78.
- [9] 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): 587-594.
- [10] Behanova M, Reichardt B, Stamm T A, et al. Treatment effects of bisphosphonates and denosumab on survival and re-fracture from real-world data of hip-fractured patients [J]. *Calcif Tissue*, 2019, 105 (6): 630-641.
- [11] Gnant M, Pfeiler G, Dubsy P C, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9992): 433-443.
- [12] Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Clinical trials express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT) [J]. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 2014, 99 (7): 2599-2607.
- [13] Broadwell A, Chines A, Ebeling P R, et al. Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM extension study with mild to moderate chronic kidney disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (2): 397-409.
- [14] Otto S, Pautke C, Van W, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69 (9): 177-187.
- [15] Fassio A, Adami G, Benini C, et al. Changes in Dkk-1, sclerostin, and RANKL serum levels following discontinuation of long-term denosumab treatment in postmenopausal women [J]. *Bone*, 2019, 123 (6): 191-195.
- [16] Jahn R K, Wolfel E M, Jobke B, et al. Elevated bone hardness under denosumab treatment, with persisting lower osteocyte viability during discontinuation [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11 (5): 250.
- [17] Niimi R, Kono T, Nishihara A, et al. Second rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation [J]. *Arch Osteoporos*, 2020, 15 (1): 7.
- [18] Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94 (23): 2113-2119.

(上接第 116 页)

影的效果。采取分次黏膜下注射消痔灵的方法有以下优点：1) 先选取最容易出血的内痔区域进行注射，每次不超过 2 个点内痔，注射药量小，最大程度地降低了不良反应的发生概率，大大地减轻了注射后肛门的不适感。2) 将消痔灵注射到黏膜下，相较“消痔灵四步注射法”更容易掌握，避免了因术者的操作不当引起的并发症。3) 注射前，患者不需要进行肠道准备，可以正常服用抗凝药物及治疗其他疾病的药物，注射时也不进行局部麻醉，简便易行。

本次观察采用消痔灵分次注射治疗老年人 I 期内痔出血，效果显著，观察组总有效率 100.00%，明显高于对照组。接受治疗后第 7 和 14 天，观察组显效率均明显高于对照组。治疗过程中，两组患者均无不良反应，治疗结束后第 90 天、第 180 天，观察组复发率明显低于对照组。可见消痔灵分次注射治疗老年人 I 期内痔出血不仅简便易行、安全可靠，且起效快，疗效显著，复发率低，值得临床推广使用。

#### 参考文献

- [1] 李振林. 微量肾上腺素配合消痔灵于内痔区注射促进内痔区硬

化、萎缩及止血的临床疗效分析 [J]. *航空航天医学杂志*, 2017, 28 (7): 847-849.

- [2] 田振国, 陈平. 中国成人常见肛肠疾病流行病学调查 [M]. 武汉: 武汉大学出版社, 2015: 33-103.
- [3] 林晖. 老年痔病的微创手术策略及研究进展 [J]. *结直肠肛门外科*, 2013, 19 (2): 123-125.
- [4] 陈琴, 李华山. 消痔灵问世 40 余载之国内外发展态势述评 [J]. *江苏中医药*, 2020, 52 (7): 76-80.
- [5] 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 痔临床诊治指南 (2006 版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9 (5): 461-463.
- [6] 中医病症诊断疗效标准 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [7] 周歆钰, 金筠菁, 戴惠琴. 老年人便秘的研究进展 [J]. *中国保健营养*, 2019, 29 (36): 39.
- [8] 黄乃健. 中国肛肠病学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 809-810.
- [9] 秦蕾, 秦鑫, 刘小鹏, 等. 壳聚糖凝胶治疗老年 I、II 度内痔的临床研究 [J]. *医药论坛杂志*, 2019 (6): 133-135.
- [10] 敬秀平, 陈显韬. 环状混合痔手术治疗研究进展 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2019, 39 (9): 75-76.
- [11] 林爱珍, 张肖楠, 孙光军. 消痔灵注射疗法治疗痔病 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2018, 38 (12): 76-77.
- [12] 黄鸿铃, 柯敏辉. 消痔灵治疗肛肠疾病研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2019, 15 (12): 199-202.