

· 综述 ·

骨质疏松新药——地诺单抗研究进展

潘行滔 综述 孙强* 审校

南京医科大学附属南京医院骨科, 南京 210006

中图分类号: R977.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1376-05

摘要: 研究表明, RANKL/RANK 通路对人体骨骼健康具有重要意义。自身抗体与 OPG 中和的患者出现进展迅速的骨质疏松, 这证实 OPG 在体内的重要性。RANKL 和 OPG 平衡以及这种平衡打破所带来的影响, 尤其当这种平衡偏向 RANKL 时提示, 抑制 RANKL 是治疗骨质疏松症一个有吸引力的方法。地诺单抗是首个用于抑制 RANKL 并可用于骨质疏松症和其他骨骼疾病治疗的药物。本文介绍了地诺单抗的早期研究及 I 期、II 期、III 期研究内容及其相关结果, 并对其治疗效果做了初步评价。描述在运用地诺单抗的过程中存在的问题, 并评价了其安全性和耐受性。最后综述了地诺单抗相对于其他抗骨质疏松药物的优势以及尚存在的不确定问题。

关键词: 地诺单抗; RANKL 受体; 骨质疏松

Research progress in Denosumab: A new medicine for osteoporosis

PAN Xingtao, SUN Qiang

Department of Orthopedics, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: SUN Qiang, Email: sunqiang_cn@163.com

Abstract: It is demonstrated that RANKL/RANK pathway is important for human skeletal health. Rapidly progressive osteoporosis is found in a patient with autoantibodies that neutralizes OPG activity, confirming the importance of OPG in humans. The effect that the balance is shifted in favor of RANKL indicates that inhibition of RANKL is an appealing strategy to treat osteoporosis. Denosumab is the first inhibitor of receptor activator of nuclear factor κ -B ligand available for the treatment of osteoporosis and other bone diseases. This paper introduces results of earlier studies and phase 1, phase 2, and phase 3 study of denosumab and the preliminary evaluation of the treatment effect. It also points out the problems in using of denosumab, and evaluates its safety and tolerability. And finally it points out the advantages and drawbacks of denosumab comparing with other anti-osteoporosis drugs.

Key words: Denosumab; RANKL receptor; Osteoporosis

1 概述

地诺单抗是首个被发明用于抑制核因子 κ B 受体激活剂 (RANKL) 并可用于骨质疏松症和其他骨骼疾病治疗的药物。RANKL 与其在破骨细胞前体上的受体 RANK 的结合是破骨细胞增殖、成熟、活化和存活的必要条件^[1]。骨保护素 (OPG) 是 RANK 的一种可溶形式, 是 RANKL 的诱导受体, 可干扰 RANKL/RANK 的结合以及抑制破骨细胞的活性。大鼠和猴的模型中, OPG 的运用可降低骨吸收以及增加骨量^[2,3]。基因动物模型证实该途径在骨代谢中具有重要作用, 小鼠缺乏 OPG 会发生骨质疏松和

骨质疏松性增加。而缺乏 RANKL 或 RANK 的小鼠以及过度表达 OPG 的大鼠都表现出良好的骨质量^[4]。

甲状旁腺激素, 雌激素, 糖皮质激素, 维生素 D, 转化生长因子- β (TGF- β), 炎症细胞因子和其他因子均调节 RANKL 和 OPG 的表达。RANKL 和 OPG 之间的失衡与许多临床疾病相关, 具体表现在骨吸收的增加, 例如: 骨质疏松症, Paget's 病和骨转移。

RANKL 的遗传缺陷表现为骨硬化型。研究证据表明, RANKL/RANK 通路对人体骨骼健康具有重要意义^[5]。在自身抗体与 OPG 中和的患者中出现了进展迅速的骨质疏松, 这一点证实了 OPG 在体内的重要性, 考虑到 RANKL 和 OPG 之间精妙的平衡以及这种平衡的改变所带来的巨大影响, 尤其当这种平衡偏向 RANKL 一方时^[6], 对 RANKL 的抑制

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目 (2012M511781)

* 通讯作者: 孙强, Email: sunqiang_cn@163.com

是治疗骨质疏松症一个很有吸引力的方法。

2 RANKL 抑制剂的早期研究

对健康志愿者运用单剂量免疫球蛋白 G1 的 OPG-Fc 片段融合分子导致尿 I 型胶原氨基末端肽 (NTX) 剂量依赖性降低。高剂量诱导会带来更长一段时间内更明显的骨吸收抑制。最高剂量的给药在 5 天内使 NTX 减少 80%。而且这一治疗效果能持续 1 个月时间。这项研究证实,在临床上抑制 RANKL 能够减少骨吸收。

地诺单抗是一种完全人 IgG2 抗体,其对 RANKL 具有非常高的亲和力和特异性^[7]。在第一阶段研究中,将地诺单抗单剂量(0.01 ~ 3 mg/kg)运用到健康绝经后妇女后发现,它的药代动力学是非线性相关的;高剂量的清除速度比低剂量慢。清除速度受体重轻度影响,但不受年龄或肾功能影响^[8]。患者年龄、体重或肾功能受损者无需调整剂量。

在地诺单抗 I 期研究阶段,当皮下给药剂量从 0.01 mg/kg 变化到 3 mg/kg 后,24 小时内迅速造成尿 NTX 下降 80%。这一阶段,骨重吸收抑制是呈剂量依赖性的,当累计到 60mg 或更高剂量时,这一抑制效果至少可以维持 6 个月。这些数据表明,地诺单抗像 OPG 一样也是通过抑制 RANKL 的活性从而减少骨吸收。然而,地诺单抗还具有以下优势,使其比骨保护素更具吸引力:①更好的专一性,会减少肿瘤坏死因子(TNF)家族细胞因子,如 TRAIL、CD40 的脱靶效应;②更优的药代动力学结果带来了更为方便的剂量管理;③避免由于诱导可能产生对骨骼有不利影响的抗 OPG 抗体。

地诺单抗 II 期研究为剂量范围研究,用于评估地诺单抗对绝经后低骨密度妇女骨密度(BMD)、骨转换指标和耐受性的影响^[9]。每 3 个月皮下给药 6 mg 至每 6 个月给 210 mg 均能在重要骨骼部位明显增加骨密度。

除了最小剂量,地诺单抗在腰椎、股骨近端等处的骨密度治疗效果不劣于随机接受 70 mg/周阿仑膦酸盐的妇女。各个剂量地诺单抗结果类似,血清 CTX 降低,给药 3 天内降低 85%。这期间的效果是剂量相关的。当给予 60 mg 地诺单抗时,血清 CTX 羧基端交联肽大约 1 月后到达最低点。然后在 6 个月的给药间期再逐渐上升,与接受持续阿仑膦酸钠治疗的女性血清达到相似水平。在治疗 2 ~ 3 个月,骨形成生化标志物减少。这表明地诺单抗与阿仑膦酸钠的治疗效果是一致的。

3 FREEDOM 研究

患有骨质疏松症(腰椎或髋关节 T 值低于 -2.5)的绝经后妇女共 7808 名,被纳入关键的 FREEDOM 第 III 期骨折研究^[10]。T 值低于 -4.0,一处以上轻度脊椎畸形或中、重度脊椎骨折者被排除。入选的受试者被随机分为 2 组,接受每 6 个月皮下注射地诺单抗 60 mg 或安慰剂,同时所有入选者均接受钙剂和 VitD 治疗。经过 3 年治疗,地诺单抗组新椎体骨折发生率从 7.2% 减少到 2.3%。在 1 年和 2 年的时间节点时,同样观察到新椎体骨折发生率至少下降 60%。在安慰剂组,髋部和非脊椎骨折的发生率分别为 1.2% 和 8.0%,而在地诺单抗组分别为 0.7% 和 6.5%。在地诺单抗组中髋部骨折的风险相对降低了 40% (CI 3%, 63%),非脊椎骨折相对降低了 20% (CI 5%, 33%)。由于纳入标准的原因(23% 的受试者仅有一处轻微脊椎骨折),在本项研究中,安慰剂组新的椎体和髋部骨折发生率明显低于使用骨质疏松症药物组中所观察到的。因此,虽然骨质疏松性骨折风险的相对减少类似于其他抗骨吸收药物治疗所观察到的。但在 FREEDOM 研究中,该风险的绝对减少量比 HORIZON, FIT, VERT, and TROPIS 等研究中的小得多^[11]。这也证实,面对不同骨折风险时,用 NNT 来比较有效率是不合理的^[12]。

FREEDOM 一项预试验亚组分析证实,地诺单抗能减少脊椎骨折风险,且不受危险因素影响^[13]。股骨颈骨密度值与骨质疏松评价是一致的,患者非脊椎骨折风险降低,但具有较高骨密度的患者并非如此。在 FREEDOM 回顾分析研究中,不论患者高龄、低骨密度还是既往骨折史,地诺单抗都能减少具有高危因素患者的脊柱和髋部骨折风险^[14]。地诺单抗能有效增加 FREEDOM 试验中妇女的骨密度和降低椎骨骨折的发生率。这些妇女的肾功能都在基线范围内^[15],包括 2817 名肾小球滤过率为 30 ~ 59 ml/min,73 名肾小球滤过率在 15 ~ 29 ml/min。但在因肾衰竭而透析的患者中,地诺单抗的疗效和安全性尚未得到证实。

与 II 期研究的观察一致,地诺单抗治疗 3 年后,患者骨密度有了显著增加^[10]。与安慰剂组相比,腰椎增加了 9.2%,髋关节增加了 6.0%。36 个月后髋关节骨密度的变化证实,在减少脊椎和非脊椎骨折的风险上地诺单抗具有很重要的作用。地诺单抗组均进行了生化指标的连续测定,结果发现受试者血清 CTX

和 PINP 水平出现了显著而持续的减少^[16]。

地诺单抗 60mg 每 6 个月 1 次能增加绝经后低骨量妇女的骨密度^[17]。用药 2 年后,与基线比较,腰椎骨密度增加了 6.5%,髋关节骨密度增加了 2.4%。在对照组中,使用安慰剂反而使骨密度发生了轻微的降低。对于正在接受芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌妇女以及使用雄激素阻断治疗的前列腺癌男性来说,地诺单抗均可使患者骨密度增加^[18,19]。使用地诺单抗治疗 3 年后,雄激素阻断治疗的男性腰椎骨折的风险从 3.9% 减少到 1.5% (相对风险减少 62%)^[19]。地诺单抗对男性低骨密度和骨质疏松症患者的疗效目前正处于评估阶段。

4 长期反馈

在 FREEDOM 延伸试验阶段,约 4500 名女性将获得每 6 个月给药地诺单抗 60mg 长达 10 年以上的治疗。在前 3 年使用过地诺单抗的妇女中,第 4 和第 5 年的治疗使骨密度持续增长。第 5 年时,腰椎和髋关节骨密度分别增长至 13.7% 和 7.0%^[20]。在第 4 和第 5 年期间,脊椎和非脊椎骨折的年发病率与前 3 年相似。这项 II 期延伸研究也为地诺单抗的长期疗效提供了信息。在持续使用地诺单抗 6 年的受试者中,脊柱和髋部的骨密度在基线基础上分别增长了 13.3% 和 6.1%^[21]。在长期使用地诺单抗的研究中,骨转换指标 (BTMS) 在先前治疗中的减少得到了维持。目前尚没有发现中和抗体和对此治疗耐受方面的证据。

5 停药反应

使用地诺单抗 2 年后停药,骨转换指标在未服用任何药物的情况下 3 个月内即可恢复到基线水平^[22,23]。在接下来的几个月,骨吸收和骨形成指标会超过基线,然后在停药 24 个月后恢复到基线水平。在治疗结束后的第 1 年里,BMD 经治疗得到的增长会流失殆尽。停止治疗 2 年后,BMD 值又会回到基线水平。停药 1 年后再次使用地诺单抗,骨转换可迅速降低,患者骨密度可增至持续使用地诺单抗达 4 年的患者水平^[22]。这些反应与中止雌激素治疗后所观察到的结果是类似的。根据药代动力学,停用地诺单抗后回到基线的时间比停用雌激素恢复原值的时间更长。由于这些研究样本较小,纳入的妇女都具有较低的骨折风险。因此,地诺单抗对骨转换指标的反弹和快速明显骨丢失造成的骨折等风险的影响尚不清楚。

6 安全性和耐受性

FREEDOM 研究为地诺单抗治疗的安全性提供了最强有力的证据^[10]。地诺单抗组和安慰剂组,总的或严重不良事件的发生率,感染、恶性肿瘤或心血管疾病的发生率是相似的。注射部位反应以及给药后的一些症状并没有观察到。数据显示,使用地诺单抗的死亡率 (70 例,1.8%) 少于安慰剂组 (90 例,2.3%) ($P=0.08$)。与安慰剂组 (1%) 相比,地诺单抗组 (3%) 皮疹或湿疹更为常见 ($P<0.001$)。蜂窝织炎的发生与注射部位或给药时间无关,地诺单抗组发生了 12 例,安慰剂组发生了 1 例。在 RREEDOM 的延伸研究中,皮肤病的发病率也没有因用药时间的延长而增加,受试者从安慰剂组切换到地诺单抗组也不会导致皮肤病问题^[20]。

地诺单抗治疗开始后血清钙出现短暂下降,维生素 D 缺乏者被排除在 RREEDOM 研究之外,并且在地诺单抗治疗之前,都进行了钙和维生素 D 的补充。在接受地诺单抗治疗的患者中,无一例出现症状性低钙血症表现。

7 RANKL 抑制剂的不确定问题

7.1 骨转换的过度抑制

长期进行强效的抗骨吸收治疗后,理论上存在骨代谢被“过度抑制”的情况。在与阿仑膦酸钠对头的比较研究中发现,地诺单抗是一种更有效的骨代谢抑制剂^[9,24]。RREEDOM 试验的髌骨活检显示,使用地诺单抗治疗 24 和 36 个月后,与安慰剂组相比,其骨形成率下降了 97%^[25]。地诺单抗组仅 19% 观察到双四环素标签,而安慰剂组有 94% 观察到双四环素标签。使用过双磷酸盐类药物治疗的患者中,转用 12 个月地诺单抗治疗的患者骨小梁活检双四环素标记为 20%,持续服用阿仑膦酸钠的为 94%^[25]。这些被纳入监测的 15 例患者平均使用地诺单抗治疗时间为 25 个月^[26]。

在主要的临床骨质疏松研究中,均没有观察到下颌骨坏死的情况。在 FREEDOM 试验的前 3 年使用安慰剂的 2 例患者,在 FREEDOM 的 2 年延伸试验研究期间出现了下颌骨坏死早期症状的口腔损害^[20]。在肿瘤学研究中,高剂量地诺单抗和唑来膦酸下颌骨坏死的发生率是相似的^[27-29]。迄今为止,没有证据描述过骨折愈合受损和非典型骨折的发生。虽然长期使用地诺单抗存在对骨骼造成不良影响的可能性,但现在还不能确定是否会发生。地诺

单抗的药代动力学(骨代谢早期发生明显的减少,但受剂量的影响)与双膦酸盐(几乎恒定的减少骨代谢指标)相比,两者还是有很大差别的。双膦酸盐会迅速地结合到骨质上以及集中到应激反应部位,但地诺单抗并不出现这种情况。地诺单抗会被分配到皮质骨,包括骨陷窝和泪小管网络的间隔中去,也可以在不同的地方。停用地诺单抗治疗后,骨转换抑制会出现快速逆转现象,而停用长效双膦酸盐类药物后,骨的重塑会持续受到影响^[22]。

7.2 免疫反应

抑制 RANKL 的同时也会抑制免疫功能,因为 RANKL 存在于 T-辅助细胞和树突状细胞,有证据表明,RANKL 与树突状细胞的成熟和 T 细胞依赖的免疫应答调节有关^[30]。缺乏 RANKL 的成年人可表现为低球蛋白血症,但没有证据表明存在 T 细胞功能紊乱^[31]。在 II 期对各试验者的临床观察中,没有发现有免疫功能改变的实验室证据。

在地诺单抗的所有临床试验中,感染的发生率在各治疗组中并无不同^[32,33]。在 FREEDOM 和一些较小规模的研究中,与感染相关的严重副反应更多见于地诺单抗组(相比于安慰剂组)。但这一事件的数目很小,这些不同点也未在任何研究中有统计学差异。在这些临床试验中其诊断呈多样性,并包括了非感染性炎症性疾病(迷路炎,憩室炎,阑尾炎)。在这些事件中,给药时机或地诺单抗治疗的持续时间经观察与之并无联系^[33]。在机会性感染的发生率上,地诺单抗组与安慰剂组并无差异。

7.3 心血管影响

OPG 缺陷小鼠会致大动脉中层钙化。研究表明,血清高水平 OPG 与心血管疾病之间存在相关性^[34]。在临床试验中并没有观察到地诺单抗会对心血管产生不良后果。

7.4 其他情况

接受甲氨蝶呤治疗的风湿性关节炎患者中,地诺单抗能增加骨密度并可防止侵蚀性骨破坏,而安慰剂组无此效果^[35]。在这个特殊的群体中,并没有观察到不良事件的发生。BMD 并不受糖皮质激素治疗的影响,但在接受糖皮质激素治疗的患者中,并没有对地诺单抗行标准评估。

在治疗 Paget's 病和控制恶性肿瘤性高钙血症方面,地诺单抗可能会有效果。目前没有地诺单抗相关研究针对此类患者。这种情况下,给予单剂量长效唑来膦酸对骨代谢的影响可能优于地诺单抗。

较大剂量地诺单抗(120 mg 皮下注射,每 4 周 1

次)能有效控制肿瘤相关性骨疾病。相比唑来膦酸,地诺单抗能推迟转移性乳腺癌或前列腺癌患者的骨相关事件的发生,而在对实体肿瘤的骨转移以及多发性骨髓瘤导致的溶骨性病变的治疗上,两者并无太大区别^[27,29]。在这些免疫功能低下的患者中,用地诺单抗治疗并不增加感染风险。

8 小结

通过抑制破骨细胞 RANKL 的活性以及骨的吸收,地诺单抗成为治疗骨质疏松症的新选择。不同于双膦酸盐抑制成熟、有活性的破骨细胞,地诺单抗通过阻止破骨细胞前体的增殖、成熟来限制破骨细胞的数量和活性以及减少骨吸收。无论是地诺单抗还是双膦酸盐都是间接减少骨形成,所以这两种药物仅能维持,而不是重建骨质疏松患者损坏的骨小梁结构。对绝经后骨质疏松妇女来说,地诺单抗至少与其他强效的抗骨吸收药物一样能有效减少临床上重要脆性骨折的风险。地诺单抗同样能用来保护非骨质疏松绝经后妇女的骨丢失和用激素消融来治疗的非转移性癌的患者,而且可能对男性低骨量患者的治疗也有效果。

地诺单抗药代动力学使其给药方案方便,无需静脉输液,易于医务人员管理。肠外给药方式避免了上消化道不耐受的可能,而且不必考虑依从性差,肠道吸收等问题。能够保证治疗效果至少 6 个月的持久性。与注射用双膦酸盐不同,地诺单抗可于肾功能不全的患者。地诺单抗没有必要结合使用其他抗骨吸收药物。与甲状旁腺激素(PTH)的联合用药也尚未有研究。

迄今为止,对地诺单抗安全性和耐受性的问题尚无明确涉及。无论是将延期至 10 年的 FREEDOM 延伸研究,还是已在临床收集的使用经验,都将为我们提供一些重要的信息,包括是否会对机体免疫功能产生影响,是否增加感染风险,是否会导致皮肤损伤,是否会导致其他偏离治疗目标的不良反应,以及是否会产生对骨重塑可能形成的过度抑制。相比双膦酸盐,地诺单抗是骨吸收的一种更有效的抑制剂。地诺单抗治疗持久而又显著的骨转换抑制是否会产生不良后果目前尚不清楚。

【参考文献】

- [1] Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9 Suppl 1: S1.
- [2] Ominsky MS, Kostenuik PJ, Cranmer P, et al. The RANKL inhibitor OPG-Fc increases cortical and trabecular bone mass in

- young gonad-intact cynomolgus monkeys [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18:1073-1082.
- [3] Ominsky MS, Li X, Asuncion FL, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23:672-682.
- [4] Ominsky MS, Stolina M, Li X, et al. One year of transgenic overexpression of osteoprotegerin in rats suppressed bone resorption and increased vertebral bone volume, density, and strength [J]. *Bone Miner Res*, 2009, 24:1234-1246.
- [5] Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL [J]. *Nat Genet*, 2007, 39:960-962.
- [6] Riches PL, McRorie E, Fraser WD, et al. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:1459-1465.
- [7] Kostenuik PJ, Smith SY, Jollette J, et al. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody [J]. *Bone*, 2011, 49:151-161.
- [8] Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50:793-807.
- [9] Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22:1832-1841.
- [10] 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, 361:756-765.
- [11] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356:1809-1822.
- [12] Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: Assessing treatment efficacy by number needed to treat [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30:863-869.
- [13] McClung MR, Boonen S, Torring O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27:211-218.
- [14] Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:1727-1736.
- [15] Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26:1829-1835.
- [16] Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26:530-537.
- [17] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:2149-2157.
- [18] Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:4875-4882.
- [19] Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:745-755.
- [20] Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 27:694-701.
- [21] Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: Six-year results of a phase 2 clinical trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:394-402.
- [22] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after longterm continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial [J]. *Bone*, 2008, 43:222-229.
- [23] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:972-980.
- [24] Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:153-161.
- [25] Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25:2256-2265.
- [26] Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: Off-treatment biopsy study [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26:2737-2744.
- [27] Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:5132-5139.
- [28] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29:1125-1132.
- [29] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9768):813-822.
- [30] Leibbrandt A, Penninger JM. TNF Conference 2009: Beyond bones-RANKL/RANK in the immune system [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 691:5-22.
- [31] Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83:64-76.
- [32] Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity [J]? *Osteoporos Int*, 2011, 22:435-446.
- [33] Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: Coincidence or causal association [J]? *Osteoporos Int*, 2012, 23:327-337.
- [34] Vik A, Mathiesen EB, Brox J, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population: The Tromso Study [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9:638-644.
- [35] Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58:1299-1309.

(收稿日期:2014-09-19)