

狄诺塞麦 (Denosumab) 在骨质疏松症治疗中的研究进展

赵赫^{1,2} 王文涛² 郭昕宇² 吴廷瑞² 郝定均^{2*}

1. 西安医学院, 陕西 西安 710068

2. 西安交通大学附属红会医院, 陕西 西安 710054

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0398-06

摘要: 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是困扰中老年人的代谢性骨病, 药物治疗骨质疏松是日前研究的重点。狄诺塞麦是一种通过抑制破骨细胞的分化、激活从而抑制骨吸收的单克隆抗体类药物, 国外临床试验中已明确证实其对改善骨密度、降低相关骨折发生率的良好作用, 但日前国内尚未就此在临床展开应用。本文从狄诺塞麦的药物机制、临床疗效和不良反应等方面, 综述了国外近年高质量研究, 探讨其在治疗骨质疏松症方面的临床应用及最新进展。狄诺塞麦对原发性骨质疏松症具有较好的治疗效果且总体不良反应温和, 尽管现存在用药策略方面争议及停药后骨折风险亟待进一步研究, 总体上仍具有良好的应用前景。

关键词: 骨质疏松症; 狄诺塞麦; 治疗; 不良反应

Research progress of denosumab in treatment of osteoporosis

ZHAO He^{1,2}, WANG Wentao², GUO Xinyu², WU Tingrui², HAO Dingjun^{2*}

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China

2. Honghui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China

* Corresponding author; HAO Dingjun, Email: haodingjun@126.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease that causes relevant fractures among middle-aged and old people. Drug therapy of OP is the crucial field of current research. Denosumab is a monoclonal antibody that inhibits bone absorption by inhibiting the differentiation and activation of osteoclasts, thus restraining bone resorption. Clinical trials abroad have clearly confirmed that denosumab has good effect on improving bone mineral density and reducing the incidence of fractures, but at present no clinical application has been carried out in our country. This paper reviews high quality oversea researches from the aspects of mechanism, the clinical curative effect, and adverse reaction of denosumab in recent years, and explores its clinical application in the treatment of osteoporosis and the latest progress. Denosumab has good effect and generally mild adverse reactions in the treatment of primary osteoporosis, although controversy exists over the medication strategy. It is necessary to further study the risk of fracture after drug withdrawal. In general, denosumab still has good application prospects.

Key words: osteoporosis; denosumab; treatment; adverse events

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种随着年龄增长, 以骨量减少、骨微结构破坏为特征的全身代谢性骨病。其可发生于任何年龄, 常见于中老年人尤其是绝经后女性。随着自然病程的进展, 患者在日常活动中有较高倾向发生骨质疏松性脆性骨折, 对

常合并其他慢性疾病的中老年人造成沉重打击, 给家庭及社会带来额外负担^[1]。在骨质疏松症的防治方面, 除了注重基础生活方式及补充基本的钙剂、维生素 D 之外, 规范有效且适宜的抗骨质疏松药物治疗对于患者来说至关重要^[1-2]。

目前国内外临床治疗中的抗骨质疏松药物按其作用机制分为促骨形成剂、抗骨吸收剂、中成药制剂及其他机制类药物^[1]。其中促骨形成剂现阶段主要以重组 1-34 甲状旁腺素特立帕肽为代表, 多用于

基金项目: 激活态 OECs 协同 SSCs 源性神经元促脊髓损伤修复的作用及分子机制项目 (81772357)

* 通信作者: 郝定均, Email: haodingjun@126.com

严重的骨质疏松并存在高骨折风险或对双膦酸盐治疗效果不佳的患者^[3]。抗骨吸收剂包括双膦酸盐类药物、狄诺塞麦、雌激素、选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs),其中双膦酸盐为其代表,是目前用于绝经后骨质疏松治疗的常见药物。狄诺塞麦(Denosumab,商品名Prolia),又称迪诺塞麦、地诺单抗,于2010年在美国批准上市并陆续在欧美多国开展临床应用,已完成多项3期、4期临床试验。目前该药在我国尚未上市,相关研究及报道较少,因此本文将就狄诺塞麦的药物机制、临床应用及应用前景方面展开综述如下。

1 药物机制

细胞核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)是骨组织细胞及T淋巴细胞表面表达的跨膜蛋白,参与人体破骨细胞成熟分化过程。与此相关的细胞核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor κ B, RANK)则是RANKL的受体蛋白,高表达于破骨细胞及其前体,当RANK与RANKL结合后,将诱使破骨细胞激活分化,使骨代谢转向吸收的一方发展。而骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是由骨髓基质细胞产生的一种跨膜蛋白,可与RANK竞争性结合RANKL蛋白,表现出对破骨细胞激活过程的抑制作用。这三种跨膜蛋白统称RANKL-RANK-OPG信号通路,构成人体骨代谢转换的关键枢纽,维持着体内成骨-破骨动态平衡^[4]。

狄诺塞麦是由美国Amgen公司开发的一种针对RANKL蛋白起效的单克隆抗体类药物。该药物可以与RANK蛋白竞争性结合RANKL蛋白,起到类似OPG的作用效果,从而抑制RANKL-RANK-OPG信号通路介导的破骨细胞分化与激活,降低破骨活动,改善骨量及骨质^[4]。现阶段该药物主要用于绝经后骨质疏松患者或者不耐受其他药物治疗的患者,亦见有研究报道其用于治疗乳腺癌、前列腺癌后骨转移对骨结构的吸收破坏。

值得注意的是,与双膦酸盐类药效较长期维持不同,狄诺塞麦并不会与其受体长期结合贮留。有报道显示,狄诺塞麦对提升骨密度、改善骨转化指标的作用具有可逆性^[5-6]。当药物使用中断(大于疗程间隔),急剧的骨量丢失将带来多发性椎体骨折的风险^[5]。

狄诺塞麦使用简便易行,可由患者自行经皮下注射60 mg/次,用药间隔6个月。国外经大型临床

试验证明狄诺塞麦可以显著改善绝经后骨质疏松患者的骨转化标志物(bone turnover markers, BTM),包括骨吸收标志物I型胶原C端肽(C-telopeptide of type 1 collagen, CTX)及I型前胶原N端肽(procollagen type 1 N-terminal propeptide, PINP)的明显降低,同时受试者腰椎和髋关节骨密度(bone mineral density, BMD)显著提高^[7-8]。美国临床内分泌医师学会于2010年在其绝经后骨质疏松治疗指南中,将狄诺塞麦与双膦酸盐一同列为一线用药^[9]。

2 临床疗效

国外对狄诺塞麦用于绝经后骨质疏松治疗已有较多研究成果,作者通过PubMed、EMBASE选取近年、高质量临床研究(关键词:denosumab, osteoporosis, adverse events, discontinuation等)。日前针对狄诺塞麦的临床试验主要为治疗骨质疏松症每6个月骨折率降低评估(fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months, FREEDOM)及其延伸研究(extension studies)。本文将从骨质疏松骨折率、骨密度改善、不良反应尤其是停药后椎体骨折等方面进行文献回顾。

2.1 骨折率及骨密度改善

狄诺塞麦可明确改善患者骨密度值,减少研究期间发生骨质疏松相关骨折事件发生率。Cummings等^[7]通过FREEDOM研究纳入了7868名绝经后骨质疏松症患者,经过3年治疗观察发现狄诺塞麦可以显著降低(68%)新发椎体骨折概率,同时非椎体骨折及髋关节骨折率也明显下降(20%、40%)。在另一项研究中,狄诺塞麦在治疗高骨折风险患者中可明显降低新发椎体骨折、髋关节骨折($P < 0.05$),在低骨折风险患者中,椎体骨折发生率更具统计学意义($P < 0.001$)^[10]。类似地,在Palacios等^[11]的研究中,在不控制患者的年龄、既往骨折状况及其他抗骨质疏松治疗的情况下,狄诺塞麦治疗相对安慰剂组在降低椎体骨折及低能量非椎体骨折发生率上也表现出显著意义。

在一项最长达5年纳入了4550名绝经后骨质疏松症女性的延伸研究中,长程治疗组患者总体椎体骨折率与此前Cummings等^[7]结果类似。5年累积的髋关节骨折率为0.7%;由3年安慰剂组转为狄诺塞麦治疗的患者在5年期间椎体骨折率较前明显降低,总体与长程组前5年治疗效果类似^[12]。另一项长达7年的长期延伸研究发现,狄诺塞麦对提升

骨密度的作用是持续的。长程治疗的患者可以保持最初几年的低骨折发生率,同时与安慰剂组相比,总体椎体、非椎体骨折率下降了38%和46%^[13]。研究终末时,长程组(最长达10年狄诺塞麦治疗)BMD值较原始基线明显提升,且各部位幅度均优于7年跨组治疗患者(例如腰椎BMD分别提升21.7%和16.5%)^[13]。

骨密度的提升可间接表现在骨皮质及松质的质量改善,狄诺塞麦在骨密度中的改善更为立竿见影。CT扫描发现狄诺塞麦可使受试者骨皮质孔隙减少,髌关节骨强度提升较基线水平提升7.9% ($P < 0.0001$)^[14]。一项纳入7808名患者的FREEDOM试验肯定了狄诺塞麦对降低骨折率及提升骨密度的作用。相较于安慰剂,狄诺塞麦可在治疗后1个月明显提升腰椎、髌关节、股骨颈、股骨粗隆及桡骨远端BMD,且效果在36月随访中持续增长。类似地,在一系列对照实验^[15-16]中,狄诺塞麦对比双膦酸盐在提升绝经后骨量低下或骨质疏松症患者的骨密度具有优势。但双膦酸盐使用2~3年后,骨密度的增长出现平台期(在髌关节尤为明显),而狄诺塞麦则呈现逐步上升趋势,意味着长期应用的优势^[16]。

2.2 与其他药物对比及联用

目前对于多数骨质疏松症的治疗首选是疗效明确且具备多种剂型的双膦酸盐类药物。与口服阿仑膦酸钠相比较,狄诺塞麦对骨密度提升更为明显(9.1%、7.5%)^[17]。同时在保守治疗骨质疏松性椎体压缩患者方面,狄诺塞麦在疼痛缓解速率方面具备优势且可以短时间内提升BMD值^[18]。在其他类型双膦酸盐对比研究中也可见到类似结论。与唑来膦酸^[15]相比,狄诺塞麦在各目标部位骨密度的提升均具优势,且具有较低的肌肉骨骼疼痛发生率。而与伊班膦酸钠相比^[19],狄诺塞麦治疗的患者经受了更多胃肠道及呼吸道不良反应($P < 0.05$)。此外在皮质醇相关性骨质疏松中,狄诺塞麦与口服利塞膦酸钠的治疗效果相当,在不良反应方面未体现出明显差异^[20]。

特立帕肽是重组人甲状旁腺素氨基端1-34活性片段,是目前促骨形成药物中的代表,尤其多用于高危骨质疏松骨折风险人群中。狄诺塞麦和特立帕肽对于绝经后骨质疏松女性骨密度提升效果相当,且联用时效果更佳^[21]。然而现有Meta分析提示,狄诺塞麦、双膦酸盐乃至特立帕肽对于骨质疏松患者在降低骨折率及提升骨密度方面并未体现出个别药物的优势^[22,23],仍期待更具可靠度的研究成果。

3 不良反应

狄诺塞麦总体不良反应较为轻微温和,既往观察中一般认为狄诺塞麦与双膦酸盐类安全性类似,长期用药耐受情况良好^[19,20,23]。同时有研究表明其在轻、中度肾功能不全患者中证明疗效稳定,发生血钙、血肌酐相关不良事件风险较低^[24]。

3.1 感染风险

由于RANKL蛋白同样表达在树突状细胞及T淋巴细胞中,因此狄诺塞麦对其的抑制作用可能会影响免疫系统,造成一定的感染事件风险^[25]。在一项3年大型FREEDOM研究^[7]中,狄诺塞麦治疗与安慰剂组发生的不良事件数量接近,其中皮肤湿疹(3%)、胃肠胀满(2.2%)及蜂窝组织炎(0.3%)的发生则有明显统计学意义。在严重不良反应如严重感染、癌症、低钙血症、卒中、心血管事件中并未发现明显差异^[7]。研究显示随着治疗时间增长,不良事件尤其是感染事件发生率逐年下降。在更长期疗程(7~10年)中,并未见较高的不良事件发生率^[13]。

3.2 颌骨坏死风险

同双膦酸盐类药物一样,狄诺塞麦使用者也存在颌骨坏死(osteonecrosis of the jaw, ONJ)风险,一项系统回顾认为1.7%的肿瘤患者在狄诺塞麦疗程中会发生ONJ^[26]。尽管在一些研究中并没有发生狄诺塞麦治疗期间的颌骨坏死^[7],但部分学者认为两者之间也许存在较特异的联系^[13,26-27]。接受过拔牙手术、安装假牙或其他种植牙以及口腔卫生状况较差者,应警惕ONJ发生风险并在服药期间规律接受临床检查^[26]。

3.3 低钙血症

虽然低钙血症在狄诺塞麦使用期间的总体发生率较低^[24,28],但对于肾功能不全的患者应在治疗开始前监测并纠正血钙水平,同时可加服钙剂及维生素D作为预防^[28]。另有研究显示尽管补充钙剂及骨化醇,仍有约14%的患者在使用狄诺塞麦6个月内发生不同程度的低钙血症,严重的肾功能不全是危险因素之一^[29]。

3.4 停药后骨折风险

虽然狄诺塞麦对骨密度及骨转化指标的改善立竿见影,但自身不会与骨组织结合贮存,因而其作用具有可逆性。在生化及组织学方面理论研究发现^[5-6],当药物疗程中断后,骨量会快速丢失,伴随着BMD值快速下降^[5],后者可在12月内即降至基线水平^[30]。同时对中断狄诺塞麦治疗后发生骨折

的患者研究发现,其血清 CTX、P1NP 相较安慰剂组明显上升,抑制破骨细胞激活的非编码基因 miR-503 及 miR-222-2 则明显下降^[31]。近年来较多学者认为狄诺塞麦治疗中断后会增加骨组织脆性,造成骨折风险升高,多发性椎体骨折屡见不鲜^[32],甚至有报道长期狄诺塞麦治疗停药后发生多发椎体骨折合并骨坏死(Kummell's Disease)^[33]。

在对 1001 名患者进行治疗后停药观察中发现,狄诺塞麦中断后新发椎体骨折患者人数由平均每年每百人中 1.2 人上升至 7.1 人,接近安慰剂组患者结果(年每百人中 8.5 人)。研究者认为与狄诺塞麦治疗后停药的患者相较而言更易发生多发性(大于 1 个椎体)椎体骨折($P < 0.05$),而既往椎体骨折史是其中一项危险因素^[32]。然而在另一项对 FREEDOM 研究回顾分析中,使用狄诺塞麦停药后,并未发现明显的新发椎体骨折风险^[34],但停药后平均随访时间仅 0.8 年,存在继续研究必要。因此,因各种原因停药后应序贯使用双膦酸盐类药物,可延缓骨密度丢失速率,维持已获得治疗效果^[32,35]。

4 总结及前景

4.1 总结

目前对于骨质疏松症患者而言,降低骨质疏松性骨折事件的发生率、避免骨折对生活质量及医疗支出的沉重打击是抗骨质疏松治疗的主要目的。狄诺塞麦在骨质疏松症治疗中总体体现出较强的治疗效果。多年的大型临床试验证明它可以明确降低多目标部位的骨折发生率^[7,10-13],对骨密度及骨转化指标的影响作用可在长达 10 年的治疗中持续体现^[13],且长期用药耐受情况良好^[19,20,23]。

与双膦酸盐相比,狄诺塞麦在提升骨密度值及降低骨转化指标方面效果具有优势,但在降低骨折率方面并无明确结论证明差异^[15,17-18]。因此可以见到现有 Meta 分析认为这两种药物在预防骨折方面的效果没有显著差异^[22-23],还需要更长时间的随访研究得出进一步结果。

针对狄诺塞麦治疗相关的不良反应,有研究认为这是其药物机制决定的。与其他类型抗骨质疏松药物类似,用药一段时间后停药(药物假期)是规避或缓解抗骨质疏松治疗的不良反应的手段之一^[36]。然而综合目前学界关注点,狄诺塞麦治疗期间停药与多发性椎体骨折具有较强联系,并且尚无研究说明狄诺塞麦最佳疗程长度。因此总体不赞成在没有合适可靠的替代手段接替治疗的情况下随意停

药^[37],医疗机构、医师及患者都应该在用药前接受相关风险教育。作为对停药相关性椎体骨折的预防,使用双膦酸盐作为序贯治疗成为多数学者相对认可的方式,但具体接替时机亦无可靠证据^[32,35,37]。

4.2 应用前景

当前国内尚未广泛应用狄诺塞麦的情况下,治疗骨质疏松症的一线药物为双膦酸盐。其中阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠常作为非重度骨质疏松伴低骨折风险患者的初始方案,当骨折风险上升时则考虑静脉使用唑来膦酸或伊班膦酸钠^[1]。而特立帕肽用于严重骨质疏松症伴高骨折风险患者或不耐受双膦酸盐治疗的患者,具有可观的治疗效果及较高费用支出的特点^[1]。无论是狄诺塞麦、双膦酸盐或其他抗骨吸收剂,以及以特立帕肽为代表的促骨形成剂,都在临床试验中表现出了明确的治疗效果。

然而在实际工作中,受制于各种影响因素,不同治疗方法带来的结果与临床试验可能不尽相同。骨质疏松症患者须长期用药,因此治疗的效价比和耐受性及依从性至关重要。作者认为在这方面狄诺塞麦具有一定优势。

双膦酸盐虽然是最常用的抗骨质疏松药物,但其不良反应不容忽视^[1]。口服制剂如阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠常导致明显的胃肠道反应,此外加之较频繁的服药周期(每日或每周一次),都是患者中断治疗的因素之一。非口服制剂优势在于胃肠道反应较小,且用药频次低,从而提高患者依从性。然而常见静脉双膦酸盐药物如唑来膦酸、伊班膦酸在用药初期多见一过性流感样症状,且必须于医疗机构给药,便捷程度一般。特立帕肽治疗效果突出且可由患者自主执行,但频繁的用药周期(每日皮下注射)以及不菲的价格是患者选择的阻碍。

相较于上述药物,虽然狄诺塞麦单次价格较高,但疗效及耐受性可观,因而具备优良的效价比^[38]。此外,对于长期服药患者而言,效价比、便捷度及耐受性可保证良好的用药依从性^[39],因此狄诺塞麦在实际应用中具备更大的潜在优势,这对现有 Meta 分析结果^[22-23]提出了更多可能性。

综合来看,狄诺塞麦凭借良好的治疗作用,可作为一项新的骨质疏松症治疗手段。虽然在我国尚未正式进入临床应用,但生物途径治疗骨质疏松症愈发受到国内外研究者重视。因此,本综述对狄诺塞麦用于骨质疏松症尤其是较高骨折风险的患者持乐观积极态度,期待更多高质量研究在各方面提供进一步有力证据。

【 参 考 文 献 】

- [1] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2017,37(1): 1-10.
- [2] Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal osteoporosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016,2: 16069.
- [3] Iwata A, Kanayama M, Oha F, et al. Effect of teriparatide (r-PTH 1-34) versus bisphosphonate on the healing of osteoporotic vertebral compression fracture: A retrospective comparative study [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017,18(1): 148.
- [4] Kostenuik PJ, Nguyen HQ, 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.
- [5] 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(4): 972-980.
- [6] 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(11): 2737-2744.
- [7] 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(8): 756-765.
- [8] 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(3): 530-537.
- [9] Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations[J]. Endocr Pract, 2010,16(6): 1016-1019.
- [10] 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(6): 1727-1736.
- [11] Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis [J]. Climacteric, 2015, 18(6): 805-812.
- [12] Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study [J]. Osteoporos Int, 2015,26(12): 2773-2783.
- [13] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017,5(7): 513-523.
- [14] Zebaze R, Libanati C, McClung MR, et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(10): 1827-1834.
- [15] Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016,101(8): 3163-3170.
- [16] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. Therapy of endocrine disease: Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(1): R31-R45.
- [17] 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 Metab, 2014, 99(7): 2599-2607.
- [18] Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, et al. Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures [J]. J Orthop Sci, 2017,22(2): 230-236.
- [19] Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial [J]. Obstet Gynecol, 2013,121(6): 1291-1299.
- [20] Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(6): 445-454.
- [21] Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial [J]. Lancet, 2013,382(9886): 50-56.
- [22] Zhang L, Pang Y, Shi Y, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Menopause, 2015, 22(9): 1021-1025.
- [23] Beaudoin C, Jean S, Bessette L, et al. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2016,27(9): 2835-2844.
- [24] 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(8): 1829-1835.
- [25] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond [J]. Front Immunol, 2014, 5: 511.
- [26] Boquete-Castro A, Gomez-Moreno C, Calvo-Guirado JL, et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of

- events reported in clinical trials [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27(3): 367-375.
- [27] de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, et al. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5): 517-523.
- [28] Body JJ, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13): 1812-1821.
- [29] Huynh AL, Baker ST, Stewardson AJ, et al. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(11): 1274-1278.
- [30] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial [J]. *Bone*, 2008, 43(2): 222-229.
- [31] Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(6): 677-683.
- [32] Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(2): 190-198.
- [33] Maugars Y, Bart G, Guillot P, et al. Multiple vertebral osteonecroses (Kummell's disease) after 10 years on denosumab: is osteocyte apoptosis to blame [J]? *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(3): 368-372.
- [34] Brown JP, Roux C, Torring O, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(4): 746-752.
- [35] Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(1): 55-61.
- [36] Anagnostis P, Paschou SA, Mintziari G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement [J]. *Maturitas*, 2017, 101: 23-30.
- [37] Tsoordi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS [J]. *Bone*, 2017, 105: 11-17.
- [38] Parthan A, Kruse M, Agodoa I, et al. Denosumab: a cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective [J]. *Bone*, 2014, 59: 105-113.
- [39] Morizio P, Burkhart JI, Ozawa S. Denosumab: a unique perspective on adherence and cost-effectiveness compared with oral bisphosphonates in osteoporosis patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(10): 1031-1041.

(收稿日期: 2018-05-20; 修回日期: 2018-06-28)

(上接第 384 页)

- [15] Ding DW, Zhang YH, Huang XE, et al. Bufalin induces mitochondrial pathway-mediated apoptosis in lung adenocarcinoma cells [J]. *APJCP*, 2014, 15(23): 10495-10500.
- [16] Mane SD, Thoh M, Sharma D, et al. Ascorbyl Stearate Promotes Apoptosis Through Intrinsic Mitochondrial Pathway in HeLa Cancer Cell [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(12): 6409-6417.
- [17] Qiu Y, Yu T, Wang W, et al. Curcumin-induced melanoma cell death is associated with mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening [J]. *Biochem Biophys Res Communicat*, 2014, 448(1): 15-21.
- [18] 赵硕, 李成. 糖皮质激素通过线粒体途径诱导成骨细胞凋亡 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(7): 35-38.

(收稿日期: 2018-08-01; 修回日期: 2018-08-22)

(上接第 392 页)

- [42] Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, et al. Suppression of Inflammatory arthritis by human gut-derived *Prevotella histicola* in humanized mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(12): 2878-2888.
- [43] Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2946-2956.
- [44] Iain B McInnes, Georg Schett. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [45] Braun JSJ. Ankylosing spondylitis [J]. *Lancet* 2007, 369(9570): 1379-1390.
- [46] Rashid TEA. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella*-the evidence [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(6): 858-864.
- [47] Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief Report: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(3): 686-691.
- [48] Dominguez-López ML, Burgos-Vargas R, Galicia-Serrano H, et al. IgG antibodies to enterobacteria 60 kDa heat shock proteins in the sera of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients [J]. *Scand J Rheumatol*, 2002, 31(5): 260-265.
- [49] Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 142.

(收稿日期: 2017-11-29; 修回日期: 2018-03-14)