

地舒单抗治疗儿童成骨不全症的疗效和安全性分析

刘清扬¹, 后子靖^{1,2}, 王少红¹, 牛子冉¹, 刘鑫¹, 张波¹, 左玮¹, 唐彦^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 北京中医药大学东直门医院 药学部, 北京 100700

【摘要】目的 回顾性观察地舒单抗治疗儿童成骨不全症(OI)患者的疗效和安全性,为地舒单抗作为OI的一种新替代治疗提供参考和证据支持。**方法** 选取2021年1月1日至2022年12月31日北京协和医院首次接受地舒单抗治疗且年龄 ≤ 12 岁的OI患儿为研究对象,比较治疗后6个月和12个月与治疗前的生长发育情况、骨代谢和生化指标改善情况、骨密度(BMD)变化,以及地舒单抗相关的ADR情况。**结果** 共纳入27例患儿,中位年龄为8岁,1例在治疗6个月随访时未进行相关检查,地舒单抗用法为30 mg或60 mg,每5.5~6.0个月1次,皮下注射。与治疗前相比,治疗后6个月患儿的身高增加,血Ca水平及 L_{2-4} 、股骨颈和全髋BMD均显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后12个月患儿的身高和体质量显著增加, L_{2-4} 、股骨颈、大粗隆和全髋BMD均显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。14例患儿报告治疗期间曾发生可能与地舒单抗相关的不良反应,其中8例出现关节和肌肉疼痛,5例血Ca升高。**结论** 儿童OI患者接受地舒单抗治疗后6个月及12个月,腰椎和股骨近端BMD提高,血Ca升高、关节和肌肉疼痛是其主要不良反应,临床可在密切监测血Ca等不良反应的情况下谨慎用于儿童OI患者。

【关键词】 儿童;成骨不全症;罕见病;地舒单抗;超说明书用药

【中图分类号】 R977.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)04-0052-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.011

Efficacy and safety of denosumab in the treatment of osteogenesis imperfecta in children

LIU Qing-yang¹, HOU Zi-jing^{1,2}, WANG Shao-hong¹, NIU Zi-ran¹, LIU Xin¹, ZHANG Bo¹, ZUO Wei¹, TANG Yan^{1*}

1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

【Abstract】Objective To retrospectively observe the efficacy and safety of denosumab in pediatric patients with osteogenesis imperfecta (OI) to provide reference and evidence support for denosumab as a new alternative option for treatment of OI. **Methods** From January 1, 2021 to December 31, 2022, all OI children aged ≤ 12 years old who received disulizumab for the first time in Peking Union Medical College Hospital were selected as subjects. The growth and development, improvements in bone metabolism, biochemical indices and changes in bone mineral density (BMD) after 6 months and 12 months of treatment were compared with baseline, and denosumab-related adverse drug reactions were retrieved. **Results** A total of 27 children were included, with a median age of 8 years. One patient did not undergo relevant examinations during the 6-month follow-up period. The dosage of desucumab was 30 mg or 60 mg, once every 5.5 to 6.0 months, and was injected subcutaneously. Compared with before treatment, the height, blood Ca level, L_{2-4} , femoral neck and total hip BMD significantly increased of children 6 months after treatment, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). At 12 months after treatment, the height and body mass of the children were significantly increased, and the L_{2-4} , femoral neck, greater trochanter and total hip BMD were significantly increased, with statistical significance ($P < 0.05$). Fourteen patients reported possible denosumab-related adverse reactions during treatment, 8 cases had joint and muscle pain and 5 cases had elevated blood Ca. **Conclusion** After 6 months and 12 months of treatment with denosumab in children with OI, the BMI of lumbar spine and proximal femur is in-

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-059)

*通信作者:唐彦,本科,副主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:1371766691@qq.com

creased, and the main adverse reactions are increased blood Ca and joint and muscle pain. Denosumab should be used with caution in children with OI with close monitoring of adverse reactions such as blood calcium.

【Key words】 pediatric; osteogenesis imperfecta; rare disease; denosumab; off-label drug use

成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI)是一种罕见的遗传性疾病。国外报道,在新生儿中OI的发病率为1/1 020 000~1/2 010 000,为国家第一批罕见病目录中的疾病^[1],主要症状为骨折、骨骼畸形和脊柱侧凸^[1-2],其中发生病理性骨折是OI患者最严重的症状。超过80%的患者遗传缺陷位于COL1A1/2,并显示出显性遗传模式^[3],OI分为I~VII型,II型为最严重的类型,通常在围产期是致命的^[4-5]。OI相关骨折在儿童期特别常见^[6],一旦出现新发骨折会严重影响患儿生活质量和日常活动能力,因此对于儿童患者提高骨密度(bone mineral density, BMD)以降低严重骨折的风险十分重要^[5, 7]。

OI治疗药物主要包括双膦酸盐、地舒单抗、甲状旁腺激素类似物特立帕肽等^[1, 8]。双膦酸盐作为儿童期和青少年期中度或重度病程患者的标准治疗,研究未显示其减少骨折发生^[3],且不能改善骨组织的连通性,仅在给药的第1年最有效,也并非针对所有OI患者都有效^[9],双膦酸盐长期治疗的不良反应同样值得关注,其 $t_{1/2}$ 相对较长,可能附着于骨骼数年,病理性股骨颈骨折风险的增加已有报道^[10],用于OI的治疗时机、最佳剂量和治疗时间仍存在一定争议^[1, 11]。地舒单抗是一种全人源化的IgG2类单克隆抗体,通过高特异性和高亲和力与RANKL结合,阻止RANKL与NF- κ B受体活化因子结合^[10],从而抑制破骨细胞骨吸收,其可能成为成人和儿童OI患者的一种更为安全和有效的双膦酸盐替代治疗方案^[6, 12]。然而,地舒单抗目前未批准用于OI,且未批准用于儿童OI的治疗^[13],属于超说明书用药范畴,虽有关于地舒单抗用于儿童OI和骨质疏松患者的报道^[14-16],但经验仍有限,国内亦尚无将其用于儿童患者的研究,仍需进一步评价其疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2021年1月1日至2022年12月31日北京

协和医院首次处方地舒单抗注射液(规格:60 mg/支)的儿童患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≤ 12 岁;②诊断为OI的患儿;③首次接受地舒单抗治疗。排除标准:接受地舒单抗治疗后未再进行就诊随访。本研究已经医院医学伦理委员会审批(批件号:I-23PJ289),地舒单抗用于儿童OI已进行超说明书用药备案,且本研究为回顾性分析,观察地舒单抗在权衡获益和风险并在患儿家属知情同意后用于儿童成骨不全患者的疗效和安全性。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过医院HIS系统检索患儿性别、年龄、用药情况、身高、体质量、BMD、骨代谢和生化指标等结果,并收集患儿用药后报告的ADR。主要结局指标为接受地舒单抗治疗6个月和12个月后BMD较基线时的改善情况,包括 L_{2-4} 和股骨近端股骨颈、大粗隆和全髌BMD;次要结局指标为接受地舒单抗治疗6个月和12个月后患儿的身高和体质量的生长发育情况,骨代谢指标甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、骨吸收标志物I型 β -胶原降解产物(β -isomerized C-terminal telopeptides of type I collagen, β -CTX)、总25-羟维生素D₃(total 25-hydroxyvitamin D₃, T-25OHD₃)、骨形成标志物总I型胶原氨基端延长肽(total N-terminal propeptide of type I procollagen, TP1NP)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP),生化指标血钙(Ca)和血磷(P)^[17]较基线时的变化,以及地舒单抗治疗期间不良反应发生情况。

1.2.2 统计分析 使用Microsoft Office 2019版本进行信息收集,SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组内比较使用配对样本 t 检验,非正态分布的使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述,组内比较使用Wilcoxon秩和检验;计数资料使用构成比进行统计描述。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况

研究筛选得到30例患儿,排除3例用药适应证不包括OI的患儿,共纳入27例患儿。其中,男17例(63.0%),女10例(37.0%),首次接受地舒单抗治疗的年龄为1个月至12岁,中位年龄为8.0(4.5,11.0)岁。地舒单抗除3例年龄较小的患儿(分别为1个月、11个月和2岁)接受地舒单抗初始剂量为30 mg外,其余均接受60 mg剂量,用法为每5.5~6.0个月1次,皮下注射。3例患儿接受地舒单抗治疗未达6个月,24例接受地舒单抗治疗达6个月,其中16例接受地舒单抗治疗达12个月,2例接受地舒单抗治疗达18个月。所有患者接受地舒单抗治疗的同时,均联合碳酸钙D₃片300 mg或600 mg,每日1次口服治疗,骨化三醇软胶囊0.25 μg,每日1次或隔日1次口服治疗。

2.2 有效性

24例接受地舒单抗治疗达6个月的患儿中,有1例在治疗6个月随访时未进行相关检查,故有效性只对23例患儿进行分析。与治疗前相比,治疗后6个

月患儿的身高增加,Ca水平及L₂₋₄、股骨颈和全髌BMD均显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

对16例接受地舒单抗治疗达12个月的患儿分析发现,与治疗前相比,治疗后12个月患儿的身高和体重质量显著增加,L₂₋₄、股骨颈、大粗隆和全髌BMD均显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

此外,患儿接受地舒单抗治疗后12个月与治疗前6个月相比,亦观察到身高和体重质量显著增加,中位增长4.5 cm($P=0.003$)和1.0 kg($P=0.018$),仅观察大粗隆和全髌的BMD显著增加,分别增加0.036 g/cm²($P=0.014$)和0.042 g/cm²($P=0.001$),而L₂₋₄和股骨颈的BMD以及骨代谢指标和生化指标差异均无统计学意义($P>0.05$),1例患者L₂₋₄的BMD由治疗前的0.505 g/cm²增加至治疗6个月后的0.693 g/cm²,但治疗12个月后又降低至0.619 g/cm²,其股骨近端BMD未观察到随治疗时间的延长而降低的现象。

2.3 安全性

随访27例接受地舒单抗治疗的患儿,14例(51.9%)报告≥1种可能与地舒单抗治疗有关的不良反应,除2例发生较为严重的不良反应外,其余均较

表1 23例患儿接受地舒单抗治疗前后临床指标改善情况的比较

项目	治疗前	治疗后6个月	Z/t值	P值
生长发育情况				
身高[cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	126.50(102.75, 133.00)	129.50(106.25, 136.55)	-3.111	0.002
体质量[kg, $M(P_{25}, P_{75})$]	23.50(14.00, 36.00)	24.50(13.75, 36.50)	-1.948	0.051
骨代谢指标				
PTH[pg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	26.90(20.45, 28.65)	14.30(6.48, 29.58)	-1.799	0.072
β-CTX(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.97±0.30	0.99±0.29	-0.262	0.796
T-25OHD ₃ (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	33.03±12.84	35.23±14.65	-1.089	0.294
TP1NP[μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	401.50(311.75, 575.25)	374.00(281.50, 509.75)	-1.475	0.140
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	281.14±78.21	277.71±88.14	0.360	0.723
生化指标				
Ca[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.52(2.45, 2.59)	2.60(2.47, 2.71)	-2.365	0.018
P[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.70(1.50, 1.82)	1.60(1.52, 1.77)	-1.826	0.068
骨密度(g/cm ² , $\bar{x} \pm s$)				
L ₂₋₄	0.53±0.22	0.61±0.21	-4.827	<0.001
股骨颈	0.46±0.17	0.51±0.16	-2.381	0.027
大粗隆	0.36±0.13	0.40±0.19	-1.785	0.092
全髌	0.50±0.19	0.55±0.18	-2.718	0.015

注:PTH表示甲状旁腺激素;β-CTX表示I型β-胶原降解产物;T-25OHD₃表示总25-羟维生素D₃;TP1NP表示总I型胶原氨基端延长肽;ALP表示碱性磷酸酶;Ca表示血钙;P表示血磷

表2 16例患儿接受地舒单抗治疗前后临床指标改善情况的比较

项目	治疗前	治疗后12个月	Z/t值	P值
生长发育情况				
身高[cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	128.25(109.50, 136.25)	135.25(114.50, 143.88)	-3.062	0.002
体质量[kg, $M(P_{25}, P_{75})$]	31.50(20.00, 45.50)	36.00(22.75, 51.25)	-2.524	0.012
骨代谢指标				
PTH[pg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	25.40(20.20, 31.45)	17.20(12.48, 28.78)	-0.863	0.388
β -CTX(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.98 \pm 0.29	1.13 \pm 0.32	-1.364	0.215
T-25OHD ₃ (μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	28.21 \pm 7.15	25.94 \pm 6.50	1.363	0.206
TP1NP[μ g/L, $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]	497.50(321.50, 575.25)	435.50(297.00, 595.75)	-0.051	0.959
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	285.69 \pm 74.21	290.50 \pm 93.65	-0.415	0.684
生化指标				
Ca[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.48(2.44, 2.53)	2.54(2.46, 2.59)	-1.707	0.088
P[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.68(1.48, 1.81)	1.63(1.45, 1.78)	-1.165	0.244
骨密度(g/cm ² , $\bar{x} \pm s$)				
L ₂₋₄	0.56 \pm 0.18	0.66 \pm 0.16	-7.411	<0.001
股骨颈	0.46 \pm 0.16	0.52 \pm 0.14	-2.433	0.028
大粗隆	0.35 \pm 0.15	0.41 \pm 0.17	-2.958	0.013
全髋	0.46 \pm 0.16	0.55 \pm 0.18	-4.459	0.001

注:PTH表示甲状旁腺激素; β -CTX表示I型 β -胶原降解产物;T-25OHD₃表示总25-羟维生素D₃;TP1NP表示总I型胶原氨基端延长肽;ALP表示碱性磷酸酶;Ca表示血钙;P表示血磷

为轻微。有8例患儿报告出现下肢骨骼、关节、肌肉疼痛和无力等症状,在治疗后0.5~4.0个月出现,1~6周内好转,其中1例因严重关节疼痛影响生活,自行停用地舒单抗治疗。5例患儿出现血Ca水平升高,其中3例接受地舒单抗30 mg剂量,2例接受地舒单抗60 mg剂量治疗;除1例在治疗后1周出现,其余在治疗后3~4个月出现,1例因血Ca水平严重升高(>5 mmol/L)住院治疗,给予停用碳酸钙和骨化三醇、增加饮水等处理后血Ca水平恢复正常;上述患儿中4例停止了后续地舒单抗治疗,改为唑来膦酸治疗。此外,还有1例患儿报告用药后偶有心脏不适,但相关检查无明显异常,未对生活造成明显影响。

3 讨论

3.1 地舒单抗用于儿童成骨不全症患者的治疗进展

我国目前仍无地舒单抗用于儿童OI的研究报道,国外已有学者报道了地舒单抗用于儿童OI的研究。2012年,德国学者Semler等^[15]报道了首次将地舒单抗用于4例OI VI型儿童患者,随后Hoyer-Kuhn等^[16]再次报道了上述4例儿童OI患者接受地舒单抗

治疗随访2年的研究结果。2016年德国学者Hoyer-Kuhn等^[14]首次报道了一项地舒单抗用于儿童OI患者的前瞻性研究,2019年Hoyer-Kuhn等^[2]再次报道了上述10例患儿接受地舒单抗治疗1年随访研究的结果。

3.2 地舒单抗用于儿童成骨不全症患者的有效性

地舒单抗有效提高了儿童OI患者的BMD。本研究中,接受地舒单抗30 mg或60 mg,每5.5~6.0个月皮下注射。治疗6个月和12个月后,主要结局指标腰椎和股骨近端BMD均有提高,其中L₂₋₄ BMD增加最多,分别增加0.08 g/cm²和0.10 g/cm²,其余骨代谢相关指标未观察到显著变化。Semler等^[15]和Hoyer-Kuhn等^[16]报道地舒单抗用于4例OI VI型儿童患者的有效性和安全性,给予1 mg/kg每3个月皮下注射治疗,未观察到明显不良反应,每次用药后骨吸收标志物均降低至正常范围,治疗2年后BMD和活动能力增加,骨折率降低。Hoyer-Kuhn等^[14]报道10例接受地舒单抗治疗的儿童OI患者的有效性,治疗48周后,患儿L₂₋₄的BMD增加0.10 g/cm²,与本研究结果接近,证明地舒单抗在提高OI患儿BMD方面的效果;但值得关注的是,Hoyer-Kuhn等^[2]再次报道了上述

10例患儿1年的治疗随访结果,8例继续接受地舒单抗治疗患儿 L_{2-4} 的BMD由 0.634 g/cm^2 降低至 0.568 g/cm^2 (Z值由 -1.01 降低至 -1.91)。本研究中由于多数患儿目前应用地舒单抗治疗时间较短,仅评价地舒单抗治疗1年后的有效性,但观察到1例患儿接受地舒单抗治疗12个月较治疗6个月后 L_{2-4} BMD降低的情况,地舒单抗对于儿童OI患者BMD的长期改善效果仍需进一步观察。

3.3 地舒单抗用于儿童成骨不全症患者的安全性

血Ca水平升高和骨骼、关节及肌肉疼痛是地舒单抗用于儿童OI患者的主要不良反应,但目前将地舒单抗用于儿童OI患者仍属于超说明书用药范畴,其安全性值得关注。

本研究中,接受地舒单抗治疗6个月后,观察到血Ca水平较治疗前显著升高。5例(19%)患儿报告治疗期间曾发生高钙血症,其中1例血Ca $>5\text{ mmol/L}$ 住院治疗。然而,地舒单抗说明书中未提及血Ca水平升高的不良反应,仅提示低钙血症的发生。2022年5月17日,英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)^[18]发布信息,在OI的临床试验中和超说明书使用期间,使用地舒单抗60 mg的儿童和青少年报告了严重和危及生命的高钙血症,建议18岁以下的儿童和青少年避免使用,但本研究中接受地舒单抗30 mg治疗的患儿均报告发生了血Ca升高。Trejo等^[19]的一项1 mg/kg地舒单抗每3个月1次皮下注射用于Ⅵ型儿童OI患者的研究中,报道了4例儿童发生高钙尿症,2例年龄分别为3.9岁和4.6岁的儿童,在治疗后7~12周发生了高钙血症。Hoyer-Kuhn等^[2]关于地舒单抗长期治疗的研究也报道了1例严重的不良反应,患儿出现背部疼痛4周,并发生高钙尿症,超声检查提示尿路结石,患儿增加液体摄入量并碱化尿液后,未再发生结石。本研究未观察到接受地舒单抗治疗后发生低钙血症,Hoyer-Kuhn等^[14]的研究中有1例患儿治疗期间发生低钙血症,并且确定与地舒单抗治疗相关;进一步对上述患儿进行2年的随访发现,地舒单抗给药后血Ca轻度降低,未发现骨折增加、骨痛和感染等不良反应^[16]。随后进行的一项长期治疗研究,观察到血Ca水平降低(平均降低 0.12 mmol/L)^[2]。考虑儿童OI患者常合并使用碳酸钙、骨化三醇等药物也可能发生血

Ca水平升高,建议临床将地舒单抗谨慎用于儿童患者,特别是针对年龄较小的新生儿,同时尽可能选择30 mg低剂量起始治疗,并密切监测血Ca和尿Ca水平。

本研究中,8例患儿报告接受地舒单抗治疗后曾出现既往没有的关节和肌肉疼痛,多为膝关节和髌关节等下肢关节,但多数较为轻微,一段时间后可自行缓解,仅1例患儿由于严重影响生活拒绝再次接受地舒单抗治疗。Hoyer-Kuhn等^[14]报道了13例次骨骼肌肉疼痛的不良反应,其中3例次关节痛不良事件术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)分级为2级,其余为1级。随后进行的一项长期治疗的回顾性研究中,1例患儿报告了治疗8~10周后出现轻微的关节痛,使用布洛芬对症治疗约2 d缓解;2例治疗8~10周后,出现全身肌肉疼痛和无力^[2]。因此,对于接受地舒单抗治疗后发生的肌肉和关节疼痛,应嘱患儿及其监护人加强看护,避免由于行动不便造成跌倒,出现新发骨折。

3.4 研究局限性

本研究为回顾性研究,未能获取患儿新发骨折情况、骨痛改善情况、站立和行走情况等反映行动能力和生活质量相关的指标,治疗期间报告的不良反应可能存在一定偏倚。研究为自身对照研究,对于身高和体质量等生长发育情况未排除自然生长的影响。本研究样本量较小,未针对不同年龄、剂量等因素进行亚组分析。患者接受地舒单抗治疗的长期疗效和安全性还需进一步观察和随访。

综上所述,儿童OI患者接受地舒单抗治疗6个月及12个月后,腰椎和股骨近端BMD提高,血Ca水平升高、关节和肌肉疼痛是其主要不良反应,临床可在密切监测血Ca等不良反应的情况下谨慎用于儿童OI患者。

【参考文献】

- [1] 赵玉沛, 张抒扬. 中国第一批罕见病目录释义[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 266-269.
- [2] Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, et al. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta – follow up of a trial cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 219.
- [3] Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, et al. Osteogenesis imperfecta – pathophysiology and therapeutic options[J]. Mol Cell Pediatr, 2020, 7(1): 9.

- [4] Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta—a clinical update[J]. Metabolism, 2018, 80: 27–37.
- [5] Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9(2): 153–160.
- [6] Ralston SH, Gaston MS. Management of osteogenesis imperfecta[J]. Front Endocrinol, 2020, 10: 924.
- [7] Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, et al. Efficacy of denosumab for osteoporosis in three female patients with osteogenesis imperfecta[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242(2): 115–120.
- [8] 蔡诗雅, 张浩. 成骨不全症的药物治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(5): 525–530.
- [9] Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, et al. Osteogenesis imperfecta: current and prospective therapies[J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1493.
- [10] 夏维波. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(6): 499–508.
- [11] 姚阳阳, 李天友, 王延宙. 双膦酸盐治疗成骨不全的疗效与争议[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(10): 956–960.
- [12] Kobayashi T, Nakamura Y, Suzuki T, et al. Efficacy and safety of denosumab therapy for osteogenesis imperfecta patients with osteoporosis—case series[J]. J Clin Med, 2018, 7(12): 479.
- [13] FDA-approved drugs. Denosumab [EB/OL]. [2022-05-19] (2022-12-09). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125320s210lbl.pdf.
- [14] Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect—a first prospective trial[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2016, 16(1): 24–32.
- [15] Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2012, 12(3): 183–188.
- [16] Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, et al. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 145.
- [17] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 391–420.
- [18] 英国药品和健康产品管理局(MHRA)发布警告. 60 mg 地舒单抗因高钙血症风险不应用于 18 岁以下患者[EB/OL]. [2022-05-17] (2022-12-09). <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-60mg-prolia-should-not-be-used-in-patients-under-18-years-due-to-the-risk-of-serious-hypercalcaemia>.
- [19] Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2018, 18(1): 76–80.

收稿日期:2022-12-28 本文编辑:郭美晨