地舒单抗相关非典型骨折的文献分析

郑永飞*，刘慧娜#（郑州市骨科医院药学部，郑州 450052）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）16-1999-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.15

摘 要 目的 探讨地舒单抗相关非典型骨折（AF）的发生特点和规律，为临床合理用药提供参考。**方法** 计算机检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网，收集地舒单抗相关AF的个案报道，并进行描述性分析。**结果** 共纳入文献19篇，涉及患者20例，其中男性3例、女性17例，平均年龄（69.80±15.39）岁。20例患者中，14例患者的原患疾病为骨质疏松症，6例为实体瘤骨转移和骨巨细胞瘤；AF发生时间为使用地舒单抗后3～132个月，平均（42.14±29.49）个月；14例患者在发生AF前出现了前驱症状；3例患者为尺骨骨折，17例为股骨骨折。绝大多数患者停药并采用手术固定治疗后，恢复良好，但有部分患者出现骨折延迟愈合。**结论** 临床在长期使用地舒单抗时应警惕AF的发生；当患者出现大腿、腹股沟、髋关节和前臂疼痛等前驱症状时应及时就医，以保障用药安全。

关键词 地舒单抗；非典型骨折；骨质疏松症；文献分析

Literature analysis of atypical fractures associated with denosumab

ZHENG Yongfei，LIU Huina（Dept. of Pharmacy，Zhengzhou Orthopaedic Hospital，Zhengzhou 450052，China）

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the characteristics and regularity of denosumab-associated atypical fractures（AF），so as to provide references for clinical rational use of drugs. **METHODS** The case reports of AF related to denosumab were retrieved from PubMed，Web of Science，CNKI，Wanfang data and VIP databases，and the reports were descriptively analyzed. **RESULTS** A total of 19 references were retrieved，including 20 patients. There were 3 males and 17 females，with an average age of（69.80±15.39）years. Among 20 patients，primary diseases of 14 patients were osteoporosis，and 6 cases were malignant tumor bone metastasis and giant cell tumor of bone. The occurrence time of AF ranged from 3 to 132 months after the administration of denosumab，with an average of（42.14±29.49）months. Fourteen cases had prodromal symptoms before AF. There were 3 cases of ulna fractures，and the remaining 17 cases were femoral fractures. The vast majority of patients recovered well after discontinuing medication and undergoing surgical fixation，but some patients experienced delayed fracture healing. **CONCLUSIONS** Long-term use of denosumab should be vigilant against AF. When patients experience prodromal symptoms such as thigh，groin，hip joint and forearm pain，they should seek medical attention in a timely manner to ensure medication safety.

KEYWORDS denosumab；atypical fractures；osteoporosis；literature analysis

地舒单抗是一种全人源免疫球蛋白G2单克隆抗体，与人核因子κB受体激活蛋白配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）具有高特异性和亲和力，可抑制破骨细胞形成和活化，是全球首个也是唯一上市的RANKL抑制剂[1－2]。有研究显示，地舒单抗可持续增加骨质疏松症患者的骨密度，降低骨折发生率，减少骨转移患者骨相关事件的发生风险，且长期治疗的安全性良好[3－5]。地舒单抗于2019年在我国获批上市，用于骨质疏松症、实体肿瘤骨转移、多发性骨髓瘤和骨巨细胞瘤的治疗。

非典型骨折（atypical fractures，AF）是一种罕见的骨折类型。临床研究显示，地舒单抗可能导致AF，而AF的发生又可影响患者原患疾病的治疗，最终影响其生活质量[6－8]。由于地舒单抗在我国上市时间短，临床安全数据有限，因此有必要对该药相关不良反应进行汇总研究。基于此，本研究收集了国内外地舒单抗相关AF的个案报道，了解该不良反应的临床特点及发生规律，旨在为该药的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）中文和英文文献；（2）国内外公开发表的地舒单抗致AF的个案报道；（3）AF与地舒单抗相关。

本研究的排除标准为：（1）重复报道病例；（2）综述、会议论文、临床回顾研究等；（3）患者信息不全的文献。

1.2 资料来源

计算机检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据和维普网。中文检索词为“地舒单抗”“地诺单抗”“非典型骨折”“不良反应”“个案报道”；英文检索词为“denosumab”“atypical fractures”“atypical femur frac-

* **第一作者** 主管药师。研究方向：医院药学。E-mail：zzu.zyf2006@163.com

通信作者 副主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：47127444@qq.com

tures”“adverse reaction”“case report”。检索时限为建库至2022年12月。

1.3 文献检索与资料提取

由2位研究者独立按纳入与排除标准筛选文献，如遇分歧则由第3位研究者协助判定。提取资料包括：第一作者及发表年份、国家、性别、年龄、原患疾病、发生时间、是否有前驱症状、发病部位及类型、治疗方法、转归。

1.4 数据处理

将所提取资料录入Excel 2021软件，采用回顾性研究方法对资料进行整理，并进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共纳入文献19篇[9－27]，均为英文文献，发表年份为2013－2022年；共计20例患者，其中美国6例，澳大利亚、英国、日本各3例，意大利2例，瑞典、西班牙、新加坡各1例。结果见表1。

2.2 患者性别与年龄分布

20例患者中，男性3例（15.00%），女性17例（85.00%）；年龄最小30岁，最大92岁，平均年龄（69.80±15.39）岁；其中70岁以上12例（60.00%）。结果见表1。

2.3 原患疾病

20例患者中，14例患者（70.00%）为骨质疏松症，均使用地舒单抗60 mg，每6个月1次；6例患者（30.00%）为肿瘤，其中5例为实体瘤骨转移（乳腺癌2例、前列腺癌2例、甲状腺癌1例），1例为骨巨细胞瘤，均使用地舒单抗120 mg，除1例患者为每3个月用药1次外，其余5例均为每1个月用药1次。结果见表1。

2.4 用药后AF发生时间

20例患者的AF在使用地舒单抗后3～132个月发生，平均发生时间为（42.14±29.49）个月；其中14例患者（70.00%）发生在用药2年及2年后。有14例患者（70.00%）在AF发生前出现了大腿、腹股沟、前臂疼痛等前驱症状。结果见表1。

2.5 骨折部位及类型

20例患者中，17例患者（85.00%）为股骨骨折（双侧骨折5例、右侧骨折7例、左侧骨折5例，多发生在股骨干部位），3例（15.00%）为尺骨骨折（右侧骨折2例、左侧骨折1例）。20例患者共涉及骨折部位25例次（同一患者可同时发生完全和不完全骨折），其中完全骨折13例（15例次，60.00%）、不完全骨折9例（10例次，40.00%）。结果见表1。

2.6 治疗及转归情况

13例完全骨折患者全部采用手术固定治疗；9例不完全骨折患者中，4例为预防性手术固定，4例为保守治疗，1例仅停药。

1例患者在AF发生后未停药，仍根据病情继续使用地舒单抗；1例手术14个月后再次使用地舒单抗；5例停

表1 地舒单抗相关AF患者的基本资料

序号	第一作者及发表年份	国家	性别	年龄/岁	原患疾病	地舒单抗用法用量	用药后发生AF时间/月	前驱症状	部位及类型	治疗	转归
1	Warren 2021[9]	澳大利亚	女	39	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	48	无	右侧股骨干完全骨折，左侧不完全骨折	停药，右侧手术固定，左侧保守治疗，术后使用特立帕肽	约2年后骨折愈合
2	Thompson 2014[10]	英国	女	59	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	3	大腿疼痛	右侧股骨干完全骨折，左侧不完全骨折	右侧手术固定，左侧预防性固定	恢复良好
3	Nezu 2019[11]	日本	男	62	前列腺癌	120 mg，每3个月1次	24	下肢疼痛	左侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定	48 d出院
4	Kumar 2022[12]	澳大利亚	女	85	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	60	无	左侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定	5周后康复出院
5	Selga 2016[13]	西班牙	女	62	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	24	大腿疼痛	双侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定，术后使用特立帕肽	3个月骨折愈合
6	Dupaix 2019[14]	美国	女	92	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	66	无	左侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定	短期恢复
7	Goh 2022[15]	新加坡	女	62	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	36	右腹股沟疼痛	双侧股骨近端不完全骨折	停药，保守治疗	症状缓解
8	Austin 2017[16]	美国	女	75	乳腺癌	120 mg，每1个月1次	右24、左36	左侧大腿隐痛	右侧股骨干完全骨折，左侧股骨干远端完全骨折	髓内钉固定	未提及
9	Austin 2017[16]	美国	男	86	前列腺癌	120 mg，每1个月1次	42	大腿疼痛	右侧股骨干中轴完全骨折	髓内钉固定	未提及
10	Khow 2015[17]	澳大利亚	女	72	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	18	大腿疼痛	右侧股骨转子下完全骨折	停药，髓内钉固定	2个月随访恢复良好
11	Drampalos 2014[18]	英国	女	74	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	12	大腿弥漫疼痛	右侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定，术后使用特立帕肽	5个月骨折愈合
12	Sugihara 2018[19]	日本	女	59	乳腺癌	120 mg，每1个月1次	48	无	右侧股骨不完全骨折	停药	未提及
13	Schilcher 2014[20]	瑞典	女	84	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	20	大腿和膝盖疼痛	右侧股骨干不完全骨折	预防性髓内钉固定	未提及
14	Paparodis 2013[21]	美国	女	81	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	6	大腿和腹股沟疼痛	右侧股骨干不完全骨折	停药，保守治疗	6个月基本恢复
15	Villiers 2013[22]	英国	女	78	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	16	大腿疼痛	右侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定	骨折愈合
16	Piponov 2020[23]	美国	女	74	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	72	大腿疼痛，压痛	左侧股骨干不完全骨折	停药，预防性髓内钉固定	恢复良好
17	Nasca 2022[24]	意大利	女	30	骨巨细胞瘤	120 mg，每1个月1次	132	无	左侧股骨干完全骨折	停药，髓内钉固定，14个月后重新用药	愈合延迟，13个月愈合
18	Binkley 2021[25]	美国	男	62	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	66	右前臂疼痛，压痛	右侧尺骨不完全骨折	停药，保守治疗，改用特立帕肽	疼痛消失，2年内没发生骨折
19	Murai 2022[26]	意大利	女	74	甲状腺癌	120 mg，每1个月1次	72	右前臂突出，疼痛，压痛	右侧尺骨近端不完全骨折	未停药，预防性钢板固定	疼痛消失，骨折愈合
20	Okubo 2022[27]	日本	女	86	骨质疏松症	60 mg，每6个月1次	60	无	左侧尺骨近端完全骨折	停药，钢板固定，术后使用特立帕肽	1年后骨折愈合

药后使用特立帕肽；大部分患者均停用了地舒单抗。经治疗后，大部分患者短期内恢复良好，骨折愈合，但有部分患者骨折延迟愈合，最长愈合时间约2年。结果见表1。

3 讨论

因最早报道的AF发生在股骨，故AF曾特指非典型股骨骨折（atypical femur fractures，AFF），即发生在股骨干部位（股骨小转子以下、股骨髁以上），由低能量创伤导致的罕见骨折，其定义和判定标准尚参照2014年美国骨与矿物质研究协会（American Society for Bone and Mineral Research，ASBMR）的修订报告，主要诊断标准包括：（1）非创伤性或由微小创伤导致的骨折；（2）骨折线起自外侧皮质，呈横行，延伸至内侧皮质时可为斜形；（3）完全性骨折累及两侧皮质，伴有内侧尖锐突起，不完全骨折只涉及外侧皮质；（4）非粉碎性或轻微粉碎性骨折；（5）骨膜或股内膜增厚。次要诊断标准包括：（1）骨干皮质广泛增厚；（2）双侧股骨干完全或不完全骨折；（3）前驱症状，如腹股沟疼痛；（4）延迟愈合。主要标准≥4条即可确诊[6]。AFF的危险因素包括地舒单抗接触史、双膦酸盐药物接触史、亚洲人种和同时接触糖皮质激素等[7,28]。有研究发现，AF可能发生在尺骨和胫骨部位[29]。地舒单抗致AF的作用机制尚不清楚，学者普遍认为是骨吸收抑制剂影响了骨骼重塑，股骨持续负荷导致骨皮质形成微裂纹，而地舒单抗会抑制正常破骨细胞吸收，最终造成骨折[6-7]。此外，髋关节几何形状异常也可能导致股骨外侧皮质承受过多负荷，与AF的发生有一定关联[6-7]。

地舒单抗能阻止RANKL与破骨细胞表面的核因子κB受体激活蛋白（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）结合，抑制破骨细胞分化、功能和存活，从而降低骨吸收，增加骨量，改善骨强度[1-3]。地舒单抗为皮下注射制剂，有2种规格，60 mg用于骨质疏松症，每6个月1次；120 mg主要用于实体瘤骨转移和骨巨细胞瘤，每个月1次。地舒单抗相关AF的发生率相对较低，在针对骨质疏松症患者的3年研究中，并未发现AF者；但在10年研究中，有2例患者分别在第3年和第7年发生AF，累计发生率为0.008%，且治疗时间长短与AF发生风险未有明确的相关性[1]。针对接受地舒单抗治疗的骨转移患者的回顾性分析结果显示，AF的发生率为0.4%～1.8%，多发生于老年女性[2]。本研究中，患者平均年龄为（69.80±15.39）岁，女性占85.00%，大多数为骨质疏松症患者。

本研究中，AF发生时间为使用地舒单抗后3～132个月，平均（42.14±29.49）个月，且以用药2年及2年后为主。由于使用地舒单抗的患者大多为骨质疏松症和实体瘤骨转移，需长期用药，而这些患者的临床数据有限，因此AF的真实发生率可能被低估。多数患者在AF发生前会有前驱症状，如大腿、腹股沟、髋关节钝痛或酸痛[6]。本研究中，有14例患者出现前驱症状，提示临床在用药期间需密切关注患者大腿、髋部或腹股沟区域有无疼痛症状，如有不适，应及时干预。此外，AF可发生在单侧，但也可发生于双侧且具有对称性，因此临床需特别提醒发生单侧骨折的患者注意其对侧部位是否发生不完全骨折。AF主要发生在股骨，也可能发生在其他部位。2021年，Binkley等[25]首次报道了1例接受地舒单抗治疗的骨质疏松症患者发生了非典型尺骨骨折。本研究中，有3例患者为非典型尺骨骨折，临床应予以关注。值得注意的是，我国地舒单抗药品说明书并无非典型尺骨骨折的描述，生产企业应收集相关证据以完善说明书内容。

AF的影像学诊断较为重要，若普通骨折被误诊为AF，可能会中断地舒单抗的使用；若符合ASBMR定义的AF未被诊断，则可能会导致地舒单抗继续使用，从而加重AF[6]。对于确诊的完全骨折患者，主要以手术固定治疗为主；对于不完全骨折患者，若未进行手术干预则易进展为完全骨折，因此建议此类患者进行预防性手术干预[30]。临床研究显示，接受手术治疗的完全骨折患者的愈合速度比典型股骨骨折患者慢，其需要再次手术的可能性也比普通股骨干骨折患者高[7]。相关指南建议，确诊AF后，患者应立即停药；对于骨质疏松症患者，可序贯使用特立帕肽以促进骨折愈合，但缺乏足够的临床数据支持[7]；对于实体瘤骨转移和骨巨细胞瘤患者是否停药尚存在异议。本研究中，1例甲状腺癌骨转移患者因病情需要而继续使用地舒单抗，1例骨巨细胞瘤患者停药后因病情恶化而重新使用地舒单抗，表明AF治愈后再次使用地舒单抗可能是可行的。

综上所述，地舒单抗相关AF以老年女性患者居多；可发生在股骨，也可发生在尺骨；可出现在用药2年及2年后；完全骨折的主要治疗手段是手术固定，不完全骨折则建议采用预防性手术固定。虽然AF的发生率较低，但骨折后患者活动受限、疼痛明显，生活质量受到严重影响。临床使用地舒单抗前须告知患者潜在的不良反应；当患者出现大腿、腹股沟、髋关节疼痛等前驱症状时，临床应及时干预，以保障患者用药安全。

参考文献

[1] KENDLER D L, COSMAN F, STAD R K, et al. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review[J]. Adv Ther, 2022, 39(1): 58-74.

[2] CADIEUX B, COLEMAN R, JAFARINASABIAN P, et al. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval[J]. J Bone Oncol, 2022, 33: 100416.

[3] 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.

[4] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 地舒单抗在前列腺癌骨转移患者中的临床应用规范[J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(3): 17-21[2021-08-20]. http://

www.jmcm2018.com/CN/Y2021/V7/I3/17. DOI：10.12151/JMCM.2021.03-04.
[5] 牛晓辉. 骨巨细胞瘤的地舒单抗药物治疗[J]. 中国骨与关节杂志，2021，10(2)：81-84.
[6] SHANE E，BURR D，ABRAHAMSEN B，et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures：second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research[J]. J Bone Miner Res，2014，29(1)：1-23.
[7] STARR J，TAY Y K D，SHANE E. Current understanding of epidemiology，pathophysiology，and management of atypical femur fractures[J]. Curr Osteoporos Rep，2018，16(4)：519-529.
[8] YANG S P，KIM T W，BOLAND P J，et al. Retrospective review of atypical femoral fracture in metastatic bone disease patients receiving denosumab therapy[J]. Oncologist，2017，22(4)：438-444.
[9] WARREN A M，EBELING P R，GRILL V，et al. Bilateral atypical femoral fractures during denosumab therapy in a patient with adult-onset hypophosphatasia[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep，2021，2021：21-0096.
[10] THOMPSON R N，ARMSTRONG C L，HEYBURN G. Bilateral atypical femoral fractures in a patient prescribed denosumab：a case report[J]. Bone，2014，61：44-47.
[11] NEZU K，ENDO Y，KATAYAMA H，et al. Case of atypical femoral fractures that mimicked the typical imaging findings of prostate cancer-induced bone metastasis[J]. IJU Case Rep，2019，2(6)：303-306.
[12] KUMAR S，CHANG R，REYES M，et al. Atypical femoral fracture in a bisphosphonate-naive patient on denosumab for osteoporosis[J]. Arch Osteoporos，2022，17(1)：131.
[13] SELGA J，NUÑEZ J H，MINGUELL J，et al. Simultaneous bilateral atypical femoral fracture in a patient receiving denosumab：case report and literature review[J]. Osteoporos Int，2016，27(2)：827-832.
[14] DUPAIX J P，OPANOVA M I，LEE L S K，et al. Denosumab-associated peri-implant atypical femur fracture：a case report[J]. Hawaii J Health Soc Welf，2019，78(11 Suppl 2)：47-51.
[15] GOH J K M，KOH J S B，NG A C M，et al. Bilateral atypical femur fractures after denosumab in a bisphosphonate naive patient：a case report[J]. Calcif Tissue Int，2022，111(1)：96-101.
[16] AUSTIN D C，TORCHIA M T，KLARE C M，et al. Atypical femoral fractures mimicking metastatic lesions in 2 patients taking denosumab[J]. Acta Orthop，2017，88(3)：351-353.
[17] KHOW K S F，YONG T Y. Atypical femoral fracture in a patient treated with denosumab[J]. J Bone Miner Metab，2015，33(3)：355-358.
[18] DRAMPALOS E，SKARPAS G，BARBOUNAKIS N，et al. Atypical femoral fractures bilaterally in a patient receiving denosumab[J]. Acta Orthop，2014，85(1)：3-5.
[19] SUGIHARA T，KOIZUMI M，HAYAKAWA K，et al. Impending atypical femoral fracture in a patient of breast cancer with bone metastases receiving long-term denosumab[J]. Clin Nucl Med，2018，43(5)：365-366.
[20] SCHILCHER J，ASPENBERG P. Atypical fracture of the femur in a patient using denosumab：a case report[J]. Acta Orthop，2014，85(1)：6-7.
[21] PAPARODIS R，BUEHRING B，PELLEY E M，et al. A case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving denosumab[J]. Endocr Pract，2013，19(3)：e64-e68.
[22] VILLIERS J，CLARK D W，JESWANI T，et al. An atraumatic femoral fracture in a patient with rheumatoid arthritis and osteoporosis treated with denosumab[J]. Case Rep Rheumatol，2013，2013：249872.
[23] PIPONOV H I，GOLDSTEIN J M，EISENBERG G M. Multiple ipsilateral femoral stress fractures in a patient taking denosumab for osteoporosis：a case report[J]. Osteoporos Int，2020，31(11)：2263-2267.
[24] NASCA V，FREZZA A M，MOROSI C，et al. Rechallenge of denosumab in advanced giant cell tumor of the bone after atypical femur fracture：a case report and review of literature[J]. Front Oncol，2022，12：953149.
[25] BINKLEY N，GOEL H，SHIVES E，et al. A probable atypical ulnar fracture in a man receiving denosumab[J]. Bone，2021，143：115726.
[26] MURAI A，TADA，NAKAJIMA T，et al. Case report：prophylactic plate fixation for incomplete atypical ulnar fractures resulting from the use of denosumab for bone metastases[J]. Front Endocrinol(Lausanne)，2022，12：798653.
[27] OKUBO N，YOSHIDA T，OHARA M，et al. Atypical ulnar fracture in an older woman with osteoporosis with a five-year history of denosumab treatment：a case report[J]. J Hand Surg Asian Pac Vol，2022，27(5)：928-932.
[28] BLACK D M，GEIGER E J，EASTELL R，et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates[J]. N Engl J Med，2020，383(8)：743-753.
[29] YAMAMOTO N，YAMAUCHI M，NODA T，et al. Atypical ulnar fracture with atypical femoral fracture：a case report and literature review[J]. J Orthop Sci，2022，27(6)：1354-1358.
[30] BANFFY M B，VRAHAS M S，READY J E，et al. Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures[J]. Clin Orthop Relat Res，2011，469(7)：2028-2034.

（收稿日期：2023-01-12　修回日期：2023-07-06）
（编辑：陈　宏）