

引用本文:吴玉婷,焦甲勋,朱小丽,等.地舒单抗不良反应信号挖掘与分析[J].安徽医药,2023,27(9):1899-1903.
DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.046.



◇ 药物警戒 ◇

地舒单抗不良反应信号挖掘与分析

吴玉婷¹,焦甲勋^{2a},朱小丽^{2b},李娜¹

作者单位:¹泰州市人民医院药学部,江苏 泰州 225300;²衡水市人民医院,^a骨肿瘤科,^b药学部,
河北 衡水 053000

通信作者:焦甲勋,男,副主任医师,研究方向为骨肿瘤及骨质疏松的诊断及治疗,Email:xun_jiao@163.com

基金项目:河北省2022年度医学科学研究课题计划(20220467)

摘要: **目的** 通过对地舒单抗相关药品不良反应(ADR)进行挖掘与分析,为临床安全合理用药提供依据。**方法** 采用比例失衡分析法中的报告比值比法(ROR)和比例报告比值比法(PRR)对美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中地舒单抗2010年第3季度至2021年第3季度中发生的ADR进行挖掘及分析。**结果** 提取到28 823例以地舒单抗为首要怀疑药物的ADR报告,共检测出有效信号256例,涉及19个器官系统分类。主要涉及肌肉骨骼及结缔组织疾病,胃肠系统疾病,各类检查和感染及侵袭类疾病等。在信号强度排序前50的ADR中不仅包括说明书中已知的口腔相关ADR、颌骨坏死、各种类型骨折、外耳道骨坏死、钙离子相关ADR等。还包括说明书中未提及的ADR 9种,分别是颌骨外生骨疣,高钙性肾病,免疫介导的肾上腺功能不全,脊柱畸形,纵隔纤维化,甲状腺钙化,椎间盘环形撕裂,下颌骨肿块,关节杂音。**结论** 地舒单抗使用过程中,医务人员不仅要重点关注肌肉骨骼及结缔组织疾病、胃肠系统疾病、各类检查和感染及侵袭类疾病,对于信号挖掘发现的新的ADR也应该提高警惕,积极预防和治疗,以减少ADR对病人的危害。

关键词: 抗体,单克隆; 药物相关性副作用和不良反应; 地舒单抗; 不良反应; 信号挖掘

Excavation and analysis of ADR signals of denosumab

WU Yuting¹, JIAO Jiaxun^{2a}, ZHU Xiaoli^{2b}, LI Na¹

Author Affiliations:¹Department of Pharmacy, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China;

^{2a}Department of Osteoncolology, ^{2b}Department of Pharmacy, The People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: **Objective** To provide reference for clinical safety and rational drug use through mining and analyzing the adverse drug reaction (ADR) signals of denosumab. **Methods** Disproportionality analysis with reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) was used to detect ADR signals of denosumab in the FDA adverse event reporting system (FAERS) from the third quarter of 2010 to the third quarter of 2021. **Results** A total of 28 823 adverse event reports with denosumab as the primary suspected drug were extracted. Totally 256 signals were detected, involving 19 organ systems, which mainly reported musculoskeletal and connective tissue disorders, gastrointestinal disorders, and infectious diseases. The top 50 ADRs in signal strength ranking included not only diseases reported in the specifications, oral related ADR, osteonecrosis of jaw, various types of fracture, osteonecrosis of external auditory canal, and calcium ion related ADR, but also diseases not mentioned in the specifications, including exostosis of jaw, hypercalcaemic nephropathy, immune-mediated adrenal insufficiency, spinal deformity, mediastinal fibrosis, thyroid calcification, intervertebral disc annular tear, mandibular mass, and joint noise. **Conclusion** During the use of denosumab, medical staff should not only focus on musculoskeletal and connective tissue disorders, gastrointestinal disorders, and various infectious diseases, but also be alert to new ADRs discovered by signal mining, to actively prevent and treat them to reduce the harm caused by ADRs to patients.

Key words: Antibodies, monoclonal; Drug-related side effects and adverse reactions; Denosumab; Adverse drug reaction; Excavation of signals

地舒单抗是一种人源化的单克隆抗体,靶向作用于核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL),阻断RANKL激活破骨细胞及其前体表面的核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kap-

pa-B, RANK),抑制破骨细胞形成、功能和存活,从而减少骨吸收,增加骨皮质及骨小梁的骨质和强度^[1-2]。地舒单抗是2010年首次在欧盟上市,批准适应证为治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症,适应证在我国于2020年6月获批。地舒单

抗在国内上市时间较短,临床医师对地舒单抗的不良反应的认知较不足,因此本研究利用数据挖掘技术,对地舒单抗不良反应信号进行分析,旨在为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 数据来源于FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS),以通用名“denosumab”和商品名“prolia”“xgeva”为检索词,提取FAERS数据库中2010年第3季度至2021年第3季度的报告,然后导入MySQL数据库,剔除重复报告,筛选以地舒单抗为首要怀疑药物的药品不良反应(ADR)报告。

1.2 方法 药物ADR信号挖掘常用方法包括:比例报告比值比法(PRR)、报告比值比法(ROR)、多项伽玛-泊松缩量估计法(MGPS)、贝叶斯置信传播神经网络算法(BCPNN)。PRR法应用最早,最广泛;ROR法计算简单、灵敏度高、结果偏倚少^[3-5]。研究结果显示,PRR法和ROR法发现的信号多于MGPS和BCPNN法^[6]。因此,本研究选用ROR法和PRR法进行信号挖掘。信号检测计算PRR及其 χ^2 值和ROR值及其95%置信区间(95%CI)。利用Microsoft Excel(2010)进行相关统计分析完成。方法如下: $PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$; $\chi^2 = \sum [(O-E)^2/E]$, 其中 $O = a$, $E = (a+b)(a+c)/(a+b+c+d)$ 。 $ROR = ad/bc$, $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE(\ln ROR)}$, $SE(\ln ROR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$ 。其中 a 为目标药物的目标ADR报告数, b 为目标药物其他ADR报告数, c 为其他药物的目标ADR报告数, d 为其他药物其他ADR报告数。设定阳性信号:不良反应事件报告数量 ≥ 3 , ROR法的95%CI下限 > 1 , 并且PRR法的PRR值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ 。

排除用药问题(如药物剂量遗漏、制备错误、用药错误、产品管理问题等)以及无法判断的ADR信号(如临终关怀、住宿机构、无意义事件、外科手术等),筛选出ADR。以《国际医学用语词典》中药物不良反应术语集的首选系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语为标准进行表述。

2 结果

2.1 ADR报告基本特征及前50位ADR信号 2010年第3季度至2021年第3季度FAERS数据库共得到以地舒单抗为首要怀疑药物ADR的报告113 926例,排除用药问题(如药物剂量遗漏、制备错误、用药错误、产品管理问题等)以及无法判断的ADR信号(如临终关怀、住宿机构、无意义事件、外科手术、假牙佩戴者等)共91 103例,最终筛选出ADR报告28 823例。其中病人年龄(72.50 ± 12.13)岁;女性22 499例,男性3 416例,不明2 908例;上

报例次前5的国家为:美国22 248例(77.19%),加拿大1 449例(5.03%),荷兰1 179例(4.09%),日本809例(2.81%),英国509例(1.77%)。根据ROR降序排列,排名前50的风险信号详见表1。

2.2 各SOC中ADR信号报告情况 共36 522次ADR,检测出256个有效信号,依据SOC进行器官系统分类,共涉及19个器官系统分类。主要涉及肌肉骨骼及结缔组织疾病103个,胃肠系统疾病40个,各类检查30个和感染及侵袭类疾病21个等。同时发现2个说明书中未提及的新的系统疾病。见表2。

3 讨论

3.1 按器官系统ADR信号分析 本研究结果显示,地舒单抗检测出256个有效信号,共涉及19个器官系统分类。其中肌肉骨骼及结缔组织疾病报告的例次最多,涉及的信号个数也最多。分析原因可能是与地舒单抗的药理作用相关。说明书中提到的不良反应累及的系统在本次研究中均有信号检出,证实了本研究的可靠性。但是,与地舒单抗说明书中提到的不良反应事件累及系统相比,眼器官疾病和肝胆系统疾病均未提及。其中眼器官疾病涉及的疾病角膜营养不良、眼睛血肿和晶状体混浊, ROR值分别为4.67、4.29和2.76。肝胆系统疾病为肝硬化, ROR值为3.98。本次研究涉及新系统信号检出,提示临床地舒单抗在使用过程中眼器官疾病和肝胆系统疾病也可能出现。

3.2 主要ADR分析

3.2.1 已知ADR分析 种植体周围炎是信号强度最强的ADR。其他口腔相关的ADR还包括:牙齿修复失败、牙囊肿、牙坏死、牙发育疾病、牙龈脓肿、牙齿松动、牙齿折断、根管感染、齿瘘、牙龈萎缩等。口腔问题是地舒单抗治疗中颌骨骨坏死发生的高危因素^[7]。地舒单抗导致的颌骨坏死临床表现颌骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨侵蚀、牙或牙周感染、牙痛、牙龈溃疡、牙龈糜烂、原先稳定的牙齿松动、牙齿修复失败等口腔部位的症状^[8-9]。本研究前50位ADR信号中涉及颌骨坏死相关症状和体征的ADR共17个(包含口腔相关ADR),占比34%,共报告9 658例次。在3个关键的Ⅲ期临床试验中,颌骨坏死的报道发病率很低,在接受地舒单抗的病人中,累积发病率为1.8%(52/2 862)^[10]。颌骨坏死发生在治疗时间为治疗后的4~30个月,首次发生的中位时间约为14个月,在颌骨坏死病人中,61.8%的病人有过拔牙史^[11]。颌骨坏死的口腔危险因素有种植手术、拔牙、口腔感染和活动性义齿等;其他危险因素有应用全身性糖皮质激素/血管生成抑制剂、酗酒、糖尿病、贫血等^[12]。因此使用地舒单抗治疗时,临床医

表1 信号强度排名前50位的地舒单抗相关药品不良反应(ADR)信号

序号	不良反应事件	例次	ROR 值	95%CI	PRR 值	PRR χ^2 值
1	种植体周围炎 ^①	6	472.25	(56.85, 3 922.80)	472.23	337.76
2	干骺端骨折 ^①	7	275.48	(57.23, 1 326.14)	275.47	365.87
3	颌骨外生骨疣	125	153.88	(113.85, 208.00)	153.72	6 370.13
4	外耳道骨坏死 ^①	24	125.95	(66.07, 240.10)	125.93	1 095.88
5	高钙性肾病	3	118.06	(19.73, 706.57)	118.06	95.90
6	钙离子异常 ^①	3	78.71	(15.88, 389.97)	78.70	79.09
7	非典型骨折 ^①	107	62.44	(48.44, 80.47)	62.38	3 570.58
8	下颌骨坏死 ^①	5 059	61.59	(59.35, 63.90)	58.93	164 929.70
9	坐骨神经痛 ^①	3	59.03	(13.21, 263.76)	59.03	67.10
10	骨痛 ^①	9	47.23	(20.67, 107.92)	47.22	226.08
11	免疫介导的肾上腺功能不全	3	47.22	(11.28, 197.61)	47.22	58.10
12	非典型股骨骨折 ^①	442	44.48	(39.58, 49.99)	44.31	11 945.76
13	下巴痠 ^①	13	33.01	(17.27, 63.08)	33.01	261.88
14	牙齿修复失败 ^①	44	28.17	(19.96, 39.74)	28.15	828.62
15	脊柱畸形	157	24.79	(20.72, 29.67)	24.76	2 705.19
16	低钙血症 ^①	1 717	24.79	(23.47, 26.17)	24.43	29 450.82
17	纵隔纤维化	4	22.49	(7.40, 68.32)	22.49	48.07
18	牙囊肿 ^①	6	21.47	(8.70, 52.94)	21.46	76.42
19	牙坏死 ^①	30	21.09	(14.09, 31.55)	21.08	436.74
20	甲状旁腺激素增加 ^①	284	21.00	(18.42, 23.94)	20.95	4 245.52
21	低钙血症发作 ^①	6	19.68	(8.04, 48.14)	19.68	70.63
22	肺炎 ^①	5	19.68	(7.38, 52.43)	19.68	56.58
23	牙发育疾病 ^①	1 824	19.56	(18.58, 20.59)	19.27	25 387.72
24	颌脓肿 ^①	86	18.61	(14.71, 23.54)	18.60	1 143.85
25	胸椎骨折 ^①	156	17.51	(14.72, 20.83)	17.49	1 970.91
26	鄂关节紊乱 ^①	554	17.13	(15.62, 18.78)	17.05	6 869.57
27	血钙异常 ^①	127	16.93	(13.98, 20.51)	16.91	1 551.99
28	甲状腺钙化	3	15.74	(4.56, 54.38)	15.74	23.19
29	脊柱骨折 ^①	1 151	15.10	(14.18, 16.09)	14.96	12 599.93
30	血钙下降 ^①	7	14.13	(6.32, 31.59)	14.13	61.56
31	维生素D异常 ^①	21	13.78	(8.66, 21.90)	13.77	200.85
32	牙龈脓肿 ^①	44	13.43	(9.75, 18.49)	13.42	421.50
33	牙齿松动 ^①	185	12.90	(11.04, 15.07)	12.89	1 732.72
34	血钙降低 ^①	553	11.83	(10.82, 12.94)	11.78	4 738.71
35	腰椎骨折 ^①	180	11.36	(9.71, 13.28)	11.34	1 474.79
36	椎间盘环形撕裂	3	11.24	(3.35, 37.70)	11.24	16.26
37	牙齿折断 ^①	470	10.87	(9.87, 11.98)	10.83	3 679.78
38	伤口延迟愈合 ^①	3	10.27	(3.08, 34.19)	10.27	14.67
39	钙代谢障碍 ^①	9	10.12	(5.06, 20.26)	10.12	57.61
40	颌骨囊肿 ^①	9	10.12	(5.05, 20.26)	10.12	57.61
41	颌关节痛 ^①	1 226	10.03	(9.45, 10.65)	9.94	8 753.15
42	根管感染 ^①	15	10.01	(5.85, 17.12)	10.00	99.92
43	齿痠 ^①	18	9.98	(6.11, 16.30)	9.98	121.09
44	维生素D下降 ^①	20	9.84	(6.18, 15.66)	9.84	133.31
45	蜂窝织炎 ^①	8	9.84	(4.72, 20.52)	9.84	48.76
46	下颌骨肿块	3	9.84	(2.96, 32.67)	9.84	13.96
47	创伤性骨折 ^①	31	9.61	(6.62, 13.95)	9.61	205.32
48	关节杂音	52	9.57	(7.17, 12.76)	9.56	347.81
49	椎体压缩骨折 ^①	320	9.45	(8.41, 10.61)	9.42	2 144.57
50	牙龈萎缩 ^①	69	8.81	(6.87, 11.30)	8.80	422.11

注:①说明书中或临床试验提及该不良反应。

表2 系统器官分类(SOC)项下地舒单抗的药品不良反应(ADR)信号检测

SOC	信号数	报告例次	报告例次占比/%
肌肉骨骼及结缔组织疾病 ^①	103	23 673	64.82
胃肠系统疾病 ^①	40	4 924	13.48
代谢及营养类疾病 ^①	11	2 341	6.41
各类检查 ^①	30	2 122	5.81
感染及侵染类疾病 ^①	21	1 345	3.68
全身性疾病及给药部位各种反应 ^①	6	486	1.33
肾脏及泌尿系统疾病 ^①	5	478	1.31
皮肤及皮下组织类疾病 ^①	8	374	1.02
内分泌系统疾病 ^①	9	329	0.90
耳及迷路类疾病 ^①	1	184	0.50
各类神经系统疾病 ^①	3	165	0.45
血液及淋巴系统疾病 ^①	4	26	0.07
呼吸系统、胸及纵隔疾病 ^①	4	19	0.05
良性/恶性及性质不明的肿瘤 ^①	3	14	0.04
眼器官疾病	3	13	0.04
心脏器官病症 ^①	2	11	0.03
肝胆系统疾病	1	8	0.02
免疫系统疾病 ^①	1	7	0.02
生殖系统及乳腺疾病 ^①	1	3	0.01

注:①说明书中或临床试验涉及该器官系统。

师应告知病人需保持良好的口腔卫生,同时告知在地舒单抗治疗前及治疗期间应该定期接受口腔检查的必要性。地舒单抗治疗期间应该避免侵入性牙科手术。对于无法避免进行牙科手术的病人,建议手术前暂停地舒单抗的治疗。最佳的停药时间指南建议至少1个月来促进伤口愈合^[13]。

本研究发现除了干骺端骨折,前50位ADR信号中还涉及其他类型及部位骨折(非典型骨折、非典型股骨骨折、胸椎骨折、脊柱骨折、腰椎骨折、创伤性骨折、椎体压缩性骨折),总共8个ADR信号,占比16%,共报告2 394例次。地舒单抗说明书中特殊不良反应中提及非典型股骨转子骨折和股骨干骨折,药物警戒提到终止治疗后的多发性椎体骨折。在地舒单抗使用过程中病人可能出现非典型骨折,多发生于股骨,同时也有胫骨骨折报道^[14]。非典型骨折的主要危险因素包括:既往骨折病史,长期糖皮质激素治疗,活动性类风湿关节炎等^[15]。Burckhardt等^[16]回顾性分析797例停用地舒单抗后出现骨折的情况及危险因素,停用地舒单抗后出现椎体骨折总的发生率为10.3%,既往病人存在非椎体骨折病史能够增加椎体骨折出现的风险,治疗期间和治疗后的骨吸收标志物和骨密度对于椎体骨折的发生具有显著的预测价值,同时地舒单抗治疗后的双磷酸盐的应用对椎体骨折有保护作用。因此我们建议临床医师在地舒单抗使用过程中应该严密监测病人的骨吸收相关指标及骨密度,尤其是

对于长期服用糖皮质激素和伴有活动性类风湿关节炎病人,在停用地舒单抗后建议使用双膦酸盐来保持骨密度增加,降低椎体骨折的风险。

本研究中信号强度排在第4位的为外耳道骨坏死,说明书中也提及使用地舒单抗治疗出现外耳道骨坏死的可能。目前已有相关报道,可能的危险因素有应用激素、化疗、局部感染和创伤。因此在使用地舒单抗治疗期间病人出现耳部症状时应考虑外耳道骨坏死的可能。

本研究前50位ADR信号中涉及钙离子异常的共7个(钙离子异常、低钙血症、低钙血症发作、血钙异常、血钙下降、血钙降低、钙代谢障碍),占比14%,共报告2 463例次。地舒单抗通过抑制破骨细胞的功能减少钙离子的释放从而导致临床相关的血钙水平下降,但是终止治疗后可能发生高钙血症。高钙血症多发生于儿童,年龄在4个月至15岁,一般是在最后一次地舒单抗注射后7周至7个月出现^[17]。高钙血症目前报道较少,相关危险因素尚不清楚。低钙血症的典型症状包括肌无力、疼痛、肌肉抽搐和痉挛,严重的情况下还会引起心律失常。大多数低钙血症为2级,无症状,首次发生低钙血症中位时间约3周,但是临床也存在严重低钙血症,可能在治疗开始后的第1周内发生^[18]。使用地舒单抗进行治疗的病人若同时存在肾功能减退、近期接受甲状腺手术和维生素D缺乏症的低钙血症的发病率较高^[19]。因此,建议在地舒单抗治疗前必

须纠正原先存在的低钙血症,治疗期间监测血钙水平,尤其是开始治疗的最初数周,并且给予补充维生素D和矿物质,对于存在危险因素的病人更应该警惕低钙血症的发生。

3.2.2 新的ADR分析 前50位ADR信号中在说明中未提及的ADR有9种,占比为18%,分别是颌骨外生骨疣,高钙性肾病,免疫介导的肾上腺功能不全,脊柱畸形,纵隔纤维化,甲状腺钙化,椎间盘环形撕裂,下颌骨肿块,关节杂音。分别以“地舒单抗”和上述不良反应的中、英文为关键词,在中国知网、万方医学网和PubMed进行检索,均未得到与之相关的结果,但是在地舒单抗治疗期间,病人出现上述不良反应,应该考虑是否与地舒单抗使用相关。同时检索发现高钙性肾病的主要病因是甲状旁腺分泌的甲状旁腺激素过多引起急性高钙血症而引起肾功能损害^[20]。地舒单抗说明书中不良反应包括甲状旁腺激素增加和终止治疗后可能的高钙血症,因此当病人出现上述两种不良反应,应该同时注意监测一下肾功能,能够及时发现高钙性肾病的出现。

总之,对于说明书中已有提及的ADR我们需要早期识别,尽早干预与治疗;对于未提及的,我们应该给予关注,在临床用药过程中若出现相关的症状体征,应该考虑地舒单抗引起的可能性。

3.3 局限性 本研究尚具有一定的局限性,如本研究利用美国不良事件报告系统,在人种方面存在差异,故使用FAERS数据库的数据不一定能够真实反映中国用药人群的ADR发生情况;未考虑药物相互作用及疾病本身对安全信号的影响。此外,统计的FAERS数据库ADR报告存在低报漏报、内容不完整、不良事件的发生缺乏与药品的相关性评价等情况,可能导致结果偏倚;同时,PRR法和ROR法检测到的ADR信号只能表明药品与ADR信号有统计学关联,明确的因果关系还需要进一步研究和评估。

参考文献

- [1] 陈文文,姜娟,尹玲,等.核因子 κ B受体活化体抑制剂地舒单抗在绝经后女性骨质疏松症治疗中的研究进展[J].中国医院药学杂志,2021,41(12):1267-1270.
- [2] HORIKOSHI K, SAKAI N, YAMAMOTO N, et al. A case of minimal change disease after the administration of anti receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) monoclonal antibody: a case report[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 416.
- [3] 李莉,杨卓,蔡江晖,等.基于FAERS数据库的贝利尤单抗ADE风险信号挖掘[J].中国药房,2021,32(24):3024-3030.
- [4] 陈依雨,方楚璇,刘滔滔,等.基于openFDA的西罗莫司和依维莫司不良反应信号挖掘与分析[J].药物流行病学杂志,2022,31(6):381-387,404.
- [5] 秦燕,徐浩然,陈杰.仑伐替尼在2004—2020年美国食品药品

监督管理局不良事件报告系统数据库中的药品不良反应数据分析[J].安徽医药,2022,26(8):1691-1696.

- [6] 张婧媛,白羽霞,韩晟,等.数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J].药物不良反应杂志,2016,18(6):412-416.
- [7] ANASTASILAKIS AD, PEPE J, NAPOLI N, et al. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5): 1441-1460.
- [8] EHRENSTEIN V, HEIDE-JØRGENSEN U, SCHIØDT M, et al. Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: Results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden[J]. Cancer, 2021, 127(21): 4050-4058.
- [9] 芮明军,唐文熙,李洪超.地舒单抗治疗骨巨细胞瘤的卫生技术评估[J].中国药房,2020,31(16):2010-2017.
- [10] SAAD F, BROWN JE, VAN POZNAK C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases[J]. Ann Oncol, 2012, 23(5): 1341-1347.
- [11] GNANT M, PFEILER G, DUBSKY PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 386(9992): 433-443.
- [12] PITTMAN K, ANTILL YC, GOLDRICK A, et al. Denosumab: prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(4): 266-276.
- [13] ADLER RA. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Atypical femoral fractures: risks and benefits of long-term treatment of osteoporosis with anti-resorptive therapy [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(3): R81-R87.
- [14] GEISSLER JR, BAJAJ D, FRITTON JC. American Society of Biomechanics Journal of Biomechanics Award 2013: cortical bone tissue mechanical quality and biological mechanisms possibly underlying atypical fractures[J]. J Biomech, 2015, 48(6): 883-894.
- [15] 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.
- [16] BURCKHARDT P, FAOUZI M, BUCLIN T, et al. Fractures after denosumab discontinuation: a retrospective study of 797 cases [J]. J Bone Miner Res, 2021, 36(9): 1717-1728.
- [17] CAMPONOV C, AUBRY-ROZIER B, LAMY O, et al. Hypercalcemia upon denosumab withdrawal in primary hyperparathyroidism: a case report and literature review [J]. Osteoporos Int, 2020, 31(12): 2485-2491.
- [18] STOPECK A, BRUFISKY A, KENNEDY L, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States[J]. J Med Econ, 2020, 23(1): 37-47.
- [19] ASANO T, SHIMIZU T, TAKAHASHI D, et al. Potential association with early changes in serum calcium level after starting or switching to denosumab combined with eldecalcitol [J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(2): 351-357.
- [20] 赵乃蕊,苏娜,高芳,等.不同程度高钙血症患者病因分析[J].河北医科大学学报,2019,40(9):1009-1012,1016.

(收稿日期:2022-08-23,修回日期:2022-10-09)