【临床研究】

地舒单抗对中老年 2 型糖尿病合并肌少症患者骨代谢指标影响

潘 飞，胡梦婷，干佳琦，张 芸，刘 梅*
（复旦大学附属闵行医院全科医学科，上海 201199）

摘要：目的 观察地舒单抗对中老年 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）合并肌少症患者骨代谢指标的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月我院内分泌科收治的 T2DM 合并肌少症中老年患者 90 例，以简单排序随机法分为观察组和对照组，每组 45 例。两组均接受常规治疗，观察组加用地舒单抗，均治疗 12 个月，每 3 个月进行 1 次相关指标检测和记录。**结果** 治疗前和治疗 3 个月，两组四肢骨骼肌质量指数、握力、步速等指标无显著差异（$P > 0.05$）；治疗 6 个月，观察组前述指标均较治疗前及同时间点对照组显著升高（$P < 0.01$）。治疗前，两组骨钙素、Ⅰ型前胶原氨基端前肽及 β-胶原降解产物水平无显著差异（$P > 0.05$）；治疗后和治疗 6 个月，观察组前述指标均较治疗前及同时间点对照组改善更佳（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率差异显著（$P < 0.05$）。**结论** 地舒单抗能有效改善中老年 T2DM 合并肌少症患者的肌力，促进骨形成，降低骨吸收，对患者具有积极影响

关键词：地舒单抗；2 型糖尿病；肌少症；骨代谢
中图分类号：R587.2；R685 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)07-0651-006
引用：潘飞, 胡梦婷, 干佳琦, 等. 地舒单抗对中老年 2 型糖尿病合并肌少症患者骨代谢指标影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(7): 651-656. DOI：10.13683/j.wph.2025.07.004

The influence of denosumab on bone metabolism indicators in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus complicated with sarcopenia

PAN Fei, HU Mengting, GAN Jiaqi, ZHANG Yun, LIU Mei*
(*Department of General Practice, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201199, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effect of denosumab on bone metabolism indicators in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with sarcopenia. ***Methods*** A total of 90 middle-aged and elderly patients with T2DM complicated with sarcopenia admitted to the endocrinology department of our hospital from January 2022 to January 2024 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by simple sorting method, with 45 cases in each group. Both groups received conventional treatment. The observation group was added with denosumab. Both groups were treated for 12 months, and relevant indicators were detected and recorded once every 3 months. ***Results*** Before treatment and 3 months after treatment, there were no significant differences in indicators such as limb skeletal muscle mass index, grip strength, and walking speed between the two groups ($P>0.05$). After 6 months of treatment, the aforementioned indicators in the observation group were significantly increased compared with those before treatment and the control group at the same time point ($P<0.01$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of osteocalcin, procollagen type Ⅰ N-terminal propeptide and β-collagen degradation products

收稿日期：2025-03-07
作者简介：潘飞，副主任医师，研究方向：慢性病精细化健康管理等。
通信作者：刘梅，主任医师，研究方向：慢性病精细化健康管理等。
基金项目：国家重点研发计划课题(2019YFF0216502-L212)；闵行区医学特色专科建设项目(2025MWFC02)；上海市闵行区中心医院学科群建设项目(YJXK-2021-15)

between the two groups ($P>0.05$). After treatment and at 6 months of treatment, the aforementioned indicators in the observation group improved better than those in the control group before treatment and at the same time point ($P<0.05$). There was a significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P<0.05$). ***Conclusion*** Denosumab can effectively improve the muscle strength of middle-aged and elderly patients with T2DM complicated with sarcopenia, promote bone formation, reduce bone resorption, and has a positive impact on patients.

Key words: denosumab; type 2 diabetes mellitus; sarcopenia; bone metabolism

肌少症和骨代谢异常已成为中老年 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者常见的严重并发症。流行病学调查显示，亚洲地区老年 T2DM 人群中肌少症患病率高达 19%，而骨质疏松发病率更是达到 37.8%[1—2]。肌少症可导致患者进行性肌肉质量减少，肌力下降，进而引发躯体功能障碍和日常生活能力减退。骨代谢异常表现为骨量显著流失，患者骨折风险急剧增加。临床上，肌少症和骨代谢异常往往相互促进，形成恶性循环，对患者整体健康状况造成严重影响[3]。

地舒单抗作为一种核因子 κB 受体活化因子配基（receptor activator of nuclear factor kappa B ligand，RANKL）抑制剂受体激活剂，通过特异性结合成骨细胞分泌的 RANKL，阻断其与破骨细胞表面 RANK 受体的相互作用，从而有效抑制破骨细胞活性，降低骨吸收率[4]。近年来研究[5]证实，地舒单抗可能通过调控炎症反应和细胞信号通路等机制调节骨代谢，还可能对肌肉功能产生积极影响。现拟通过临床观察，系统评估地舒单抗治疗对此类患者肌少症相关指标及骨代谢指标的改善效果，为临床诊治提供参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 1 月 2024 年 1 月于我院接受治疗的中老年 T2DM 合并肌少症患者。本研究已通过医院伦理审批（2022-KTY021），经所有患者知情同意。

样本量计算：采用 PASS15.0 样本量计算软件，计算公式 $n = 2\times[(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\times\sigma/\Delta]^2$，$Z_{\alpha/2}$：显著性水平 α 对应的标准正态分布分位数（$\alpha = 0.05$ 时，$Z_{\alpha/2} = 1.96$）；Z_{β}：Ⅱ类错误概率 β 对应的标准正态分布分位数（$\beta = 0.2$，即检验效能 $1-\beta = 80\%$ 时，$Z_{\beta} = 0.842$）；σ：主要指标合并标准差；Δ：预期的两组间主要指标的平均差异（效应量）。假设脱落率为 30%，则每组需样本量约为 39 例。本研究最终每组纳入 45 例，样本量满足统计要求。

纳入标准：①符合世界卫生组织 T2DM 相关诊断标准[6]。②年龄≥ 60 岁。③符合肌少症诊断标准，即采用双能 X 线吸收法测定四肢骨骼肌质量指数（appendicular skeletal muscle mass index，ASMI）男性＜ 7.0 kg/m^2，女性＜ 5.7 kg/m^2，同时伴肌肉力量下降（握力男性＜ 26 kg，女性＜ 18 kg）和（或）肌肉功能减退（步速＜ 0.8 m/s）[7]。

排除标准：①患其他内分泌疾病，如甲状旁腺功能亢进症等。②近 3 个月内使用过影响骨代谢或肌肉功能的药物，如糖皮质激素、双膦酸盐等。③患有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病等。④存在神经功能障碍、认知障碍，无法配合完成相关检查和治疗。

1.2 研究方法

以简单排序随机法进行分组，由研究团队中独立统计人员完成。使用 SPSS22.0 生成 90 个随机数字，将之从小到大排序，排序后对应编号 1 到 90，采用密封信封法进行分配隐藏其中 1 到 45 的患者被分配至对照组，46 到 90 的患者分配至观察组。

对照组予常规治疗：①饮食控制：依据《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》[8]，制定饮食计划。②运动指导：依据国际糖尿病联盟运动管理建议[9]，制定适合运动方案，包括有氧运动（如慢

走，每周进行至少 150 min，可分 5 次完成，每次约 30 min）和抗阻运动（如使用哑铃进行力量训练、弹力带训练等，每周进行 2 ～ 3 次，每次训练时间为 20 ～ 30 min）。③降糖药物治疗：合理选择口服降糖药或胰岛素治疗。对于血糖控制不佳者，使用胰岛素治疗，并根据血糖结果调整胰岛素剂量，将空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）控制在 4.4 ～ 7.0 mmol/L，餐后 2 h 血糖＜ 10.0 mmol/L。④营养支持：《中国肌肉减少症诊疗指南（2024 版）》推荐的蛋白质和必需氨基酸等营养补充剂，适当联合补充维生素 D。观察组在常规治疗基础上加用地舒单抗（60 mg/ 支，Amgen Manufacturing Limited）皮下注射，每 6 个月 1 次，每次 60 mg。两组均治疗 12 个月，每 3 个月进行 1 次相关指标检测和记录。

1.3 观察指标

1.3.1 肌少症相关指标

主要指标为 ASMI：每 3 个月采用双能 X 线（Norland XR-800 型）吸收法测定患者 ASMI，评估肌肉量变化。测量前，患者需禁食 4 h 以上，去除金属物品。患者保持仰卧位，全身放松，按照仪器操作规范进行测量[10]。

次要指标：①肌肉力量：每 3 个月使用电子握力计测量患者优势手最大握力。患者取站立位，双脚分开与肩同宽，手臂自然下垂，握力计调整至合适的位置。患者用力握住握力计，尽量保持最大力量 3 ～ 5 秒，记录结果。每位患者测量 3 次，取平均值作为最终结果。②肌肉功能：每 3 个月采用 6 min 步行试验（6-minute walk test，6MWT）[11] 测定患者步速。每位患者测量 3 次，取平均值作为最终结果。③每 3 个月采集患者晨空腹静脉血 5 mL，离心后分离血清，置于 −80 ℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定骨钙素（osteocalcin，OC）、Ⅰ型前胶原氨基端前肽（procollagen type Ⅰ *N*-terminal propeptide，PINP）、β- 胶原降解产物（β-collagen degradation product，β-CTX）水平。所有样本均在同一批次进行检测，以减少误差。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，资料呈正态分布时，组内不同时间点比较采用重复测量方差分析，组间同一时间点比较采用独立样本 t 检验；资料非正态分布时，采用秩和检验。计数资料以 n（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组在年龄、性别、病程、体质量指数（body mass index，BMI）、FBG、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，Hb）A1c、末次随访血糖、1 年后血压及并发症等基线资料方面无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 不同时间点肌少症相关指标比较

治疗前和治疗 3 个月，两组 ASMI、握力、步速等指标差异无统计学意义（$P > 0.05$）。随着治疗时间推进，观察组治疗 6 个月后 ASMI、握力、步速均较治疗前及对照组同一时间点有显著升高（$P < 0.01$），且呈逐渐上升趋势。对照组治疗后各指标虽有一定改善，但差异无统计学意义（$P > 0.05$），但与观察组的差异具有统计学意义（$P < 0.01$），见表 2。

2.3 不同时间点骨代谢指标比较

治疗前，两组 OC、PINP、β-CTX 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 6 个月后，观察组 OC、PINP 水平较治疗前及对照组同一时间点显著升高（$P < 0.01$），β-CTX 水平较治疗前及对照组同一时间点显著降低（$P < 0.05$），且骨代谢指标改善趋势随时间推移逐渐明显。对照组治疗后骨代谢指标虽有一定变化，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。具体见表 3。

2.4 不良反应比较

研究过程中，观察组出现骨痛 3 例，手足间断抽搐 8 例，共 11 例，且经对症治疗后均恢复正常，

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	观察组（n=45）	对照组（n=45）	统计值	P值
年龄/岁	65.23±3.19	64.89±3.22	0.503	0.616
性别（男/女）/n（%）	27（60.00）/18（40.00）	25（55.56）/20（44.44）	0.182	0.669
病程/年	8.21±2.34	8.05±2.19	0.335	0.738
BMI/kg·m^{-2}	25.56±3.12	25.32±2.98	0.709	0.373
FBG/mmol·L^{-1}	8.21±1.50	8.41±1.33	0.675	0.501
HbA1c/%	7.60±1.22	7.84±1.40	0.727	0.468
末次随访血糖/mmol·L^{-1}	7.91±0.83	8.04±1.15	0.493	0.623
1年后血压/mmHg	（156.8±12.5）/（95.6±8.3）	（158.2±11.9）/（96.3±7.8）	0.594	0.506
并发症（骨质疏松、骨折）/n（%）	2（4.44）	6（13.33）	2.195	0.138

表 2 不同时间点两组肌少症相关指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of sarcopenia-related indicators at different time points between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目	时间	观察组（n=45）	对照组（n=45）	统计值	P值
ASMI/kg·m^{-2}	治疗前	5.17±0.89	5.20±0.92	0.875	0.157
	治疗3个月	5.26±0.72	5.25±0.85	0.952	0.061
	治疗6个月	5.89±0.95	5.32±0.90	2.922	0.004
	治疗9个月	6.12±1.02	5.45±0.97	3.193	0.002
	治疗12个月	6.34±1.09	5.52±1.05	3.635	＜0.001
F值		13.689	0.919	–	–
P值		＜0.001	0.453	–	–
握力/kg	治疗前	20.12±3.21	19.89±3.15	0.343	0.732
	治疗3个月	21.34±3.35	20.02±3.20	1.911	0.059
	治疗6个月	22.56±3.48	20.56±3.25	2.817	0.005
	治疗9个月	23.23±3.51	20.89±3.30	3.258	0.002
	治疗12个月	23.45±3.56	21.02±3.33	3.344	0.001
F值		7.484	1.095	–	–
P值		＜0.001	0.361	–	–
步速/m·s^{-1}	治疗前	0.65±0.12	0.63±0.11	0.824	0.412
	治疗3个月	0.68±0.10	0.65±0.15	1.116	0.267
	治疗6个月	0.72±0.16	0.65±0.13	2.278	0.025
	治疗9个月	0.78±0.14	0.67±0.11	4.144	＜0.001
	治疗12个月	0.82±0.19	0.68±0.13	4.079	＜0.001
F值		10.431	1.062	–	–
P值		＜0.001	0.376	–	–

未出现骨坏死；对照组关节疼痛 3 例，无其他不良反应。两组不良反应发生情况差异有统计学意义（$\chi^2=6.48$，$P<0.05$）。

3 讨论

地舒单抗通过多靶点调控机制协同促进骨组织重建，对肌肉组织再生显示出一定调节潜力。其核心作用靶点 RANK-RANKL- 骨保护素（osteoprotegerin，OPG）信号轴可通过调节破骨细胞活性维持骨代谢平衡[12]，参与内皮功能、免疫调节及肿瘤微环境调控等[13]，并介导骨肌组织间交互作用[14]。本研究中，观察组肌肉量、肌肉力量和肌肉功能经地舒单抗治疗后均得到显著改善。研究[15]表明，OPG 从 KM670 成肌细胞中分泌，且随着肌生成启动和进展，OPG 释放亦会增加，KM670 成肌细胞 OPG 分泌量与肌分化程度呈正相关。此外，动物试验[16]进一步证实，外源性 OPG-Fc 蛋白干预可使肌肉损伤模型再生效率提升和肌纤维横截面积增加，改善肌肉力量、再生和修复，这为地舒单抗骨肌双效作用提供直接证据。

骨代谢作为维持骨骼稳态的核心生理过程，其动态平衡依赖于骨形成与骨吸收两个关键方面[17]。T2DM 患者因长期高血糖状态、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）等因素，常合并骨代谢失衡，破骨细胞介导骨吸收作用增强，而成骨细胞主导的骨形成功能相对减弱，最终导致进行性骨量减少及骨质

表 3 不同时间点两组骨代谢指标比较

Table 3 Comparison of bone metabolism indicators at different time points between the two groups

组别	时间	观察组（n=45）	对照组（n=45）	统计值	P值
OC/	治疗前	15.23±3.21	15.08±3.15	0.223	0.824
ng·mL^{-1}	治疗3个月	16.56±3.35	15.32±3.18	1.795	0.076
	治疗6个月	17.89±3.48	15.65±3.22	3.156	0.003
	治疗9个月	19.23±3.51	15.98±3.30	4.525	＜0.001
	治疗12个月	20.34±4.12	16.12±3.31	5.343	＜0.001
F值		14.868	0.813	–	–
P值		＜0.001	0.518	–	–
PINP/	治疗前	35.67±5.43	35.21±5.19	0.410	0.683
ng·mL^{-1}	治疗3个月	36.22±5.56	35.39±5.30	0.725	0.471
	治疗6个月	40.12±5.68	36.56±5.35	3.061	0.003
	治疗9个月	42.34±5.75	37.23±5.40	4.345	＜0.001
	治疗12个月	45.23±6.12	38.05±5.56	5.825	＜0.001
F值		22.697	2.283	–	–
P值		＜0.001	0.061	–	–
B-CTX/	治疗前	0.65±0.12	0.64±0.11	0.412	0.681
ng·mL^{-1}	治疗3个月	0.62±0.10	0.64±0.10	0.948	0.345
	治疗6个月	0.55±0.13	0.61±0.12	2.275	0.025
	治疗9个月	0.54±0.09	0.60±0.11	2.832	＜0.001
	治疗12个月	0.49±0.10	0.58±0.08	4.714	＜0.001
F值		15.719	2.782	–	–
P值		＜0.001	0.027	–	–

疏松发生。本研究每 3 个月的观察周期中，观察组 OC、PINP 水平显著升高，β-CTX 水平显著降低表明地舒单抗能有效调节骨代谢，促进骨形成，抑制骨吸收。分析因地舒单抗作为 RANKL 特异性单克隆抗体，通过竞争性结合 RANKL，阻断其与破骨细胞前体表面 RANK 受体相互作用，从而有效抑制破骨细胞分化与活化；可能通过激活 Wnt/β- 连环蛋白等信号通路，上调成骨细胞特异性基因表达。研究 [18] 表明，地舒单抗不仅能促进成骨细胞增殖分化，还可增强骨基质矿化能力。前述发现均与本研究结果一致，为地舒单抗在 T2DM 相关骨代谢异常中的应用优势提供理论依据。

研究 [19] 表明，RANK-RANKL-OPG 信号轴在骨骼肌再生过程中发挥重要作用。BOUREDJI 等 [16] 通过 CTX 诱导的肌肉损伤模型，发现地诺单抗处理组的比目鱼肌纤维及中心核肌纤维横截面积显著增大，提示地诺单抗可能促进Ⅱ型肌纤维向Ⅰ型转化。此外，RANK 是调控钙储存的关键因子，该信号轴还参与调控骨骼肌钙离子代谢 [20]。本研究中，治疗 6 个月后地舒单抗组 ASMI、握力和步速等指标均较治疗前及同时间点对照组显著改善，且呈持续上升趋势，这可能与其调节 RANK-RANKL-OPG 系统有关。BONNET 等 [21] 进一步证实，RANKL 信号可通过激活核因子 κB 通路，加剧骨骼肌和肝脏的 IR。

关于地舒单抗长期用药安全性的报道相对有限，已知的主要集中于用药早期阶段的肌肉和骨骼疼痛方面 [22]。本研究中，观察组 3 例患者出现骨痛，8 例发生手足间断性抽搐，结合文献 [23] 分析这些症状可能与患者钙剂补充不足相关。用药期间未观察到颌骨坏死、病理性骨折、突发性耳聋及肿瘤等严重不良事件，表明地舒单抗每 6 个月 1 次、每次 60 mg 的给药方案安全性良好。此外，笔者建议用药期间需加强口腔健康评估，避免拔牙等侵入性的治疗 [24]。

本研究为地舒单抗在预防中老年 T2DM 患者骨质疏松及肌少症方面提供重要临床依据，但仍存在若干需要改进的方面。首先，本研究受试者为单一地区中老年 T2DM 患者，样本来源和样本量尚不足，研究结论普适性可能受影响，后续拟开展国内多中心研究进一步验证；其次，研究方法采用简单随机分组设计，缺乏双盲设置和分配隐藏，可能存在测量偏倚，计划在后续采用双盲随机对照试验设计，以提高证据等级；最后，本研究通过每 3 个月 1 次的随访完成 12 个月的疗效评估，但尚未涉及药物长期应用的持续效果及停药后的安全性，这将是未来研究的重点。

4 结论

综上所述，地舒单抗能有效改善中老年 T2DM 患者骨质疏松和肌少症发生，对患者的健康状况具

有积极影响，值得临床进一步推广应用。

参考文献：

[1] 吴丽娟, 郭太林, 李小明, 等. 亚洲地区老年2型糖尿病患者肌少症患病率和影响因素的Meta分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(9): 651-656.

[2] SI Y, WANG C, GUO Y, *et al*. Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(7): 1203-1214.

[3] AI Y, XU R, LIU L. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 93.

[4] ZHANG N, ZHANG Z K, YU Y, *et al*. Pros and cons of denosumab treatment for osteoporosis and implication for RANKL aptamer therapy[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 325.

[5] MIEDANY YE, GAAFARY ME, TOTH M, *et al*. Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia?[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(10): 4225-4232.

[6] Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus[EB/OL]. Geneva : World Health Organization, 1999(2018-08-19)[2025-01-12]. http://www.who.int/iris/handle/10665/66040.

[7] CRUZ-JENTOFT AJ, BAHAT G, BAUER J, *et al*. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(4): 601.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 95.

[9] Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition[M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021: 156-159.

[10] JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, WANG ZM, *et al*. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18—88 yr[J]. J Appl Physiol(1985), 2000, 89(1): 81-88.

[11] STUDENSKI S, PERERA S, PATEL K, *et al*. Gait speed and survival in older adults[J]. J Am Med Assoc, 2011, 305(1): 50-58.

[12] TAKAYANAGI H. RANKL as the master regulator of osteoclast differentiation[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 13-18.

[13] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, *et al*. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. Inflamm Regen, 2020, 40: 2.

[14] GOSTAGE J, KOSTENUIK P, GOLJANEK-WHYSALL K, *et al*. Extra-osseous roles of the RANK-RANKL-OPG axis with a focus on skeletal muscle[J]. Curr Osteoporos Rep, 2024, 22(6): 632-650.

[15] MARCADET L, BOUREDJI Z, ARGAW A, *et al*. The roles of RANK/RANKL/OPG in cardiac, skeletal, and smooth muscles in health and disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 903657.

[16] BOUREDJI Z, HAMOUDI D, MARCADET L, *et al*. Testing the efficacy of a human full-length OPG-Fc analog in a severe model of cardiotoxin-induced skeletal muscle injury and repair[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2021, 21: 559-573.

[17] 陈文文, 姜娟, 尹玲, 等. 核因子κB受体活化体配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.

[18] KERR DA, BRCIC I, DIAZ-PEREZ JA, *et al*. Immunohistochemical characterization of giant cell tumor of bone treated with denosumab: support for osteoblastic differentiation[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(1): 93-100.

[19] HAMOUDI D, BOUREDJI Z, MARCADET L, *et al*. Muscle weakness and selective muscle atrophy in osteoprotegerin-deficient mice[J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(3): 483-494.

[20] DUFRESNE SS, DUMONT NA, BOULANGER-PIETTE A, *et al*. Muscle RANK is a key regulator of Ca^{2+} storage, SERCA activity, and function of fast-twitch skeletal muscles[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 310(8): C663-C672.

[21] BONNET N, BOURGOIN L, BIVER E, *et al*. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass[J]. J Clin Invest, 2019, 129(8): 3214-3223.

[22] 彭净, 姜开杰, 任晓蕾, 等. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的地舒单抗风险信号挖掘[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(2): 67-73.

[23] 姜平, 赵佳男, 魏凯, 等. 地舒单抗治疗类风湿关节炎患者骨质疏松症有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1928-1933.

[24] ZHANG C, SHEN G, LI H, *et al*. Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: a systematic review and meta analysis[J]. Spec Care Dentistry, 2024, 44(2): 530-541.

（编辑：虞　瑛）