

· 综述 ·

Denosumab 与破骨细胞 RANKL/RANK 通路

张萌萌*

中国骨质疏松杂志社,北京 100102

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0385-04

摘要: Denosumab(狄诺塞麦)是一种人工合成、完全人源化、可与 RANKL 结合的单克隆抗体(IgG2 抗体),对人源 RANKL 具有很高的亲和力和特异性^[1],具有较好的骨吸收抑制作用,是以破骨细胞 RANKL/RANK 信号调控通路为靶点的骨质疏松靶向治疗药物,并可降低恶性肿瘤骨转移患者骨骼相关事件(SRE)的发生、延缓骨痛的进展。本文综述了狄诺塞麦抑制骨吸收的生理作用机制,狄诺塞麦治疗骨质疏松和恶性肿瘤骨转移的研究进展,为狄诺塞麦在临床的应用提供更好的循证医学证据。

关键词: 狄诺塞麦;骨质疏松;骨转移;骨骼相关事件;RANKL/RANK 通路

Denosumab and osteoclast RANKL/RANK pathway

ZHANG Mengmeng*

Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102, China

* Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm 5866 @ 163. com

Abstract: Denosumab was a humanized monoclonal antibody that specifically binding to RANKL, and had a good bone resorption inhibitory effect. It was a osteoporosis targeted therapy drug, which targeted at the RANKL/RANK signaling pathway of osteoclasts, could reduce the occurrence of bone-related events (SRE) in patients with malignant bone metastases and delay the progression of bone pain. This article reviewed the physiological mechanism of denosumab inhibiting bone resorption, and the research progress of denosumab in the treatment of osteoporosis and malignant tumor bone metastasis. It could provide better evidence-based medical evidence for the clinical application of denosumab.

Key words: Denosumab; Osteoporosis; bone metastases (BMs); skeletal-related events (SREs); RANKL/RANK pathway

2017年《原发性骨质疏松诊疗指南》规范了骨质疏松的基础治疗措施(维生素D和钙剂长期应用)、抑制骨丢失药物治疗、促进骨形成药物治疗的原则,以及中医中药的方案。

随着国内外骨质疏松学科的发展,骨质疏松的生物治疗也引起骨质疏松学术领域的关注,而Denosumab已被国际、多中心、随机、双盲试验达10年之久。2009年被FDA批准用于治疗绝经后骨质疏松症。Denosumab是第一种通过抗骨吸收来阻止局部骨质溶解和骨侵蚀的药物,也是至今唯一一个获得批准的靶向针对RANKL的拮抗药。

本文检索了骨质疏松生物治疗的文献,并将狄诺塞麦的靶向治疗作用综述如下。

狄诺塞麦在2009年由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗绝经后骨质疏松症、并用于治疗恶性肿瘤骨转移以及多发性骨髓瘤等引起的骨质破坏^[2],预防恶性实体瘤骨转移引起的严重的骨疼痛和骨相关事件(skeletal-related events, SREs)^[3]。

1 狄诺塞麦的主要生理作用机制

调控破骨细胞分化与调节破骨细胞活性最重要的信号通路是OPG/RANKL/RANK通路^[4]。RANK是人类细胞核因子 κ B受体活化因子,在破骨细胞(OC)和破骨细胞前体细胞表达;RANKL是核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand),属于肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)受体超家族成员,主要在成骨细胞表达。RANKL通过RANK介导OC的成

* 通信作者: 张萌萌, Email: zhmm 5866 @ 163. com

熟和功能。骨保护素(OPG)是由成骨细胞分泌的可溶性受体,可与RANK竞争性结合RANKL^[5],从而抑制骨吸收。

狄诺塞麦是RANKL的单克隆抗体,亦属于肿瘤坏死因子 α 家族,由中国仓鼠卵巢细胞(CHO细胞)表达分泌,是无细胞毒性的IgG2单克隆抗体,又称AMG162。其作用机制与骨保护素(OPG)类似^[6]。

狄诺塞麦能够与RANK竞争性结合人RANKL蛋白上的DE环结构,一方面活化核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B),后者进入细胞核影响相关基因的表达,对破骨细胞的活化、分化、增殖、多核化和生存起关键作用;另一方面抑制RANKL与破骨细胞及其前体表面的RANK结合,有效阻断配体与受体间的作用关系。从而抑制活化破骨细胞的形成、功能和存活,降低破骨细胞活性、抑制破骨细胞分化,进而抑制骨吸收进程,减少溶骨,提高骨密度,增加骨强度,并能阻碍肿瘤生长。

2 狄诺塞麦治疗骨质疏松

狄诺塞麦是强有效的骨吸收抑制剂,是以破骨细胞调控通路为靶点的骨质疏松靶向治疗药物。是一种对破骨细胞的形成、功能和存活至关重要的细胞因子^[7]。狄诺塞麦和RANKL特异结合,阻断RANKL与位于破骨细胞及其前体细胞上的RANK受体的结合,能够显著抑制和减少破骨细胞的数量,抑制破骨细胞的分化,降低骨转化^[8],使骨转换的水平低于绝经前的参考区间,并能显著增加腰椎和髌部骨密度,提高骨强度,降低骨折发生率。狄诺塞麦是治疗绝经后女性骨质疏松症,降低骨折风险的重要选择性药物^[9]。

Keaveny等^[10]对绝经后骨质疏松患者应用狄诺塞麦进行治疗,采用定量CT对皮质骨、松质骨骨强度进行有限元分析,结果表明,狄诺塞麦治疗组皮质骨、松质骨骨强度显著增加。

Suzuki等^[11]对25例未接受双膦酸盐治疗和24例长期接受双膦酸盐治疗的绝经后骨质疏松症患者,给予3年狄诺塞麦治疗,结果显示,与治疗前相比,各组间腰椎和股骨颈骨密度均较治疗前增加,且未接受双膦酸盐治疗组增加更明显,骨转换标志物较治疗前降低更显著,表明狄诺塞麦对未接受过治疗的骨质疏松患者效果更显著,是骨质疏松治疗的一线药物。

Wolverton等^[12]综述74岁以上老年骨质疏松药

物治疗的临床试验数据,检索119篇论文,其中包括18项临床试验,显示,狄诺塞麦具有骨质疏松治疗作用。

Dempster等^[13]在狄诺塞麦对骨组织学、骨重建和骨基质矿化影响的一项长达10年的国际、多中心、随机、双盲试验中,受试者按1:1比例连续3年随机给予60 mg狄诺塞麦(每6个月1次)或安慰剂,部分受试者继续接受狄诺塞麦治疗持续7年。结果与安慰剂组相比,狄诺塞麦治疗组2~3年骨矿化程度增加,可持续增至第5年,在狄诺塞麦治疗10年后,仍可维持正常骨结构,降低骨折发生率。

Suzuki等^[14]对51名患有类风湿性关节炎(RA)的骨质疏松症患者,使用抗吸收药物狄诺塞麦进行治疗后,在第1周,第1、2、4、6、8、10、12个月检测血清锌(Zn),镁(Mg),铁(Fe)和铜(Cu)的变化,检查治疗开始前和治疗后6个月和12个月腰椎(L₁₋₄)骨密度和双侧全髌骨密度(H-BMD),结果显示,腰椎骨密度和全髌骨密度在12个月时显著增加(分别为5.1%和5.1%),并可改善与骨相关的矿物质。

Bone等^[15]观察应用狄诺塞麦治疗绝经后骨质疏松症患者10年的长期安全性和有效性,结果显示,治疗10年,患者骨密度仍持续增长、骨转换指标降低、骨折风险下降,具有较好的安全性和有效性。

Chen等^[7]对单剂量狄诺塞麦的药代动力学、药效学、安全性和耐受性:一项随机、单盲、安慰剂对照研究显示,狄诺塞麦60 mg和120 mg均具有良好的耐受性,健康的中国受试者没有发现新的安全问题,其药代动力学和药效学特征与白种人相似。

狄诺塞麦用于防治骨质疏松,只需要每半年皮下注射1次,剂量为60 mg,用药间隔时间长,给药方式简便、属于高效的治疗方案,使患者更容易接受。

3 狄诺塞麦治疗恶性肿瘤骨转移

骨是大部分恶性实体肿瘤转移的常见部位,以乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌等为常见^[16]。

恶性肿瘤骨转移会导致异常的骨重塑过程,破坏骨的微环境,促进肿瘤的生长及骨侵蚀,导致严重的骨骼相关事件(skeletal-related event, SRE)发生。严重影响恶性肿瘤晚期患者的生存质量和生存时间,预后较差。

在恶性肿瘤骨转移中,OPG/RANKL/RANK轴对破骨细胞的激活起至关重要的作用,狄诺塞麦能

高亲和性地与 RANKL 特异性结合,阻断 OPG/RANK/RANKL 通路^[17],从而抑制破骨细胞活化、增殖,降低破骨细胞活性,抑制骨吸收,减少溶骨,阻断骨转移。可降低 SRE 的发生率并延缓骨痛的进展。

狄诺塞麦可以在较低的浓度下产生有效的抑制骨吸收的作用,较 OPG 作用持续时间长,12 h 内起效,最大半衰期为 32 d,且无潜在的自身免疫排斥反应^[18]。被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于预防实体肿瘤骨转移患者 SRE 的发生。

von Moos 等^[19]通过医生调查和患者报告特异性地评估了六个欧洲国家(比利时、法国、德国、意大利、西班牙和英国)乳腺癌骨转移对疼痛和生活质量的影响。结果发现未接受狄诺塞麦或唑来膦酸等靶向药物治疗的患者疼痛更严重,乳腺癌骨转移诊断后早期进行狄诺塞麦或唑来膦酸等靶向药物治疗可改善患者的生存质量。

Hegemann 等^[20]综述了狄诺塞麦治疗晚期前列腺癌患者的临床证据和经验,通过大量的循证医学证据证明狄诺塞麦可用于预防前列腺癌骨转移性患者的 SREs。

James 等^[21]在一项研究分析中,评估了狄诺塞麦与唑来膦酸治前列腺癌骨转移骨相关事件的效果,表明与唑来膦酸相比,狄诺塞麦可以显著降低骨相关事件的发生风险。

美国一项针对新诊断的多发性骨髓瘤患者的大型Ⅲ期临床试验表明^[22],与唑来膦酸相比,狄诺塞麦在预防骨骼相关事件方面并不逊色,并可提高患者的存活率,且肾毒性显著降低,并具有较好的经济效益。

当我们关注 RANKL/RANK 通路的研究,狄诺塞麦作为人工合成、完全人源化的单克隆抗体走进我们的视野。狄诺塞麦是拮抗破骨细胞活性的靶向药物,通过抑制破骨细胞生成、活化等,起到抗骨吸收作用,阻止局部骨质溶解和骨侵蚀,从而治疗骨质疏松,预防骨质疏松性骨折的发生。并可延缓或预防某些类型骨转移癌患者骨相关事件的发生。

【参 考 文 献】

[1] Narayanan P. Denosumab: a comprehensive review[J]. South Asian J Cancer, 2013, 2(4): 272-277.
[2] 车路阳, 刘长振, 黄鹏. RANKL/RANK/OPG 通路及其相关药物狄诺塞麦治疗骨质疏松的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(34): 43-46.

[3] Iranikhan M, Wilborn TW, Wensel TM, et al. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastasis from solid tumor[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(3): 274-284.
[4] 吕芳, 李梅. 骨质疏松症靶向治疗药物[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(6): 566-571.
[5] Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11: 401-419.
[6] 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.
[7] Chen Q, Hu C, Liu Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of single-dose denosumab in healthy Chinese volunteers: A randomized, single-blind, placebo-controlled study[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0197984.
[8] Kostenuik PJ, Smith SY, Jollette J, et al. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody[J]. Bone, 2011, 49(2): 151-61.
[9] Scott LJ. Denosumab: a review of its use in postmenopausal women with osteoporosis[J]. Drugs Aging, 2014, 31(7): 555-576.
[10] Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29: 158-165.
[11] Suzuki T, Nakamura Y, Kamimura M, et al. Denosumab significantly improves lumbar spine bone mineral density more in treatment-naïve than in long-term bisphosphonate-treated patients[J]. Bone Rep, 2018, 8: 110-114.
[12] Wolverson D, Elliott DP. Evaluating the evidence behind treating osteoporosis in the oldest adults[J]. Consult Pharm, 2018, 33(6): 308-316.
[13] Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(7): 2498-2509.
[14] Suzuki T, Nakamura Y, Kato H, et al. Determination of serum bone-related minerals during denosumab treatment in osteoporosis patients with rheumatoid arthritis: Mineral change by denosumab in osteoporosis with rheumatoid arthritis[J]. Clin Nutr ESPEN, 2018, 26: 53-56.
[15] 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.

- [62] Zhang M, Sun L, Wang X, et al. Activin B promotes BMSC-mediated cutaneous wound healing by regulating cell migration via the JNK-ERK signaling pathway[J]. Cell Transplantation, 2014, 23(9):1061-1073.
- [63] Yuan L, Sakamoto N, Song G, et al. Low-level shear stress induces human mesenchymal stem cell migration through the SDF-1/CXCR4 axis via MAPK signaling pathways[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(17):2384-2393.
- [64] Pi X, Wu Y, Ferguson JE, et al. SDF-1 α Stimulates JNK3 Activity via eNOS-Dependent Nitrosylation of MKP7 to Enhance Endothelial Migration[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(14):5675-5680.
- [65] Li M, Sun X, Liang M, et al. SDF-1/CXCR4 axis induces human dental pulp stem cell migration through FAK/PI3K/Akt and GSK3 β / β -catenin pathways[J]. SCI Rep, 2017, 7:40161.
- [66] Ye ZZ, Ye WB, Deng YB, et al. HIF-1-modified BMSCs improve migration and reduce neuronal apoptosis after stroke in rats[J]. Science Bulletin, 2013, 58(z2):3519-3528.
- [67] Fukuda S, Broxmeyer HE, Pelus LM. Flt3 ligand and the Flt3 receptor regulate hematopoietic cell migration by modulating the SDF-1 α (CXCL12)/CXCR4 axis[J]. Blood, 2005, 105(105):3117-3126.
- [68] Zhang SJ, Song XY, He M, et al. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5):899-905.

(收稿日期: 2018-05-27;修回日期: 2018-07-03)

(上接第 387 页)

- [16] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 27(3):165-176.
- [17] 赵蔚. 狄诺塞麦治疗恶性肿瘤骨转移机制及进展[D]. 重庆医科大学附属第一医院. 2015.
- [18] 罗静, 何宇, 周蕾蕾, 等. 狄诺塞麦在乳腺癌中的应用[J]. 华西医学, 2011, 26(7):1003-1005.
- [19] von Moos R, Body JJ, Rider A, et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries[J]. J Bone Oncol, 2017, 11:1-9.
- [20] Hegemann M, Bedke J, Stenzl A, et al. Denosumab treatment in the management of patients with advanced prostate cancer: clinical evidence and experience[J]. Ther Adv Urol, 2017, 9(3-4):81-88.
- [21] James N, Sydes M, Clarke N, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 387:1163-1177.
- [22] Raje N, Roodman GD, Willenbacher W, et al. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the United States of America[J]. J Med Econ, 2018, 21(5):525-536.

(收稿日期: ;修回日期:)

(上接第 397 页)

- [43] Qi X, Zhang J, Yuan H, et al. Exosomes Secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells repair critical-sized bone defects through enhanced angiogenesis and osteogenesis in osteoporotic rats[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(7):836-849.
- [44] Pashoutan Sarvar D, Shamsasenjan K, Akbarzadehlaleh P. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: new opportunity in cell-free therapy[J]. Adv Pharm Bull, 2016, 6(3):293-299.
- [45] Yeo RW, Lai RC, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(3):336-341.

(收稿日期: 2018-05-10;修回日期: 2018-06-20)