

## 地舒单抗促进骨折愈合应用的研究进展

蒙旭晗, 胡 清, 袁礼波, 卜鹏飞, 姚 玲, 徐永清\*

联勤保障部队第九二〇医院骨科 云南昆明

**【摘要】**地舒单抗是治疗人类骨骼各种疾病的一种有价值和安全的治疗方法, 并已获得法规批准用于治疗骨质疏松症和骨转移。地舒单抗已知可促进骨痂形成, 同时延缓骨重塑过程。然而, 其在骨折愈合方面的作用在文献中鲜有报道, 本综述旨在描述地舒单抗促进骨折愈合应用认识。

**【关键词】**地舒单抗; 骨折愈合; 研究进展

**【基金项目】**国家重点研发计划(编号 2022YFC2405704); 国家重点研发计划(2024YFC2418100)

**【收稿日期】**2025 年 11 月 6 日

**【出刊日期】**2025 年 12 月 15 日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20250564

### Research progress on the application of denosumab in promoting fracture healing

Xuhan Meng, Qing Hu, Libo Yuan, Pengfei Bu, Ling Yao, Yongqing Xu\*

Department of Orthopedics, 920 Hospital of Joint Logistic Support Force, Kunming, Yunnan

**【Abstract】** Denosumab is a valuable and safe therapy for various skeletal disorders in humans and has received regulatory approval for the treatment of osteoporosis and bone metastases. Denosumab is known to promote callus formation while delaying the bone remodeling process. However, its role in fracture healing has been rarely reported in the literature. This review aims to describe the current understanding of the application of denosumab in promoting fracture healing.

**【Keywords】** Denosumab; Fracture healing; Research progress

地舒单抗是一种抗核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(Receptor Activator for Nuclear Factor Kappa B Ligand, RANKL)的单克隆抗体, 由于其能够降低骨转换、增加骨密度和阻止某些骨肿瘤的进展, 最近被广泛用于治疗成人骨质疏松症和预防骨转移的骨相关疾病<sup>[1-4]</sup>。人体骨骼是一个具有动态代谢的器官, 在整个生命过程中不断重塑, 以从轻微骨骼骨折中恢复, 并在应对各种环境刺激时保持矿物质稳态。重塑是一个微观过程, 通过破骨细胞和成骨细胞的协调作用实现。旧的破骨细胞的旧骨吸收和成骨细胞的新骨形成在时间和空间上紧密耦合<sup>[5]</sup>, 骨折后愈合不良的问题一直是医学上长期面临的挑战, 近年来受到了广泛的关注, 临床中, 许多局部植入物常与注射用生长因子联合使用<sup>[6]</sup>。目前, 针对此类病例的治疗金标准是通过自体骨移植促进骨愈合, 但其临床应用受限于三大缺陷: 需二次手术获取移植骨、供体材料来源有限, 以及供区并发症风险较高。“作为兼具成本效益与临床吸引力的潜在方案, 作用

于全身的骨愈合促进药物值得关注。然而, 目前针对骨折愈合的靶向性药物仍存在显著未满足的临床需求。值得注意的是, 地舒单抗已在转移性癌症骨转移的治疗与预防中取得成功, 其推荐方案为每月 120mg 皮下注射”<sup>[6]</sup>。“地舒单抗通过抑制破骨细胞活性发挥作用, 可直接减少骨吸收, 并同步降低肿瘤诱导的骨破坏程度、促进骨形成。在骨巨细胞瘤(GCTB)模型中, 相同剂量(120mg/月)的地舒单抗可有效终止骨溶解进程, 诱导新骨沉积与新编织骨形成, 并促进皮质边缘重塑”<sup>[7]</sup>。

#### 1 地舒单抗促进骨折愈合应用

骨愈合是一个高度有序的四阶段过程, 依次为: 血肿形成、炎症反应<sup>[8]</sup>、软(软骨痂)硬(硬骨痂)骨痂形成及骨改建<sup>[9]</sup>。具体而言, 骨折时局部血管破裂触发血肿形成, 暴露的组织因子与损伤信号激活天然免疫系统, 诱导免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞)及间充质基质细胞(MSCs)浸润募集, 正式开启炎症阶段<sup>[9,10]</sup>。进入软骨痂期后, 成纤维细胞与 MSCs 分泌细胞

\*通讯作者: 徐永清

外基质,形成纤维软骨支架覆盖骨折断端,提供初步机械支撑。随后,软骨痂经历“成熟-肥大-矿化”级联反应:软骨细胞分化、基质钙化,最终被编织骨取代,形成硬骨痂。最后,骨改建阶段通过破骨细胞介导的旧骨吸收与成骨细胞驱动的新骨形成,将编织骨重塑为规则板层骨,恢复骨骼最佳力学性能<sup>[11,12]</sup>。值得注意的是,地舒单抗作为 RANKL 抑制剂,可双重抑制破骨细胞功能(阻断未成熟与成熟破骨细胞活性)并抑制其前体分化生成<sup>[9]</sup>,可能通过调控此阶段骨代谢影响愈合进程。

Gerstenfeld 等通过动物实验发现,相较于阿仑膦酸钠组与空白对照组,地舒单抗干预组的骨痂机械强度显著更高<sup>[13]</sup>。其机制在于:地舒单抗的抗破骨细胞活性可促进骨痂体积增加与密度提升,从而直接增强机械强度;同时,该药物通过延缓骨痂改建进程,进一步优化了骨痂的扭转强度与负荷承载能力<sup>[14]</sup>。这一发现或可解释本例患者的特殊表现——尽管早期即具备负重能力,但其影像学显示的骨折改建进程却随临床症状改善而延迟,可能与地舒单抗对骨痂改建的调控作用相关。

骨折愈合进程易受多重风险因素干扰,Cakir 等<sup>[15]</sup>的研究表明,肥胖、糖尿病及女性性别可能是影响骨折愈合质量的潜在负面因素。然而,本例患者虽合并上述所有风险条件,仍在较短时间内实现骨折愈合,这一现象提示地舒单抗给药后 4 个月内可能具有显著的促愈合效应。此外,Tetsunaga 等<sup>[16]</sup>针对新鲜骨质疏松性椎体骨折的镇痛研究进一步提供佐证:地舒单抗能快速缓解疼痛,其机制可能与加速骨折稳定化进程相关,间接印证了药物对骨折愈合的短期促进作用。

尽管早期研究提示,地舒单抗治疗患者在注射后 4 个月时骨改建生物标志物呈现恢复趋势<sup>[17]</sup>,但后续更长期的追踪显示:与阿仑膦酸钠组相比,地舒单抗组在 6 个月时骨改建抑制率仍高达约 70%;即便延长至 1 年随访,骨痂改建进程仍显著迟滞。值得注意的是,本研究患者骨折与末次地舒单抗给药仅间隔 4 个月,理论上可能为骨改建预留部分修复窗口,但患者曾在骨折后 2 个月接受过“继发剂量”(即二次给药),这一时间点的药物暴露极可能延续了对破骨细胞的抑制作用,从而导致骨改建进程滞后。综合考虑患者未出现药物不良反应、骨折已达完全临床稳定状态,且停药可能诱发反弹性骨质疏松的风险<sup>[18]</sup>,我们决定维持地舒单抗的既定给药方案,暂不推迟下次用药。治疗期间,患者未接受任何辅助干预措施,包括生物物理疗法(如电磁场治疗、低强度脉冲超声)<sup>[19,20]</sup>或特立帕肽等系统性促

骨愈合药物——后者已被证实具有促进骨折愈合的潜力<sup>[21]</sup>。值得注意的是,近期一项小规模病例研究( $n=3$ )提示,较高剂量地舒单抗(每月 120mg 持续 3 个月)对骨折不愈合患者显示出积极疗效<sup>[9]</sup>,这为当前治疗策略提供了一定参考。

地舒单抗在转移性癌症及骨巨细胞瘤(GCTB)中具有类似的作用机制与剂量范围,而在骨折愈合的硬骨痂形成与重塑阶段,其可能通过调控破骨细胞活性发挥促愈合作用。鉴于骨折愈合本质是骨形成与骨吸收的动态平衡过程,地舒单抗作为 RANKL 抑制剂,理论上可通过干预此平衡影响愈合进程。动物实验证实,地舒单抗可显著改善骨折愈合中骨痂的机械性能<sup>[22-23]</sup>,具体表现为骨矿物质含量与密度增加,同时提升骨痂体积、力学强度及刚度<sup>[22-23]</sup>,提示其对骨痂质量具有正向调控效应。Gerstenfeld 等通过 RANKL 基因敲入小鼠股骨骨折模型,对比了两种破骨细胞抑制剂(阿仑膦酸钠与地舒单抗)对骨折愈合的影响<sup>[24]</sup>。实验设计中,第 3 周与第 7 周的 micro-CT 结果显示:地舒单抗治疗组的骨痂体积及骨矿含量均显著高于阿仑膦酸钠组和空白对照组。组织学定性分析进一步证实,两种药物均导致骨折骨痂的重塑进程延缓——但机制差异是疗效分化的关键:阿仑膦酸钠仅抑制成熟破骨细胞活性,而地舒单抗可同时阻断未成熟破骨细胞功能及破骨细胞生成过程。尽管两者均延缓重塑,地舒单抗组愈合组织的机械强度仍显著更高,提示其更全面的破骨细胞抑制可能优化了骨痂矿化质量与结构完整性。Hegde 等通过系统性文献回顾与动物实验数据整合,总结地舒单抗对骨折骨痂的作用主要体现在两方面<sup>[14]</sup>:其一,凭借抗破骨细胞活性,该药物可促进骨痂体积增加与密度提升,直接增强骨痂的基础机械强度;其二,通过延缓骨痂改建进程,保留更多未成熟骨基质与矿化结构,进而优化骨痂的承载能力与抗扭力学性能。Agarwala 与 Vijayvargiya 通过临床研究证实,在无菌性松动相关的骨盆假体移位病例中,地舒单抗(120mg/月皮下注射,连续 3 个月)展现出明确疗效:其可有效抑制病理性骨溶解、阻止假体进一步迁移,并通过促进假体周围新骨形成实现结构稳定<sup>[25]</sup>。Agarwala 等针对骨折愈合不良病例开展了地舒单抗的临床探索:予每月 120mg 皮下注射(持续 3 个月),成功诱导桥接骨痂形成并实现骨折愈合。该研究显示明确疗效:临床层面,患者骨折部位压痛消失、症状消退并恢复独立行走;放射学层面,骨折间隙闭合且桥接骨痂清晰可见。基于文献回顾,本研究首次通过临床证据阐明地舒单抗可

通过增加骨痂体积、密度促进骨折愈合<sup>[9]</sup>, 本组 3 例患者 (包括肱骨、股骨骨折不愈合) 平均随访 6.7 个月, 均达完全骨愈合, 且未观察到药物相关不良反应。我们课题组自 2022 年 2 月至 2024 年 2 月, 采用保留股骨头后上支持动脉的股方肌骨瓣治疗年轻人 (平均 25.6 岁) Garden IV 型股骨颈骨折 33 例, 术后皮下注射地舒单抗 60 毫克, 每半年 1 次, 共 1-2 年, 同时口服雌激素、钙尔奇。随访病人 0.7-2 年, 平均 1.5 年, 我们得到结果是全部病人骨折愈合, Harris 评分 93.66, 扶拐下地时间 3 个月, 骨折愈合时间  $4.55 \pm 1.81$  月, 没有股骨头坏死发生。而过去传统方法同样治疗 33 例年轻病人, Harris 评分 88.54, 扶拐下地时间 6.5 个月, 骨折愈合时间  $6.53 \pm 2.71$  月。最终结论是采用保留股骨头后上支持动脉的股方肌骨瓣结合地舒单抗治疗治疗 Garden IV 型股骨颈骨折, 可以明显缩短股骨颈愈合时间, 减少股骨头坏死发生, 远期疗效需要进一步观察。

## 2 应用及展望

地舒单抗通过靶向抑制 RANKL、阻断破骨细胞活性, 显著降低骨质疏松性骨折风险, 已成为高骨折风险人群的核心治疗选择。尽管其对骨折愈合的直接促进作用仍需更多高质量证据支持, 但现有研究已充分证实其在骨折预防及骨健康管理中的关键地位。未来, 随着作用机制的深入解析 (如对骨痂改建的调控)、特异性生物标志物的开发应用, 以及与促骨形成药物的联合疗法探索, 地舒单抗有望突破“骨折风险降低者”的单一角色, 向“主动促进骨折愈合”的主动管理阶段迈进, 为罕见病及高危人群提供更精准的治疗方案。然而, 临床应用中需严格把握适应症边界, 警惕停药后反弹性骨丢失风险, 并通过真实世界数据持续优化安全管理, 最终实现从“预防骨折”到“全程促进愈合”的精准化管理目标。

## 参考文献

- [1] Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. New Frontiers in Osteoporosis Therapy. *Annu Rev Med* 2020;71:277-88.
- [2] Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 2019;129:3214-23.
- [3] McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
- [4] Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res* 2012;18:4415-24.
- [5] McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell* 2021;184:1940.
- [6] Einhorn TA. Can an anti-fracture agent heal fractures? *Clin Cases Miner Bone Metab* 2010;7:11-14.
- [7] Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009;24:196-208.
- [8] Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol* 1999;27: 1229-41.
- [9] Agarwala S, Vijayvargiya M. Repurposing denosumab for recalcitrant bone healing. *BMJ Case Rep* 2021;14:e238460.
- [10] ElHawary H, Baradaran A, Abi-Rafeh J, et al. Bone healing and inflammation: principles of fracture and repair. *Semin Plast Surg* 2021; 35:198-203.
- [11] Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med* 2005;11:76-81.
- [12] Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:222-6.
- [13] Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009;24:196-208.
- [14] Hegde V, Jo J E, Andreopoulou P, et al. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. *Osteoporos Int* 2016;27: 861-71.
- [15] Cakir H, Van Vliet-Koppert ST, Van Lieshout EM, et al. Demographics and outcome of metatarsal fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131:241-5.
- [16] Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, et al. Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures. *J Orthop Sci* 2017;22:230-6.
- [17] Phipps R, Mitlak Bruce H, Burr DB, et al. Pharmaceutical treatments of osteoporosis. *Basic and Applied Bone Biology* 2019 Jan 1;pp. 389-410.
- [18] Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, et al.

- Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review. *J Clin Med* 2021;10:152.
- [19] Di Bartolomeo M, Cavani F, Pellacani A, et al. Pulsed electro-magnetic field (PEMF) effect on bone healing in animal models: a review of its efficacy related to different type of damage. *Biology (Basel)* 2022;11:402.
- [20] Cadossi R, Massari L, Racine-Avila J, et al. Pulsed electromagnetic field stimulation of bone healing and joint preservation: cellular mechanisms of skeletal response. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2020;4:e1900155.
- [21] Schlickewei CW, Kleinertz H, Thiesen DM, et al. Current and future concepts for the treatment of impaired fracture healing. *Int J Mol Sci* 2019;20:5805.
- [22] Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:901–8.
- [23] Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res* 2012;18:4415–24.
- [24] Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009;24:196–208.
- [25] Agarwala S, Vijayvargiya M. Repurposing denosumab to stabilize acetabular Protrusio: Obviating surgery. *Open J Orthop* 2020;10:110–5.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**