

# 慢性肾脏病患者使用地舒单抗致严重低钙血症 1 例



毛元洪, 赵艳红, 陈德昌, 童宗武

玉溪市人民医院 (昆明医科大学第六附属医院) 肾内科 (云南玉溪 653100)

**【摘要】** 1 例 43 岁女性慢性肾脏病 5 期患者, 因骨质疏松症给予地舒单抗 60 mg 皮下注射 1 次, 用药前血钙  $2.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 用药 13 d 后出现四肢、口角麻木及肌肉痉挛, 血钙降至  $1.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 心电图示 Q-T 间期延长。经静脉联合口服钙剂和活性维生素 D 治疗后症状缓解, 血钙升至  $2.23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。出院后继续口服药物补钙, 随诊半年发现患者仍反复出现低钙血症。采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评价, 考虑严重且顽固的低钙血症与使用地舒单抗“很可能有关”。提示应警惕慢性肾脏病患者使用地舒单抗后发生低钙血症的风险, 加强用药前评估和用药后监测, 保障患者用药安全。

**【关键词】** 地舒单抗; 骨质疏松症; 低钙血症; 慢性肾脏病

## Severe hypocalcemia after denosumab administration in a patient with chronic kidney disease: a case report

MAO Yuanhong, ZHAO Yanhong, CHEN Dechang, TONG Zongwu

Department of Nephrology, People's Hospital of Yuxi City (the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University), Yuxi 653100, Yunnan Province, China

Corresponding author: TONG Zongwu, Email: tongzongwud@126.com

**【Abstract】** A 43-year-old female patient with chronic kidney disease stage 5 received a single subcutaneous dose of 60 mg of denosumab for osteoporosis. Prior to treatment, her calcium level was  $2.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . After 13 days, she experienced numbness in her limbs and mouth corners, as well as muscle spasms. Her blood calcium dropped to  $1.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , and an electrocardiogram revealed a prolonged QT interval. Symptoms improved with intravenous and oral calcium plus active vitamin D treatment, raising her blood calcium to  $2.23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Following discharge from the hospital, the patient continued oral calcium supplementation. However, during the six-month follow-up period, it was observed that the patient still experienced recurrent hypocalcemia. The Naranjo's assessment scale indicated that severe and refractory hypocalcemia was very likely associated with denosumab. This case highlights the importance of vigilance for hypocalcemia in chronic kidney disease patients following denosumab administration, emphasizing the need for thorough pre-medication assessment and post-medication monitoring to ensure patient safety.

**【Keywords】** Denosumab; Osteoporosis; Hypocalcemia; Chronic kidney disease

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202402017

通信作者: 童宗武, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: tongzongwud@126.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨强度下降和骨折风险升高为特征的全身性骨病，主要发病机制是骨重建失衡，即骨吸收超过骨形成<sup>[1]</sup>。地舒单抗是一种新型抗骨吸收药物，通过阻断核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体-核因子 $\kappa$ B受体活化因子信号通路，抑制破骨细胞的形成、功能和存活，从而减少骨吸收，增加骨皮质和骨小梁的骨量和强度<sup>[2]</sup>。地舒单抗2010年被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于骨质疏松症，2017年增加适应证，用于慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）相关性骨质疏松<sup>[3]</sup>，然而，FDA于2022年发布信息称正在调查CKD患者使用地舒单抗后发生严重低钙血症的风险<sup>[4]</sup>。地舒单抗在我国于2020年6月获批上市，我国临床工作者对其用药经验不多，尤其在CKD患者中的使用。本文报道1例慢性肾脏病5期患者使用地舒单抗治疗骨质疏松后出现严重且顽固的低钙血症，为临床安全用药提供参考。本研究经昆明医科大学第六附属医院伦理委员会备案，并取得患者知情同意。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者，女，43岁，体重41 kg，因“肾功能异常2年余，四肢麻木伴肌肉痉挛1周”于2023年11月25日入住我院肾内科。患者2021年6月偶然发现血压升高，外院查血肌酐 $204 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，尿蛋白阳性，诊断为“肾小球肾炎、肾功能不全”，给予降压、护肾、降尿蛋白等治疗，未规律随诊，肾功能变化不详。2023年8月10日首次来我院就诊，实验室检查：血肌酐 $334 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血钙 $2.30 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷 $1.51 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，尿蛋白++，尿潜血+，建议住院行肾穿刺活检，患者拒绝。患者自诉因腰背部疼痛曾于外院行骨密度检测，诊断为“骨质疏松症”，给予碳酸钙 $\text{D}_3$ 片每日1片（每片含钙600 mg、维生素 $\text{D}_3$  125 IU）、骨化三醇 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗。10月20日门诊复诊，查血肌酐 $404 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血钾 $4.79 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血钙 $2.16 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷 $1.66 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，维持上述治疗。11月5日患者在当地医院接受地舒单抗（Amgen Manufacturing Limited，批号：S20200019，规格：每支60 mg）60 mg皮

下注射1次，用药前测血钙 $2.25 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷 $1.48 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，全段甲状旁腺素（iPTH） $150.20 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ，用药后继续口服碳酸钙 $\text{D}_3$ 片每日1片、骨化三醇 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。11月18日开始，患者自觉手指、脚趾及口周感觉异常，四肢发麻、刺痛、无力，出现阵发性心悸、间断发作四肢肌肉痉挛，院外未诊治，症状进行性加重，肌肉痉挛日渐频繁，11月25日收住我院肾内科。患者既往CKD病史2年，长期服用硝苯地平控释片 $30 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，富马酸比索洛尔 $5 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，百令胶囊 $6 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，无反复肌肉痉挛病史，无其余慢性病史及手术史，无家族遗传性疾病史。

入院体检：T  $36.8 \text{ } ^\circ\text{C}$ ，R 20次/min，BP 154/106 mmHg；神志清楚，皮肤、黏膜稍苍白，颜面、眼睑无浮肿；双肺呼吸音清晰，未闻及干、湿性啰音；心率99次/min，律齐，未闻及杂音及额外心音；腹软，无压痛、反跳痛及肌紧张，肝脾肋下未触及，各输尿管点无压痛，双肾区无叩痛；双下肢胫前轻度凹陷性浮肿；四肢肌力及肌张力正常，生理反射存在，病理反射未引出。入院心电图示：窦性心律，Q-T间期延长（QTc 493 ms）。实验室检查：红细胞计数 $2.88 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血红蛋白 $90 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；血尿素氮 $17.8 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血肌酐 $402 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，内生肌酐清除率 $9.2 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，血尿酸 $467 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；总蛋白 $65.6 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，白蛋白 $36.3 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；血钾 $4.95 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血钙 $1.12 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷 $1.29 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血镁 $0.61 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，碳酸氢盐 $16 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；iPTH  $169.50 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ；尿潜血+，尿蛋白++；肝功能、凝血功能、抗核抗体谱、血管炎抗体、感染免疫学筛查、肿瘤标志物等未见明显异常。入院诊断：CKD 5期，低钙血症，代谢性酸中毒，肾性高血压，肾性贫血，慢性肾小球肾炎，骨质疏松症。

### 1.2 治疗经过

入院后即经验性给予10%葡萄糖酸钙注射液20 mL经5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注，其后实验室检查报危急值：血钙 $1.12 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，心电图示Q-T间期延长，期间患者仍有肌肉痉挛发作，继续予10%葡萄糖酸钙注射液30 mL，以 $10 \text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉泵入，同时予骨化三醇 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 、碳酸钙 $\text{D}_3$ 片每日2片口服，控制

血压及心率、抗贫血等治疗。入院次日（11月26日）患者四肢及口角麻木症状减轻，仍有四肢酸痛、肌肉痉挛，复查血钙  $1.90 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷  $1.78 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，改为 10% 葡萄糖酸钙注射液 20 mL 加入 5% 葡萄糖注射液中，ivd, qd，联合口服碳酸钙  $\text{D}_3$  片每日 2 片、骨化三醇  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗。入院第 3 日（11月27日）患者症状明显好转，复查心电图示：窦性心律，正常范围心电图；骨密度测定  $0.652 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ，T 值  $-3.6$ ，Z 值  $-2.6$ ，符合骨质疏松症诊断；24 h 尿蛋白定量 3 707 mg；泌尿系超声示：右肾大小  $8.5 \text{ cm} \times 3.4 \text{ cm}$ ，左肾大小  $7.6 \text{ cm} \times 3.7 \text{ cm}$ ，双肾体积小，慢性肾病声像。按晚期 CKD 管理，继续补钙、抗贫血、营养等治疗，并行肾替代治疗准备。入院第 5 日（11月29日）复查血钙  $2.23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷  $1.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，予办理出院，出院后继续口服碳酸钙  $\text{D}_3$  片每日

2 片、骨化三醇  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗，并嘱患者停用后续疗程地舒单抗。

### 1.3 随诊情况

出院后随诊半年，期间患者仍反复出现严重低钙血症，先后 3 次在当地医院及我院静脉补钙治疗，并反复调整口服药物维持剂量（最大剂量：碳酸钙  $\text{D}_3$  片每日 4 片，骨化三醇  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ）。随诊期间患者血钙波动于  $1.27 \sim 2.77 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷波动于  $1.03 \sim 2.74 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，iPTH 波动于  $14.15 \sim 260.40 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2024 年 6 月 20 日末次随诊，查血钙  $1.99 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，血磷  $2.14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，iPTH  $158.10 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ，患者当前使用药物为碳酸钙  $\text{D}_3$  片每日 2~3 片，骨化三醇  $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，碳酸司维拉姆  $2 400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

患者使用地舒单抗前后血钙、血磷变化如图 1 所示。

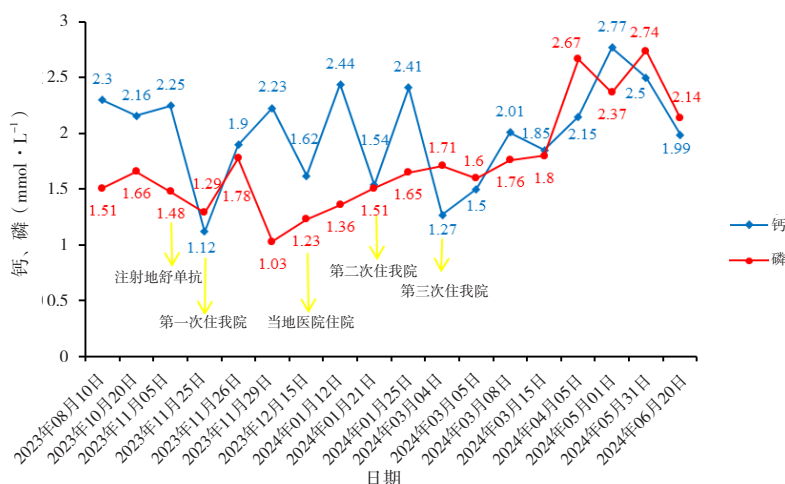


图1 患者地舒单抗使用前血钙、血磷变化

Figure 1. Changes in calcium and phosphorus around treatment with denosumab

## 2 讨论

### 2.1 药品不良反应关联性评价

本例患者基础疾病为慢性肾脏病 5 期，因骨质疏松给予地舒单抗治疗，用药前测血钙正常，用药 13 d 后出现四肢麻木及肌肉痉挛，诊断为严重低钙血症，经静脉及口服补充钙剂及活性维生素 D 治疗后症状缓解，血钙升至正常。随访半年，仍反复出现严重低钙血症，不得不反复住院治疗。慢性肾脏病 5 期患者由于磷潴留、活性维生素 D 缺乏、代谢性酸中毒等原因可能会并发低钙血症，但该患者已予口服补充钙剂及活性维生素 D，基线钙、磷、iPTH 控制尚可，发生不良反应前无明显

饮食改变、消化道不良事件，既往亦无类似的低钙血症和肌肉痉挛病史，故仅从肾衰竭角度尚不足以解释如此严重且顽固出现的低钙血症。结合患者用药史，采用 Naranjo's 评估量表<sup>[5]</sup>进行不良反应关联性评价，评分为 7 分（表 1），考虑严重且顽固出现的低钙血症与使用地舒单抗“很可能有关”。

### 2.2 CKD 患者使用地舒单抗后低钙血症特点及原因分析

矿物质与骨代谢紊乱（mineral and bone disorder, MBD）是 CKD 常见的并发症，主要包括钙磷及甲状旁腺素代谢紊乱、骨转化与骨强度异常、血管和软组织钙化，骨质疏松为其主要表现之一<sup>[6]</sup>。

表1 地舒单抗致严重低钙血症的Naranjo's评估量表

Table 1. Naranjo's Assessment Scale for severe hypocalcemia caused by denosumab

评价标准	是否符合	评分
1. 该不良反应发生之前是否有总结性报告	是	1
2. 该不良反应是否出现在使用可疑药物之后	是	2
3. 停用该药物或使用其他拮抗剂, 不良反应是否改善	是	1
4. 再次使用该药物, 不良反应是否再次出现	未知	0
5. 是否存在其他原因引起不良反应	否	2
6. 给予安慰剂, 不良反应是否再次出现	未知	0
7. 血药浓度是否为中毒浓度	未知	0
8. 不良反应的轻重程度与可疑药物剂量变化是否有关	未知	0
9. 患者之前使用该药物类似的药物是否发生不良反应	未知	0
10. 经过客观检查, 该不良反应是否被证实	是	1
总分		7

CKD 早期即存在骨密度下降, 且随着肾损伤进行性加重。估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的人群, 骨质疏松症和骨折的发生率是 eGFR  $> 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  人群的 2 倍<sup>[7]</sup>, 而 CKD 患者骨折后的死亡率是非 CKD 患者的 3 倍以上<sup>[8]</sup>, 因此肾科医师需要重视 CKD 患者骨质疏松症的治疗。然而, 目前治疗骨质疏松的常用药物如双膦酸盐等在 CKD 中的应用受到不同程度的限制, 与双膦酸盐不同, 地舒单抗不经肾脏排泄, 不会在 CKD 患者中聚集而增加长期过度抑制骨转换的风险, 包括透析依赖在内的 CKD 患者无需调整剂量<sup>[9]</sup>。有证据表明, 地舒单抗的肾脏安全性要显著优于双膦酸盐<sup>[10]</sup>, 这也为 CKD 患者骨质疏松的治疗提供了新的选择。

地舒单抗最常见的不良反应包括肌肉骨骼疼痛, 偶见蜂窝织炎病例, 罕见低钙血症、超敏反应、颌骨坏死病例<sup>[11]</sup>。地舒单抗 III 期临床试验 FREEDOM 研究<sup>[12]</sup> 结果表明, 与安慰剂相比, 地舒单抗并不会增加普通骨质疏松症患者发生低钙血症的风险, 但 CKD 患者使用地舒单抗后低钙血症的发生率显著增加。一项 Meta 分析<sup>[13]</sup> 结果显示, 终末期肾病患者使用地舒单抗治疗期间, 低钙血症发生率高达 42%。地舒单抗所致低钙血症通常发生于首次给药后第 7~20 天, 在前 2 周至 2 个月达到最低点, 绝大多数并无症状, 但也可能引起心律失常、难治性休克、手足抽搐、喉痉挛和癫痫发作, 甚至危及生命<sup>[14-16]</sup>。美国 FDA 也于 2024 年 1 月更新了调查通告, 针对晚期 CKD 患者使用地舒单抗后发生严重低钙血症的风险增加

了最严重的黑框警告<sup>[17]</sup>。

导致 CKD 患者使用地舒单抗后低钙血症发生的可能原因: ① CKD 患者 1- $\alpha$ -羟化酶活性降低, 导致维生素 D 转化为 1, 25-羟维生素 D 受限, 致使肠道钙吸收减少; ② 晚期 CKD 及透析患者通常存在甲状旁腺素的过度分泌, 以促进骨吸收使钙从骨骼释放到血液中维持钙稳态, 地舒单抗阻断了甲状旁腺素依赖的骨吸收, 增加了低钙血症发生的风险。动力缺失性骨病 (骨形成率低)、严重甲状旁腺功能亢进、基线钙和 25-羟维生素 D 水平较低是 CKD 患者使用地舒单抗后发生低钙血症的危险因素<sup>[18]</sup>。另有文献<sup>[19]</sup> 报道, 使用袪利尿剂、既往有甲状腺和甲状旁腺手术史、急性内科疾病也会增加 CKD 患者使用地舒单抗后低钙血症的风险。

### 2.3 低钙血症的处理及用药建议

对于使用地舒单抗后发生低钙血症的患者, 可采用静脉联合口服药物补充钙剂和维生素 D 制剂, 透析患者可使用高钙透析液, 但需注意补钙速度宜适中, 血钙短期内上升过快有诱发心律失常的风险。同时对于严重低钙患者, 不应以单次血钙恢复正常为标准, 可适当延长住院时间, 个体化制定出院计划, 以减少再住院率和总住院时间。血钙一般于 3 个月时恢复初始水平<sup>[20]</sup>, 但也有持续低钙长达 9 个月的报道<sup>[21]</sup>, 提示低钙一旦发生, 需长期持续监测血钙。

因 CKD 患者使用地舒单抗后低钙血症高发, 基于现有证据, 提出以下用药建议: ① 谨慎筛选 CKD 患者, 用药前对患者的基线钙磷、维生素 D、

骨转化水平进行评估, 需要排除一个特别重要的慢性肾脏病矿物质与骨代谢紊乱 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 亚型是动力缺失性骨病<sup>[18]</sup>; ②先消除或减轻 CKD-MBD 相关的生化异常, 包括改善维生素 D 缺乏、低钙高磷血症和继发性甲状旁腺功能亢进, 再使用地舒单抗<sup>[22]</sup>; ③用药期间保证足够的钙剂和维生素 D 的补充; ④用药后严密监测血钙, 尤其是在使用后的前 1 周至 3 个月; ⑤对于用药后发生严重低钙血症的患者, 应避免后续疗程的使用。

本例患者使用地舒单抗时, 因缺乏用药经验, 用药前评估不充分, 部分基线数据缺失, 用药后未及时监测血钙水平并调整补钙药物剂量, 亦未提示患者可能存在的风险, 以致于患者出现严重临床症状 1 周后才就诊, 所幸未产生危及生命的后果, 值得临床高度重视。地舒单抗在 CKD 相关骨质疏松症的治疗中具有独特的优势, 但需警惕用药后发生低钙血症的风险, 临床医师在使用地舒单抗时需仔细评估患者, 加强用药后监测, 提高临床安全用药水平。

### 参考文献

- 1 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691. [Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022)[J]. Chinese General Practice, 2023, 26(14): 1671-1691.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121.
- 2 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(5): 401-419. DOI: 10.1038/nrd3705.
- 3 Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2017, 7(1): 1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- 4 U.S. Food and Drug Administration. FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab)[EB/OL]. (2022-11-22)[2024-04-06]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia>.
- 5 Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897-904. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x.
- 6 Liu ZH, Li G, Zhang L, et al. Executive summary: clinical practice guideline of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) in China[J]. Kidney Dis (Basel), 2019, 5(4): 197-203. DOI: 10.1159/000500053.
- 7 Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the united states[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(11): 3223-3232. DOI: 10.1681/ASN.2005111194.
- 8 Kim SM, Long J, Montez-Rath M, et al. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(10): 1803-1809. DOI: 10.1002/jbmr.2862.
- 9 Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-associated osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(6): 712-723. DOI: 10.1007/s11914-018-0491-3.
- 10 甄路路, 刘学崧, 陈建琦, 等. 地舒单抗与唑来膦酸在实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者中应用效果和安全性 Meta 分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(2): 194-202. [Zhen LL, Liu XM, Chen JQ, et al. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with solid tumors bone metastases and multiple myeloma: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(2): 194-202.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202311036.
- 11 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 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. [Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Chinese expert recommendations on the clinical rational use of denosumab in osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2020, 13(6): 499-508.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.06.002.
- 12 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal

- women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756–765. DOI: [10.1056/NEJMoa0809493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493).
- 13 Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(8): 1737–1745. DOI: [10.1007/s00198-018-4533-6](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4533-6).
- 14 Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(4): 756. e1–7562. DOI: [10.1016/j.ajem.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.11.011).
- 15 Monge Rafael P, de Francisco ÁLM, Fernández-Fresnedo G. Denosumab anf cronic kidney disease: Severe life-threatening hypocalcemia[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2018, 38(1): 97–98. DOI: [10.1016/j.nefro.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.004).
- 16 Eshak N, Abdelnabi M, Benjanuwattra J, et al. Refractory shock secondary to denosumab-induced severe hypocalcaemia[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2022, 9(12): 003706. DOI: [10.12890/2022\\_003706](https://doi.org/10.12890/2022_003706).
- 17 U.S.Food and Drug Administration. FDA adds Boxed Warning for increased risk of severe hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease taking osteoporosis medicine Prolia (denosumab)[EB/OL]. (2024-01-19)[2024-04-06]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-severe-hypocalcemia-patients-advanced-chronic-kidney-disease>.
- 18 Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, et al. Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment efficacy and safety[J]. *Arch Osteoporos*, 2021, 16(1): 116. DOI: [10.1007/s11657-021-00971-0](https://doi.org/10.1007/s11657-021-00971-0).
- 19 Jalleh R, Basu G, Le Leu R, et al. Denosumab-induced severe hypocalcaemia in chronic kidney disease[J]. *Case Rep Nephrol*, 2018, 2018: 7384763. DOI: [10.1155/2018/7384763](https://doi.org/10.1155/2018/7384763).
- 20 高依依, 徐鹏杰, 吴永耀, 等. RANKL 抑制剂地舒单抗治疗维持性血液透析合并骨质疏松的疗效和安全性 [J]. *现代实用医学*, 2023, 35(4): 475–477. DOI: [10.3969/j.issn.1671-0800.2023.04.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-0800.2023.04.015).
- 21 Puar A, Saeed ZI. Prolonged hypocalcemia after a single dose of denosumab in chronic kidney disease[J]. *Journal of the Endocrine Society*, 2021, 5 (Supplement\_1): A216–A217. DOI: [10.1210/jendso/bvab048.439](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.439).
- 22 Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M, et al. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease[J]. *Endocrine*, 2021, 73(3): 509–529. DOI: [10.1007/s12020-021-02735-9](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02735-9).

收稿日期: 2024 年 02 月 08 日 修回日期: 2024 年 06 月 27 日  
本文编辑: 周璐敏 杨 燕