

· 论著 · 一次研究 ·

地舒单抗与唑来膦酸对非小细胞肺癌骨转移患者骨形成标志物及癌痛程度影响的回顾性研究



胡冉^{1,2}, 李伟², 李永红², 陈聪², 万超²

1. 武汉科技大学医学部医学院 (武汉 430065)
2. 天门市第一人民医院肿瘤内科 (湖北天门 431700)

【摘要】目的 探讨地舒单抗与唑来膦酸对非小细胞肺癌 (NSCLC) 骨转移患者癌痛程度缓解及骨形成标志物的影响。**方法** 回顾性收集 2022 年 1 月至 2024 年 8 月天门市第一人民医院收治的 NSCLC 伴骨转移患者的临床资料, 根据治疗方案不同分为唑来膦酸组与地舒单抗组, 分别接受唑来膦酸注射液或地舒单抗注射液治疗。比较 2 组患者治疗前后疼痛数字评分 (NRS) 和血清碱性磷酸酶、血钙、血磷水平变化, 评估 2 组骨相关事件 (SREs) 发生率及不良反应发生情况。**结果** 共纳入 120 例患者, 其中唑来膦酸组 60 例, 地舒单抗组 60 例。治疗后, 2 组患者的 NRS 评分及骨代谢指标均较前显著改善 ($P < 0.05$), 且地舒单抗组各项指标均优于唑来膦酸组 ($P < 0.05$)。2 组 SREs 发生率与不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 地舒单抗在缓解 NSCLC 骨转移患者的癌性疼痛、改善骨代谢指标方面优于唑来膦酸, 且安全性良好, 具备较高临床应用价值。

【关键词】 地舒单抗; 唑来膦酸; 非小细胞肺癌; 骨转移; 癌性疼痛; 骨形成标志物; 回顾性研究

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A

Effects of denosumab versus zoledronic acid on bone formation markers and cancer pain intensity in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases: a retrospective study

HU Ran^{1,2}, LI Wei², LI Yonghong², CHEN Cong², WAN Chao²

1. School of Medicine, Faculty of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

2. Department of Oncology, the First People's Hospital of Tianmen, Tianmen 431700, Hubei Province, China

Corresponding author: LI Wei, Email: 308492909@qq.com

【Abstract】Objective To explore the effect of denosumab and zoledronic acid on pain relief in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC) and their impact on bone formation markers. **Methods** The clinical data of patients with NSCLC complicated with bone metastases admitted to the First People's Hospital of Tianmen from January 2022 to August 2024 were retrospectively collected. Patients were divided into the zoledronic acid group and the denosumab group according to their different treatment regimen, and received zoledronic acid

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202510079

通信作者: 李伟, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: 308492909@qq.com

injection or denosumab injection, respectively. The changes in pain numerical rating scale (NRS) before and after treatment, as well as serum alkaline phosphatase, serum calcium, serum phosphorus levels in the two groups of patients were compared. The incidence of skeletal-related events (SREs) and adverse drug reactions were evaluated in both groups. **Results** A total of 120 patients were included, with 60 in the zoledronic acid group and 60 in the denosumab group. After treatment, both groups showed significant improvement in NRS scores and bone metabolism indicators compared to before ($P < 0.05$), and all indicators in the denosumab group were superior to those in the zoledronic acid group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of SREs and the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Denosumab performs better than zoledronic acid in relieving cancer-related pain in patients with bone metastases from NSCLC and improving bone metabolism indicators. It also has good safety and high clinical application value.

【Keywords】 Denosumab; Zoledronic acid; Non-small cell lung cancer; Bone metastases; Cancer pain; Bone formation markers; Retrospective study

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是临床最常见的肺癌类型, 约占全部肺癌病例的 80%~85%, 其骨转移发生率为 30%~40%^[1], 一旦发生骨转移, 患者常出现病理性骨折、脊髓压迫及高钙血症等骨相关事件 (skeletal related events, SREs)^[2], 严重影响患者生活质量和生存预后。因此, 如何有效预防和控制骨转移并发症已成为 NSCLC 骨转移治疗的重要目标。唑来膦酸作为双膦酸盐类药物的代表, 因能抑制破骨细胞活性、减少骨吸收和 SREs 发生率, 被广泛用于 NSCLC 骨转移治疗^[3], 但该药可能会引起肾功能损伤、低钙血症和下颌骨坏死等不良反应^[4], 使其临床应用受限。近年来, 地舒单抗作为核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) 单克隆抗体, 在肿瘤骨转移治疗领域中应用逐渐广泛, 其作用机制为特异性阻断 RANKL 与核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK) 的结合, 进而有效抑制破骨细胞生成, 在骨转移治疗中展现出独特优势^[5]。唑来膦酸与地舒单抗作为临床常用的骨保护药物, 可延缓 NSCLC 骨转移进展, 改善患者预后, 其疗效与安全性均已在前期随机对照试验^[6-7]中得到验证。然而, 针对 2 种药物在 NSCLC 骨转移患者中应用的直接对比研究仍相对有限, 尤其在骨形成标志物及临床结局差异方面, 现有证据尚不充分。此外, 相关研究多在严格受控条件下开展, 其结论是否能外推于复杂的真实临床环境中仍不确定。基于此, 本研究开

展基于真实世界数据的回顾性研究, 收集并分析 NSCLC 骨转移患者的临床资料, 比较地舒单抗与唑来膦酸在缓解癌痛、改善骨代谢指标及安全性方面的差异, 为 NSCLC 骨转移患者的临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性队列研究设计, 收集 2022 年 1 月—2024 年 8 月天门市第一人民医院肿瘤科收治的 NSCLC 伴骨转移患者已归档的病历资料, 包括住院病历、门诊复查记录与电话随访记录。本研究方案已通过天门市第一人民医院伦理委员会审核批准 (伦理批件编号: 20250288), 并豁免患者知情同意。

纳入标准: ①年龄 18~80 岁; ②经病理学确诊为 NSCLC, 并经骨扫描确诊存在至少一处骨转移病灶; ③同时接受系统治疗, 包括放疗、化疗、靶向治疗或免疫治疗; ④生存时间 > 6 个月; ⑤美国东部肿瘤协作组体力状态评分 < 3 分。排除标准: ①合并其他原发恶性肿瘤; ②地舒单抗、唑来膦酸治疗不足 24 周; ③临床资料或随访数据不完整; ④存在精神或意识障碍, 无法正常交流; ⑤出现严重骨髓抑制反应; ⑥合并免疫性或血液系统疾病; ⑦存在严重肝、肾功能障碍。

1.2 分组与治疗方法

纳入患者根据所接受的不同骨保护治疗方案, 分为地舒单抗组和唑来膦酸组。地舒单抗组患者给予地舒单抗注射液 [美国 Amgen

Manufacturing Limited (AML), 规格: 120 mg/1.7 mL, 批号: 1185984]120 mg, 皮下注射, 每4周1次; 唑来膦酸组患者给予唑来膦酸注射液(四川科伦药业股份有限公司, 规格: 4 mg, 批号: S24040401) 4 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中, ivd (单次滴注时间 > 15 min), 每4周1次。2组患者均持续治疗24周。

1.3 观察指标

1.3.1 基线资料

包括人口学特征及生活习惯: 性别、年龄、吸烟史、饮酒史; 合并症: 高血压、糖尿病、冠心病病史; 入组前治疗史: 放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗; 肿瘤相关特征: 骨转移病灶数目、T分期、N分期、有无肝转移、脑转移。基线资料采用患者出院时的最终诊断。

1.3.2 疼痛评分

采用疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS) 法评估癌痛程度, 0分为无痛, 1~3分为轻度疼痛, 4~6分为中度疼痛, 7~10分为重度疼痛。记录并比较治疗前后2组患者的NRS评分。

1.3.3 骨形成标志物与钙代谢指标

收集并比较2组患者治疗前后血清碱性磷酸酶、血钙、血磷水平变化。检测方法: 采集空腹静脉血5 mL, 于4 000 × g离心力下离心10 min, 分离血清取上清液留存检验。采用全自动生化分析仪[贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司, 型号: AU5821]检测血清碱性磷酸酶、血钙、血磷水平。

1.3.4 SREs

收集并统计患者资料中SREs的发生情况, 包括病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症、骨手术及骨放疗等, 计算2组患者的SREs发生率。

1.3.5 药品不良反应

收集并统计患者资料中相关不良反应, 包括发热、贫血、乏力、四肢麻木、低钙血症、胃肠道反应及关节痛等不良反应的发生情况, 计算2组不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据处理。计量资料先行Shapiro-Wilk检验以评估正态性; 符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$

表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验, 组内治疗前后比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 比较采用 χ^2 检验。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

2组患者在年龄、性别、病理类型、骨转移情况、肿瘤分期、肝/脑转移、既往病史、生活方式及既往治疗等基线特征差异均无统计学意义($P > 0.05$), 提示2组基线具有可比性, 见表1。

2.2 骨形成标志物与钙代谢指标

治疗前, 2组患者的血清碱性磷酸酶、血磷及血钙水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组患者的上述指标均较治疗前显著下降($P < 0.05$), 且地舒单抗组各项指标均显著低于唑来膦酸组($P < 0.05$), 见表2。

2.3 NRS评分

治疗前, 2组患者的NRS评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组的NRS评分均较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且地舒单抗组的NRS评分显著低于唑来膦酸组($P < 0.05$), 见表3。

2.4 SREs

治疗后, 地舒单抗组发生SREs 25例, 包括病理性骨折1例, 骨放疗24例, SREs发生率为41.67%。唑来膦酸组发生SREs 23例, 包括病理性骨折2例, 骨放疗18例, 脊髓压迫1例, 高钙血症2例, SREs发生率为38.33%。2组SREs发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.139$, $P=0.709$)。2组患者均未行骨手术。

2.5 不良反应

治疗后, 地舒单抗组发生不良反应37例次, 不良反应发生率为61.67%; 唑来膦酸组发生不良反应38例次, 发生率为63.33%。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。2组患者均未出现下颌骨坏死的情况。

3 讨论

在骨转移过程中, 肿瘤细胞释放的生长因子与细胞因子可刺激微环境中RANKL表达, 进而增加破骨细胞活性, 最终导致明显的骨破坏^[8]。

表1 2组基线资料比较 (n, $\bar{x} \pm s$, n=60)

Table 1. Comparison of baseline characteristics of the two groups (n, $\bar{x} \pm s$, n=60)

项目	唑来膦酸组	地舒单抗组	χ^2/t	P	项目	唑来膦酸组	地舒单抗组	χ^2/t	P
年龄 (岁)	65.93 ± 8.13	66.1 ± 8.61	0.109	0.913	T分期				
性别					T1~T2	17	22	0.950	0.330
女	29	28	0.033	0.855	T3~T4	43	38		
男	31	32			N分期				
病理类型					N0~N1	26	20	1.269	0.260
鳞癌	8	3	2.502	0.114	N2~N3	34	40		
非鳞癌	52	57			肝转移				
骨转移					无	50	54	1.154	0.283
单发	5	11	2.696	0.107	有	10	6		
多发	55	49			脑转移				
吸烟史					无	51	54	0.686	0.408
无	26	28	0.135	0.714	有	9	6		
有	34	32			放疗				
饮酒史					无	42	36	1.319	0.251
无	36	35	0.034	0.853	有	18	24		
有	24	25			化疗				
高血压					无	35	34	0.034	0.853
无	49	43	1.677	0.195	有	25	26		
有	11	17			免疫治疗				
糖尿病					无	55	51	1.294	0.255
无	57	55	0.134	0.714	有	5	9		
有	3	5			靶向治疗				
冠心病					无	35	41	1.292	0.256
无	40	33	1.714	0.190	有	25	19		
有	20	27							
贫血									
无	27	22							
有	33	38							

表2 2组治疗前后血清碱性磷酸酶、血磷及血钙水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, n=60)

Table 2. Comparison of changes in serum alkaline phosphatase, serum phosphorus, and serum calcium levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, n=60)

指标	时间	唑来膦酸组	地舒单抗组	t	P
血清碱性磷酸酶 (U · L ⁻¹)	治疗前	125.64 ± 18.66	124.73 ± 18.99	-0.265	0.791
	治疗后	108.39 ± 22.20 ^a	88.91 ± 21.06 ^a	-4.930	<0.001
血磷 (mmol · L ⁻¹)	治疗前	1.27 ± 0.13	1.25 ± 0.11	-0.912	0.364
	治疗后	1.19 ± 0.13 ^a	1.06 ± 0.12 ^a	-5.895	<0.001
血钙 (mmol · L ⁻¹)	治疗前	2.33 ± 0.15	2.36 ± 0.14	1.000	0.320
	治疗后	2.22 ± 0.17 ^a	2.12 ± 0.15 ^a	-3.410	<0.001

注: ^a与本组治疗前比较, P<0.05。

表3 2组治疗前后NRS评分变化比较[分, M (P₂₅, P₇₅), n=60]

Table 3. Comparison of NRS score changes before and after treatment in two groups [score, M (P₂₅, P₇₅), n=60]

时间	唑来膦酸组	地舒单抗组	Z	P
治疗前	6.00 (5.25, 7.00)	6.00 (5.00, 6.00)	-1.105	0.269
治疗后	5.00 (4.25, 5.00)	5.00 (4.00, 5.00)	-2.405	<0.001
Z	-6.882	-6.934		
P	<0.001	<0.001		

表4 2组不良反应发生情况比较 [n (%), n=60]

Table 4. Comparison of adverse reactions occurrence in two groups [n (%), n=60]

组别	发热	贫血	胃肠道反应	低钙血症	乏力	关节疼痛	四肢麻木	总发生率
地舒单抗组	1 (1.67)	6 (10.00)	5 (8.33)	3 (5.00)	7 (11.67)	8 (13.33)	3 (5.00)	37 (61.67)
唑来膦酸组	3 (5.00)	7 (11.67)	7 (11.67)	1 (1.67)	8 (13.33)	9 (15.00)	3 (5.00)	38 (63.33)
χ^2								0.036
<i>P</i>								0.850

在肺癌等多种恶性肿瘤中，骨破坏引起的骨痛是临床最常见症状之一^[9]，会严重影响患者的生存质量和心理状态。癌性骨痛的发生机制较为复杂，涉及肿瘤细胞、基质细胞及破骨细胞释放多种致痛介质，破骨细胞异常活化以及中枢敏化等过程，且与肿瘤微环境的调控密切相关^[10]。

当前临床针对 NSCLC 骨转移的治疗，除放疗、手术、靶向与免疫治疗外，地舒单抗与唑来膦酸作为临床常用的两大类骨吸收抑制剂，为患者疾病控制和生活质量改善方面带来了明显获益。尽管两者在药理机制、疗效和不良反应方面存在差异，但均以预防 SREs 的发生、延缓骨转移疾病进展为共同治疗目标。因此，在真实临床实践中系统比较两者的疗效与安全性，对于优化治疗决策具有重要意义。

一项针对晚期乳腺癌骨转移患者的随机对照双盲试验^[11]显示，地舒单抗在延缓疼痛进展、预防疼痛加重及减少强阿片类药物使用方面优于唑来膦酸，尽管两者疼痛缓解程度差异无统计学意义。另一项纳入了4项随机对照试验的系统评价^[2]也证实了地舒单抗在显著延迟疼痛恶化方面的获益。本研究虽未观察疼痛进展时间，但结果也显示，地舒单抗组治疗后 NRS 评分显著低于唑来膦酸组，提示其在缓解 NSCLC 骨转移患者的癌性骨痛方面可能更具优势，为临床提供了更优的治疗选择。

既往研究^[12-13]表明，高水平碱性磷酸酶与实体瘤（如前列腺癌、肺癌）患者的总生存期显著缩短、疾病进展风险增加及骨转移恶化密切相关，因此该指标可作为评估骨转移疾病进展和治疗反应的预后因素。本研究显示，地舒单抗组治疗后的血清碱性磷酸酶、血钙、血磷水平均显著低于唑来膦酸组，提示其在调节骨代谢方面可能更具优势，与吴冬灵等^[14]的研究结果一致。地舒单抗治疗后碱性磷酸酶水平下降更显著，可能反映其更强的骨代谢抑制效果，也提示该指标变化或可

为临床评估治疗反应、推测疾病是否进展提供参考依据。同样，地舒单抗组血钙水平的下降可能与其作用机制直接相关：作为全人源性的单克隆抗体，地舒单抗能以高亲和力、高特异性靶向结合 RANKL，阻止其与受体 RANK 相互作用，从而抑制破骨细胞的分化、成熟及骨吸收功能，最终导致血钙水平降低^[15]。此外，它还可通过快速抑制破骨细胞活性、减少致痛因子释放，在短期内实现癌痛缓解，同时为骨形成标志物的长期改善提供支持，在降低骨转换、减少骨破坏及相关骨骼钙释放方面更具优势^[16]。相比之下，唑来膦酸通过抑制甲羟戊酸通路中的关键酶—法尼基焦磷酸合成酶，阻断异戊二烯化蛋白的合成，进而破坏破骨细胞的正常结构与功能，最终诱导其凋亡^[14]。尽管唑来膦酸可抑制骨吸收、降低炎症因子，但对骨代谢的调控作用相对较慢。本研究通过动态监测骨形成标志物，可为后续评估疗效、调整治疗方案提供参考。

SREs 是多种实体瘤骨转移后的严重并发症，对患者生活质量和预后均有重要影响。流行病学数据显示，约 40%~58% 的 NSCLC 骨转移患者，在其疾病进程中至少会发生一次 SREs^[17]。尽管有研究^[18]显示，对于乳腺癌等瘤种，地舒单抗较唑来膦酸可使 SREs 发生率降低约 18%，并将首次 SRE 的发生时间推迟 8.2 个月，但在 NSCLC 骨转移患者中其优势尚不明显。一项研究^[19]结果显示，相较于其他瘤种的骨转移患者，地舒单抗在肺癌患者中未显著减少 SREs。本研究中，地舒单抗与唑来膦酸治疗的 SREs 发生率无显著差异，与 Meta 分析研究^[20]结论一致。既往有报道^[16]提示，地舒单抗可能会增加低钙血症及下颌骨坏死的发生风险，但本研究的总体不良反应发生情况提示，地舒单抗的安全性并不逊于唑来膦酸。

本研究中，经骨保护药物治疗后，2 组患者在 SREs 发生风险、总体不良反应发生率方面无显著差异，且地舒单抗在减缓癌痛程度、改善骨

代谢指标方面效果更优。地舒单抗能更大幅度地抑制骨吸收,具体表现为患者经治疗后骨代谢标志物水平下降更显著,提示其在抑制破骨细胞活性、延缓骨结构破坏方面具备更强的药理作用。从给药方式而言,相较于唑来膦酸需静脉注射,地舒单抗采用皮下注射,操作更为便捷;其次,唑来膦酸的用药剂量需根据肾功能情况调整,而地舒单抗对肾功能的影响相对较小。在 NSCLC 患者骨保护药物的临床治疗决策中,需综合考量患者用药依从性、肾功能状态、药物成本等多方面因素,地舒单抗在综合效益方面展现出一定优势。

本研究也存在一定局限性:①采用回顾性队列研究设计,且样本量未经过事前效能计算,而是基于特定时间窗内的可用患者。因此,统计效能可能不足,特别是对于组间差异较小的结局指标(如 SREs 发生率),存在 II 类错误的风险。所得结论需通过大规模、多中心的前瞻性研究进一步验证。②纳入患者的抗癌治疗方案存在多样性(包括化疗、免疫治疗及靶向治疗等),导致一定的异质性。尽管各组基线水平基本一致,但仍难以完全排除混杂因素可能引发的偏倚。未来可进一步扩大样本并依据不同抗肿瘤治疗方案进行分层分析,以更精准地评估地舒单抗与双膦酸盐类药物在不同治疗背景下,对患者生存结局、不良反应及 SREs 的影响。此外,目前地舒单抗虽已广泛用于多种实体瘤骨转移治疗,但尚无基于肿瘤类型的明确用药时长指南,其最佳治疗周期仍需更多高质量临床研究提供证据。

综上所述,地舒单抗在缓解 NSCLC 骨转移患者的癌性疼痛、改善骨代谢指标方面表现优于唑来膦酸,有助于提升患者生活质量,且安全性良好,具备较高的临床应用价值。

利益冲突声明:作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Xue M, Ma L, Zhang P, et al. New insights into non-small cell lung cancer bone metastasis: mechanisms and therapies[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(14): 5747–5763. DOI: [10.7150/ijbs.100960](https://doi.org/10.7150/ijbs.100960).
- Widyadharma IPE, Tertia C, Vania A, et al. The effect of denosumab vs. zoledronic acid in preventing skeletal-related events, including pain-related bone metastasis: a systematic review[J]. *Postep Psychiatr Neurol*, 2024, 33(3): 172–177. DOI: [10.5114/ppn.2024.144603](https://doi.org/10.5114/ppn.2024.144603).
- 支修益,王洁,刘伦旭,等.中国肺癌骨转移临床诊疗指南(2024版)[J].*中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31(5): 643–653. [Zhi XY, Wang J, Liu LX, et al. Chinese clinical practice guidelines for bone metastasis of lung cancer (version 2024)[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2024, 31(5): 643–653.] DOI: [10.7507/1007-4848.202402042](https://doi.org/10.7507/1007-4848.202402042).
- Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Z, et al. Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e025600. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-025600](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025600).
- Lu J, Hu D, Zhang Y, et al. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1133828. DOI: [10.3389/fonc.2023.1133828](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133828).
- Zheng Y, Wang PP, Fu Y, et al. Zoledronic acid enhances the efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109030. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.109030](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109030).
- Asano Y, Yamamoto N, Demura S, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors and denosumab improves clinical outcomes in non-small cell lung cancer with bone metastases[J]. *Lung Cancer*, 2024, 193: 107858. DOI: [10.1016/j.lungcan.2024.107858](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107858).
- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases[J]. *Cancer*, 2001, 92(3): 460–470. DOI: [10.1002/1097-0142\(20010801\)92:3<460::aid-cncr1344>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010801)92:3<460::aid-cncr1344>3.0.co;2-d).
- Fisch MJ, Lee JW, Weiss M, et al. Prospective, observational study of pain and analgesic prescribing in medical oncology outpatients with breast, colorectal, lung, or prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1980–1988. DOI: [10.1200/jco.2011.39.2381](https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.2381).
- 王凯元,孙姗,张霄蓓,等.转移性癌性骨痛的分子机制及临床治疗研究进展[J].*中国肿瘤临床*, 2020, 47(8): 418–422. [Wang KY, Sun S, Zhang XB, et al. Molecular mechanisms and clinical treatment research progress of metastatic cancer bone pain[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2020, 47(8): 418–422.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2020.08.093](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2020.08.093).
- Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid[J]. *Cancer*, 2013, 119(4): 832–838. DOI: [10.1002/cncr.27789](https://doi.org/10.1002/cncr.27789).
- Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(1): 59–69. DOI: [10.1093/jnci/dji002](https://doi.org/10.1093/jnci/dji002).
- Zhang L, Gong Z. Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:

- 4087–4094. DOI: [10.12659/msm.902971](https://doi.org/10.12659/msm.902971).
- 14 吴冬灵, 王杰斌, 陈阔. 比较地舒单抗与唑来膦酸对恶性肿瘤骨转移患者骨形成标志物及癌痛程度的影响[J]. 天津药学, 2025, 37(6): 682–686. [Wu DL, Wang JB, Chen K. Comparison of the effects of denosumab and zoledronic acid on bone formation markers and cancer pain in patients with bone metastases from malignant tumors[J]. Tianjin Pharmacy, 2025, 37(6): 682–686.] DOI: [10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.06.09](https://doi.org/10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.06.09).
 - 15 Eremkina A, Krupinova J, Dobrova E, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism[J]. Endocr Connect, 2020, 9(10): 1019–1027. DOI: [10.1530/ec-20-0380](https://doi.org/10.1530/ec-20-0380).
 - 16 Body JJ, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(13): 1812–1821. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.016).
 - 17 Kong P, Yan J, Liu D, et al. Skeletal-related events and overall survival of patients with bone metastasis from nonsmall cell lung cancer – a retrospective analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(51): e9327. DOI: [10.1097/md.00000000000009327](https://doi.org/10.1097/md.00000000000009327).
 - 18 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(35): 5132–5139. DOI: [10.1200/jco.2010.29.7101](https://doi.org/10.1200/jco.2010.29.7101).
 - 19 Aliyev V, Guliyev M, Günaltılı M, et al. Comparative efficacy and cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in cancer patients with bone metastases[J]. J Clin Med, 2025, 14(18): 6469. DOI: [10.3390/jcm14186469](https://doi.org/10.3390/jcm14186469).
 - 20 甄路路, 刘学崑, 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. Meta-analysis of the efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from solid tumors and multiple myeloma[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(2): 194–202.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202311036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202311036).

收稿日期: 2025 年 10 月 27 日 修回日期: 2026 年 01 月 29 日
本文编辑: 沈静怡 杨燕