

## 地舒单抗在儿童骨科疾病应用的治疗进展

蒙旭晗, 李川, 浦路桥, 卜鹏飞, 徐永清\*

联勤保障部队第九二〇医院骨科 云南昆明

**【摘要】**地舒单抗是治疗成年人骨骼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。然而, 由于缺乏高质量的儿童前瞻性研究, 地舒单抗未被批准用于儿科。本综述旨在描述和讨论地舒单抗治疗儿童骨病的益处和缺点, 并总结目前对地舒单抗在儿童中作用的认识。

**【关键词】**地舒单抗; 儿童骨科疾病; 治疗进展

**【基金项目】**云南省骨科与运动康复临床医学研究中心(编号: 202102AA310068); 云南省创伤骨科临床医学中心(编号: ZX20191001); 全军临床重点专科建设项目; 联勤医学重点专科项目

**【收稿日期】**2024年2月17日 **【出刊日期】**2024年3月25日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240090

### Therapeutic advances in the use of Denosumab in pediatric orthopedic disorders

*Xuhan Meng, Chuan Li, Luqiao Pu, Pengfei Bu, Yongqing Xu\**

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

**【Abstract】** Denosumab is a valuable and safe treatment for skeletal diseases in adults, and has been approved by regulations for the treatment of osteoporosis and bone metastasis. However, due to the lack of high-quality prospective studies in children, denosumab has not been approved for pediatric use. This review aims to describe and discuss the benefits and disadvantages of denosumab in the treatment of bone diseases in children, and to summarize the current understanding of the role of denosumab in children.

**【Keywords】** Denosumab; Pediatric orthopedic disorders; Therapeutic advances

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>。然而, 地舒单抗在儿童中的药动学和药效学尚不清楚, 儿童地舒单抗治疗目前尚未获得许可。尽管可用于难治性儿童骨科相关疾病的药物稀缺, 包括成骨不全症 (OI)、骨纤维结构不良 (FD)、动脉瘤样骨囊肿 (ABC) 和继发性骨质疏松症。有文献报道临床医生成功地用地舒单抗治疗骨骼系统未成熟的儿童, 尽管这些儿童也经历了一些在成人中罕见的副作用<sup>[5-8]</sup>。这些不良反应包括低钙血症、地舒单抗与类固醇联合应用时增加感染风险, 以及成人药物相关性颌骨坏死 (MRONJ) 中报道的严重不良反应。迄今为止, 地舒单抗治疗在儿童骨科相关疾病领域的有效性和安全性仍存在争议,

特别是在标准化临床实践和预防儿童停药后骨转换反弹方面 (9~11 岁)。

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, 以从轻微的骨骼骨折中恢复过来, 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的。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>[9]</sup>, 儿童骨骼的生长是一个受到严格控制的打破骨骼重塑平衡的过程。当骨形成超过骨吸收时, 就会出现线性骨生长。骺生长板上的骨形成超过骨吸收时, 就会出现线性骨生长。由于局部骨量的增长。骨增厚和增大发生在骨膜和骨髓腔的重塑过程中。骨膜和骨髓腔的重塑过程中出现骨增厚和增大<sup>[10]</sup>。骨骨膜下的成骨过程导致骨量增加和骨增厚。而骨髓腔内的骨溶解过程导致骨吸收增加和骨髓腔扩大。因此, 骨增厚, 骨髓腔扩大, 骨量增加。

\*通讯作者: 徐永清

RANK/RANKL/OPG 通路是近 20 年来被广泛研究的一条重要的骨代谢通路<sup>[11,12]</sup>。RANKL 是一种跨膜蛋白, 表达于骨组织细胞和 T 淋巴细胞表面, 参与破骨细胞的成熟分化。RANK 是 RANKL 的受体蛋白, 在成骨细胞和骨细胞中高表达。当 RANK 和 RANKL 结合时, 诱导破骨细胞活化和分化, 促进骨吸收和骨转换, 降低骨密度 (Bone Mineral Density, BMD), 甚至可能诱发溶骨性病变。OPG 是骨髓基质细胞产生的一种跨膜蛋白, 可与 RANKL-RANK 复合物结合从而抑制破骨细胞的活性。RANK/RANKL/OPG 是枢纽的中心, 能使骨骼建立并保持骨强度。

地舒单抗是一种皮下注射的、全人源的、高特异性的抗 RANKL 单克隆抗体。它以高亲和力和特异性结合 RANKL, 启动类似 OPG 诱导的代谢过程, 抑制破骨细胞活化和分化, 减少骨吸收, 间接增加 BMD<sup>[13]</sup>。地舒单抗于 2010 年被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准为 Prolia, 最初与双膦酸盐一起被列为绝经后骨质疏松症的一线治疗药物。地舒单抗于 2010 年 11 月推出, 名为 Xgeva, 用于治疗伴有骨转移的实体肿瘤患者的骨骼问题。2013 年, FDA 批准地舒单抗用于治疗成人和骨骼成熟的青少年骨巨细胞瘤 (GCTBs) 患者, 这些患者无法切除或切除会导致严重的并发症。仅在几年后适应症也扩展到多发性骨髓瘤和高钙血症<sup>[14,15]</sup>。越来越多的文献支持地舒单抗作为骨吸收抑制剂的疗效, 有报道指出在成人中常见的副作用包括低钙血症、四肢肌肉和关节痛、罕见的颌骨坏死病例和不典型的股骨骨折<sup>[16-18]</sup>。

地舒单抗是一种比双膦酸盐更有效的骨吸收抑制剂, 通过与羟基磷灰石结合并抑制破骨细胞活性而发挥作用<sup>[19]</sup>。地舒单抗相对于双膦酸盐具有优势, 表现出更好的顺应性、舒适性和患者使用的方便性, 并且只需要皮下注射。在多个大型试验中, 地舒单抗治疗总体耐受性良好, 与安慰剂或双膦酸盐相比, 不良事件发生率无显著增加<sup>[20]</sup>。但由于地舒单抗抑制骨转换, 半衰期较双膦酸盐短, 停药后效果完全可逆。迄今为止, 地舒单抗对生长骨骼的影响尚未得到很好的描述, 地舒单抗在儿童中的药代动力学和药效学尚未完全了解, 在儿童中的标准化临床实践也没有达成共识。关于地舒单抗在儿童中使用的争议主要集中在其安全性方面, 具体为儿童个体的最佳剂量、剂量频率、治疗时间、对儿童骨骼发育的影响以及如何防止停药后反弹。

## 1 地舒单抗在儿童骨科疾病中的作用

### 1.1 成骨不全 (OI)

成骨不全 (OI) 是第一个尝试使用地舒单抗治疗儿童患者的疾病, 因为 OI 是儿童最常见的原发性骨质疏松症。OI 患者常规使用双膦酸盐治疗, 但 6 型 OI 对双膦酸盐治疗反应差。6 型 OI 是由 SERPINF1 (Serp 家族 F 成员 1) 突变引起的常染色体隐性遗传形式。有实验证据表明, SERPINF1 的功能缺陷通过 RANK / RANKL 途径激活破骨细胞。Semler 等在前期研究的基础上, 由于缺乏可供儿童使用的药物, 首先将地舒单抗用于治疗 4 例双膦酸盐治疗无效的 6 型 OI 患儿<sup>[21]</sup>。他们使用的方法是每 3 个月 (1 mg / kg BW) 皮下注射地舒单抗, 最初间隔 12 周, 没有发现严重的副作用。每次地舒单抗给药后骨吸收迅速下降, 约 6 周时骨吸收恢复至给药前水平, 因此将给药间隔调整为约 10 周。治疗期间, 4 例患儿均未出现严重不适反应, 骨质疏松改善, 骨密度增加明显, 仅 1 例出现无症状低钙血症。在另一篇报道中, 一名 6 型 OI 的男孩接受了地舒单抗 (每 3 个月 1 mg / kg) 治疗, 并在治疗期间接受了常规补钙治疗。无高钙血症或低钙血症发生。但在初次治疗 12 个月后发现持续性骨折。此后, 地舒单抗处理导致 BMD 上升。有趣的是, 在地舒单抗治疗期间进行的两次活检显示, 破骨细胞的数量比治疗前有所增加<sup>[22]</sup>。在报告了令人鼓舞的初步数据后, 对儿童 OI 的治疗进行了更多的研究。2016 年, 一项纳入 10 例接受地舒单抗治疗的 OI 患儿的前瞻性研究发表。作者评估了地舒单抗治疗不同类型 OI 的安全性和有效性, 其中地舒单抗的剂量间隔为 3~12 个月 (1 mg / kg BW)<sup>[23]</sup>。所有患儿均能安全耐受地舒单抗治疗; 治疗期间仅观察到 1 例无症状低钙血症患儿, 巧合的是, 在第 4 次使用地舒单抗前, 有几例患儿出现轻度无症状高钙血症。Uehara 等人在 2017 年的研究中报道了类似的结果<sup>[24]</sup>。这些试验证实了地舒单抗对骨缺损的疗效, 在治疗期间观察到骨密度增加, 但疼痛症状和活动并没有改善。这些发现也提出了更多的问题, 根据儿童的代谢特点确定地舒单抗的最佳剂量和适当的剂量间隔还需要进一步的研究和确认。最近 2019 年一项关于地舒单抗治疗儿童 OI 的研究试图确定地舒单抗在儿童中的最佳剂量和间隔时间, 以解决先前作者提出的问题。研究人员以 1 mg / kg 体重的剂量给 10 名患有 OI 的儿童患者注射地舒单抗, 并首次使用尿脱氧吡啶啉 (DPD) 水平作为评估破骨细胞活性和个性化注射地舒单抗间隔时间的标志物。当注射地舒单抗前的 DPD / 肌酐 (CREA) 水平升高时, 给予第 2 次地舒单抗治疗<sup>[25]</sup>。10 例患儿均能耐受地舒单抗治疗, 仅少数患儿在治疗期间出现

肌肉关节疼痛, 均未经干预自行缓解。在他们的研究中, 停药 12 个月后观察到有症状的高钙血症, 并对肾功能进行了评估, 未发现肾功能受损。最后, 地舒单抗间隔时间从 12 周推迟到 20.3 周。试验过程中骨量和 BMD 的增加在随访期间明显较高, 证明了其治疗 OI 的有效性。在整个 2 年的观察期间, 持续的骨生长评估显示, 儿童患者的骨生长不受影响。本研究论证了基于尿骨吸收标志物水平制定个体化治疗策略的可能性和必要性。上述研究表明地舒单抗可能是治疗儿童 OI 的有效替代方法。需要进一步的研究来确定地舒单抗在儿童中的安全性和标准化临床实践。DPD/CREA 水平是用药安全监测良好实践的范例。

### 1.2 骨纤维结构不良 (FD) 与 Mc Cune - Albright 综合征 (MAS)

骨纤维结构不良 (FD) 是由 Gs 刺激蛋白 (Gsa) 的  $\alpha$  亚基突变引起的一种罕见的骨骼系统紊乱, 该蛋白激活环磷酸腺苷 (cAMP) 调节蛋白。由于正常的骨骼和骨髓被纤维骨组织所替代, 临床表现千差万别, 可包括功能障碍、畸形和疼痛。FD 可能与皮肤色素沉着和内分泌功能亢进有关, 包括甲状腺功能亢进、性早熟、生长激素过多和库欣综合征。FD 合并一种或多种骨外表现定义为 MAS<sup>[26]</sup>。由于 FD 病变范围广, 很难彻底治愈该病。目前, FD 的治疗目标主要是控制疾病进展, 预防骨骼和严重的骨关节畸形。手术治疗仅在急性骨折或严重骨关节畸形的情况下进行。目前, 主流的治疗药物是双膦酸盐, 可有效缓解 FD 引起的疼痛; 然而, 初步证据表明, 它们不能缓解疾病<sup>[27,28]</sup>的进展。有研究推测, 双膦酸盐在这方面缺乏效果是由于其作用需要与矿化基质结合, 这在 FD 组织 (中大大减少<sup>[29]</sup>)。最近的研究表明, 骨肿瘤的发生发展依赖于 RANKL 和 cAMP/蛋白激酶 A。越来越多的研究报道, 地舒单抗对 RANKL 的抑制对 GCTB 有效, 而对 FD 和 ABC 的初步研究表明, 它们与 GCTB 具有相似的致病性损害。基于这些数据和研究, Boyce 等于 2012 年首次将地舒单抗用于治疗 1 例快速扩张的 FD 患儿<sup>[30]</sup>。他们在一名 9 岁的男孩中应用地舒单抗, 由于广泛的骨骼 FD、甲状腺功能亢进和皮肤色素异常而被诊断为 MAS。先用双膦酸盐治疗 1 年, 但疼痛未缓解, 病变持续进展。地舒单抗 (每 1 个月 1~1.5 mg/kg) 注射 7 个月后, 进展速度减慢, 疼痛改善。但停药 2 个月后又出现急性反跳性高钙血症, 经双膦酸盐和降钙素治疗后缓解。在报道了 1 例 FD 患儿首次满意的治疗结果后, 更多的研究小组报道了他们在 FD 患儿中使用地舒单抗的经验。

在 Wang 等<sup>[31]</sup>、Majoor 等<sup>[32]</sup>和 Raborn 等<sup>[33]</sup>的研究中, 地舒单抗在儿童 FD 中的安全性和有效性显示出良好的结果。这些研究证实了地舒单抗在治疗 FD、缓解疾病进展和缓解疼痛方面的有效性。在地舒单抗治疗期间未观察到严重不良事件。Wang 等和 Raborn 等均报道了停药后会出现严重的高钙血症, 而 Raborn 等则注意到停药后肿瘤有复发的倾向。另一个意想不到的好处是由 Wang 等人报道, 他们发现地舒单抗治疗似乎不影响儿童骺板的生长或发育。最近对 FD 小鼠模型的研究发现, 用抗 RANKL 抗体治疗可以阻止新病灶的形成, 并促进骨骼干细胞向功能性成骨细胞分化, 导致矿化的板层骨形成<sup>[34]</sup>。这一结果表明, 与需要与矿化基质结合来冲击破骨细胞的双膦酸盐相比, 地舒单抗是一种很有前途的治疗方法, 因为它不需要基质掺入, 可以直接靶向异位破骨细胞。文献中报道的使用地舒单抗治疗儿童 FD 的数据的随访时间相对较短, 最长随访时间为 3.5 年。大多数接受治疗的患儿仍处于不成熟的骨骼状态。因此, FD 治疗的长期安全性和有效性仍然未知。此外, 由于难治性 FD 的有效管理需要长期治疗, 目前尚不清楚持续地舒单抗治疗是否会影儿童骨骺的生长发育。为了降低长期地舒单抗对骨发育的影响, 间歇用药可能会起作用, 但间歇治疗会导致骨转换反弹问题和肿瘤复发的风险增加。

### 1.3 动脉瘤样骨囊肿

动脉瘤样骨囊肿 (ABC) 约占良性骨肿瘤的 5%, 是一种局部破坏性的良性骨肿瘤, 90% 的病例发生在 20 岁以下的年轻人, 其中 25% 为继发性 ABC, 可在先前存在的良性或恶性骨肿瘤中形成, 包括 GCTB<sup>[35,36]</sup>和 FD。最近的研究发现, 在 75% 的原发性 ABC 中, 染色体 17p.3 上的 USP6 基因发生了易位或基因融合, 指向真正的肿瘤学病因, 代表了 ABC<sup>[37,38]</sup>的分子证实。ABC 最常见的发病部位是长骨干和脊柱后部, 但也可累及其他部位。主诉为患处疼痛和肿胀, 有时可观察到病理性骨折。在平片上可以看到一个相对明确的溶骨性“膨胀性”病变, 可能从骨膜破裂, 具有肥皂状<sup>[39]</sup>外观。ABC 的主流治疗方法是刮除术联合各种局部辅助治疗, 如应用高速磨钻、氩气刀、苯酚等。与单纯刮除术 (59%) 相比, 新辅助治疗的加入显著降低了复发率 (7%~12.5%), 其中病灶内注射多西环素尤为有效<sup>[40]</sup>。ABC 占原发性脊柱肿瘤的 15%, 其中 20%~30% 发生在骶骨, 手术切除具有危及生命的出血和神经或邻近内脏器官损伤的高风险, 并导致残疾和复发。ABCs 在其关键位置的治疗仍然是一个巨大的挑战<sup>[41]</sup>。

Alhumaid 等总结了地舒单抗治疗 ABC 的最新临床经验, 发现地舒单抗治疗可使 ABC 患者, 特别是局部晚期、复发或无法手术的患者获得治疗性的临床和放射学获益。尽管该研究主要局限于成人, 但仍可作为儿童治疗的有益参考和指导<sup>[42]</sup>。2013 年, Lange 等首次在 ABC 患儿中应用地舒单抗。2 例治疗患儿均为第 5 颈椎 ABC 病变复发难治。考虑到各种治疗方法的特殊位置、高潜在副作用和风险, Lange 等人最终选择个体化地舒单抗进行试验性治疗。地舒单抗在 ABC 患儿中的疗效已得到证实, 并取得了良好的临床结果, 疼痛和放射学短期反应得到改善, 囊肿部分消退。治疗期间仅 1 例患儿出现轻度低钙血症, 无其他严重不良反应发生。由于该药持续使用, 停药后的不良反应尚未可知。2014 年, Pelle 等报道了 1 例 5 岁男性患者, 表现为累及骶骨的大而局部侵袭性 ABC。患者接受 10 剂地舒单抗治疗, 症状缓解, 下尿路泌尿生殖系统症状完全缓解, 无放射学复发征象<sup>[43]</sup>。2018 年, Fontenot 等报道 1 例 13 岁女性患者, 既往有累及腓骨远端(长骨)的复发性 ABC 病史。患者术前接受地舒单抗治疗 1 年(120 mg, 每 4 周 1 次, 第 1 周期第 8 天和第 15 天皮下注射 120 mg), 随后行病灶内高速磨钻刮除骨水泥强化术<sup>[44]</sup>。2019 年, Raux 等报道了 5 例儿童 ABC, 平均年龄为 8 岁, 是迄今为止报道的儿童病例数最多<sup>[45]</sup>。主要病变部位为腰骶椎和股骨颈。给予地舒单抗治疗这些无法手术或难治性 ABCs, 临床和影像学均有所改善, 5 例患者中仅 1 例停用地舒单抗后肿瘤进一步进展。2 例患者出现低钙血症, 2 例患者出现高钙血症。

这些数据表明, 当地舒单抗治疗时间延长时, 反跳性高钙血症的风险可能会增加。Dunnion 等报道了一例 12 岁 ABC 女孩在地舒单抗治疗后出现致密硬化干骺端条带, 提示需警惕其对生长骨骼的影响<sup>[46]</sup>。Fadavi 等报道了一个具有挑战性的病例, 一名 13 岁的男孩, 颈部 ABC 进展为四肢瘫。首剂地舒单抗治疗后明显消退, 12 个疗程后神经症状完全恢复<sup>[47]</sup>。

给药剂量为 1.2~1.6 mg/kg, 间隔 1 周、2 周、4 周、6 个月分别给药 70、120 mg。因此, 需要进一步的信息来确定骨骼发育不成熟儿童的最佳剂量、剂量间隔和治疗时间。文献还表明, 一旦开始使用地舒单抗, 以及在停药过程中, 需要进行适当的监测。建议每 2 个月监测一次血钙浓度, 并对家长进行高钙血症常见临床表现的教育, 提前发现并预防不良反应<sup>[48]</sup>。

#### 1.4 骨巨细胞瘤(GCTB)

GCTB 是一种局部侵袭性破骨细胞间质肿瘤。目

前, GCTB 的治疗面临的挑战是降低复发率, 当难治性 GCTB 位于特别困难的部位, 如脊柱、骨盆或面部骨骼时, 如果切除可能导致严重的并发症<sup>[49]</sup>, 寻找有效的辅助治疗方法是非常必要的。地舒单抗由美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗无法手术切除的 GCTB 患者。地舒单抗可用于成人和骨发育成熟的青少年, 越来越多的研究支持地舒单抗作为成人和骨发育成熟的青少年 GCTB 的有效治疗方法<sup>[50,51]</sup>。当地舒单抗用于治疗 GCTB 时, 停药后的肿瘤复发可能令人失望。研究数据表明, 治疗效果存在退行性变化, 高达 26% 的个体在停药后表现出疾病进展。基础研究表明, 地舒单抗主要作用于骨组织中的破骨巨核细胞而对间充质细胞增殖无影响, 不能完全阻止疾病的进展。关于这一机制, 还需要研究其他替代策略和新疗法。

GCTB 在儿童中发病率较低。首先, 有研究报道发生在儿童骨骺成熟前的 GCTB 中, 椎体的多中心病发生率较高<sup>[52]</sup>。治疗难治性 GCTB 的药物和策略有限。2013 年 Karras 等首次报道了地舒单抗在儿童 GCTB 治疗中的应用<sup>[53]</sup>。研究者以每月 120 mg 的推荐成人剂量给 12 岁以上的青少年使用地舒单抗, 以阻止病变的进展, 并且没有报告严重的不良反应。

2021 年, Reddy 等报道了他们在 2 例 GCTB 合并肺转移患儿中使用地舒单抗的经验, 取得了满意的疗效<sup>[54]</sup>。在地舒单抗治疗期间, 观察到原发病灶和肺转移病灶的大小减少, 疼痛缓解。但 2 例患者均出现轻度低钙血症。所有这些数据支持地舒单抗作为儿童的有效治疗方法, 可减轻疼痛和缓解病变进展。与成人相比, 儿童在停药后数月内常常出现骨代谢急性反弹, 并伴有严重的、危及生命的高钙血症, 往往需要住院治疗和双膦酸盐治疗。这一发现代表了一个严重的安全问题, 在成人中鲜有报道, 似乎主要与儿科患者有关。有研究推测, 儿童的基础骨代谢率高于骨骼发育成熟的成年人。

停药后骨代谢往往会迅速反弹, 导致骨吸收增加, 血钙水平升高。尽管 Uday 等报道了第一例使用地舒单抗治疗的年轻 GCTB 患者出现罕见的颌骨骨坏死。如出现颌部症状应停药<sup>[55]</sup>。

#### 1.5 中央巨细胞肉芽肿(CGCG)

中央巨细胞肉芽肿是一种带有核巨细胞的骨质破坏, 通常只发生在下颌骨, 很少发生在上颌骨。它通常生长缓慢, 局部皮质扩张, 无疼痛症状。有时也会表现为侵袭性病变, 生长迅速, 伴有疼痛。其发病率约为 1.1/100 万, 儿童和青少年以及女性的发病率较高<sup>[56]</sup>。

一线治疗方法是手术切除或刮除, 但会导致较高的牙齿缺失、咀嚼和外观缺陷、感觉缺失以及高达 70% 的复发率<sup>[57]</sup>。因此, 对于难以通过手术治疗获得良好美容效果或术后复发的 CGCG, 应采用药物综合治疗方案。

在治疗的早期阶段, 有一些关于 CGCG 成年患者使用地舒单抗治疗的报道。在成人患者获得成功治疗后, 逐渐开始有儿童患者接受地舒单抗治疗的报道<sup>[58,59]</sup>。2014 年, Naidu 等人首次报告了一项针对 CGCG 患儿的地舒单抗试验<sup>[60]</sup>。另一项关于地舒单抗治疗的回顾性研究对患儿进行了长达 75 个月的随访, 发现治疗总体上是安全的。然而, 患者在停药 14 个月后复发并出现反跳性高钙血症<sup>[61]</sup>。2021 年, 德克萨斯州儿童医院报告了使用地舒单抗治疗 CGCG 的最大儿童群体<sup>[62,63]</sup>。在这项研究中, 对 6 名 5 至 12 岁的儿童进行了平均 20 个月的随访。在第一周期的第 1、8 和 15 天服用负荷剂量后, 患者每 4 周接受一次 70 毫克/平方米 (最大 120 毫克) 的剂量, 一般接受 12 次剂量直至治疗结束。所有接受过地舒单抗治疗的患者都出现了良好的反应、症状缓解、病灶缩小和 BMD 改善。此外, 4 名患者出现轻度低钙血症, 3 名患者在停药 5 个月后又出现反跳性高钙血症和急性肾损伤。通过递减剂量减药后, 所有患儿均未出现反跳性高钙血症。此外, 所有患者的骨龄均保持正常。

### 1.6 继发性骨质疏松症和其他罕见疾病

其他报道的儿童病例包括骨质变性、高钙血症、幼年髓样骨病和儿童继发性骨质疏松症。儿童继发性骨质疏松症主要包括废用性骨质疏松症和糖皮质激素相关性骨质疏松症。Shroff 等人报告, 2 名编码 RANK 的 TNFRSF11A 基因发生功能性缺失突变的儿童 (3 岁和 12 岁) 接受了造血干细胞移植, 导致破骨细胞强烈激活和难治性高钙血症。在这两名患者中, 地舒单抗使血清钙水平迅速恢复正常<sup>[64]</sup>。JPD 是一种异常罕见的遗传性疾病, 可导致婴儿或儿童早期骨质快速重塑。其症状不局限于骨骼, 还包括听力损失和视网膜病变。

双膦酸盐是最先推荐的药物。然而, 多项临床试验证实, 虽然双膦酸盐可以缓解 JPD 的骨病变进展, 但却无法缓解骨外进展, 其中可能包括听力和视力损伤。Grasemann 等人报告说, 一名患有严重 JPD 的 8 岁女孩在接受地舒单抗治疗后, 除了骨损伤得到缓解外, 听力测试结果也出现了意想不到的改善。然而, JPD 患者在停药后出现了严重的高钙血症, 这表明在应用这种治疗方法时需要慎重考虑<sup>[65]</sup>。Anastasilakis 等人报告了

用地舒单抗治疗严重原发性骨质疏松症儿童的情况, 结果表明地舒单抗非常有效, 临床和放射学反应显著。出现了一过性高钙血症, 但可能是由于一过性短期停药放大了生长突增和青春期对骨重塑的影响<sup>[66]</sup>。继发性骨质疏松症的常见病因包括不运动、使用类固醇治疗的炎症、杜氏肌营养不良症 (DMD) 和其他肌病、白血病和其他癌症。Huang 等人的初步研究发现, 地舒单抗是治疗儿童癌症幸存者低 BMD 的有效方法, 但有 40% 的患者出现了低钙血症<sup>[67]</sup>。Scheinberg 等人报告了他们使用地舒单抗治疗脑瘫引起的废用性骨质疏松症的经验<sup>[68]</sup>。此外, Kumaki 等人首次描述了用地舒单抗治疗糖皮质激素诱发的 DMD 患者骨质疏松症的经验<sup>[69]</sup>, 患者的 BMD 有一定程度的增加。

### 2 儿童使用地舒单抗的治疗策略和安全性

地舒单抗是一种治疗儿童骨骼疾病的有效方法, 是改善儿童骨骼健康的有效替代疗法。迄今为止, 儿童极少出现严重的副作用, 如颌骨坏死和无症状股骨骨折。然而, 儿科临床应用仍存在一些值得进一步讨论和研究的问题。地舒单抗是一种强效抗骨质吸收药物, 早期在啮齿类动物和灵长类动物中进行的临床前研究表明, 它能显著抑制骨生长和牙齿萌出<sup>[70]</sup>。

与双膦酸盐相比, 地舒单抗具有显著的优势, 因为它的作用具有可逆性。此外, 双膦酸盐需要与骨羟磷灰石结合, 这导致骨的半衰期较长, 因此其作用持续时间较长。已发表的数据显示, 地舒单抗会影响骨髓的放射学变化, 虽然可能会出现硬化的骺带, 但往往会随着时间的推移而消退<sup>[71]</sup>。虽然临床数据有限, 但有许多报道称使用地舒单抗后骨质仍在继续生长<sup>[72]</sup>。Wang 等人研究了地舒单抗治疗和停药对儿童骨骼生长板的影响。一名 9 岁的 FD 患儿在接受了 7 个月的地舒单抗治疗后, 四肢生长板的影像学和组织学分析表明, 虽然在治疗期间生长板附近出现了硬化带, 但硬化带在治疗后逐渐消退, 骺板在治疗期间和治疗后继续生长<sup>[73]</sup>。

在使用双膦酸盐治疗的儿童中也发现了类似的结果, 但对骨骼生长没有显著的临床意义<sup>[73]</sup>。尽管受样本量较小的限制, Wang 等人的研究直接证明了地舒单抗对儿童的骨骼生长没有明显的不良影响。之前的病例报告提到了在地舒单抗治疗期间观察到的轻微不良反应, 包括偶尔出现的无症状低钙血症和低磷血症、轻微胃肠道反应、可自行缓解的肌肉和关节疼痛以及尿钙检测, 这些不良反应确实否定了地舒单抗作为一种治疗方法的有效性。与骨转换反弹和停药后高钙血症有关的安全问题是目前儿童安全使用地舒单抗的主要

顾虑。成人停用地舒单抗后出现高钙血症的报道很少,但在儿童中的发生率要高得多。一些学者推测,儿童高钙血症的主要原因是基础骨代谢率高于成人<sup>[74]</sup>。

治疗期间对骨代谢的抑制作用越强,停药后的反弹率就越高。高血钙可在停药后 7 至 8 周内出现,有些报告称在停药 20 周后出现。这种高钙血症可能需要住院治疗,以控制疼痛和/或补充水分并纠正高钙血症;幸运的是,通过双膦酸盐治疗,患者可以很快康复。对停药后胸椎骨折的多因素分析表明,双膦酸盐是停药后防止骨折的保护因素。这一发现为地舒单抗的停药策略提供了一个方向,因为停用双膦酸盐治疗可常规用于预防高钙血症<sup>[75]</sup>。

药物对儿童的药效学效应主要受两个因素影响:

(I) 与儿童骨骼生长速度相关的骨转换增加导致的 RANK/RANKL/OPG 活性水平;

(II) 体重和体表面积<sup>[76]</sup>。因此,儿童的最佳地舒单抗剂量和间隔时间,以及如何通过监测血液或尿液中的骨代谢标志物来调节地舒单抗治疗的持续时间,都是亟待解决的问题。Hoyer-Kuhn 等报道,根据尿液代谢物 DPD/CREA 的含量灵活调整地舒单抗的注射间隔,将注射间隔从 8 周延长至 20 周,可获得最佳疗效,且无高钙血症,从而为调整地舒单抗用药提供了良好的参考<sup>[77]</sup>。对于需要终身服药的儿童或骨代谢率较高的年轻患者,为防止发生高钙血症,有必要密切监测骨代谢标志物水平的波动,并保持骨代谢的稳定状态。即将停止地舒单抗治疗的儿童可能需要逐渐减少剂量,以达到稳定的血液电解质平衡。因此,需要全面考虑地舒单抗的给药剂量和间隔时间、用药期间的监测和调整策略、停药策略以及停药后的监测策略。短期内,加强骨代谢标志物的监测,加强血液标志物临界值的监测,对患者及其家长进行高钙血症常见症状的教育,对于早期发现和预防高钙血症具有重要意义。地舒单抗的主要缺点是对骨转换的影响和对骨病变的抑制作用是可逆的。一些原发性骨肿瘤在停止使用地舒单抗治疗后会复发,GCTB 就有这样的报道。因此,对于停药后复发的患者,应考虑进行长期的药物安全性检测。此外,如何抑制骨肿瘤基质细胞在骨肿瘤中的持续增殖也是值得进一步研究的领域。

### 3 应用及展望

儿童难治性良性骨病变包括多种骨病。由于其位置不佳且无法通过手术切除,严重影响了儿童的生活质量。迄今为止,尚无有效、安全的治疗策略。已被批准用于治疗成人骨病的地舒单抗在缓解儿童多发性难

治性骨病变方面发挥了潜在作用。

根据已公布的数据,地舒单抗在缓解儿童多种难治性骨病变方面具有潜在作用。以前关于儿童使用地舒单抗的报告显示相对安全,未发现严重并发症。用药期间的低钙血症可通过补钙来预防。停药后停药后的高钙血症可通过密切监测和双膦酸盐治疗得到有效控制。通过密切监测和双膦酸盐干预。同样,目前还没有观察到对骨骼生长或发育的不良影响。对骨骼生长或发育的不良影响。虽然目前该药物还未在标签外使用,但正在进行的高质量的儿童地舒单抗研究可能会取得取得进一步进展。最后,对于患有难治性良性骨病变的儿童,应慎用地舒单抗。在患有难治性良性骨病变的儿童中使用,在使用前应进行全面评估、包括监测骨骼和牙齿的发育状况。牙齿的发育状况。在治疗期间,有必要密切监测骨转换指标,以防止出现与骨转换反弹和矿物质平衡相关的安全问题。

### 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] Shroff R, Beringer O, Rao K, et al. Denosumab for posttransplantation hypercalcemia in osteopetrosis. *N Engl J Med* 2012;367:1766-7.
- [6] Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:183-8.
- [7] Boyce AM, Chong WH, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:1462-70.
- [8] Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, et al. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:2469-84.

- [9] McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell* 2021;184:1940.
- [10] Rønne MS, Heidemann M, Schou A, et al. Tracking of bone mass from childhood to puberty: a 7-year follow-up. The CHAMPS study DK. *Osteoporos Int* 2018;29:1843-52.
- [11] Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
- [12] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- [13] Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:793-807.
- [14] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-92.
- [15] Zhou Z, Chen C, Zhang J, et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:2113-22. 16.
- [16] Boyce AM. Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:283-92.
- [17] Body JJ, Lipton A, Gralow J, et al. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 2010;25:440-6.
- [18] Koldkjær Sølling AS, Harsløf T, Kaal A, et al. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int* 2016;27:2383-6.
- [19] Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2010;1:115-28.
- [20] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- [21] Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:183-8.
- [22] Ward L, Bardai G, Moffatt P, et al. Osteogenesis Imperfecta Type VI in Individuals from Northern Canada. *Calcif Tissue Int* 2016;98:566-72.
- [23] Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta--a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016;16:24-32. 24.
- [24] Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, et al. Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Tohoku J Exp Med* 2017;242:115-20.
- [25] Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, et al. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:219.
- [26] Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone* 2003;33:582-8.
- [27] Palmisano B, Spica E, Remoli C, et al. RANKL Inhibition in Fibrous Dysplasia of Bone: A Preclinical Study in a Mouse Model of the Human Disease. *J Bone Miner Res* 2019;34:2171-82.
- [28] Meier ME, van der Bruggen W, van de Sande MAJ, et al. Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: A report of two cases. *Bone Rep* 2021;14:101058.
- [29] Collins MT, de Castro LF, Boyce AM. Denosumab for Fibrous Dysplasia: Promising, but Questions Remain. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e4179-80.
- [30] Boyce AM, Chong WH, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:1462-70.
- [31] Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:891-7.
- [32] Majoor BCJ, Papapoulos SE, Dijkstra PDS, et al. Denosumab in Patients With Fibrous Dysplasia Previously Treated With Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:6069-78.
- [33] Raborn LN, Burke AB, Ebb DH, et al. Denosumab for craniofacial fibrous dysplasia: duration of efficacy and posttreatment effects. *Osteoporos Int* 2021;32:1889-93.
- [34] Palmisano B, Spica E, Remoli C, et al. RANKL Inhibition in Fibrous Dysplasia of Bone: A Preclinical Study in a Mouse Model of the Human Disease. *J Bone Miner Res*

- 2019;34:2171-82.
- [35] Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer* 1988;61:2291-304.
- [36] Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, et al. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer* 1992;69:2921-31.
- [37] Oliveira AM, Chou MM. USP6-induced neoplasms: the biologic spectrum of aneurysmal bone cyst and nodular fasciitis. *Hum Pathol* 2014;45:1-11.
- [38] Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Dal Cin P, et al. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate USP6 transcription by promoter swapping with the ZNF9, COL1A1, TRAP150, and OMD genes. *Oncogene* 2005;24:3419-26.
- [39] Muratori F, Mondanelli N, Rizzo AR, et al. Aneurysmal Bone Cyst: A Review of Management. *Surg Technol Int* 2019;35:325-35.
- [40] Shiels WE 2nd, Mayerson JL. Percutaneous doxycycline treatment of aneurysmal bone cysts with low recurrence rate: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:2675-83.
- [41] Park HY, Yang SK, Sheppard WL, et al. Current management of aneurysmal bone cysts. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2016; 9:435-44.
- [42] Alhumaid I, Abu-Zaid A. Denosumab Therapy in the Management of Aneurysmal Bone Cysts: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2019;11:e3989.
- [43] Pelle DW, Ringler JW, Peacock JD, et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response. *Transl Res* 2014;164:139-48.
- [44] Fontenot PB, Jesurajan J, Bui M, et al. Recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the Distal Fibula Treated with Denosumab and Curettage. *Case Rep Oncol Med* 2018; 2018: 1574343.
- [45] Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019; 105:1181-5.
- [46] Dunnion S, Paterson A, Johnston R. Dense sclerotic metaphyseal bands caused by denosumab therapy. *Pediatr Radiol* 2020;50:877-8.
- [47] Fadavi P, Arefpour AM, Hariri R, et al. Dramatic response of aneurysmal bone cyst to denosumab: Case report and literature review. *Clin Case Rep* 2021;9:e04993.
- [48] Marcus M, Aldridge S, Abudu A, et al. The Efficacy of Denosumab in the Management of a Tibial Paediatric Aneurysmal Bone Cyst Compromised by Rebound
- [49] Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA, et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 2010;36:1-7.
- [50] Sydlik C, Dürr HR, Pozza SB, et al. Hypercalcaemia after treatment with denosumab in children: bisphosphonates as an option for therapy and prevention? *World J Pediatr* 2020;16:520-7.
- [51] Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1719-29.
- [52] Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Kido A, et al. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel)* 2021;13:3647.
- [53] Karras NA, Polgreen LE, Ogilvie C, et al. Denosumab treatment of metastatic giant-cell tumor of bone in a 10-year-old girl. *J Clin Oncol* 2013;31:e200-2.
- [54] Reddy K, Ramirez L, Kukreja K, et al. Response to Denosumab in 2 Children With Recurrent Giant Cell Tumor of the Bone With Pulmonary Metastasis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:e215-8.
- [55] Uday S, Gaston CL, Rogers L, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Rebound Hypercalcemia in Young People Treated With Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:596-603.
- [56] Liede A, Bach BA, Stryker S, et al. Regional variation and challenges in estimating the incidence of giant cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:1999-2007
- [57] Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren; Becker WT, Dohle J, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1060-7.
- [58] Upfill-Brown A, Bukata S, Bernthal NM, et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases. *JBM Plus* 2019;3:e10210.
- [59] Bredell M, Rordorf T, Kroiss S, et al. Denosumab as a Treatment Alternative for Central Giant Cell Granuloma: A

- Long-Term Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:775-84.
- [60] Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, et al. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:2469-84.
- [61] Rhou YJJ, Wang CJ, Nguyen M, et al. Clinical and Radiologic Response of Central Giant Cell Granuloma to Denosumab: A 6-Year Prospective Observational Study. *Calcif Tissue Int* 2022;110:464-74.
- [62] Choe M, Smith V, Okcu MF, et al. Treatment of central giant cell granuloma in children with denosumab. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e28778.
- [63] Mariz BALA, Migliorati CA, Alves FA, et al. Successful denosumab treatment for central giant cell granuloma in a 9-year-old child. *Spec Care Dentist* 2021;41:519-25.
- [64] Shroff R, Beringer O, Rao K, et al. Denosumab for posttransplantation hypercalcemia in osteopetrosis. *N Engl J Med* 2012;367:1766-7.
- [65] Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, et al. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3121-6.
- [66] Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, et al. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:295-306.
- [67] Huang TH, Liu HC, Hou JY, et al. Efficacy and safety of denosumab therapy for low bone mineral density in childhood cancer survivors: A report of preliminary experience. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27927.
- [68] Scheinberg MA, Golmia RP, Sallum AM, et al. Bone health in cerebral palsy and introduction of a novel therapy. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13:555-9.
- [69] Kumaki D, Nakamura Y, Sakai N, et al. Efficacy of Denosumab for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in an Adolescent Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report. *JBJS Case Connect* 2018;8:e22.
- [70] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
- [71] Dunnion S, Paterson A, Johnston R. Dense sclerotic metaphyseal bands caused by denosumab therapy. *Pediatr Radiol* 2020;50:877-8.
- [72] Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3954-5.
- [73] Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:891-7.
- [74] Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019;105:1181-5.
- [75] Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, et al. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res* 2021;36:1717-28.
- [76] Zheng S, Gaitonde P, Andrew MA, et al. Model-based assessment of dosing strategies in children for monoclonal antibodies exhibiting target-mediated drug disposition. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2014;3:e138.
- [77] Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, et al. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:219.

**版权声明:** ©2024 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。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**