

· 药物研究 ·

# 首次使用唑来膦酸的急性期反应预测及对肝肾功能影响的分析

谢炜星 马辉 晋大祥\* 丁金勇 徐继禧 梁德

广州中医药大学第一附属医院, 脊柱骨科 510405

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0870-05

**摘要:** **目的** 观察首次使用唑来膦酸的急性期反应(Acute Phase Response, APR)对血细胞计数及对肝肾功能指标变化的影响,以分析常规实验室检查是否存在 APR 的预测因子及评估临床用药的安全性。**方法** 对 2013 年 1 月-2014 年 6 月于我院首次使用唑来膦酸治疗的 66 例绝经后老年女性骨质疏松症患者进行回顾性研究,按是否出现 APR 分为反应组和无反应组。记录发生 APR 情况,注射前后行血液分析、生化等实验室检查,记录相关数据,统计分析使用前后数据是否存在差异,并对相关因素行多因素回归分析,试图找出 APR 预测因子,对比肝肾功能指标,评估用药安全性。**结果** 66 例骨质疏松症患者出现 APR 共 42 人,APR 发生率为 63.6%,其中最常见为发热 34 例(51.5%),骨关节肌肉疼痛 18 例(27.2%),四肢乏力 12 例(18.1%),呕吐 5 例(7.5%),头痛 4 例(6.0%)。注射后反应组中心粒细胞( $P=0.009$ )、嗜酸性粒细胞( $P=0.005$ )、碱性磷酸酶( $P=0.005$ )较无反应组显著升高,淋巴细胞( $P=0.002$ )及单核细胞( $P=0.042$ )显著降低。肝肾功能指标中仅碱性磷酸酶( $P=0.005$ )显著升高。多因素回归分析显示,较小年龄及单核细胞基线水平较高的患者更容易出现 APR。**结论** 注射唑来膦酸后 APR 发生率较高,但多为一过性反应,程度较轻,注射前后预防和干预能有效缓解,注射后对肝肾功能无明显影响,用药安全性较高。较小年龄及更高基线值的单核细胞与 APR 显著相关,但二者目前不能作为 APR 的准确预测因子。

**关键词:** 唑来膦酸;首次;急性期反应;用药安全;预测

## Prediction of the acute phase response of the first use of zoledronic acid and analysis its effect on hepatorenal function

XIE Weixing, MA Hui, JIN Daxiang, DING Jinyong, XU Jixi, LIANG De

Department of Spinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Chinese Medicine University, Guangzhou 510405, China

Corresponding author: JIN Daxiang, Email: jindaxiang@126.com

**Abstract:** **Objective** To observe the acute phase response (APR) after the first use of zoledronic acid and its effect on whole blood cell count and the parameters of hepatorenal function before and after the use, and to analysis if the clinical and laboratory parameters can predict zoledronic acid-induced APR and the safety of the drug. **Methods** Sixty-six postmenopausal elderly women with osteoporosis, who were treated with intravenous zoledronic acid for the first time in our hospital from January 2013 to June 2014, were retrospectively studied. They were divided into APR group (APR<sup>+</sup>) and no APR group (APR<sup>-</sup>) according to their response after the infusion. The APR situation was recorded. Blood analysis, laboratory parameters, and related data before and after the injection were recorded. Data were compared and analyzed to look for the predictive factors. The hepatorenal function was compared and evaluated for the drug safety. **Results** Forty-three patients experienced APR (63.6%). Among those, 34 had fever (51.5%), 18 had musculoskeletal pain (27.2%), 12 had limb weakness (18.1%), 5 had vomiting (7.5%), and 4 had headache (6.0%). Compare to those in the APR<sup>-</sup> group, the neutrophils, eosinophilic granulocytes, and alkaline phosphatase increased significantly in the APR<sup>+</sup> group, but the lymphocytes and monocytes decreased significantly. Multifactor regression analysis showed that the patients with younger age and high level of baseline monocytes were highly correlated with APR. **Conclusion** The incidence of APR induced by the first use of zoledronic acid is high. Intravenous zoledronic acid is quite safe for the liver and kidney function. Our data suggest that pretreatment higher monocyte number and younger age increases the risk of APR, but both of them can not be the predictive factor of APR.

**Key words:** Zoledronic acid; First dose; Acute phase response; Drug safety; Predictive factor

\*通讯作者: 晋大祥, Email: jindaxiang@126.com

随着人口老龄化的加速,骨质疏松症的发病率也逐渐上升。双膦酸盐是目前治疗骨质疏松症的主要药物,其疗效的可靠性也得到了充分的论证。注射用唑来膦酸注射液(密固达,诺华制药,瑞士)是新一代含氮双膦酸盐,与口服双膦酸盐如阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠相比,有更高强度的抗骨吸收作用<sup>[1]</sup>。每年一次注射 5 mg 唑来膦酸能有效增加患者的骨密度,显著降低形态测定椎体骨折、临床椎体骨折、髌部骨折和其他非椎体骨折的危险<sup>[2]</sup>,并且用药依从性更佳<sup>[3]</sup>。首次使用唑来膦酸的主要副作用为 APR,主要表现为发热、骨关节肌肉疼痛、流感样症状等。国内对于首次使用唑来膦酸的 APR 分析、发生 APR 的预测因子及对肝肾功能影响研究较少,本文旨在对此进行观察分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

对 2013 年 1 月-2014 年 6 月于我院住院治疗的 66 例绝经后老年女性骨质疏松患者,均为首次注射唑来膦酸治疗。纳入标准:①明确绝经史;②治疗前确诊为骨质疏松症,骨质疏松症诊断标准参考 WHO 骨质疏松症诊断标准:骨密度 T 值  $< -2.5SD$  (全部为腰椎);③治疗前肾功能肌酐清除率  $> 35$  ml/min;④近期能无引起流感样症状的基础病。

治疗前均常规应用钙剂、活性维生素 D,注射前参考唑来膦酸注射液药物说明书建议,参考药物说明书,用药前后均静滴林格氏液适当水化,唑来膦酸注射液静滴时间大于 15 分钟。注射后出现 APR 患者给予口服对乙酰氨基酚缓释片(泰诺林)缓解临床症状,记录患者年龄、体重指数(BMI)、骨密度 T 值、出现的各种 APR 症状。发热定义为体温  $> 38^{\circ}C$ ,记录发热时体温高值、发热持续时间等,并按是否出现 APR 分为反应组和无反应组。

### 1.2 观察指标

分别于注射前后晨起空腹时静脉采血行血分析、生化、风湿四项等实验室检查。记录血细胞计数、血钙水平、C 反应蛋白、血沉;肝功能指标,如总蛋白、白蛋白、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶、总胆红素、直接胆红素;肾功能指标:如尿素、尿酸、血清肌酐,并计算血清肌酐清除率。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS19.0 统计分析软件进行数据分析,定量变量采用  $\bar{x} \pm s$  表示,类别变量采用数字或百分比

表示。组内比较采用配对样本  $t$ -检验或 Wilcoxon  $t$ -检验,组间比较采用独立样本  $t$ -检验,类别变量间比较采用卡方检验,采用 logistic 回归分析法进行多因素分析,逐步筛选基于基线值的 APR 潜在预测因子。 $P < 0.05$  表示具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床结果

66 例绝经后老年女性骨质疏松症患者纳入本研究。她们的平均年龄为  $67.6 \pm 1.2$  岁,体重指数:  $23.0 \pm 0.4$  kg/cm<sup>2</sup>,骨密度 T 值:  $-3.4 \pm 0.1$ 。出现 APR 42 人,APR 发生率为 63.6%,与国内外研究结果相近<sup>[4-7]</sup>,其中发热 34 例,发生率 51.5%,体温:  $38.6 \pm 0.4^{\circ}C$ ,发热时间:  $13.8 \pm 1.9$  小时。其他主要症状:骨关节肌肉疼痛 18 例(27.2.1%),四肢乏力 12 例(18.1%),呕吐 5 例(7.5%),头痛 4 例(6.0%)。APR 多在注射 24 小时内出现,并在 3 天内消退。发热及全身疼痛症状给予解热镇痛药物及补液水化后均能明显改善。

### 2.2 实验室结果

注射唑来膦酸前后相关指标的比较结果如表 1 所示。其中白细胞、中性粒细胞、碱性磷酸酶较注射前显著增加,嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、尿素、尿酸、直接胆红素、白蛋白较注射前显著降低,其余指标变化均无显著性差异。

按是否出现 APR 将患者分为反应组( $n = 42$ )和非反应组( $n = 24$ ),组间基于基线值相互比较及注射后较基线变化的比较,结果如表 2 所示。反应组患者年龄较无反应组年轻,具有统计学意义( $P = 0.043$ ),BMI 及 BMD 均无显著性差异。组内注射前后比较:反应组注射次日白细胞( $P = 0.001$ )、中心粒细胞( $P = 0.00$ )、淋巴细胞( $P = 0.00$ )、单核细胞( $P = 0.001$ )、血清碱性磷酸酶( $P = 0.00$ )较基线值显著升高;无反应组注射次日尿素( $P = 0.002$ )、谷草转氨酶( $P = 0.019$ )、白蛋白( $P = 0.005$ )较注射前显著降低。组间基线值比较,反应组白细胞( $P = 0.022$ )中性粒细胞( $P = 0.039$ )、单核细胞( $0.048$ )、较无反应组高。注射后组间比较,反应组白细胞( $P = 0.011$ )中心粒细胞( $P = 0.000$ )、嗜酸性粒细胞( $P = 0.00$ )、碱性磷酸酶( $P = 0.001$ )较无反应组显著升高,淋巴细胞( $P = 0.002$ )及单核细胞( $P = 0.042$ )显著降低。注射后肝肾功能指标除碱性磷酸酶外均无显著变化,表明唑来膦酸对肝肾功能影响较小,应用唑来膦酸安全性高。

表 1 注射唑来磷酸前后相关指标的比较( $n=66$ )

Table 1 Comparison of related parameters between baseline and after zoledronate infusion ( $n=66$ )

|                            | 基线值/Baseline | 注射后/After infusion | P 值/P Value |
|----------------------------|--------------|--------------------|-------------|
| 白细胞/Leukocyte              | 7352 ± 295   | 8410 ± 353         | 0.000       |
| 中性粒细胞/Neutrophil           | 4992 ± 276   | 6627 ± 343         | 0.000       |
| 淋巴细胞/Lymphocyte            | 1733 ± 90    | 1269 ± 86          | 0.000       |
| 单核细胞/Monocyte              | 470 ± 21     | 406 ± 22           | 0.032       |
| 嗜酸性粒细胞/Eosinophil          | 144 ± 15     | 98 ± 12            | 0.021       |
| 嗜碱性粒细胞/Basophils           | 15 ± 1       | 8 ± 1              | 0.000       |
| 血钙/Blood calcium           | 2.22 ± 0.01  | 2.22 ± 0.01        | 0.748       |
| 尿素/Carbonyldiamide         | 5.43 ± 0.23  | 4.52 ± 0.18        | 0.000       |
| 尿酸/Uric acid               | 313 ± 12     | 290 ± 12           | 0.007       |
| 肌酐/Serum creatinine        | 68.2 ± 1.9   | 65.6 ± 1.9         | 0.045       |
| 碱性磷酸酶/Alkaline phosphatase | 77.7 ± 3.3   | 92.6 ± 4.1         | 0.000       |
| 天门冬氨酸氨基转移酶/AST             | 20.7 ± 1.0   | 18.3 ± 0.8         | 0.019       |
| 丙氨酸氨基转移酶/ALT               | 17.3 ± 1.0   | 16.3 ± 1.0         | 0.273       |
| 总胆红素/Total bilirubin       | 11.5 ± 0.8   | 11.2 ± 0.8         | 0.652       |
| 直接胆红素/Direct bilirubin     | 3.4 ± 0.2    | 2.9 ± 0.2          | 0.008       |
| 总蛋白/Total protein          | 66.7 ± 0.8   | 65.0 ± 0.7         | 0.029       |
| 白蛋白/Albumin                | 39.4 ± 0.5   | 37.9 ± 0.4         | 0.005       |
| C 反应蛋白/CRP                 | 13.5 ± 2.6   | 12.3 ± 2.1         | 0.667       |
| 血沉/ESR                     | 27.0 ± 2.7   | 26.8 ± 2.7         | 0.835       |

\* 配对样本 t 检验,数据用均值 ± 均值标准误表示。  
\* Paired-sample *t*-test. Data are presented as mean ± standard error of the mean.

表 2 组间基线值比较及注射后较基线值比较结果

Table 2 Comparison between baseline characteristics and laboratory parameters at baseline and after the injection between the two groups

|                            | 反应组/APR <sup>+</sup>    |                          | 无反应组/APR <sup>-</sup> |                          |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                            | 基线值/<br>Baseline        | 注射后/<br>After infusion   | 基线值/<br>Baseline      | 注射后/<br>After infusion   |
| 样本量/Number(N)              | 42                      | 42                       | 24                    | 24                       |
| 年龄/Age                     | 66.1 ± 1.5 <sup>#</sup> |                          | 70.2 ± 1.8            |                          |
| 体重指数/BMI                   | 23.4 ± 0.5              |                          | 22.3 ± 1.6            |                          |
| 骨密度/BMD                    | -3.6 ± 0.1              |                          | -3.2 ± 0.1            |                          |
| 白细胞/Leukocyte              | 7857 ± 362 <sup>#</sup> | 9078 ± 484 <sup>#</sup>  | 6467 ± 462            | 7242 ± 382               |
| 中性粒细胞/Neutrophil           | 5421 ± 317 <sup>#</sup> | 7484 ± 445 <sup>#</sup>  | 4242 ± 491            | 5128 ± 378               |
| 淋巴细胞/Lymphocyte            | 1782 ± 127              | 1146 ± 119 <sup>#</sup>  | 1648 ± 111            | 1484 ± 101               |
| 单核细胞/Monocyte              | 501 ± 29 <sup>#</sup>   | 372 ± 26 <sup>#</sup>    | 414 ± 24              | 466 ± 36                 |
| 嗜酸性粒细胞/Eosinophil          | 144 ± 22                | 66 ± 11 <sup>#</sup>     | 145 ± 20              | 155 ± 23                 |
| 嗜碱性粒细胞/Basophils           | 14 ± 1                  | 8 ± 1 <sup>*</sup>       | 16 ± 3                | 7 ± 1                    |
| 血钙/Blood calcium           | 2.23 ± 0.02             | 2.20 ± 0.02              | 2.22 ± 0.02           | 2.24 ± 0.02              |
| 尿素/Carbonyldiamide         | 5.32 ± 0.29             | 4.47 ± 0.22 <sup>*</sup> | 5.62 ± 0.40           | 4.61 ± 0.32 <sup>*</sup> |
| 尿酸/Uric acid               | 302 ± 16                | 280 ± 16 <sup>*</sup>    | 331 ± 21              | 308 ± 21                 |
| 肌酐/Serum creatinine        | 67.1 ± 2.2              | 65.9 ± 2.2               | 70.1 ± 3.7            | 65.0 ± 3.8 <sup>*</sup>  |
| 碱性磷酸酶/Alkaline phosphatase | 82.6 ± 4.1              | 103 ± 5.2 <sup>#</sup>   | 69.0 ± 5.3            | 74.0 ± 5.0               |
| 天门冬氨酸氨基转移酶/AST             | 20.7 ± 1.2              | 19.0 ± 1.2               | 20.7 ± 1.7            | 17.1 ± 0.9 <sup>*</sup>  |
| 丙氨酸氨基转移酶/ALT               | 17.8 ± 1.4              | 17.2 ± 1.3               | 16.4 ± 1.4            | 14.9 ± 1.6               |
| 总胆红素/Total bilirubin       | 12.0 ± 1.0              | 11.8 ± 1.1 <sup>*</sup>  | 10.7 ± 1.3            | 10.3 ± 1.0               |
| 直接胆红素/Direct bilirubin     | 3.4 ± 0.3               | 3.1 ± 0.2                | 3.4 ± 0.5             | 2.5 ± 0.3 <sup>*</sup>   |
| 总蛋白/Total protein          | 66.8 ± 1.0              | 64.6 ± 1.0               | 66.4 ± 1.6            | 65.8 ± 1.2               |
| 白蛋白/Albumin                | 39.5 ± 0.6              | 38.1 ± 0.5               | 39.1 ± 0.9            | 37.5 ± 0.8 <sup>*</sup>  |
| C 反应蛋白/CRP                 | 17.3 ± 3.9              | 14.0 ± 3.0               | 7.0 ± 2.0             | 9.4 ± 2.6                |
| 血沉/ESR                     | 25.3 ± 2.3              | 24.8 ± 2.3               | 29.9 ± 6.6            | 30.2 ± 6.4               |

\* 较基线比  $P < 0.05$ ,<sup>#</sup>较无反应组比  $P < 0.05$ 。  
\*  $P < 0.05$  compared to baseline. <sup>#</sup> $P < 0.05$  compared to APR.

回归分析中,我们将组间注射前具有显著差异的年龄、白细胞、中心粒细胞、单核细胞及 BMI、BMD 作为自变量纳入分析(见表 3),结果显示较低年龄及较高基线值单核细胞与 APR 具有显著相关性,将患者按单核细胞基线值的三分位数分为三组,最低三分位数组 APR 发生率(50%、11/22)远低于最高三分位数组(86.3%、19/22)。

表 3 多因素回归分析  
Table 3 Logistic regression analysis \*

| 自变量<br>/Independent variable | B<br>Value | SE    | P<br>Value | 95% 置信区间      |
|------------------------------|------------|-------|------------|---------------|
| 年龄/Age                       | -0.15      | 0.007 | 0.043      | -0.029 -0.000 |
| 体重指数/BMI                     | 0.23       | 0.021 | 0.296      | -0.021 -0.066 |
| 骨密度/BMD                      | -0.161     | 0.095 | 0.098      | -0.352 -0.031 |
| 白细胞/Leukocyte                | -0.226     | 0.381 | 0.552      | 0.474 -2.298  |
| 中性粒细胞/Neutrophil             | 0.034      | 2.206 | 0.766      | 0.514 -2.566  |
| 单核细胞/Monocyte                | 0.984      | 0.455 | 0.035      | 0.064 -1.905  |
| 白蛋白/Albumin                  | -0.003     | 0.017 | 0.840      | -0.037 -0.030 |
| 常数/Constant                  | 0.384      | 1.162 | 0.743      |               |

\* 因变量中反应组定义为 1、无反应组定义为 0。  
\* APR<sup>-</sup> group had rated as 0 and APR<sup>+</sup> group as 1 within dependent variable.

3 讨论

唑来膦酸是第三代注射用含氮双膦酸盐,每年 1 次 5 mg 静脉注射,给药模式较口服双膦酸盐药物更为便捷,多个临床研究已经证实其对绝经后女性骨质疏松症切实有效,能有效增加患者的骨密度<sup>[8-11]</sup>,显著降低临床椎体骨折、髌部骨折和其他非椎体骨折的危险<sup>[10]</sup>,独特的定量给药时间模式具有良好的治疗遵从性,是治疗骨质疏松症非常好的选择<sup>[11]</sup>。自 2007 年起,在全球多个国家被批准用于治疗绝经后女性骨质疏松症。

3.1 产生机理

在甲羟戊酸的代谢途径中,含氮双膦酸盐通过抑制法尼基焦磷酸酶的活性,干预蛋白质异戊二烯化,影响破骨细胞功能及结构完整,诱导破骨细胞凋亡,从而减少骨吸收,起到抗骨质疏松作用,但法尼基焦磷酸酶的活性受到抑制后,C10 香叶基焦磷酸代谢受阻,其富集堆积后引起 T 细胞活化,分泌多种干扰素,继而产生大量白介素-6 等因子,引起炎症样反应,即表现为发热,全身骨关节痛、乏力及呕吐等。患者注射后白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等显著变化能很好的解释此现象。最近国外的一系列研究都证实,应用含氮双膦酸盐后 APR 与  $\gamma\delta$  T 细胞存在密切相关<sup>[12-15]</sup>,Kalyan 等<sup>[16]</sup>认为外周血中

V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞的不足可作为注射含氮双膦酸盐引起的不良免疫反应的潜在预兆,V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T 细胞的不足及免疫系统功能低下的患者最容易出现下类似颌骨坏死之类的严重并发症。本组病例中,此类炎症样引起的发热持续时间较短(12.1 $\pm$ 2.1 h),发热程度中等(38.6 $\pm$ 0.8 $^{\circ}$ C),给予解热镇痛类药物后,症状均得到有效缓解,未出现严重持续性不良反应。

3.2 用药安全性

唑来膦酸主要通过肾脏代谢,注射后 24 小时内约 39% 以原形经肾脏排出,剩余药物与骨组织结合。本研究在注射前静滴 500ml 生理盐水,使患者适当水化,有利于肾脏排泄。注射后患者血清肌酐水平无显著变化,表明无明显急性肾损害。Boonen 等<sup>[17]</sup>的大样本研究显示,2320 名患者仅有 31 (1.3%) 人血清肌酐升高大于 0.5 mg/100 ml,而肌酐清除率在 30 - 34 ml/min 的患者增加更明显,注射后尿蛋白水平 > 2 + 的比例为 0.58% (13/2244),总体肾衰竭发生率很低,组间无显著差异(唑来膦酸组 0.1%、安慰剂组 0.18%),表明唑来膦酸的肾安全性较高。唑来膦酸不经肝脏代谢,肝功能指标中碱性磷酸酶显著升高,其余指标无显著差异,急性期反应对肝功能影响较小,碱性磷酸酶升高可能与应用解热镇痛类药物有关。

3.3 预测 APR

本研究预想通过对常规指标变化的分析以寻找 APR 预测因子,但结果表明常规的实验室检查,如生化、C 反应蛋白、血沉及 BMI、BMD 基线值指标均不能独立准确的预测 APR 的发生,仅较低年龄及更高基线值的单核细胞与 APR 相关,但二者作为预测因子的可行性仍有待临床验证及进一步研究。国外 Bertoldo 等人<sup>[18]</sup>研究发现较低水平的 25 - 羟基维生素 D(25(OH)D)能预测 APR,25(OH)D 水平低于 30 ng/mL 的患者,APR 的危险增加三倍,并建议对低于 40 ng/ml 的患者进行维生素 D 补充治疗,以预防 APR 的发生。本研究中患者都常规服用维生素 D,但反应发生率仍然较高,未能很好的支持该观点。国内陈燕等<sup>[7]</sup>研究认为抗酒石酸碱性磷酸酶 > 4.15U/L 及新发椎体骨折是 APR 的危险因素,能起到一定的预测作用。但以上观点在临床并未广泛应用,且需要进一步研究证实其准确性和特异性。目前为止,尚没有简单有效的检验指标能预测 APR 的发生。

综上所述,首次使用唑来膦酸后 APR 的发生率较高,表现为发热及骨关节肌肉疼痛等症状,多为一

过性反应,持续时间较短。应用解热镇痛类药物可有效缓解。注射后患者肝肾功能无实质性损害,短期用药安全性较高。常规血分析及生化等检查未能很好的预测 APR 的发生,较高基线值的单核细胞与 APR 显著相关,具有一定的临床参考价值,需在临床应用中进一步验证,目前尚不能作为 APR 的临床预测因子,其特异性预测因子仍有待研究。

【 参 考 文 献 】

[ 1 ] Gasser J, Ingold P, Venturiere A, et al. Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(4) :544-551.

[ 2 ] Eric S Orwoll, et al. 骨质疏松症图谱. 晋大祥,梁德,等译. 北京大学医学出版社, 2013, 第 3 版:181-182.

Eric S Orwoll. Atlas of osteoporosis. Translation by Jin Daxiang, Liang De. Peking University Medical Press, 2013, the third edition:181-182. (in Chinese)

[ 3 ] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356:1809-1822.

[ 4 ] Thompson K, Keech F, McLernon DJ, et al. Fluvastatin does not prevent the acute-phase response to intravenous zoledronic acid in post-menopausal women. *Bone*, 2011, 49:140-145.

[ 5 ] Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res*, 2010, 25:447-454.

[ 6 ] 张敏维,王英民,等. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松早期药物不良反应分析. *中国新药杂志*, 2011, 08:757-760.

Zhang Qiwei, Wang Yingmin, et al. Early side effects of zoledronic acid in treating post menopausal osteoporosis. *Chinese Journal of New Drugs*, 2011, 08:757-760. (in Chinese)

[ 7 ] 陈燕,卢春燕,等. 首次使用唑来膦酸治疗骨质疏松症急性期反应及其危险因素分析. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 04:681-684.

Chen Yan, Lu Chunyan, et al. Risk factors of Acute-phase response following the first-dose administration of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis. *J Sichuan Univ (Med Sci Edi)*, 2013, 04:681-684. (in Chinese)

[ 8 ] 郑骄阳,张兰予,等. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(4) :344-346.

Zheng Jiaoyang, Zhang Lanyu, et al. Clinical study of zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2011, 17(4) :344-346. (in Chinese)

[ 9 ] 贾秀娟,贾黎,等. 高龄老年骨质疏松症患者应用唑来膦酸注射液的安全性及疗效初步分析. *中国骨质疏松杂志*, 2013, (10) :1080-1083.

Jia Xiujuan, Jia Li, et al. Preliminary analysis of the safety and efficacy of zoledronic acid injection on osteoporosis in advanced aged patients. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2013, (10) :1080-1083. (in Chinese)

[ 10 ] Lyles Kenneth W, Colon-Emeric Cathleen S, Magaziner Jay S, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007, 357(18) :1799-1809.

[ 11 ] Black Dennis M, Delmas Pierre D, Eastell Richard, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356(18) :1809-1822.

[ 12 ] Miyagawa F, Tanaka Y, Yamashita S, et al. Essential requirement of antigen presentation by monocyte lineage cells for the activation of primary human gamma delta T cells by amino-bisphosphonate antigen. *J Immunol*, 2001, 166:5508-5514.

[ 13 ] Rossini Maurizio, Adami Silvano, Viapiana Ombretta, et al. Circulating  $\gamma\delta$  T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration. *J Bone Miner Res*, 2011, 27:227-230.

[ 14 ] Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating  $\gamma\delta$  T cells. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91:395-399.

[ 15 ] Rossini Maurizio, Adami Silvano, Viapiana Ombretta, et al. Acute phase response after zoledronic acid is associated with long-term effects on white blood cells. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(3) :249-252.

[ 16 ] Kalyan S, Quabius ES, Wilt fang J, et al. Can peripheral blood  $\gamma\delta$  T cells predict osteonecrosis of the jaw? An immunological perspective on the adverse drug-effects of amino-bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*, 2013, 28:728-735.

[ 17 ] Boonen Steven, Sellmeyer Deborah E, Lippuner Kurt, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int*, 2008, 74(5) :641-648.

[ 18 ] Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(3) :447-454.

(收稿日期:2014-11-26)