

· 临床研究 ·

两种静脉使用的双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的安全性研究

胡晓音* 费青

上海市普陀区利群医院骨科, 上海 200333

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1609-05

摘要: **目的** 评估绝经后骨质疏松症妇女静脉注射唑来膦酸和 3 个月伊班膦酸钠的安全性。**方法** 分析使用唑来膦酸($n=122$)或静脉注射伊班膦酸钠($n=140$)治疗的 262 例绝经后妇女的安全性数据。通过使用标准化问卷在电话访谈中收集安全性数据(包括急性期反应的发生和下颌骨坏死)。**结果** 与伊班膦酸盐治疗的患者相比,唑来膦酸患者的不良事件患者数明显增多,且给药后出现症状类别也较多($P<0.05$)。除了发烧(在唑来膦酸输注后更常见),其他流感样症状(肌痛、关节痛、头痛)在静脉注射治疗后(24~36 h)出现在相似比例的患者中。大约 50% 的患者症状持续 3 d。输注后症状发生率下降。唑来膦酸治疗后流感样症状发生率高于静脉注射伊班膦酸盐给药后,但之前口服双膦酸盐患者发生率相似。没有发现颌骨坏死、心律失常或骨折愈合延迟。**结论** 尽管静脉注射双膦酸盐通常是安全的,但在临床实践中,静脉注射双膦酸盐后出现的短暂流感样症状似乎比临床试验中报道的更为多见。

关键词: 唑来膦酸;伊班膦酸钠;静脉滴注;绝经后骨质疏松症;并发症

Safety of two intravenous bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis

HU Xiaoyin*, FEI Qing

Department of Orthopaedics, Lique Hospital, Putuo District, Shanghai 200333

* Corresponding author; HU Xiaoyin, Email; 3367819638@qq.com

Abstract: **Objective** We assessed the safety of intravenous administration of zoledronic acid and 3-monthly of ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis. **Methods** In this retrospective study we analyzed safety data from 262 postmenopausal women treated with zoledronic acid ($n=122$) or intravenous (IV) ibandronate ($n=140$). Safety data (including occurrence of acute-phase reactions and osteonecrosis of the jaw) were gathered during telephone interviews by using a standardized questionnaire. **Results** The number of patients with adverse events was significantly higher in zoledronic acid-treated as compared to ibandronate-treated patients, primarily because of a larger number of post-dose symptoms after bisphosphonate administrations ($P<0.05$). Except for the occurrence of fever (more common after zoledronic acid infusion), other influenza-like symptoms (myalgia, arthralgia and headache) appeared in a similar proportion of patients after IV treatment (within 24–36 h). Symptoms lasted for 3 days in approximately 50% of patients. The incidence of symptoms decreased in subsequent infusions. The rate of influenza-like symptoms was more frequent after zoledronic acid than after IV ibandronate administration in bisphosphonate-naïve patients but comparable in patients pretreated with oral bisphosphonates before. There were no spontaneous reports of osteonecrosis of the jaw, arrhythmia or delayed fracture healing. **Conclusion** Although IV bisphosphonates are generally safe, the occurrence of transient influenza-like symptoms after IV bisphosphonates seems to be more frequent in clinical practice than has been reported in clinical trials.

Key words: zoledronic acid; ibandronate; intravenous drip; postmenopausal osteoporosis; complications

骨质疏松症是一个世界性的健康问题,在西方国家普遍存在。在代表该疾病的主要并发症的各种

脆性骨折中,椎骨和髋部骨折与明显的发病率和过高的死亡率相关^[1]。据估计,30%~50%的女性和15%~30%的男性在其一生中会患骨质疏松症^[2]。因此,必须对高风险患者进行早期诊断和受影响患者进行充分治疗。双膦酸盐是治疗骨质疏松症最常

* 通信作者: 胡晓音, Email; 3367819638@qq.com

用的处方药物。它们可减少破骨细胞介导的骨吸收,从而降低椎体和非椎体骨折的风险^[3-4]。目前市面上有各种含氮双膦酸盐,可以通过口服或静脉内给药^[3,5]。虽然证据支持这些药物的良好安全性,但许多耐受性问题与其使用方式有关^[6-7]。口服双膦酸盐(阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐)可以诱导上部胃肠道不良事件,静脉使用双膦酸盐与流感样症状、肾毒性、心律失常等。在对照临床试验的安慰剂和药物治疗组中,已经报道了类似频率的上消化道不良事件,包括食管溃疡和糜烂性食管炎等严重事件^[8]。然而,上市后研究强调上消化道不良事件是一个问题,主要是因为口服双膦酸盐不是在严格按照使用说明书的指导下使用^[9]。静脉注射双膦酸盐最近被用于治疗骨质疏松症。静脉注射双膦酸盐通常与短暂的流感病相关,通常在初次输注后称为急性期反应^[8]。患者可能有低烧、肌痛、关节痛和骨痛增加。根据临床试验的安全性数据,观察到任何这些流感样症状的发生率在唑来膦酸中的^[10]频率为 32%,伊班膦酸盐频率为 5%^[11]。临床实践经验表明,静脉注射双膦酸盐的副作用比临床试验中报道的更频繁。但是静脉注射伊班膦酸盐和唑来膦酸安全性直接比较研究尚无,本研究评估了绝经后骨质疏松症妇女使用唑来膦酸和每 3 个月一次静脉使用伊班膦酸盐的安全性。

1 材料和方法

1.1 研究方案

在这项回顾性研究中,笔者分析了用唑来膦酸或静脉注射伊班膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症[存在非创伤性骨折和(或)低骨密度,即 T 值<-2.5 SD]的妇女的安全性数据。患者不间断纳入本研究;自 2016 年 6 月以来,所有患者均在我院的骨质疏松症门诊接受治疗和随访。以前用唑来膦酸或低剂量静脉注射伊班膦酸盐(2 mg,2 个月)治疗的女性被排除在外。所以患者详细病史特别是关于骨质疏松症的先前诊断和治疗的具体信息,副作用的发生,以及关于合并症和联合用药的信息可从临床记录中获得。使用 Lunar Expert 骨密度仪(Lunar, Madison, WI, USA)通过双 X 射线吸收测定法(DXA)评估腰椎和髌部的骨密度,检测指标的变异系数,脊柱为 1.1%,股骨颈为 1.4%,转子区域为 1.9%,全髌关节为 1.1%。在电话采访中收集了安全性数据(包括急性期反应的发生和类型,颌骨坏死,临床明显心律失常)。将研究人群中不良事件

的发生率与临床试验报告的发病率数据进行比较;此外,比较了所用的两种静脉使用双膦酸盐的安全性。我院伦理委员会批准了该项研究,所有患者均签署书面知情同意书。

1.2 统计学处理

主要研究结果是静脉使用的双膦酸盐治疗唑来膦酸或伊班膦酸盐期间任何不良事件的发生率。将发病率数据与来自临床试验的报告发病率数据进行比较。数据以均数±标准差表示。非配对 *t* 检验(双侧)用于识别患者组之间的差异。使用卡方检验比较离散变量(治疗方案之间不良事件的发生率)差异。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。所有数据均使用 SPSS 19.0 进行分析。

2 结果

共有 262 例开始接受静脉注射双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的女性符合纳入标准并纳入本研究。研究人群包括 122 例接受唑来膦酸治疗的妇女和 140 例接受静脉注射伊班膦酸盐治疗的妇女。静脉使用双膦酸盐治疗前的患者特征包括骨密度(bone mineral density, BMD)数据和患有普遍临床骨折的患者的百分比,见表 1。使用伊班膦酸盐或唑来膦酸治疗的患者在年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、BMD 测量值和骨折史方面相似。

在开始使用唑来膦酸和伊班膦酸盐治疗的患者中发现了之前使用影响骨代谢的药物。唑来膦酸和伊班膦酸盐输注的妇女先前接受过口服双膦酸盐、雌激素、特立帕肽或其他静脉使用双膦酸盐的治疗持续时间相似,具体见表 2、3。

唑来膦酸组的不良事件患者数量较伊班膦酸盐更为显著($P<0.001$),且给药后症状较多($P<0.001$)(表 4)。最常见的症状包括肌痛、关节痛、头痛和发烧。除了发烧(在唑来膦酸输注后更常见),在唑来膦酸和伊班膦酸盐治疗的患者(24~48 h)静脉注射治疗后,相似比例的患者出现其他流感样症状。

大约 50% 的患者症状持续 3 d(中位持续时间 3.5 d)(表 5),随后给药后症状的发生率下降。无论双膦酸盐类型如何,口服双膦酸盐预处理的患者中流感样症状的发生率相当。在双膦酸盐治疗的患者中,与伊班膦酸盐注射相比,第一次唑来膦酸输注后流感样症状更常见。所有案例中没有发现关于颌骨坏死、骨折愈合延迟或临床上明显的心律失常的报道。

表 1 静脉注射双膦酸盐治疗前的患者特征

Table 1 Patient characteristics prior to intravenous (IV) bisphosphonate therapy

类别	年龄/岁	体质量指数 (kg/cm ²)	腰椎 BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)	全髋 BMD (g/cm ²)	腰椎 T 评分	股骨颈 T 评分	全髋 T 评分	存在的临床骨折/%	
									椎骨骨折	非椎骨骨折
伊班膦酸盐 (n=122)	69.2±9.4	23.3±3.4	0.833±0.114	0.731±0.105	0.754±0.107	-2.8±0.7	-2.0±0.4	-2.0±0.7	26.1	27.6
唑来膦酸 (n=140)	68.2±9.7	23.4±3.6	0.844±0.132	0.735±0.097	0.758±0.098	-2.6±1.7	-2.0±0.6	-1.9±0.6	27.3	26.4
P 值	0.27	0.56	0.28	0.53	0.64	0.35	0.57	0.29	0.77	0.79

表 2 使用抗骨质疏松药物治疗的患者情况

Table 2 Numbers of patients previously treated with any bone-specific medication

预处理	IV 伊班膦酸盐		唑来膦酸	
	例数	持续时间(月)	例数	持续时间(月)
阿仑膦酸钠	20	42.3±36.6	18	40.2±34.3
利塞膦酸盐	2	42.2±8.7	6	37.8±20.4
伊班膦酸盐	9	8.6±9.6	7	25.9±12.6
伊班膦酸盐 IV	0	-	20	11.2±8.3
帕米膦酸盐 IV	6	45.7±40.3	9	70.5±37.1
雌激素	0	-	1	215
雷洛昔芬	1	71	0	-
特立帕肽	4	16.8±5.8	6	16.8±8.2

表 3 与先前口服双膦酸盐治疗相关的流感样症状的患者对比

Table 3 Patients with influenza-like symptoms in relation to previous oral bisphosphonates treatment

双膦酸盐治疗现状	静滴伊班膦酸盐		唑来膦酸	
	例数	流感样症状 患者情况(n/%)	例数	流感样症状 患者情况(n/%)
之前口服双膦酸盐	31	10/35.6	31	14/45.6
之前静滴双膦酸盐	97	34/38.7	54	36/68.7

表 4 用唑来膦酸或静脉注射伊班膦酸盐治疗的绝经后妇女的不良事件(n/%)

Table 4 Adverse events in postmenopausal women treated with zoledronic acid or intravenous ibandronate (n/%)

类别	有任何不良 事件的患者	流感样症 状患者	肌痛	关节痛	流感	发烧	头痛
IV 伊班膦酸盐(n=140)	54/37.5	47/33.7	31/64.6	33/68.8	29/60.4	6/12.5	13/27.1
唑来膦酸(n=122)	71/55.7	67/52.7	48/69.6	45/65.2	47/68.1	22/31.9	9/34.8

表 5 唑来膦酸或静脉注射伊班膦酸盐给药后流感样症状的发作和持续时间占比对比(%)

Table 5 Onset and duration of influenza-like symptoms after zoledronic acid or intravenous ibandronate administrations (%)

类别	出现症状(h)			症状持续时间(d)			
	<24	24~48	>48	1	2	3~7	>7
静脉注射伊班膦酸盐	20.4	64.4	15.2	27.4	22.6	35.5	14.5
唑来膦酸	23.7	66.2	10.1	24.8	15.8	44.8	14.6

3 讨论

在这项对绝经后骨质疏松症女性静脉使用双膦酸盐的回顾性研究中,发现静脉注射双膦酸盐治疗后急性期反应的频率较高。在第一次唑来膦酸输注后大约 50% 的患者发生流感样症状,在伊班膦酸盐注射后约 1/3 的女性发生流感样症状。虽然在双膦酸盐治疗患者中更为常见,但在先前接受口服双膦酸盐治疗的女性中也观察到了急性期反应。静脉给

药后的前 3 d 内发生急性期反应,持续 3~4 d。本研究表明,尽管静脉使用双膦酸盐通常是安全的,但静脉注射后出现的短暂流感样症状在临床实践中似乎比临床试验中报道的更为频繁。需要告知患者潜在的副作用,以帮助改善长期依从性。由于其具有良好的抗骨折疗效的抗骨吸收药物,特别是双膦酸盐,是骨质疏松症治疗的主要药物。虽然双膦酸盐治疗通常是安全的并且耐受性良好,但严重的不良事件与其使用有关^[12]。最常见的急性不良事件是胃肠道不适和急性流感样疾病。

尽管上胃肠道副作用与口服双膦酸盐治疗有关,但在给予含氮二氮膦酸盐如帕米膦酸盐、伊班膦酸盐和唑来膦酸后,主要观察到短暂的流感样症状。急性期反应的特征是低烧、肌痛、头痛、关节痛和恶心。这些流感样症状通常在给药后 3 d 内发生,并且症状通常在给药后 2~3 d 内消退,但可持续长达 7 d 和 14 d^[8]。急性期反应通常发生在之前未接触

过双膦酸盐的患者身上。临床试验的数据表明,接受第一剂静脉注射双膦酸盐治疗的患者中有多达 1/3 患有流感样症状^[13]。然而,临床实践经验表明,静脉注射双膦酸盐的副作用比报道的更频繁,在一项为期 3 年的唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的研究中,首次输注后 32% 的患者发生急性期反应^[13]。唑来膦酸组最常见的输注后症状为发热(16%)、肌痛(9%)、流感样症状(8%)、头痛(7%)和关节痛(6%)。根据笔者的回顾性研究,包括 272 名绝经后妇女开始静脉注射双膦酸盐治疗,观察到第一次唑来膦酸输注后急性期反应的频率更高(超过 50%)。虽然在双膦酸盐治疗患者中更为常见,但在大量先前接受口服双膦酸盐治疗的女性中也观察到与唑来膦酸的急性期反应(45.7%)。肌痛、关节痛和流感样症状很常见,而发烧和头痛报告较少。

与唑来膦酸相比,静脉注射伊班膦酸盐后,急性期反应的发生率较低(33.1%)。大多数症状发生在前两次伊班膦酸盐注射后,这可能是作为安全程序,在第一次伊班膦酸盐注射时仅施用一半剂量(1.5 mg)(之后完全剂量为 3 mg)。在一项研究中,每 2 或 3 个月给予伊班膦酸盐每日口服给药,每 3 个月接受 3 mg 的患者中有 4.9% 报告流感样疾病,而接受每日口服 2.5 mg 的患者为 1.1%^[14]。有趣的是,本研究中有 1/3 的患者在静脉注射伊班膦酸后受到流感样症状的影响,这比之前报道的发生率更高。静滴伊班膦酸钠后,50% 的患者出现流感样症状持续 2 d,但 14.6% 的女性持续时间超过 7 d(中位持续时间为 3.5 d)。相反,唑来膦酸后症状持续时间较长(60% 患者为 2 d,中位持续时间为 3.8 d)。

含氮双膦酸盐通过阻断甲磺酸盐途径中法呢基焦磷酸(FPP)合成酶的作用起作用^[15]。这通过在破骨细胞内积聚未经肾素化的小鸟苷三磷酸酶来减少破骨细胞介导的骨吸收。在这个过程中,异戊烯二磷酸(IPP),紧邻 FPP 合酶上游的代谢物,积累,这似乎是急性期反应的原因。正如临床表现所反映的那样,这些影响是短暂的,主要发生在第一次接触药物时,特别是在静脉给药后;似乎在 IV 给药后,外周血细胞摄取双膦酸盐会导致 FPP 合成酶的抑制和 IPP 的积累,从而导致促炎症急性期反应^[16]。有趣的是,先前用抑制 HMG CoA 还原酶的他汀类药物治疗在临床前研究中阻断了双膦酸盐诱导的促炎细胞因子的产生,因此可能提供一种避免相关急性期反应的方法^[17]。尽管体外抑制免疫应答的他汀

类药物浓度与目前获得治疗高胆固醇血症的他汀类药物可达到的峰值血浆浓度相似^[17],但尚不清楚这些结果是否与临床环境相关。在该回顾性分析中,没有观察到流感样症状的发生与他汀类药物摄入之间的关联。

总的来说,与静脉使用唑来膦酸相比,静脉注射伊班膦酸盐具有更低的药物不良反应,且不良反应维持时间更短,但总体上未发现严重的药物不良反应,安全性较高。

【参 考 文 献】

- [1] Winzenberg T, Jones G. Dual energy X-ray absorptiometry [J]. Australian family physician, 2011, 40(1-2):43-44.
- [2] Geraets W, Jonasson G, Hakeberg M. Predicting fractures using trabecular patterns on panoramic radiographs [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1): 377-384.
- [3] Abed HH, Al-Sahafi EN. The role of dental care providers in the management of patients prescribed bisphosphonates: brief clinical guidance [J]. Gen Dent, 2018, 66(3):18-24.
- [4] 江大伟,丁一,何成龙,等.甲状旁腺激素(1-34)联合伊班膦酸钠治疗严重骨质疏松症的临床研究[J].中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7):914-917,948.
- [5] 叶林,方钦正,董金波.低频脉冲电磁场联合唑来膦酸对骨质疏松性股骨粗隆骨折术后的影响[J].中国骨质疏松杂志, 2018, 24(5):641-644.
- [6] Bo A. Adverse effects of bisphosphonates [J]. Calcif Tissue Int, 2010, 86(6):421-435.
- [7] Kiryeong K, Hoon KT, Jung IH, et al. Inhibitory effect of purpurigallin on osteoclast differentiation in vitro through the downregulation of c-Fos and NFATc1 [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2):E601.
- [8] Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis [J]. Calcif Tissue Int, 2011, 89(2):91-104.
- [9] Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians [J]. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2010, 1(3):115-128.
- [10] Tu KN, Lie JD, Ckv W, et al. Osteoporosis: A review of treatment options [J]. P & T: a peer-reviewed journal for formulary management, 2018, 43(2):92.
- [11] Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(9):2541-2556.
- [12] Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2009, 84(7):632-638.

(下转第 1626 页)

- 研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):389-393.
- [7] 卢敏,王林华,罗毅文,等.淫羊藿总黄酮胶囊治疗原发性骨质疏松症 360 例的多中心临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(3):269-274.
- [8] 欧阳峰松.左归丸加减治疗肝肾阴虚型老年性骨质疏松症 50 例临床观察[J].中医导报,2015,21(20):54-55.
- [9] 沈霖,马陈,帅波,等.青娥丸对绝经后骨质疏松症患者 β -catenin 和 DKK-1 表达水平的影响[J].中西医结合研究,2016,8(6):281-284.
- [10] 徐荣敏,陈国军,洪明飞,等.金天格胶囊联合雌激素治疗对绝经后骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1940-1943.
- [11] 李建国,谢兴文,李宁,等.中医非药物治疗原发性骨质疏松症的临床研究概况[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1250-1254.
- [12] 李庆.太极拳、快步走与瑜伽对绝经后妇女下肢运动能力的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(10):2457-2459.
- [13] 吴铅淡,郑雪峰,许金森.针药结合治疗脾肾亏虚型绝经后骨质疏松症的疗效观察[J].海峡药学,2017,29(4):87-89.
- [14] 杨海明,汪洋,张华军.针药联合治疗原发性骨质疏松症 40 例临床研究[J].江苏中医药,2017,49(9):59-61.
- [15] 刘保新,黄承军,梁冬波,等.辨证取穴埋线联合药物治疗绝经后骨质疏松症临床对照研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(10):1349-1354.
- [16] 周志华,王乃权,丁超儿,等.鲑鱼降钙素穴位注射治疗绝经后骨质疏松症:随机对照研究[J].中国针灸,2016,36(7):705-708.
- [17] 吴启梅,刘之浩,刘立平,等.神阙穴隔中药灸治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].河南中医,2018,38(2):302-305.
- [18] 刘步云,史梦龙,刘灿坤.中医推拿治疗骨质疏松症 24 例临床观察[J].新中医,2017,49(10):82-84.
- [19] 陈瑞云.耳穴贴压治疗骨质疏松腰痛 30 例[J].河南中医,2012,32(10):1338-1339.
- [20] 陈维克,张建新,赵华,等.山东省下部保健人群原发性骨质疏松症与中医体质的相关性[J].中国医药科学,2017,7(19):12-15.
- [21] 胡文斌.兰州市城关区原发性骨质疏松症的影响因素及其与中医体质的相关性研究[D].兰州:甘肃中医药大学,2016.
- [22] 蒋云霞.广西南宁地区人群骨质疏松危险因素调查及中医体质分析[D].南宁:广西中医药大学,2016.
- [23] 陈文辉,李双蕾,粟麟,等.广西南宁地区中老年骨质疏松危险因素调查及中医体质分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(1):102-106.
- [24] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等.近五年来中医体质类型与骨质疏松症相关性研究的现状[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1229-1235.
- [25] 蔡亮,江静华,杨健松.骨量减少及骨质疏松症中医体质分类与辨证分型相关性研究[J].新中医,2011,43(7):51-52.
- [26] 庞向华,欧阳建江,欧兆强,等.原发性骨质疏松症中医体质分布特点及不同证型体质分布差异分析[J].中华中医药学刊,2013,31(12):2828-2830.
- [27] 李萍.原发性骨质疏松症中医证候特点及体质分布的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2015.
- [28] Yang GL, Luo TH, Zhang HQ, et al. A case report of gastric cancer with brain metastasis: Rare peripheral nervous system symptoms[J].Oncol Lett, 2016, 11: 2893-2895.
- [29] 王济,王琦.中医体质研究与 4P 医学的实施[J].中国中西医结合杂志,2012,32(5):693-695.
- [30] 童福易,赖仁胜,薛博瑜.试论中医体质与疾病的发生[J].现代中西医结合杂志,2012,21(10):1128-1130.
- [31] 郑泰,罗梅宏.论体质与证的形成、传变及转归的关系[J].上海中医药杂志,2014,48(10):5-7.
- [32] 王莹.应用于体质分类的聚类方法研究及改进[D].西安:西安电子科技大学,2007.
- [33] 魏翠柏,李光善,黄丽媛,等.论体质与个体化诊疗[J].中华中医药杂志,2012,27(1):10-12.
- [34] 袁冰.试论中医体质学的发展趋势及其历史地位[J].中华中医药杂志,2013,28(1):9-11.

(收稿日期:2018-06-27;修回日期:2018-10-18)

(上接第 1612 页)

- [13] Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2007, 18(9):1211-1218.
- [14] Popp AW, Senn R, Curkovic I, et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(6):1995-2002.
- [15] Li P, Zhao Z, Wang L, et al. Minimally effective concentration of zoledronic acid to suppress osteoclasts in vitro[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6):5330-5336.
- [16] Carvalho NS, Silva MM, Silva RO, et al. Protective effects of simvastatin against alendronate-induced gastric mucosal injury in rats[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(2):400-409.
- [17] Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(12):2929-2953.

(收稿日期:2018-10-05;修回日期:2018-10-31)