

·综述·

双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症的研究进展

张禄镨^{1,2} 马剑雄¹ 李风波³ 马信龙³

【摘要】 骨质疏松症是一种以骨密度减小,骨折风险增加为特征的全身代谢性疾病。骨质疏松症的治疗方法一直是研究热点,其中双膦酸盐类药物作为一线的抗骨质疏松药物,对治疗骨质疏松症起着重要的作用。本文将围绕双膦酸盐类抗骨质疏松药物的发展、作用机理、疗效方面展开综述,为今后的研究提供参考。

【关键词】 双膦酸盐; 骨质疏松症; 治疗结果

The research development of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis Zhang Lukai, Ma JianXiong, Li Fengbo, Ma XinLong. ¹Tianjin institute of integrated traditional and western medicine orthopedic, Tianjin 300211, China; ²Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; ³Tianjin Hospital, Tianjin 300142, China

Corresponding author: Ma XinLong, Email: ZLMM10@163.com

【Abstract】 Osteoporosis is a systemic metabolic osteopathy characterized by low bone mineral density, leading to an increased risk of fractures. The treatment of osteoporosis is a research hotspot nowadays, and bisphosphonate as a first-line drug plays an important role in the treatment of osteoporosis. This paper systematically reviews current research progress of bone resorption inhibitive bisphosphonate, mechanism and clinical effectiveness, which may provide some references for future research.

【Key words】 Bisphosphonates; Osteoporosis; Treatment outcome

骨质疏松症是以全身骨量减少,骨小梁微结构破坏,骨骼强度降低,骨折风险增加为特征的全身性疾病,其患病率随着人口老龄化的加剧而增加,已成为重要的公共疾病之一^[1-2]。最新研究报告显示我国男性和女性每十年的骨质疏松症人口增长率分别为15%和20%,目前全国约有1.4亿骨质疏松症患者,其中40岁以上人群的患病率为24.6%^[1]。双膦酸盐类药物作为一线抗骨质疏松药物,是临床首选抗骨质疏松药物^[3-5],本文将对双膦酸盐在抗骨质疏松中的作用及应用现状展开综述。

一、双膦酸盐的研究背景及进展

(一)双膦酸盐类药物的发现与研究

1969年Fleisch等^[6-7]首次报道了双膦酸盐可有效抑制磷酸钙在体内的溶解,同时与骨基质表面产生极强的亲和力,可抑制体内骨重吸收进程,双膦酸盐也因此被认为可有效治疗由骨吸收过度导致的如Paget、绝经后骨质疏松等骨性疾病。Reitsma等^[8]研究发现由于双膦酸盐类药物对骨矿盐的结合力强,可与骨基质表面紧密结合,尤其是骨小梁周围、松质骨与密质骨结合处,结合时间可达数月之久,并在骨基质表面形成一定的浓度,持续抑制骨骼过度吸收。

近来研究表明,双膦酸盐类药物在防治骨质疏松方面效果显著,不仅可以抑制过度骨吸收,恢复骨小梁微结构,增强骨骼强度,而且在治疗一些特殊骨病和降低骨性关节炎发生方面,有显著疗效^[9-10]。2016年葛菁等^[11]对门诊药房骨质疏松用药进行统计,结果显示双膦酸盐类抗骨质疏松药物使用量有显著增长趋势,增长速率明显超过降钙素类抗骨质疏松药物,现已成为一线抗骨质疏松药物。

(二)双膦酸盐类药物的构成

双膦酸盐是人工合成的焦膦酸盐类似物,双膦酸盐与羟基磷灰石具有很强的亲和力,可减少羟基磷灰石的溶解,焦膦酸盐P-O-P基团被P-C-P基团取代后形成双膦酸盐类药物(结构如图1),与焦膦酸盐的P-O-P基团相比,P-C-P基团具有更好的稳定性。P-C-P基团的碳原子上两条侧链R¹和R²决定了双膦酸盐的功效和种类,当R¹为羟基时,双膦酸盐与羟基磷灰石的结合能力比非羟基R¹双膦酸盐作用更强,R²侧链则决定双膦酸盐的种类和药理作用,根据R²侧链是否含有羟基可分为含氮双膦酸盐和不含氮双膦酸盐。

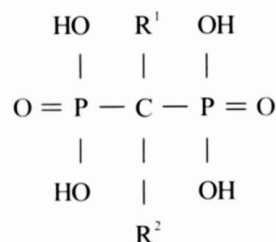


图1 唑来膦酸盐的分子式

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2017.03.010

基金项目: 国家自然科学基金项目(81572154)天津市卫生局科技攻关项目(15KG123); 卫生部医药卫生科技发展研究中心(W2013ZT058)

作者单位: 300211 天津市天津医院骨科研究所¹; 300193 天津中医药大学研究生院²; 300142 天津市天津医院³

通信作者: 马信龙, Email: ZLMM10@163.com

表1 双膦酸类药物的发展

	双膦酸盐	R ¹	作用强度
第一代	伊替膦酸钠	OH	1
	氯屈膦酸钠	CL	10
第二代	替鲁膦酸钠	H	10
	帕米膦酸钠	OH	100
第三代	阿伦膦酸钠	OH	5000
	利塞膦酸钠	OH	10000
	伊班膦酸钠	OH	10000
	唑来膦酸钠	OH	10000

(三)双膦酸类药物的发展

第一代不含氮双膦酸盐,代表药物主要有依替膦酸钠、氯屈膦酸钠、替鲁膦酸钠,目前较少应用于临床治疗。目前第三代双膦酸盐-唑来膦酸钠是临床一线用药,其侧链R²基为一含有双氮的环形结构,双氮环形结构加强了唑来膦酸结合羟基磷灰石的能力^[12]。(见表1)

(四)双膦酸类药物的作用机制

1.直接作用于破骨细胞:抑制破骨细胞的增殖和凋亡,减少破骨细胞的数量,改变破骨细胞活性,同时阻止破骨细胞对骨组织的粘附性,抑制骨基质的重吸收^[13]。

2.双膦酸盐直接与骨基质相结合:抑制骨骼重吸收,有研究发现双膦酸盐可在骨基质表面聚集,并在一定的时间内保持相对稳定的浓度,产生持续抑制骨吸收的作用^[14-15]。

3.干扰破骨细胞介导因子的生成:如IL-1、IL-6、TNF,间接抑制破骨细胞活性和破骨前体细胞的分化^[16]。

二、双膦酸盐在治疗骨质疏松症中的疗效分析

(一)阿伦膦酸盐

阿伦膦酸盐是第一种通过批准用于男性骨质疏松症和长期服用糖皮质激素导致的骨质疏松症的治疗药物^[17]。在1995年的第一次临床试验中,患者第一年的服用量为5 mg,随后两年中每年服用10 mg,结果显示脊柱骨折发生率下降了50%,而髌部骨折的发生率并没有改变^[18]。另一项研究显示,伴有椎体骨折病史或者诊断为骨质疏松症的患者,经过阿伦膦酸盐治疗后,椎体或髌部骨折风险下降达50%^[19]。不伴有椎体骨折病史的骨质疏松症患者经过阿伦膦酸盐治疗后,椎体骨折风险下降48%^[20]。

阿伦膦酸盐的给药方式为口服,因此阿伦膦酸盐的依从性较差,一般要求患者在口服给药半小时内需要保持身体的直立,以提高药物的吸收效率,然而长时间口服阿伦膦酸盐可能会出现上消化道刺激症状^[21]。

(二)伊班膦酸盐

伊班膦酸盐的给药方式分为静脉注射及口服两种,不同的给药方式对骨质疏松均有较好的疗效,有研究结果显示两种不同的给药方式可分别提高绝经后骨质疏松症患者髌部骨密度12%和18%^[22]。据统计服用伊班膦酸盐3年后,脊柱骨折的发生率减少了约50%,然而到目前为止,仍然没有明确的研究证实伊班膦酸盐可降低髌部骨折风险^[23]。

另一项研究中,纳入标准为骨密度T<-2.0, L₁~L₄至少伴有一处椎体骨折,共纳入2 946名骨质疏松症患者,全部患者随机分为3组,第一组每日服用2.5 mg伊班膦酸盐,第二组每次服用20 mg伊班膦酸盐,每三个月服用12次,第三组每日服用安慰剂作为空白对照,随访3年后结果显示椎体骨折的统计发生率,第一组、第二组和安慰剂组分别为4.7%, 4.9%和9.6%,第一组和第二组椎体骨折的发生率分别下降了62%(P=0.0001)和50%(P=0.0006),对比安慰剂组差异具有统计学意义^[24]。

(四)利塞膦酸盐

利塞膦酸盐主要用于预防和治疗绝经后骨质疏松症,也可用于治疗由于糖皮质激素引起的骨质疏松症^[25-26]。在临床研究中,使用利塞膦酸盐治疗骨质疏松1年后,随访结果显示骨质疏松患者椎体骨折的发生率下降了41%~49%,非椎体骨折的发生率下降了36%^[27-28]。

(五)唑来膦酸盐

唑来膦酸盐给药方式为每年静脉注射给药5 mg,因此药物的依从性好,吸收率 and 安全性较高,实验证明唑来膦酸盐不仅可以提高全身骨密度,还可以降低髌部、脊柱和全身的骨折风险^[29]。

一项为期3年的试验研究中,骨质疏松患者每年静脉注射唑来膦酸盐5 mg,与对照组相比,脊柱骨折率下降70%,髌部骨折率下降41%^[30]。

另一个长达6年的跟踪研究中,1 233名骨质疏松患者随机分为唑来膦酸盐治疗组和安慰剂组,末次随访时,唑来膦酸盐组患者相较安慰剂组,脊柱骨折率下降了50%^[31]。

唑来膦酸盐不仅可以降低椎体和非椎体部位的骨折发生率,用于防治髌部骨折时也可取得良好的效果。在Lyles等^[32]的临床研究中,1 065名符合纳入标准的骨质疏松患者随机分配到治疗组(每年接受静脉注射唑来膦酸5 mg),1 062名骨质疏松患者被随机分配到安慰剂组,治疗组和安慰剂组骨质疏松患者随访期间均服用等量维生素D和钙剂行支持治疗。随访显示,髌部骨折发生率在唑来膦酸盐治疗组和安慰剂组的发生率分别为8.6%和13.9%,唑来膦酸盐组的骨折风险率下降35%(P=0.0001);椎体骨折发生率为1.7%和3.8%(P=0.02);非椎体骨折发生率分别为7.6%和10.7%(P=0.03)。

静脉注射唑来膦酸盐可引起急性药物反应,通常注射2~3 d内反应最为明显,持续时间多小于3 d,急性反应强度与唑来膦酸盐浓度呈剂量依赖性,主要发生于首次使用唑来膦酸盐类药物的患者,后续给药过程中很少再次发生^[33-34]。急性反应以发热为主,可伴有寒颤和感冒样症状(如肌肉酸痛、疲劳),值得注意的是唑来膦酸盐诱发的急性反应大多可以自愈^[35]。

三、双膦酸盐的副作用及报道

(一)非典型股骨骨折

近年来由于双膦酸盐的使用导致非典型股骨骨折受到了越来越多的关注,目前已有案例报道双膦酸盐的使用可能会引起有特殊影像学特征的非典型股骨骨折^[36-37]。非典型股骨骨折多发生在股骨干近端和中段,骨折发生前多伴有股骨内侧肌群隐痛,大多情况下可因低能量损伤造成,骨折线多

为横行或斜行,骨折常伴有延迟愈合,发病率大约为1/50 000,非典型股骨骨折常发生于长期服用双膦酸盐的骨质疏松患者,长期服用双膦酸盐可导致骨重建能力受损,骨骼间隙修复能力减弱,骨骼脆性增加^[38-39]。在最新的一个有关于非典型股骨骨折和双膦酸盐类的回顾性研究中,共纳入5 432名股骨骨折患者(其中包含172名非典型股骨骨折患者),结果显示长期服用双膦酸盐的骨质疏松患者,其非典型骨折的发生率是未使用双膦酸盐患者的54~55倍^[40]。

(二)下颌骨骨坏死

研究表明双膦酸盐类药物可抑制破骨细胞的骨吸收功能,同时还可干扰正常的骨代谢,下颌骨自身不能对正常机械咬合所致的创伤进行修复重建,进而易引起骨坏死。下颌骨骨坏死率与双膦酸盐的用药时间相关,随着用药时间增加,下颌骨的坏死率逐渐增高。常见的导致下颌骨坏死的双膦酸盐为唑来膦酸盐,其次为帕米膦酸盐^[41-43]。

(三)其它副作用

1.上消化道不良反应:有报道称口服双膦酸盐类药物如阿伦膦酸盐可能会导致上消化道的不良反应,大都会出现恶心、呕吐和上腹部疼痛的症状,不良反应多由于双膦酸盐类药物刺激上消化道粘膜而引起,同时也和患者不用水或少量水送服有关,目前减少口服双膦酸盐类药物导致的上消化道不良反应的方法包括:水送服双膦酸盐的量不应少于200 ml,服药后保持站立位状态约30 min,以此来减少上消化道不良反应的发生^[44-46]。

2.肾毒性作用:主要发生于静脉注射给药方式,双膦酸盐类药物对钙离子有极强亲和力,与钙离子结合后可形成不溶复合物聚合物。静脉注射双膦酸盐时,大量钙离子和双膦酸盐形成复合物集聚于肾内引起肾损伤。与静脉注射双膦酸盐相比,口服双膦酸盐经过胃肠道的吸收作用,进入血液循环的时间与静脉注射相比较为缓慢,肾毒性得以大大降低^[45]。

3.眼部的不良反应:双膦酸盐类会导致眼部的不良反应,如眼睑水肿、眼眶周围水肿和特异性结膜炎,大多情况下不需要经过特殊的治疗即会自行缓解,最严重的眼部不良反应为巩膜炎,一旦发生则必须停止用药并进行相应的治疗^[46]。

四、小结

目前双膦酸盐的服用时间和停药周期尚无明确规定,长时间使用双膦酸盐类药物容易在体内蓄积,例如连续两年注射唑来膦酸盐可能会导致血清肌酐的上升,目前临床上一般停药后,每隔两年检测一次骨密度和骨转换代谢产物以确定是否需要继续服用双膦酸盐^[47-48]。骨质疏松患者对双膦酸盐的吸收也是一个比较值得关注的问题,早期口服双膦酸盐药物经胃肠道的吸收率不足1%,为了提高吸收率,患者多选择饭前空腹服用,即便如此药物吸收率依然很低。现在普遍认为通过静脉注射唑来膦酸盐可在很大程度上提高药物的吸收率,然而注射唑来膦酸盐会引起身体急性反应,双膦酸盐的较优的给药方式值得后期研究^[49]。双膦酸盐对骨质疏松的预防也存在一定限制,大多数双膦酸盐可以提高椎体和非椎体部位骨骼的强度,减少骨折风险,但对髋部骨密度作用效果不明显,这也是双膦酸盐类药物目前作为一线抗骨质疏松药物存在的局限^[50-51]。

参 考 文 献

- 1 张智海, 张智若, 刘忠厚, 等. 中国大陆地区以-2.0SD为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8.
- 2 Hintze G, Graf D. [Osteoporosis] [J]. Med Monatsschr Pharm, 2016, 39(6): 228-234.
- 3 Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. Treatment of post-menopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates [J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(1): 13-29.
- 4 Maraka S, Kennel KA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. BMJ, 2015, 351(4): h3783.
- 5 Chen L, Wang G, Zheng F, et al. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(9): 2355-2363.
- 6 Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo [J]. Science, 1969, 165(3899): 1262-1264.
- 7 Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, et al. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution [J]. Calcif Tissue Res, 1968, 2(1): Suppl:10-Suppl10a.
- 8 Reitsma PH, Teitelbaum SL, Bijvoet OL, et al. Differential action of the bisphosphonates (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylene bisphosphonate (Cl2MDP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro [J]. J Clin Invest, 1982, 70(5): 927-933.
- 9 朱琳. 双膦酸盐类药物治疗骨质疏松的相对有效性及安全性评估[J]. 中国现代医生, 2016, 54(7): 81-83, 86.
- 10 邢帅, 高延征, 高坤, 等. 双膦酸盐类药物治疗原发性骨质疏松症研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(3): 70-73.
- 11 葛菁, 冯雷, 刘燕, 等. 某院门诊药房2013年-2014年抗骨质疏松类药物利用分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 483-486.
- 12 Paskins Z, Warburton L. Bisphosphonates beyond five years [J]. BMJ, 2016, 352(期缺失): i264.
- 13 Abe Y, Iba K, Sasaki K, et al. Inhibitory effect of bisphosphonate on osteoclast function contributes to improved skeletal pain in ovariectomized mice [J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(2): 125-134.
- 14 Kos M, Junka A, Smutnicka D, et al. Bisphosphonates enhance bacterial adhesion and biofilm formation on bone hydroxyapatite [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2015, 43(6): 863-869.
- 15 Puljula E, Turhanen P, Vepsäläinen J, et al. Structural requirements for bisphosphonate binding on hydroxyapatite: NMR study of bisphosphonate partial esters [J]. ACS Med Chem Lett, 2015, 6(4): 397-401.
- 16 Wang L, Guo TZ, Wei T, et al. Bisphosphonates inhibit pain, bone loss, and inflammation in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome [J]. Anesth Analg, 2016, 123(4): 1033-1045.
- 17 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group [J]. N Engl J Med, 1998, 339(5): 292-299.
- 18 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [J]. Lancet, 1996, 348(941): 1535-1541.
- 19 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture

- Intervention Trial. FIT Research Group [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 4118-4124.
- 20 Sakai A, Ito M, Tomomitsu T, et al. Efficacy of combined treatment with alendronate (ALN) and eldecalcitol, a new active vitamin D analog, compared to that of concomitant ALN, vitamin D plus Calcium treatment in Japanese patients with primary osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3): 1193-1202.
- 21 Atabek ME, Pirgon O, Sert A. Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19(2): 169-172.
- 22 Muschitz C, Kocijan R, Pahr D, et al. Ibandronate increases sclerostin levels and bone strength in male patients with idiopathic osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(6): 477-489.
- 23 Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagopal S, et al. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Int J Womens Health*, 2015, 7: 7-17.
- 24 Chesnut IH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(8): 1241-1249.
- 25 Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1): 1-12.
- 26 Feldbrin Z, Luckish A, Shargorodsky M. Effects of long-term risedronate treatment on serum ferritin levels in postmenopausal women with osteoporosis: the impact of cardiovascular risk factor load [J]. *Menopause*, 2016, 23(1): 55-59.
- 27 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group [J]. *Osteoporos Int*, 2000, 11(1): 83-91.
- 28 Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group [J]. *JAMA*, 1999, 282(14): 1344-1352.
- 29 Yu T, Witten PE, Huysseune A, et al. Live imaging of osteoclast inhibition by bisphosphonates in a medaka osteoporosis model [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(2): 155-163.
- 30 Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(18): 1809-1822.
- 31 Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 243-254.
- 32 Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1799-1809.
- 33 Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics [J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82(5): 290-302.
- 34 Tian Y, Wang R, Liu L, et al. Acute bilateral uveitis and right macular edema induced by a single infusion of zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis as a substitution for oral alendronate: a case report [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 72.
- 35 范靖雪, 姜礼红, 孟佳, 等. 双膦酸盐的作用机制和急性时相反应 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1216-1220.
- 36 Blum L, Cummings K, Goulet JA, et al. Atypical femur fractures in patients receiving bisphosphonate therapy: etiology and management [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26(4): 371-377.
- 37 Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(4): 185-193.
- 38 Adler RA. Bisphosphonates and atypical femoral fractures [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(6): 430-434.
- 39 Corrarino JE. Bisphosphonates and atypical stress fractures [J]. *Reactions Weekly*, 2009, 1243(1): 4-4.
- 40 Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 974-976.
- 41 鲍云霞, 文春艳, 鲍艳霞, 等. 双膦酸盐致下颌骨坏死1例 [J]. *人民军医*, 2016, 59(1): 10.
- 42 许振起, 龙丽, 杨楠, 等. 双膦酸盐性颌骨坏死8例临床分析 [J]. *山东医药*, 2016, 56(2): 72-73.
- 43 魏斌, 孙国文. 双膦酸盐及其相关性颌骨坏死的机制和治疗 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2016, 43(4): 445-448.
- 44 Goldstein I, Rouach V, Shamir-Stein N, et al. Role of side effects, physician involvement, and patient perception in Non-Adherence with oral bisphosphonates [J]. *Adv Ther*, 2016, 33(8): 1374-1384.
- 45 Bonomi M, Nortilli R, Molino A, et al. Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(2): 224-229.
- 46 Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, et al. Risks and benefits of bisphosphonate therapies [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(1): 20-28.
- 47 Raje N, Vescio R, Montgomery CW, et al. Bone Marker-Directed dosing of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with multiple myeloma: results of the Z-MARK study [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(6): 1378-1384.
- 48 李冬梅, 高克加. 不同双膦酸盐类药物在骨代谢的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(3): 304-308.
- 49 Lee SH, Na WC, Park YK. Effect of intravenous administration of bisphosphonate for patients operatively treated for osteoporotic hip fracture [J]. *Hip Pelvis*, 2012, 24(2): 133-138.
- 50 Kim SC, Kim DH, Mogun H, et al. Impact of the U.S. food and drug administration's Safety-Related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(8): 1536-1540.
- 51 Peng J, Liu Y, Chen L, et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patient with hip fracture: A meta-analysis [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(2): 499-504.

(收稿日期:2017-01-04)

(本文编辑:吕红芝)

张禄锴, 马剑雄, 李风波, 等. 双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症的研究进展 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(3): 184-187.