

· 综述 ·

双膦酸盐类药物及其应用综述

杨 威 鲁艳芹 韩金祥*

山东第一医科大学第一附属医院内分泌科 (山东 济南 250014)/山东第一医科大学生物医学科学学院(山东省医学科学院) (山东 济南 250062)/山东省罕见病重点实验室, 国家卫健委生物技术药物重点实验室, 山东省医药生物技术研究中心 (山东 济南 250200)

【摘要】 双膦酸盐类药物是一类人工合成的焦磷酸盐类似物, 特定的化学结构决定了它们对于骨组织具有高选择性。双膦酸盐可分为两种作用模式: 不含氮的双膦酸盐通过整合到三磷酸腺苷不可水解的类似物中, 引起破骨细胞凋亡; 含氮的双膦酸盐通过抑制FPP合酶, 使APPPI积累以及抑制蛋白质的异戊稀化, 引起破骨细胞凋亡。双膦酸盐能有效抑制骨吸收, 减少骨骼相关事件的发生率和减少恶性肿瘤的骨转移等, 因此可被用于治疗骨质疏松、Paget's病、成骨不全症等疾病, 但应用后会出现发热、腹痛、眼部不适等不良反应。

【关键词】 双膦酸盐类药物; 作用机制; 构效关系; 临床应用

【中图分类号】 R681.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.06.042

Bisphosphonates and Its Applications

YANG Wei, LU Yan-qin, HAN Jin-xiang*

Department of Endocrinology and Metabology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Ji'nan 250014, Shandong Province, China/Biomedical Sciences College, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250062, Shandong Province, China/Key Lab for Rare & Uncommon Diseases of Shandong Province, Key Lab for Biotech-Drugs of National Health Commission, Shandong Medicinal Biotechnology Centre, Ji'nan 250062, Shandong Province, China

Abstract: Bisphosphonates are a class of synthetic pyrophosphate analogs. The specific chemical structure determines the high selectivity for bone tissue. Bisphosphonates can be divided into two modes of action: nitrogen-free bisphosphonates are integrated into non-hydrolyzable analogs of adenosine triphosphonate, causing osteoclast apoptosis; Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit the FPP synthase, cause the accumulation of APPPI and inhibit prenylation of proteins, causing osteoclast apoptosis. Bisphosphonates can effectively inhibit bone resorption, reduce the incidence of bone-related events, and reduce bone metastases from malignant tumors. Therefore, they are used to treat diseases such as osteoporosis, Paget's disease, and osteogenesis imperfecta. Fever, abdominal pain, eye discomfort and other adverse reactions can occur.

Keywords: Bisphosphonates; Mechanism of Action; Structure-Activity Relationship; Clinical Applications

1 双膦酸盐类药物的总体介绍

1968年, Fleisch等^[1]基于先前无机焦磷酸盐的研究首次报道了双膦酸盐在骨代谢方面的作用。与焦磷酸盐比较, 双膦酸盐的p-c-p骨架更加稳定, 不易被水解, 磷酸基团上的氧原子与骨矿物质形成配位整合, 对羟磷灰石有强大的亲和力。双膦酸盐类化合物中还有R1、R2侧链(图1), R1决定双膦酸盐能否快速特异性结合到骨矿物表面, R2的长短决定药物的脂溶性、稳定性和生物利用度^[2]。双膦酸盐类药物主要用于破骨细胞, 抑制破骨细胞活性, 促进破骨细胞凋亡, 减少骨痛, 降低骨折的发生率, 也作用于成骨细胞, 抑制成骨细胞凋亡, 抑制骨吸收^[3]。临床上, 双膦酸盐药物是治疗骨质疏松的主要药物, 另外也被用于恶性肿瘤的骨转移、代谢性骨病的治疗(表1)。

2 双膦酸盐的药物化学性质

双膦酸盐类药物迅速发展, 出现一系列化合物, 根据侧链的不同被分为三代, 第一代产品侧链为烃类基团; 第二代

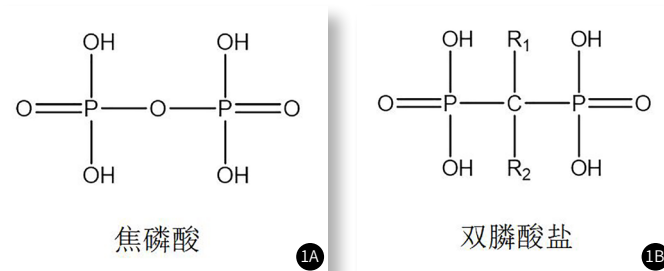


图1 焦磷酸和双膦酸盐的化学结构

产品侧链引入了氮原子, 活性增强, 有效地抑制破骨细胞活性, 增加破骨细胞凋亡; 第三代产品引入了更为复杂的含氮杂环, 活性更强, 抗骨吸收能力更强、更高效, 治疗范围更广泛。第三代药物的活性甚至比第一代药物高几万倍(表1)。受药物活性、给药方式、不良反应的限制, 双膦酸盐类药物对某些疾病选择性高效。例如, 依替磷酸盐和阿伦磷酸盐显

【第一作者】 杨 威, 男, 主要研究方向: 成骨不全。E-mail: 2752912522@qq.com

【通讯作者】 韩金祥, 男, 研究员, 主要研究方向: 罕见病发病机制。E-mail: mls_hanjx@ujn.edu.cn

著降低乳腺癌的风险^[4]，之前也有研究表明，两种药物可用于治疗绝经后骨质疏松和糖皮质激素引起的骨质疏松症，其他实体瘤骨转移应用唑来磷酸较多(表1)。

表1 三代双膦酸盐类药物的特征

药物类型	双膦酸盐药物 ^[5]	相对强度 ^[6]	给药方式	主治疾病 ^[7]	不良反应
第一代，不含氮双膦酸盐	依替磷酸盐(R1=OH,R2=CH3)	1	口服给药	绝经后妇女骨质疏松性骨折 ^[8] 、类固醇类激素诱导的骨质疏松 ^[9]	腹痛、腹部不适及恶心，无严重的消化道不良反应 ^[10]
	氯屈磷酸盐(R1=Cl,R2=Cl)	10	口服给药或静脉注射	骨转移性乳腺癌、早期前列腺癌骨转移相关事件 ^[11] 、恶性肿瘤引起的高钙血症 ^[12]	偶尔引发短期、中期中毒性皮肤病 ^[13-14] 支气管痉挛，低钙血症、低磷血症，静脉注射有肾毒性 ^[11] 严重
第二代，含氮双膦酸盐	帕米磷酸盐(R1=OH, R2=(CH ₂) ₂ -NH ₂)	100	静脉注射	儿童成骨不全 ^[15] 、绝经后妇女骨质疏松症 ^[16] 、小儿维生素D中毒 ^[17] 、恶性骨转移疾病 ^[18] 、恶性肿瘤疼痛 ^[19] 及Paget's病 ^[20] 、恶性肿瘤高钙血症 ^[21]	重的消化道不良反应，如恶心、呕吐和腹泻，甚至腐蚀性食管炎和胃炎 ^[10] 。食道、十二指肠及胃溃疡 ^[22] 。眼部不良反应 ^[23] 、肾毒性 ^[24]
	阿伦磷酸盐(R1=OH, R2=(CH ₂) ₃ -NH ₂)	1000	口服给药	绝经后妇女骨质疏松、男性骨质疏松 ^[25] 、糖皮质激素性骨质疏松 ^[26] 、Paget's病 ^[20]	严重的消化道不良反应，如恶心、呕吐和腹泻，甚至腐蚀性食管炎和胃炎 ^[10] 。浓度较高时发生眼部不良反应 ^[23]
第三代，具杂环结构的含氮双膦酸盐	伊班磷酸盐(R1=OH,R2=(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₄ -CH ₃)	10000	口服给药或静脉注射	恶性肿瘤高钙血、小儿骨质疏松症 ^[27] 、原发性骨质疏松 ^[28]	严重的消化道不良反应，甚至腐蚀性食管炎和胃炎 ^[10] 。浓度较高时会发生眼部不良反应，例如葡萄膜炎、巩膜炎等 ^[23]
	利塞磷酸盐(R1=H,R2=H ₂ C- )	5000	口服给药	糖皮质激素引起的骨质疏松 ^[29] 、Paget's病 ^[20]	最初用药时出现消化道不良反应 ^[30]
	唑来磷酸(R1=OH,R2= )	100000	静脉注射	糖皮质激素引起的骨质疏松 ^[29] 、绝经后妇女骨质疏松 ^[31] 、多发性骨髓瘤 ^[32] 、恶性肿瘤骨转移 ^[33] 、Paget's病 ^[20] 、恶性肿瘤高钙血症 ^[21]	快速静脉注射更易造成严重肾毒性，长期用药需要考虑肾毒性和肾损伤，急性时相反应 ^[34]

3 双膦酸盐的药物动力学性质

双膦酸盐类药物循环中基本上以原形的形式存在，双膦酸盐药物的化学结构决定了它们在体内能够快速被吸收，在血浆中停留时间较短，半衰期约为1~2h，在骨骼吸收过程中从羟基磷灰石上解吸，并被破骨细胞吸收，但也可以再次被骨骼吸收或在循环中释放，主要分布在骨活动较为活跃的部位，并且停留时间较长，通常在骨中能够停留数年之久^[35]。药物主要通过肾脏排泄，并且与肾功能相关。BP排泄到尿液中，给药后尿液中的药物水平通常在一段时间后升高，并且维持时间较长，在尿液中的存留时间要比血液中长，这大概是由于药物从骨骼中缓慢地补充所致^[36]。临床上主要是通过肌酐清除率来纠正其剂量。它们在尿液中原样排泄，胆汁中排泄的比例很小^[37]。药物动力学和药效学结果能够证明药物对患者的作用，较好地说明了双膦酸盐类药物毒性效果，用药剂量之间的相关性，最终为临床上剂量方案提供依据，以及根据不同的骨病类型给予不同的药物^[36]。

4 双膦酸盐药物的作用机制

4.1 双膦酸类药物对破骨细胞的作用 在骨吸收过程中，破骨细胞利用细胞膜上的中空质子泵调节细胞间隙微环境，将周围的pH值降低，在酸性条件下双膦酸盐药物能够与骨表面解离，进入细胞外环境中，破骨细胞通过胞吞作用将药物移入胞内^[38]。双膦酸盐进入细胞后的作用机制又有所不同，主要分为两大类：不含氮双膦酸盐和含氮双膦酸盐。

第一类是不含氮双膦酸盐，包括氯屈磷酸盐和依替磷酸盐，也是第一代双膦酸盐药物，它们的结构与焦磷酸酯最为相似。双膦酸盐的P-C-P基团可以代替ATP的β，γ-磷酸基团，产生不可水解的三磷酸腺苷(ATP)类似物(AppCp)。这一可逆反应是在氨酰基-tRNA合成酶家族催化下进行的^[38]，氨酰基tRNA合成酶是细胞质酶，所以不含氮双膦酸盐被细胞摄取后代谢为不可水解的具有潜在细胞毒性的AppCp型核苷酸会在细胞质中累积。利用脂质体包裹AppCCL2p进入细胞的实验表明这些积累的代谢物会对细胞造成毒性。第一代双膦酸盐药物被破骨细胞摄取进入细胞后经过代谢会产生对细胞本身

活性和形态造成影响的不可水解的毒性ATP类似物,影响破骨细胞对骨的吸收,使破骨细胞凋亡^[39]。

第二类是含氮双膦酸盐,包括阿伦膦酸盐、唑来膦酸盐等。这类膦酸盐侧链较大,空间位阻较大,不能够被吸收进入细胞质,它们是通过抑制甲羟戊酸代谢途径中的法呢基焦磷酸酰合酶(FPPS)发挥作用的^[40]。甲羟戊酸途径(Mevalonate pathway)负责产生类异戊二烯及其下游成分,包括胆固醇,类固醇激素等^[41]。产生的这些类异戊二烯脂质的作用是参与小GTP酶(Ras、Rho、Rac)翻译后对C末端半胱氨酸残基的修饰(异戊烯化)^[42]。而小GTP酶在破骨细胞的骨吸收功能中起了重要作用^[43]。双膦酸盐类药物抑制了法呢基焦磷酸酰合酶(FPPS),阻碍了异戊二烯化过程,从而引起破骨细胞重要功能的改变,甚至凋亡,也能够引起甲羟戊酸途径中紧接FPPS上游的代谢产物IPP在细胞内积累,这种积累会导致短暂的炎性急性期反应^[35],同时在氨酰基-tRNA合成酶作用下,IPP与ATP代谢产物AMP偶联产生APPPI(ATP类似物),抑制线粒体腺嘌呤核苷酸转位酶引起破骨细胞的凋亡^[44]。

4.2 双膦酸盐类药物对成骨细胞的作用 与作用于破骨细胞机制不同,双膦酸盐可以通过影响成骨细胞中蛋白活动影响骨吸收^[45]。研究表明,双膦酸盐药物可以通过打开连接蛋白43半通道来激活细胞外信号调节激酶(ERK),ERK被激活后可作用ERK的细胞质靶标——p90RSK的激酶,激酶磷酸化促凋亡蛋白BAD和C/EBP β 。C/EBP β 的磷酸化导致蛋白酶结合,从不依赖转录因子的转录活性抑制凋亡,BAD被磷酸化直接失活^[46]。只有低浓度的双膦酸盐才能保证药物正常发挥作用,从骨表面持续释放低浓度的药物能够保证药物的持续供应,另外,含氮和不含氮的双膦酸盐药物作用机制没有差别^[46]。

5 双膦酸盐药物的部分应用

5.1 双膦酸盐在骨相关疾病中的应用

5.1.1 双膦酸盐在成骨不全中的应用 成骨不全症(OI)是一种严重的骨骼发育缺陷性疾病,临床表现为骨脆性增加和反复骨折、骨小梁纤细、蓝色巩膜和牙本质发育不良等。所以也被称作脆骨病。成骨不全症是一种罕见遗传性结缔组织疾病^[47],在成长过程中轻微碰撞就会发生骨折,而且经常是反复骨折。病情严重者甚至宫内骨折。双膦酸盐能够有效抑制骨吸收,增强骨密度,是目前治疗成骨不全症的主要药物^[48]。

口服利塞膦酸盐能够有效增加患者骨矿物质密度(BMD),减轻中度或重度疾病患儿的长骨弯曲畸形并且降低了儿童患者骨折的发生率,并且相比较静脉注射,口服给药意外骨折发生率低,耐受性好^[49]。另一项口服阿伦膦酸盐治疗小儿成骨不全的疗效性和安全性的研究^[50]中,口服阿伦膦酸盐能够增加脊柱区骨密度,改善患者的生活质量。但是并不能显著降低中度、重度的患者骨折发生率。

除了口服给药的双膦酸盐药物外,还有通过静脉注射治疗成骨不全的药物。例如帕米膦酸盐、奈立膦酸和唑来膦酸。Dimeglio等^[51]曾经对18名儿童通过口服阿伦膦酸盐和静脉注射帕米膦酸盐做效果对比,两组结果相似,骨密度增

加,骨折率下降,并且I型患者的改善效果明显大于III型和IV型患儿。Adami等^[52]分别对23名男性和23名绝经后妇女静脉注射奈立膦酸,一种阿伦膦酸盐和帕米膦酸盐类似物,结果表明静脉注射奈立膦酸能够有效改善成年人成骨不全。Xu等^[53]为探究对成人成骨不全的作用效果,对52名患者静脉注射唑来膦酸,结果表明,腰椎、股骨颈和全髋关节的骨密度显著升高,术后骨折发生率显著降低, β 胶原降解产物(β -CTX)、碱性磷酸酶含量均下降。

口服双膦酸盐类药物治疗成骨不全,会出现反酸、上腹不适等胃肠道不良反应,因此,有食道狭窄、反流性食管炎、消化性溃疡等疾病的患者谨慎使用阿伦膦酸盐等口服用药的药物^[54]。虽然用药后会出现胃肠道不良反应,但是有研究显示,长期口服双膦酸盐类药物不会增加胃肠道癌的概率^[55]。对OI患儿首次静脉注射时会出现维持短暂几天的急性期反应,包括发热、轻微的流感样症状、乏力、肌肉关节疼痛、恶心、头晕。当再次输注双膦酸盐类药物时,急性期反应就会减弱^[54,56]。这一类不良反应在含氮的唑来膦酸类药物中有过报道。有报道称,OI患儿输注双膦酸盐药物后会出现低钙血症、低磷血症,需要补充钙剂及Vd减轻不良反应^[57]。

5.1.2 双膦酸盐类药物在骨质疏松中的作用 骨质疏松是一种以骨丢失为特征的全身性骨骼疾病,导致骨强度受损和骨折风险增加。双膦酸药物通过抑制骨吸收和增加骨强度来降低骨折的风险,被广泛用于骨质疏松症的治疗。

口服双膦酸盐阿伦膦酸酯和利塞膦酸^[58]已被批准用于预防和治疗绝经后骨质疏松症以及糖皮质激素诱发的骨质疏松症。阿伦膦酸盐明显减少绝经后妇女椎骨骨折(RR 0.55, 95%CI 0.43~0.69)、非椎骨骨折(RR 0.84, 95%CI 0.74~0.94)、腕部骨折(RR 0.50, 95%CI 0.34~0.73)和髌部骨折(RR 0.47, 95%CI为0.26~0.85)^[59]。利塞膦酸盐显著降低了高骨折风险绝经后妇女椎体骨折(RR 0.61, 95%CI 0.50~0.76)、非椎骨骨折(RR 0.80, 95%CI 0.72~0.90)和髌部骨折(RR 0.74, 0.59~0.94)的发生。

口服伊班膦酸用于预防和治疗绝经后骨质疏松症。每日口服伊班膦酸酯和间歇性口服伊班膦酸酯可显著降低患新形态椎体骨折的风险,并持续3年以上。与安慰剂相比,每日和间歇治疗组分别将新形态椎体骨折的风险降低了62%($P=0.0001$)和50%($P=0.0006$)。3年后,伊班膦酸盐的两种治疗方案在新发或恶化的椎体骨折和临床椎体骨折方面也产生了统计学上的显著减少^[60]。

静脉注射唑来膦酸可显著降低椎体、髌部和其他骨折的风险,用于治疗绝经后妇女骨质疏松症以及男性的骨质疏松。在一个安慰剂对照实验中,患者3年内每年注射一次唑来膦酸(5mg)或安慰剂,结果是唑来膦酸显著降低了临床椎骨骨折的发生率(绝对风险:3.3%唑来膦酸,10.9%安慰剂;相对风险:0.30、0.24至0.38; $P<0.001$)、髌部骨折(1.4%唑来膦酸,2.5%安慰剂;0.59,0.42至0.83; $P=0.002$)和非椎骨骨折(8.0%唑来膦酸,10.7%安慰剂;0.75、0.64至0.87; $P<0.001$)^[61]。

5.2 双磷酸盐在其他疾病中的应用 近年来的研究表明,双磷酸盐类药物除了作为骨相关疾病的首选治疗药物,还可以被用作靶向药物递送的载体、核磁共振成像的造影剂^[62]。目前已经有很多篇文章介绍了双磷酸盐的其他作用。例如,科学家在2018年就提出了利用双磷酸的骨亲和力和靶向治疗癌症引起的骨损伤,直接携带药物进入靶位点,提高药物剂量,减少毒性^[63]。另外,应用双磷酸盐类药物治疗神经退行性疾病也成为其他应用中的重要一面。研究表明,双磷酸盐药物能够穿过血脑屏障,减轻缓解阿尔茨海默症等神经系统疾病的症状,治疗效果明显,该研究也为将来双磷酸盐药物在神经系统中的应用做出了贡献,使得双磷酸盐有更广阔的前景^[41]。

6 双磷酸盐类药物与癌症之间的关系

随着对双磷酸盐类药物的研究越来越深入,药物种类越来越丰富,临床上应用越来越多样,用药后的不良反应成为医生和患者关注的重点。不良反应虽然涉及到上消化道、胃肠道等部位,但是研究表明,双磷酸盐药物与食道癌^[64]和胃肠道癌并无显著关联^[55]。另外,双磷酸盐也常被用于绝经后妇女骨质疏松的治疗,一项研究表明,双磷酸盐类药物的使用并不会增加患者患宫颈癌、卵巢癌的概率^[65]。且,有研究表明,在对骨质疏松患者的治疗中,与双磷酸盐相比,降钙素和选择性雌激素受体调节剂与癌症的发生风险增加有关^[66],这也是双磷酸盐药物成为治疗骨质疏松的重要药物的重要原因。双磷酸盐类药物不仅本身诱癌作用很低,而且还可能成为治疗癌症的重要药物,例如,利用双磷酸盐与细胞毒性药物耦合的方式治疗多发性骨髓瘤^[67]。

7 结论与展望

双磷酸盐类药物是一类对骨高亲和力的焦磷酸盐类似物,成为临床上治疗骨相关疾病治疗的主要药物,口服给药或静脉注射,分为三代,目前第一代药物应用较少,第二代中阿伦磷酸盐和帕米磷酸盐^[68]应用较多,活性较强,临床上治疗绝经后妇女骨质疏松、Paget's病等,第三代双磷酸盐药物活性最高,显著提高骨强度,其中唑来磷酸给药次数少,患者的依从性好。双磷酸盐药物进入体内主要是作用于破骨细胞,按照作用机制分为两大类,含氮双磷酸盐和不含氮双磷酸盐,也做用于成骨细胞,但是目前研究较少。临床应用后会出现急性期反应、胃肠道不适、眼部不适等不良反应。本综述就双磷酸盐类药物的药物特性和近年的临床试验做了简单介绍,更加确定了双磷酸盐类药物的临床意义,尽管用药后会出现多种不良反应,但它的总体评价较高,可供参考的药品众多,因此在未来的几年内,双磷酸盐类药物仍会占据主要地位。

参考文献

[1] Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease[J]. *Drugs*, 1991, 42 (6): 919-944.
[2] 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.
[3] Mathov I, Plotkin L I, Sgarlata C L, et al. Extracellular signal-regulated kinases and calcium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoblastic cells in vitro[J]. *J Bone Mineral Res*, 2010, 16 (11): 2050-2056.
[4] Ou Y J, Chiu H F, Wong Y H, et al. Bisphosphonate use and the risk of breast cancer: A meta-analysis of observational studies[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26 (10): 1286-1295.
[5] Russell R G, Watts N B, Ebetino F H, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19 (6): 733-759.
[6] 许重远, 贾江滨. 双磷酸盐类药物的临床应用进展[J]. *中国药理学杂志*, 1999 (7): 1-3.
[7] Yu X R, Zhou L Y. Bisphosphonates in the treatment of bone-related diseases[J]. *Dig World Lat Med Informat*, 2004 (5): 1288-1291.
[8] Asano S, Suzuki A, Itoh M. Etidronate for treatment of osteoporosis[J]. *Nihon Rinsho*, 2009, 67 (5): 938.
[9] Inui K, Takaoka K. Etidronate[J]. *Nihon Rinsho Jap J Clin Med*, 2003, 61 (2): 226-230.
[10] Peter C P, Kindt M V, Majka J A. Comparative study of potential for bisphosphonates to damage gastric mucosa of rats[J]. *Digest Dis Sci*, 1998, 43 (5): 1009-1015.
[11] Gulley J, Dahut W L. Clodronate in the prevention and treatment of skeletal metastasis[J]. *Exp Rev Ant Ther*, 2005, 5 (2): 221-230.
[12] Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L, et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases[J]. *Bull Cancer*, 2001, 88 (7): 701-707.
[13] Pajus I, Lestang P, Liote F, et al. Erythroderma after clodronate treatment[J]. *BMJ*, 1993, 307 (6902): 484.
[14] Roux C, Lestrat V, Villette B, et al. Long-lasting dermatological lesions after tiludronate therapy[J]. *Calcif Tiss Internat*, 1992, 50 (4): 378-380.
[15] Marginean O, Tamasanu R C, Mang N, et al. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2507-2515.
[16] Zanatta L B, Marcato C, Ramos C S, et al. Use of pamidronate for osteoporosis treatment in public health care in Brazil[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57 (6): 514-520.
[17] Kara C, Cetinkaya S, Gunduz S, et al. Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58 (7): 562-568.
[18] Hortobagyi G N, Theriault R L, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335 (24): 1785-1791.
[19] Cascinu S, Graziano F, Alessandrini P, et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases[J]. *Support Care Cancer*, 1998, 6 (2): 139-143.
[20] Kravets I. Paget's disease of bone: Diagnosis and treatment[J]. *Am J Med*, 2018, 131 (11): 1298-1303.
[21] Wright J D, Tergas A I, Ananth C V, et al. Quality and outcomes of treatment of hypercalcemia of malignancy[J]. *Cancer Invest*, 2015, 33 (8): 331-339.
[22] Jeal W, Barradell L B, McTavish D. Alendronate[J]. *Drugs*, 1997, 53 (3): 415-434.
[23] 黄建权, 傅得兴, 孙春华. 双磷酸盐类药物不良反应及应用评价[J].

- 中国医院用药评价与分析, 2008 (5): 325-327.
- [24] El Osta L, El Osta N, El Osta H. Benefits and potential risks of bisphosphonate therapy A narrative review[J]. *J Med Liban*, 2016, 64 (4): 228-237.
- [25] Levis S, Quandt S A, Thompson D, et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: Results from the fracture intervention trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50 (3): 409.
- [26] Wang Y K, Zhang Y M, Qin S Q, et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2018, 97 (42): e12691.
- [27] Kutilek S, Plasilova I, Langer J. Ibandronate in the treatment of pediatric osteoporosis[J]. *Indian Pediatr*, 2016, 53 (10): 927.
- [28] Shiraishi A. Pharmacological profile and clinical evidence in patients with primary osteoporosis treated with intravenous ibandronate[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2014, 143 (6): 302-309.
- [29] Reid D M, Devogelaer J P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373 (9671): 1253-1263.
- [30] Taggart H, Bolognese M A, Lindsay R, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: A pooled analysis of 9 clinical trials[J]. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77 (3): 262-270.
- [31] Black D M, Rosen C J. Clinical practice, postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (3): 254-262.
- [32] Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: An updated network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12 (12): CD003188.
- [33] Finianos A, Aragon-Ching J B. Zoledronic acid for the treatment of prostate cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20 (6): 657-666.
- [34] Popp A W, 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.
- [35] Soares A P, Do Espirito Santo R F, Line S R, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 42: 212-217.
- [36] Cremers S, Ebetino F H, Phipps R. On the pharmacological evaluation of bisphosphonates in humans[J]. *Bone*, 2020, 139: 115501.
- [37] Baroncelli G I, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82 (5): 290-302.
- [38] Russell R G G, Croucher P I, Rogers M J. Bisphosphonates: Pharmacology, mechanisms of action and clinical uses[J]. *Osteoporos Int*, 1999, 9 (2): S66-S80.
- [39] Frith J C, Mönkkönen J, Blackburn G M, et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro[J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12 (9): 1358-1367.
- [40] Luckman S P, Hughes D E, Coxon F P, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras[J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13 (4): 581-589.
- [41] Zameer S, Najmi A K, Vohora D, et al. Bisphosphonates: Future perspective for neurological disorders[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70 (5): 900-907.
- [42] Zhang F L, Casey P J. Protein prenylation: Molecular mechanisms and functional consequences[J]. *Annu Rev Biochem*, 1996, 65: 241-269.
- [43] Roy M, Roux S. Rab GTPases in osteoclastic endomembrane systems[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4541538.
- [44] Hannu M N N, Seppo A, Petri L, et al. A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 147 (4): 437-445.
- [45] Morelli S, Bilbao P S, Katz S, et al. Protein phosphatases: Possible bisphosphonate binding sites mediating stimulation of osteoblast proliferation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 507 (2): 248-253.
- [46] Bellido T, Plotkin L I. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability[J]. *Bone*, 2011, 49 (1): 50-55.
- [47] 滕元伟, 任秀智, 王延宙, 等. 成骨不全14种长链非编码RNA差异表达分析[J]. *罕见疾病杂志*, 2016, 23 (2): 55-57.
- [48] Subramanian S, Viswanathan V K. Osteogenesis Imperfecta[M]. StatPearls. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC. 2019.
- [49] Nick B, Silvano A, S Faisal A, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382 (9902): 1424-1432.
- [50] Ward L M, Rauch F, Whyte M P, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: A randomized placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (2): 355.
- [51] Dimeglio L A, Munro P. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 21 (1): 132-140.
- [52] Adami S, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18 (1): 126-130.
- [53] Xu X J, Ma D D, Lv F, et al. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 (11): 1267-1276.
- [54] Lv F, Liu Y, Xu X, et al. Effects of long-term alendronate treatment on a large sample of pediatric patients with osteogenesis imperfecta[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 (12): 1369-1376.
- [55] Choi D, Choi S, Chang J, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancer[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (4): 775-782.
- [56] Munns C F, Rajab M H, Janet H, et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children[J]. *Bone*, 2007, 41 (3): 366-370.
- [57] Lv F, Liu Y, Xu X, et al. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: A 2-Year clinical study[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24 (2): 179-188.
- [58] Greenspan S L, Vujevidich K T, Brufsky A, et al. Prevention of bone loss with risedronate in breast cancer survivors: A randomized, controlled clinical trial[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26 (6): 1857-1864.
- [59] Peterson J. Alendronate for the primary and secondary

- p>prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2008.
- [60] Chesnut C H, 3rd, 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.
- [61] Rahmani P, Morin S. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men[J]. CMAJ, 2009, 181(11): 815-820.
- [62] Kuźnik A, Październiok-Holewa A, Jewula P, et al. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 866: 172773.
- [63] Farrell K B, Karpeisky A, Thamm D H, et al. Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting[J]. Bone Rep, 2018, 9: 47-60.
- [64] Jung S Y, Sohn H S, Park E J, et al. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal cancer risks in asians with osteoporosis: A nested case-control study using national retrospective cohort sample data from korea[J]. PloS One, 2016, 11(3): e0150531.
- [65] Bae Y S, Chang J, Park S M. Oral bisphosphonate use and the risk of female breast, ovarian, and cervical cancer: Anationwide population-based cohort study[J]. Arch Osteoporos, 2019, 14(1): 41.
- [66] Hsiao F Y, Hsu W W. Comparative risks for cancer associated with use of calcitonin, bisphosphonates or selective estrogen receptor modulators among osteoporosis patients: A population-based cohort study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(10): 935-941.
- [67] Agyin J K, Santhamma B, Roy S S. Design, synthesis, and biological evaluation of bone-targeted proteasome inhibitors for multiple myeloma[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(23): 6455-6458.
- [68] 李公超, 任秀智, 王延宙, 鲁艳芹, 徐超, 韩金祥. 帕米磷酸钠对成骨不全成骨细胞和成纤维细胞增殖分化的研究[J]. 罕少疾病杂志, 2011, 18(3): 1-5.

(收稿日期: 2020-10-01)