

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.17.026

双膦酸盐治疗血液透析患者骨质疏松的研究进展*

曾亚, 秦舟, 徐珽[△]

(四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为双膦酸盐类药物在血液透析患者中的应用提供参考。方法 总结双膦酸盐类药物的化学结构与活性、作用机制、在透析患者中应用的研究进展,并对其进行安全性评价。结果 慢性肾脏病患者常伴有骨质疏松。双膦酸盐类药物是一种抗骨吸收药,主要用于破骨细胞,是治疗骨质疏松的重要药物,在减轻骨痛、降低骨折风险方面也有相当的获益。该类药物在体内不代谢,原型由肾脏排出,动物实验证明其安全性好,但由于药物在体内蓄积问题,在血液透析患者中的临床使用数据非常有限。结论 将双膦酸盐类药物作为治疗血液透析患者的常规建议之前,仍需更多的临床研究数据证明其安全性。期待双膦酸盐类药物能成为血液透析患者骨质疏松的一种选择。

关键词:双膦酸盐类药物;骨质疏松;骨痛;慢性肾功能不全;血液透析

中图分类号:R969

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)17-0096-05

Research Progress of Bisphosphonates in the Treatment of Patients with Osteoporosis During Hemodialysis

ZENG Ya, QIN Zhou, XU Ting

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the application of bisphosphonates in hemodialysis patients. **Methods** The chemical structure and activity, mechanism of action, research progress on its application in dialysis patients of bisphosphonates were summarized, and safety evaluation was conducted. **Results** Chronic renal disease patients were often accompanied by osteoporosis. Bisphosphonates were an anti-bone resorption drug, which mainly acted on osteoclasts. It was the gold standard for treating osteoporosis, which could reduce bone pain and the risk of fractures with considerable benefits. This type of drug was not metabolized in the body and the prototype was excreted by the kidney. Although animal experiments have proven that it was adequately safe, there was very limited data on its use in hemodialysis patients in clinical practice due to concerns about drug accumulation in the body. **Conclusion** It is suggested that before bisphosphonates can be used as routine recommendations, more clinical research data is still needed to provide safety proof. It is expected that bisphosphonates will become an option for osteoporosis in hemodialysis patients.

Key words: bisphosphonates; osteoporosis; bone pain; chronic renal insufficiency; hemodialysis

骨质疏松症(OP)^[1]是一种最常见的骨骼疾病,以骨量低、骨组织微结构损坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征,其发病率随年龄的增加而增加。慢性肾脏病(CKD)^[2]也是与增龄相关的疾病,对骨骼健康有很大的负面影响,ESROY^[3]的研究发现,血液透析(HD)患者OP患病率为13%~80%,其中桡骨、股骨、腰椎OP患病率分别为50%~80%,16%~48%,13%~29%。2017年,BOVER等^[4]的报道显示,CKD3a-5d期患者骨密度降低导致骨折的风险较一般人群高1.5~2.0倍。多种病理、生理功能可解释CKD对骨骼健康严重的负面影响。2006年起,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)工作组推荐用术语“慢性肾脏病矿物质和骨异常(CKD-MBD)”来描述CKD相关的骨骼异常^[5]。CKD患者OP患病率增加主要是由于CKD-MBD,最常见的因素为继发性甲状旁腺功能亢进,一般从CKD3期开始,逐渐出现磷酸盐潴留、骨化三醇浓度降低、血清

钙浓度降低、甲状旁腺激素(PTH)的释放增加,主要终点是改变骨代谢、骨矿化、骨量、骨线性生长、骨强度及血管和软组织钙化。

双膦酸盐类药物(BPs)是目前临床上应用最广泛的抗OP药物,对多种终点事件有明显疗效,包括骨折,尤其是对椎体、非椎体和髋关节^[6-7]。BPs主要干预的是由继发性甲状旁腺功能亢进引起的高转运型骨疾病。晚期CKD患者因低骨代谢紊乱(如骨软化症、尿毒症混合性骨营养不良和无动力骨)的可能性增加,甚至加剧甲状旁腺功能亢进,应慎用BPs。骨活检是使用前一个重要的考察因素。2017年,KDIGO指南^[8]基于2009年的指南^[9]关于BPs使用作出了更改,建议选择BPs治疗前应根据生化指标改变的幅度和可逆性及CKD的进展,考虑进行骨活检的范围由CKD3期扩大至CKD3a-5d期。晚期CKD患者中,只有骨密度低且骨吸收高者才可能接受双膦酸盐治疗,因为BPs尚未用于预防骨密度正

*基金项目:四川省科学技术厅2020第一批省级科技计划项目[2020JDR0144]。

第一作者:曾亚,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)294507731@qq.com。

[△]通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学和循证药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

常或骨形成低患者的骨折。

BPs以原型经过肾脏排泄,根据其药代动力学特性,易发生药物蓄积而增加不良反应,目前在HD患者中使用数据非常有限。动物研究显示,BPs对骨和血管钙化有积极影响,可有效减少骨痛,考虑大多数HD患者有骨质疏松和随后的骨折风险,将BPs用于HD患者以减少CKD-MBD及其并发症可能是值得的^[10]。目前,已有BPs用于HD患者的研究,多是由于恶性高钙血症和恶性肿瘤。本综述中探讨了BPs的化学结构与活性、作用机制、临床应用等,为BPs在HD患者中的应用提供参考。现报道如下。

1 化学结构与活性

BPs是人工合成的焦磷酸盐类似物,第1个用于人类治疗的BPs是由美国的Proter & Gamble公司于1987年上市的依替膦酸钠,效价较低。第1代BPs包括依替膦酸钠和氯膦酸钠,后陆续开发了含氮的BPs(如第2代阿仑膦酸钠、帕米膦酸钠,第3代利塞膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸)。

BPs的构效关系尚不十分清楚,目前已知BPs的基本结构都是磷酸-碳-磷酸(P-C-P)基团和2个侧链(称为R1和R2)。中心碳原子对化学和酶的破坏具有抵抗性,不同BPs之间的2条侧链决定了骨矿结合力和对破骨细胞酶活性生化影响^[11]。目前,临床应用的BPs的R1一般为-OH,增强了BPs与骨矿化基质结合的亲和力;R2的侧链结构对BPs抗骨吸收的性质起着决定性作用^[12]。不同侧链基团药物效价差异大,帕米膦酸钠效价约为依替膦酸钠的100倍,阿仑膦酸钠效价约为依替膦酸钠的1000倍,利塞膦酸钠效价约为依替膦酸钠的5000倍,唑来膦酸效价约为依替膦酸钠的20000倍^[13]。

2 作用机制

BPs是一种抗骨吸收药,与骨骼有很强的亲和力,主要作用于破骨细胞,并减少其数量和骨溶解作用。破骨细胞功能的降低是BPs治疗OP和高钙血症的基础^[14]。BPs吸附于骨表面上的羟磷灰石结合位点,尤其是在骨质吸收活跃的骨表面。当破骨细胞开始重吸收充满BPs的骨质时,期间释放的BPs就会损害破骨细胞形成皱褶缘、黏附于骨表面和产生持续骨质吸收所必需的质子的能力^[15]。BPs也可通过减少破骨细胞前体细胞的发育和募集及促进破骨细胞凋亡来降低破骨细胞的活性^[16]。

除了对破骨细胞的抑制作用外,BPs还对成骨细胞具有有益作用,可刺激成骨细胞的增殖和分化,并可通过抑制成骨细胞产生的细胞因子阻止破骨细胞修复^[17]。但该类药物抗OP的有效性对抗凋亡效应的作用并不明显。

3 在HD患者中的应用

3.1 药代动力学特性

BPs的脂溶性差,分子量较大,口服吸收率很差(一般小于1%)^[15],主要在胃和空肠吸收,呈非线性依赖性,静脉给药可显著提高骨骼累积水平^[18]。入血后,部分与血浆蛋白结合,未结合的药物在12~24h内被骨骼吸收,骨吸收的量与骨重建的速度成正比。动物实验证明,血浆蛋白浓度、药物浓度、体内的PTH及血清钙浓度对药物血浆蛋白结合率有较大影响^[19]。血浆蛋白浓度越低、药物浓度越高、在一定范围内血清PTH和钙浓度越高,药物血浆蛋白结合率越高。P-C-P的结构使BPs水溶性较高,不易被水解,不易受酶的影响,不能在体内代谢;与羟基磷灰石的高亲和力可大量与骨骼结合,未结合的药物主要通过肾小球过滤和近端小管的主动分泌,被肾脏清除^[20]。

评估肾功能可预测依赖肾脏清除的药物清除和潜在的累积。基于以上药代动力学特性,认为BPs在肾功能不全患者通过肾脏的清除有限,易出现药物蓄积,因此多数BPs都不建议用于重度CKD患者。根据部分BPs药品说明书中的注意事项,均不建议重度肾功能不全患者使用BPs,详见表1。

表1 部分药品说明书注意事项

药物名称	厂家	药品说明书注意事项
阿仑膦酸钠片	默沙东公司	对于严重肾功能不全患者(肌酐清除率低于35 mL/min),不推荐使用
唑来膦酸注射液	瑞士诺华制药有限公司	对于严重肾功能不全患者(肌酐清除率低于35 mL/min),不推荐使用
注射用帕米膦酸二钠	瑞士诺华制药有限公司	对于严重肾功能不全患者(肌酐清除率低于30 mL/min)慎用
利塞膦酸钠	昆明积大制药股份有限公司	重度肾功能损害者慎用

HD患者较普通CKD患者用药更复杂。除肾功能以外,还应考虑药物和透析因素^[21],包括每次透析药物清除率、药物分子量、药物血浆蛋白结合率、透析器膜材料、筛分系数、血流量和透析液流量等。

检查Renal Pharmacy Consultants LLC创建的应用程序2013 dialysis of drugs发现,在高通量透析情况下有高于30%的氯膦酸盐、伊班膦酸钠透析清除,普通透析清除数据未知;在普通透析情况下有高于30%的帕米膦酸钠透析清除,高通量透析模式下无可用的已发表的数据,但根据普通透析数据推测,透析清除有可能性,该指南暂无其他BPs的有效数据。ALA-HOUHALA等^[22]评估了氯膦酸盐的透析清除率,10例CKD患者在接受了300 mg氯膦酸盐静脉注射后立即开始4~5 h HD。在输注结束(透析前)和停药24 h后(透析后)测定血清药物浓度,结果显示,在1次HD后,平均约有54%的药

物被清除。BERGNER 等^[23]评估了伊班膦酸钠的透析清除率,12 例规律 HD 患者接受 1 mg 伊班膦酸钠静脉注射,于每次透析后测量血浆药物浓度,3 次 HD 后,平均约 47% 的药物被清除。BUTTAZZONI 等^[24]在静脉注射⁹⁹Tc 标记的帕米膦酸钠 1 mg 后开始 HD,2 h 后从透析体外循环的动脉端(透析前)和静脉端(透析后)提取血液样本,收集透析液并进行定量分析,测得静脉药物浓度为动脉药物浓度的 72.7%,透析期间伊班膦酸钠平均清除率约为 32%。以上研究中均未发生药品不良事件,也未发生血钙明显降低。

药物的分子量和蛋白结合率与药物清除有重要关系。根据各药品说明书,将常见 BPs 的分子量与蛋白结合率进行归纳,详见表 2。氯膦酸盐相对分子量为 245 Da,血浆蛋白结合率为 35%,1 次 HD 透析清除率为 54%^[25];伊班膦酸钠相对分子量为 359 Da,血浆蛋白结合率为 89%,3 次 HD 透析清除率为 47%^[23]。药物相对分子量、蛋白结合率越小,越有可能通过透析被清除。由此推测利塞膦酸钠和唑来膦酸的透析清除率可能更高。

表 2 常见药物的相对分子量与蛋白结合率

药物分类	药物名称	相对分子量(Da)	血浆蛋白结合率(%)
非含氮 BPs	氯膦酸盐	245	35
	依替膦酸	250	NR
含氮 BPs	阿仑膦酸钠	325	78
	伊班膦酸钠	359	89
	利塞膦酸钠	305	24
	帕米膦酸钠	369	54
	唑来膦酸	290	28 ~ 53

注:NR 为未报道。

其他相关的重要因素包括透析膜、透析流量、血流量和筛分系数等因素,前三者在每次透析都可能不同。筛分系数是药物在超滤液中的浓度与血浆中药物浓度的比值,可预测药物是否可自由通过滤过膜。BERGNER 等^[23]的研究显示,使用高渗血液透析[Kuf > 8 mL/(h · mmHg)]时,伊班膦酸钠的清除率至少提高 30%,推测采用高通量透析可最大限度地清除 BPs。

目前,已上市的 BPs 类药物中,对于轻中度 CKD 患者,一般认为不需要调整剂量,尚无推荐用于严重 CKD 患者的 BPs。基于目前已知 HD 患者剂量调整策略的数据有限,氯膦酸盐、帕米膦酸盐、伊班膦酸盐的药代动力学研究最深入,推荐剂量见表 3。建议给药剂量随肌酐清除率(CCr)减少,因为随着肾脏清除减少,更多的药物累积和残留在血液循环中,增加了骨沉积的可能性。

HD 患者使用 BPs 时,MILLER^[27]建议仅根据有限的药代动力学和透析数据,将双膦酸盐剂量减少至药品说

表 3 常见药物剂量调整推荐

药物	根据 GFR 推荐剂量调整	参考文献
氯膦酸盐(iv)	CCr 50 ~ 80 mL/min 常用剂量的 75% ~ 100%	[24]
	CCr 12 ~ 49 mL/min 常用剂量的 50% ~ 75%	
	CCr < 12 mL/min 常用剂量的 50%	
氯膦酸盐(po)	CCr > 50 mL/min 无需调整	[25]
	CCr 30 ~ 50 mL/min 常用剂量的 75%	
	CCr < 30 mL/min 常用剂量的 50%	
伊班膦酸盐(iv)	CCr < 30 mL/min 常用剂量的 33%	[26]
伊班膦酸盐(po)	缺乏在 CKD 患者中的使用数据	
唑来膦酸(iv)	CCr 50 ~ 60 mL/min 常用剂量的 87.5%	
	CCr 40 ~ 49 mL/min 常用剂量的 82.5%	[26]
	CCr 30 ~ 39 mL/min 常用剂量的 75%	
	CCr < 30 mL/min 不推荐使用	

注:GFR 为肾小球滤过率,CCr 为肌酐清除率,iv 为静脉注射,po 为口服。

明书常用剂量的 1/2,且治疗限制在 2 ~ 3 年,考虑双膦酸盐的重新摄取可能导致该人群中 BPs 的累积和残留。

3.2 动物实验

JOKIHAARA 等^[28]研究了帕米膦酸盐对单侧肾切除术大鼠(对照组)和 5/6 肾切除大鼠(CKD 模型,整个右肾及左肾的上、下 2/3 被切除)的影响。肾切除后 14 周,将两组大鼠分别再分为未经治疗组(给予 0.9% 氯化钠溶液,每周 1 次)和治疗组(给予皮下注射帕米膦酸盐 3 mg/kg,每周 1 次)。与对照组大鼠相比,CKD 大鼠血浆尿素、血清磷和甲状旁腺激素水平显著增加,并不受帕米膦酸盐治疗的影响。在股骨中轴,CKD 降低了皮质骨矿物质密度和含量;在股骨远端,CKD 大鼠中发现了高周转率的 CKD - MBD,但帕米膦酸抑制了这种骨转换并增加了骨矿物质含量。提示在 CKD 模型中,帕米膦酸主要通过皮质内层和小梁表面添加骨来增加股骨中轴和远端干骨后端的矿物质含量,但并未减少纤维性骨炎。

GENG 等^[29]研究了伊班膦酸钠对 2/3 肾切除术的大鼠(模拟 CKD)和接受假手术的大鼠(对照组)的影响。将两组大鼠分别再分为未经治疗组(接受安慰剂治疗)和治疗组(给予皮下注射依班膦酸钠 1.25 mg,每周 1 次,共 3 周)。与对照组相比,CKD 大鼠血清肌酐、甲状旁腺激素和骨钙素水平增加,血清钙、磷、碱性磷酸酶、尿肌酐无明显差异。给予依班膦酸钠的大鼠骨量更高,采用骨组织形态学方法分析股骨,提示伊班膦酸钠可防止 CKD 大鼠的骨侵蚀深度和骨转换增加。

ALLEN 等^[30]分别给予正常大鼠生理盐水或单剂量唑来膦酸(100 μg/kg),CKD 大鼠分别给予生理盐水或单剂量唑来膦酸(100 μg/kg)或 3% 葡萄糖酸钙(阳性对照,模拟钙作为磷酸盐结合剂给药),10 d 后进行第 2 次

注射。治疗5周后,进行安乐死并检查,发现与正常动物相比,CKD动物的小梁骨重塑明显更高。唑来膦酸均显著抑制正常大鼠和CKD大鼠重塑,且对唑来膦酸的重塑反应无差异。在CKD动物模型中骨形成率水平较高时,BPs可有效地将其降至与用同一药物治疗的肾功能正常动物相当的水平。

3.3 相关临床研究

BPs的适应证包括继发性甲状旁腺功能亢进引起的高钙血症、急性维生素D中毒、异常骨骼重塑、骨折、恶性肿瘤、骨质疏松症等。相关严重不良反应包括急性肾衰竭、下颌骨坏死、骨软化症等。HD患者使用BPs的数据主要是用于治疗恶性肿瘤和高钙血症。CKD-MBD的临床试验中,患者相对较少^[31](氯膦酸盐9例,帕米膦酸钠13例,伊班膦酸盐治疗16例),且不是对照试验,对骨转换标志物的作用结果不一致。

一项安慰剂对照研究^[32]表明,31例透析患者初始PTH水平为100~300 pg/mL,给予每周1次40 mg阿仑膦酸盐,治疗组的PTH升高,股骨近端的骨矿物质密度稳定;安慰剂组降低。

9项临床研究的事后分析^[33]发现,在对绝经后骨质疏松妇女使用利塞膦酸盐5 mg的总体不良事件和与肾功能有关的不良事件与安慰剂组发生率相似,与肾功能无关;任何不同程度的肾功能损害亚组中,两组患者肾功能均无差异;在所有不同肾功能亚组中,利塞膦酸盐治疗的患者能有效保存骨密度,并减少新椎体骨折的发生率。

TORREGROSA等^[34]对13例间歇性HD患者进行了为期1年的前瞻性研究,研究对象患有PTH升高(>500 pg/mL)、血清钙(>11 mg/dL)和骨量减少(T评分<-1 SD)。在整个试验过程中,所有患者每2个月接受1次帕米膦酸盐60 mg静脉注射,并根据血清钙和磷酸盐浓度分别使用骨化三醇和磷结合剂。结果,PTH明显降低($P < 0.01$),血清钙、磷酸盐的差异均无统计学意义;腰椎和股骨颈的骨密度(BMD)也增加了33%($P < 0.01$),影像学检查未发现新的骨折。

MAHMOUD等^[35]报道了1例每周3次规律HD的患者,通过常规措施和降钙素治疗严重持续性高钙血症无效后,静脉注射帕米膦酸盐60 mg,疗效显著,且无不良反应发生。

已有较多研究数据证明安全、有效的药物包括氯膦酸盐、帕米膦酸钠、伊班膦酸钠,但需进一步的临床研究来确定HD患者的最佳双膦酸盐治疗剂量、频率和给药计划。HD患者中使用BPs治疗骨质疏松症前,需考虑的限制仍很多,目前尚无口服BPs用于HD患者的证据。

4 展望

部分BPs已被证明可通过HD有效清除,具有降低骨代谢、增加骨密度、改变甲状旁腺功能亢进的骨组织学变化的特点,可用于治疗血液透析患者某种特定肾性骨病,但并无大样本和长期安慰剂对照研究结果。因此,是否可以用药、最佳用药指征、用药剂量、疗程及远期安全性问题等仍需深入研究。目前,BPs治疗只用于个体化方案,可为HD患者继发性甲状旁腺功能亢进性骨病的治疗提供新思路。晚期CKD患者可能与骨转换率低相关,所以用药前应优先考虑晚期CKD患者的骨活检,因为该类药物有增加骨软化症和混合性尿毒症骨营养不良等的可能性,并加重甲状旁腺功能亢进。治疗HD患者时应仔细考虑使用BPs治疗,注意剂量调整和使用时间,并制订个性化治疗方案,还需要大量的临床研究证明现有BPs在HD患者中的安全性。

参考文献:

- [1] CONFERENCE CD. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med, 1993,94(6603):914-915.
- [2] 张楠楠. 维持性血液透析患者流行病学调查及生存分析[D]. 太原:山西医科大学,2018.
- [3] ESROY FF. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease[J]. Int J Nephrol, 2007,39:321-331.
- [4] BOVER J, BAILONE L, LÓPEZ-BÁEZ V, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations[J]. Journal of Nephrology, 2017,30(2):1-11.
- [5] MOE S, DRÜKE T, CUNNINGHAM J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. Kidney International, 2006,69(11):1945-1953.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017,10(5):413-443.
- [7] HAMDY RC, CHESTNUT CH III, GASS ML, et al. Review of treatment modalities for postmenopausal osteoporosis[J]. South Med J, 2005,98:1000-1014.
- [8] WHEELER DC, WINKELMAYER WC. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney International Supplements, 2017,7(1):1-59.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney International Supplement, 2009,76(Suppl 113):S1-S2.
- [10] ALLEN MR, AREF MW. What Animal Models Have Taught Us About the Safety and Efficacy of Bisphosphonates in Chronic

- Kidney Disease[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2017, 15(3): 171 – 177.
- [11] EBETINO FH, HOGAN AML, SUN S, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates[J]. *Bone*, 2011, 49(1): 20 – 33.
- [12] GRAHAM R, RUSSELL G. Determinants of structure – function relationships among Bisphosphonates[J]. *Bone*, 2007, 40(5): S21 – S25.
- [13] 刘清竹. 第三代双膦酸类药物的构效关系及其作用机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2016.
- [14] RODD C. Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: Efficacy and safety issues[J]. *Peritoneal dialysis international: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 2001, 21 (Suppl 3): S256 – S260.
- [15] COLUCCI S, MINIELLI V, ZAMBONIN G, et al. Alendronate Reduces Adhesion of Human Osteoclast – like Cells to Bone and Bone Protein – Coated Surfaces[J]. *Calcified Tissue International*, 1998, 63(3): 230 – 235.
- [16] HUGHES DE, WRIGHT KR, UY HL, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo[J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(10): 1478 – 1487.
- [17] JEAL W, BARRADELL LB, MCTAVISH D. Alendronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis[J]. *Drugs*, 1997, 53(3): 415.
- [18] LIN JH, CHEN IW, DELUNA FA. Effect of dose, sex, and age on the disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 1992, 20(4): 473 – 478.
- [19] LIN JH, CHEN IW, DELUNA FA. Nonlinear kinetics of alendronate. Plasma protein binding and bone uptake[J]. *Drug Metab Dispos*, 1994, 22(3): 400 – 405.
- [20] LIN JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties[J]. *Bone*, 1996, 18(2): 75 – 85.
- [21] SWAN SK, BENNETT WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure[J]. *West J Med*, 1992, 156(6): 633 – 638.
- [22] ALA – HOUHALA I, SAHA H, LIUKKO – SIPI S, et al. Pharmacokinetics of clodronate in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 699 – 705.
- [23] BERGNER R, DILL K, BOERNER D, et al. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on hemodialysis: a monocentre open study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 1281 – 1285.
- [24] SAHA H, CASTREN – KORTEKANGAS P, OJANEN S, et al. Pharmacokinetics of clodronate in renal failure[J]. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2010, 9(12): 1953 – 1958.
- [25] JACKSON GH. Renal safety of ibandronate[J]. *Oncologist*, 2005, 10(Suppl 1): 14 – 18.
- [26] BERGNER R, DIEL IJ, HENRICH D, et al. Differences in Nephrotoxicity of Intravenous Bisphosphonates for the Treatment of Malignancy – Related Bone Disease[J]. *Onkologie*, 2006, 29(11): 534 – 540.
- [27] MILLER PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? [J]. *Seminars in Dialysis*, 2007, 20(3): 186 – 190.
- [28] JOKIHAARA J, PÖRSTI IH, KÖÖBI P, et al. Treatment of experimental renal osteodystrophy with pamidronate[J]. *Kidney Int*, 2008, 74: 319 – 327.
- [29] GENG Z, MONIER – FAUGERE MC, BAUSS F, et al. Short – term administration of the bisphosphonate ibandronate increases bone volume and prevents hyperparathyroid bone changes in mild experimental renal failure[J]. *Clin Nephrol*, 2000, 54: 45 – 53.
- [30] ALLEN MR, CHEN NX, II VH, et al. Skeletal effects of zoledronic acid in an animal model of chronic kidney disease[J]. *Osteoporosis International*, 2013, 24(4): 1471 – 1481.
- [31] LEHMANN G, WOLF G. Medikamentöse Therapie von Knochenstoffwechselstörungen bei CKD – MBD (“chronic kidney disease – mineral bone disorder”) unter besonderer Berücksichtigung antiresorptiver Wirkstoffe[J]. *Z Rheumatol*, 2014, 73(4): 329 – 334.
- [32] BERGNER R. Bisphosphonate therapy in renal osteodystrophy – A review[J]. *Journal of Nephrology*, 2013, 26(3): 450 – 455.
- [33] MILLER PD, ROUX C, BOONEN S, et al. Safety and Efficacy of Risedronate in Patients With Age – Related Reduced Renal Function as Estimated by the Cockcroft and Gault Method: A Pooled Analysis of Nine Clinical Trials[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005, 20(12): 2105 – 2115.
- [34] TORREGROSA JV, MORENO A, MAS M, et al. usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2003, 63: S88 – S90.
- [35] MAHMOUD S, MITWALLY H, EL ZEER HS, et al. Use of Pamidronate to Treat Hypercalcemia in an Oncology Dialysis Patient: A Case Report[J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19: 1087 – 1089.

(收稿日期: 2019 – 12 – 20; 修回日期: 2020 – 02 – 11)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！

邮发代号: 78 – 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统