

唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛：疗效与安全性对比的Meta分析*

王 凯¹, 王栓科¹, 赵 斌¹, 王 娜²

Zoledronic acid and pamidronate disodium for treating malignant bone metastasis pain: A Meta-analysis of effectiveness and safety

Wang Kai¹, Wang Shuan-ke¹, Zhao Bin¹, Wang Na²

Abstract

BACKGROUND: Bone metastasis is a major reason for tumorous pain. The third generation of diphosphonate zoledronic acid and the second generation of pamidronate disodium display several clinical features in treating pain caused by bone metastasis, such as short administration, low dose and long effect.

OBJECTIVE: To assess the effectiveness and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of pain caused by bone metastasis of malignance neoplasms.

METHODS: A computer-based online search of Cochrane library, PubMed, EMBase, Chinese Biomedical Literature Database, China Journal Full-text Database, and Chinese Scientific Journal Full-text Database was performed. Randomized controlled trials (RCTs) on zoledronic acid and pamidronate in treatment of pain caused by bone metastasis of malignance neoplasms were identified. The methodological quality of the included studies was evaluated, and data analyses were performed using RevMan 5.0 software.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 10 randomized controlled trials involving 2 731 patients were studied. Of the 10 trials, 7 were performed in China, and 3 in the United States. Evaluation of the methodological quality showed that the 10 RCTs had a moderate risk of bias. The result of Meta-analysis showed that there was no significant difference in the complete response rate (CR rate), partial response rate or total effective rate, ($RR = 1.59$, 95% CI : 0.91-2.80) ($RR = 0.95$, 95% CI : 0.81-1.12) ($RR = 1.04$, 95% CI : 0.97-1.12). Significant difference was noted in side effects but headache ($RR = 0.82$, 95% CI : 0.70-0.96). As to response rate and side effect, zoledronic acid was similar to pamidronate.

Wang K, Wang SK, Zhao B, Wang N. Zoledronic acid and pamidronate disodium for treating malignant bone metastasis pain: A meta-analysis of effectiveness and safety. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(26): 4791-4795. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 肿瘤骨转移是癌性疼痛的主要原因之一, 第三代双磷酸盐的唑来膦酸与第二代的帕米膦酸二钠对治疗恶性肿瘤骨转移引起的疼痛有着给药时间短、给药剂量小、作用时间长的临床特点。

目的: 评价唑来膦酸和帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移引起的骨痛所产生的不良反应和安全疗效。

方法: 计算机检索 Cochrane Library, PubMed, EMBase, 中国生物医学文献数据库(CBM)中文期刊全文数据库和中文科技期刊全文数据库等数据库, 手工检索所有纳入文献的参考文献。纳入唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移引起的骨痛的随机对照试验。评价纳入研究的方法学质量并进行资料提取后, 采用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。

结果与结论: 共 10 个随机对照试验 2 731 例患者纳入研究, 其中 3 个随机对照研究来自美国, 另 7 个来自中国; 且 10 篇 RCT 存在偏倚的可能性均为中等程度。唑来膦酸组与帕米膦酸二钠组治疗恶性肿瘤骨转移疼痛在完全缓解率, 部分缓解率和总的有效率方面差异均无显著性意义($RR=1.59$, 95% CI : 0.91~2.80; $RR=0.95$, 95% CI : 0.81~1.12; $RR=1.04$, 95% CI : 0.97~1.12)。在不良反应方面也无显著性意义, 除了头痛外, 其 RR 值和 95% CI 为($RR=0.82$, 95% CI : 0.70~0.96)。综上, 唑来膦酸有效率及不良反应发生率与帕米膦酸二钠相当。

关键词: 唑来膦酸; 帕米膦酸二钠; Meta 分析; 恶性肿瘤; 疼痛; 安全性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.26.010

王凯, 王栓科, 赵斌, 王娜. 唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛: 疗效与安全性对比的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(26):4791-4795. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

¹Department of Orthopedics, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;

²Department of Oncological Surgery, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Wang Kai★, Studying for master's degree, Physician, Department of Orthopedics, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China 56966186@qq.com

Correspondence to: Wang Shuan-ke, Doctor, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China wskzzzy@yahoo.com.cn

Received: 2010-03-11
Accepted: 2010-04-26

0 引言

骨转移是恶性肿瘤晚期常见的并发症之一, 尤以乳腺癌、前列腺癌和肺癌等实体瘤的晚期常发生骨转移, 大约有50%以上的乳腺癌或前列腺癌及30%~40%肺癌发生骨转移^[1-2]。一般常引起顽固性骨痛, 病理性骨折、功能障碍、高钙血症等一系列症状^[3-5], 使患者生活质

量明显下降, 目前治疗恶性肿瘤骨转移的方法主要有放疗、化疗、放射性核素治疗、双膦酸盐治疗、止痛治疗及姑息手术治疗。选择有效的方法治疗骨转移性疼痛, 是恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分, 对改善患者的生活质量具有重要意义。双膦酸盐类能够逆转骨溶解病变的进展、改善患者的生活质量, 临床使用取得了较好的效果^[6-7]。以往常用帕米膦酸二钠治疗骨转移疼痛^[8-10], 唑来膦酸是新一代双膦酸盐,

¹ 兰州大学第二医院骨科, 甘肃省兰州市 730000;
² 兰州大学第一医院肿瘤科, 甘肃省兰州市 730000

王 凯★, 男, 1981 年生, 硕士在读, 住院医师, 主要从事骨肿瘤、人工关节方向的研究。
56966186@qq.com

通讯作者: 王桂科, 博士, 博士生导师, 主要从事脊柱外科、关节外科方面的研究。兰州大学第二医院骨科, 甘肃省兰州市 730000
wskzzy@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)26-04791-05

收稿日期: 2010-03-11
修回日期: 2010-04-26
(20100311001/YJ-A)

其结构和作用机制与帕米膦酸二钠并不完全相同, 目前在临床上也逐渐应用治疗恶性肿瘤转移性骨痛, 为了进一步明确治疗骨痛的有效性和安全性, 本次研究采用Cochrane系统评价方法对国内相关的随机对照试验进行系统评价, 为临床应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献检索 以“唑来膦酸、博来宁、帕米膦酸二钠、博宁、随机”为检索词, 计算机检索Cochrane Library, PubMed, EMBase, 中国生物医学文献数据库(CBM)中文期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库(CSJD)等数据库, 并手工检索所有纳入文献的参考文献。随机对照试验检索遵循Cochrane系统评价手册5.0 RCT 检索策略, 其他检索采用主题词[MEDLINE (MESH), EMATGE(EMTREE)]与自由词相结合的方式, 所有检索策略通过多次预检索后确定。

1.2 纳入和排除标准

观察对象: 经病理学或细胞学证实为恶性肿瘤, 全组均经X射线、核素骨扫描或CT, MRI检查, 提示1处以上骨转移, 肝肾功能及血、尿常规均正常, 可以评判疼痛分级, 近2个月未接受化疗或观察部位未接受放疗, 预计生存期在3个月以上患者。

研究类型: 随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(qRCT)。

干预措施: 唑来膦酸方案与帕米膦酸钠方案比较。

测量指标: 两种药物的不良反应。

1.3 文献质量评价 两位评价者独立阅读所获文献题目和摘要, 在排除明显不符合纳入标准的文献后, 对可能符合纳入标准的试验阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准。两位研究者交叉核对纳入试验的结果, 对有分歧而难以确定其是否纳入的试验, 通过讨论或由第三研究者决定其是否纳入。

按照Cochrane 评价手册5.0版的文献质量评价标准进行评价, 内容包括: ①随机方法: 随机方法正确; 随机方法不清楚; 随机方法不充分。②分配隐藏: 隐藏方法正确; 隐藏方法不清楚; 隐藏方法不充分。③盲法: 盲法正确; 盲法不清楚; 盲法不充分。④随访: 随访正确; 随访未描述; 随访不充分。⑤结果处理是否采用意向处理分析(ITT)。

将纳入的研究分为3个等级: **A 级:** 低度偏倚, 完全满足4 条质量标准, 发生各种偏倚的可能性最小; **B 级:** 中度偏倚, 其中1条或1条以上的标准为部分满足, 有发生偏倚的中度可能性; **C 级:** 高度偏倚, 其中1条或1条以上的标准完全不满足, 有发生偏倚的高度可能性。

2位研究者按照预先设计的资料提取表, 一位研究者提取和录入资料, 另一位负责核对, 如遇分歧, 双方讨论解决或由第三研究者判断, 缺乏的资料通过电话或邮件与作者联系予以补充。

1.4 结局指标 提取的主要资料包括: ①试验的基本情况、两组患者的基线情况和疾病状况。②试验设计、研究时间和随访时间、干预药物(措施)、结局测量指标、失访人数和失访处理、反应研究质量的指标。

1.5 统计学分析与资料合成 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.0 统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)作为疗效分析统计量; 计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD), 各效应量均以95%可信区间(CI)表示。根据可能出现的异质性因素进行亚组分析, 并采用 χ^2 值检验各研究间的异质性。当亚组内各研究间有统计学同质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型对各研究进行Meta 分析; 如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$), 采用随机效应模型进行分析。各亚组间有统计学同质性($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$) 采用固定效应模型计算总结果; 存在统计学异质性($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$) 采用随机效应模型计算总结果。异质性源于低质量研究, 进行敏感性分析。如亚组只有1项研究仍采用Meta分析相同的统计量。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略, 共查到相关文献192篇, 经阅读文题、摘要后, 排除重复、非临床研究及非治疗性文献, 初步筛选得到30篇, 进一步阅读全文, 最终纳入10个RCT。合计2 731例恶性肿瘤骨转移患者。其试验组及对照组在性别、年龄、临床分期的差异无显著性意义, 具有可比性。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入各研究患者的依存性以及实验组与对照组基线相似性均较好, 见表1。

表 1 纳入研究的基本特征

研究者	国家	平均年龄 (岁)	纳入人数 (实验组/对照组)	ECOG 分期	患者对疼痛评分(实验组/对照组)	治疗措施 (实验组/对照组)(mg)
任军 2006 ^[11]	中国	53	119/118	UA	6.40±1.24/ 6.81±1.45	4 vd 15 min/ 90 vd 4 h
Rosen LS 2003 ^[12]	美国	57	1087/556	≤2	UA	4 or 8 vd 15 min/ 90 vd 2 h
Rosen LS 2004 ^[13]	美国	57	742/388	≤2	3.0±2.2/ 3.1±2.2	4 or 8 vd 15 min/ 90 vd 2 h
Berenson JR 2001 ^[14]	美国	58	207/73	≤2	UA	0.4, 2, 4 vd 15 min/ 90 vd 2 h
陈卓昌 2006 ^[15]	中国	61	25/25	UA	UA	4 vd 15 min/ 60 vd 4 h
孙辉 2005 ^[16]	中国	UA	103/102	UA	UA	4 vd /60 vd
邹清峰 2006 ^[17]	中国	38~72	26/27	UA	6.3	4 vd 15 min/ 90 vd 6 h
郑荣生 2005 ^[18]	中国	18~70	50/50	UA	6.3±1.22/ 5.8±0.92	4 vd 15 min/ 90 vd 4 h
王潞 2006 ^[19]	中国	18~75	21/21	UA	6.0±1.1/ 6.0±1.3	4 vd 15 min/ 90 vd 4 h
李园 2006 ^[20]	中国	18~75	20/18	UA	UA	4 vd 15 min/ 60 vd 4 h

UA:不清楚(unclear)。实验组: 唑来膦酸; 对照组: 帕米膦酸二钠

部分缓解率: 5个研究比较了部分缓解率的报道。共纳入402例患者, 治疗组204例, 对照组198例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.83$, $I^2=0\%$)。但是, 2方案在部分缓解率方面的差异无显著性意义($RR=0.95$, 95% CI: 0.81~1.12), 见图2。

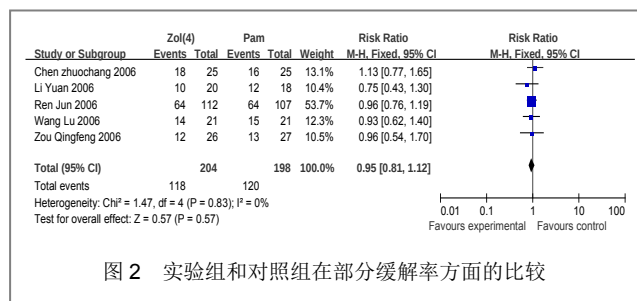


图 2 实验组和对照组在部分缓解率方面的比较

有效率: 7个研究比较了有效率的报道。共纳入706例患者, 治疗组356例, 对照组350例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.91$, $I^2=0\%$)。但是, 2方案在有效率方面的差异无显著性意义($RR=1.04$, 95% CI: 0.97~1.12), 见图3。

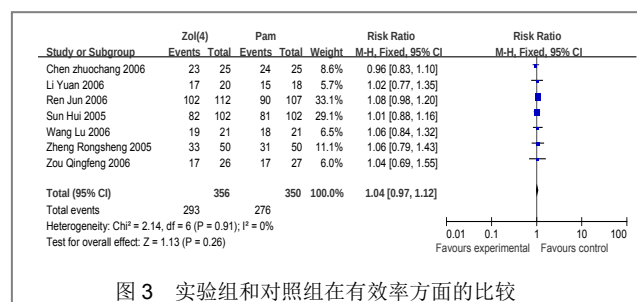


图 3 实验组和对照组在有效率方面的比较

恶心: 4个研究比较了恶心发生率的报道, 没有远期生存率的报道。共纳入2 243例患者, 治疗组1 119例, 对照组1 124例, 各研究间不存在异质性, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.22$, $I^2=32\%$)。但是, 2方案在恶心的发生率方面的差异无显著性意义($RR=0.99$, 95% CI: 0.90~1.08), 见图4。

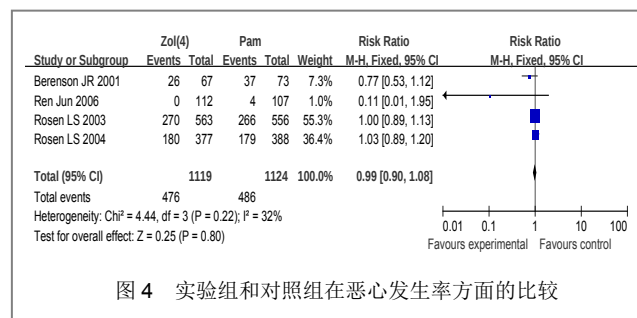


图 4 实验组和对照组在恶心发生率方面的比较

呕吐: 4个研究比较了呕吐的发生率的报道。共纳入2 243例患者, 治疗组1 119例, 对照组1 124例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.61$, $I^2=0\%$)。但是, 2方案在呕吐的发生率方面的

2.3 质量评价 见表2。

表 2 纳入研究的方法学质量

研究	分配隐藏	随机方法	盲法	失访	ITT 分析
任军 2006 ^[11]	是	多中心随机	双盲	不清楚	是
Rosen LS 2003 ^[12]	是	多中心随机	双盲	否	是
Rosen LS 2004 ^[13]	是	多中心随机	双盲	否	是
Berenson JR 2001 ^[14]	是	不清楚	双盲	是	不清楚
陈卓昌 2006 ^[15]	是	不清楚	双盲	不清楚	否
孙辉 2005 ^[16]	是	不清楚	不清楚	不清楚	是
邹清峰 2006 ^[17]	是	不清楚	不清楚	不清楚	否
郑荣生 2005 ^[18]	是	不清楚	双盲	不清楚	否
王潞 2006 ^[19]	是	不清楚	双盲	不清楚	否
李园 2006 ^[20]	是	不清楚	不清楚	不清楚	否

2.4 Meta分析结果

完全缓解率: 5个研究比较了完全缓解率的报道。共纳入402例患者, 治疗组204例, 对照组198例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.92$, $I^2=0\%$)。但是2方案在完全缓解率方面的差异无显著性意义($RR=1.59$, 95% CI: 0.91~2.80), 见图1。

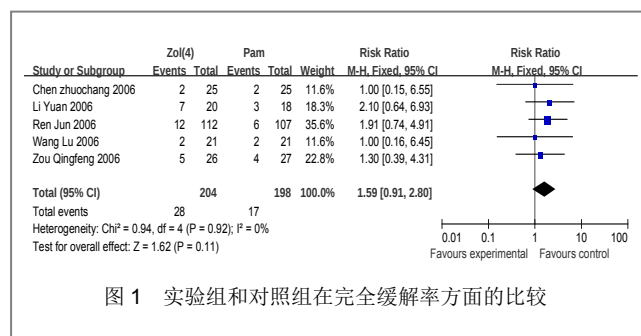


图 1 实验组和对照组在完全缓解率方面的比较

差异无统计学意义($RR=1.01$, 95% CI : 0.89~1.14), 见图5。

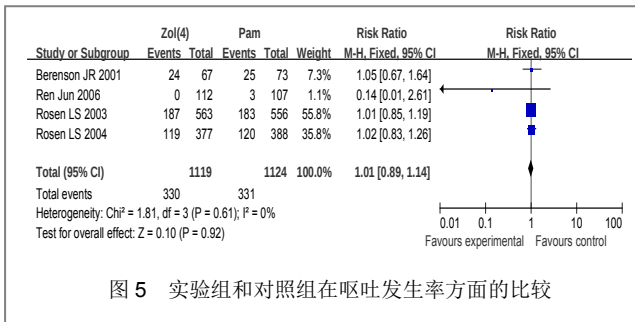


图5 实验组和对照组在呕吐发生率方面的比较

疲劳: 5个研究比较了疲劳发生率的报道。共纳入2 243例患者, 治疗组1 140例, 对照组1 145例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.83$, $I^2=0\%$)。但是2方案在疲劳的发生率方面的差异无显著性意义($RR=1.00$, 95% CI : 0.91~1.11), 见图6。

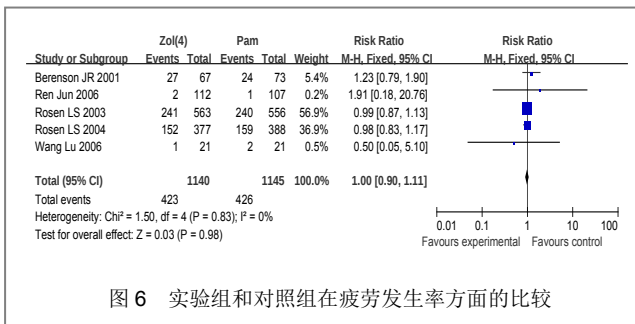


图6 实验组和对照组在疲劳发生率方面的比较

头痛: 4个研究比较了头痛的发生率的报道。共纳入2 243例患者, 治疗组1 119例, 对照组1 124例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.62$, $I^2=0\%$)。2方案在头痛的发生率方面的差异有显著性意义($RR=0.82$, 95% CI : 0.70~0.96), 见图7。

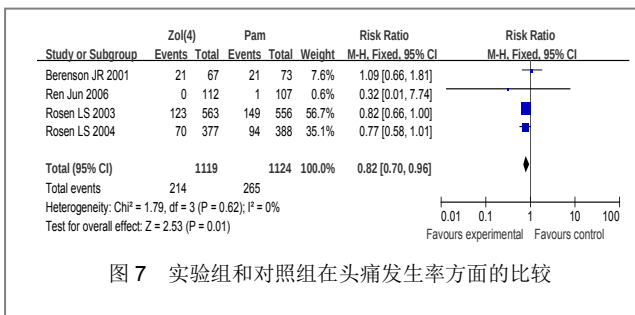


图7 实验组和对照组在头痛发生率方面的比较

发热: 7个研究比较了疲劳的发生率的报道, 没有远期生存率的报道。共纳入2 423例患者, 治疗组1 210例, 对照组1 213例, 各研究间异质性无统计学意义, 采用固定效应模型, 结果为($P=0.30$, $I^2=0\%$)。但是2方案在恶心的发生率方面的差异无显著性意义($RR=0.96$, 95% CI : 0.85~1.07), 见图8。

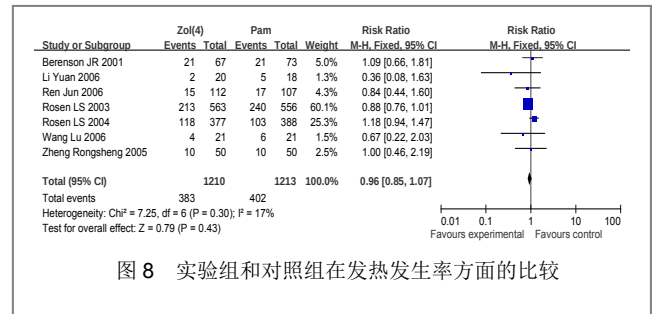


图8 实验组和对照组在发热发生率方面的比较

3 讨论

骨转移是晚期肿瘤常见而又严重的并发症, 常发生于躯干骨, 其次是股骨和肱骨近端。骨转移本身不会在短期内致命, 如不施治加以控制, 除因疼痛影响睡眠和饮食外, 还会发展至病理性骨折和脊髓神经受压引起截瘫等严重并发症^[21-22]。唑来膦酸是第三代双膦酸盐, 分子结构中氨基的氢取代以饱和羟基或咪唑环, 其作用机制是抑制骨再吸收, 与骨有高度的亲和力, 并能被优先转运到骨形成或吸收加速的部位, 一旦沉积到骨表面, 就会被具有破骨作用的破骨细胞摄取, 从而抑制破骨细胞的活性并诱导破骨细胞凋亡^[23-24]。在低浓度范围唑来膦酸不仅对成骨细胞增殖分化无影响, 还可通过调节成骨细胞护骨素/核因子 κB 受体激动剂配体mRNA表达水平间接地抑制破骨细胞的骨吸收功能^[25]。也可通过与骨骼的结合阻滞矿物质骨和软骨的再吸收。还可抑制肿瘤释放的各种刺激因子引起的破骨细胞活性的增加和骨钙的释放^[26-27], 降低血清钙和磷的水平, 增加尿钙和磷的排泄。因此无论是在效价强度、作用时间长和给药剂量小, 还是患者容易接受方面, 都是比较理想的治疗肿瘤骨转移疼痛、高钙血症药物^[28-29]。另外, 唑来膦酸对骨肿瘤的MG63细胞增殖有抑制作用^[30], 对骨肿瘤的化疗起到了协同和允许作用。

本Meta分析结果显示: 唑来膦酸(博来宁)其有效率及不良反应发生率与帕米膦酸二钠(博宁)相当。本系统评价共10篇文献报道了不良反应, 主要有恶心、呕吐、疲劳、头痛、发热等。其中仅头痛的发生有统计学意义, 而其他的不良反应没有统计学差异。

本系统评价纳入的研究质量高低不等, 所纳入的研究中只有3篇提到了具体的随机方法^[11-13], 其余的研究虽然提到了随机, 但并没有描述具体的方法, 因此选择性偏倚的可能性大。建议以后的研究应该叙述详细的盲法和分配隐藏的具体方法。所纳入的文献中也只有1篇提到了失访^[14], 3篇进行了ITT分析^[11-13], 因此在一定程度上都影响了本系统评价的质量。从方法学可以看出, 本系统评价文献检索全面, 纳入的研究均为随机对照试验, 质量尚可。本研究存在潜在的几个缺陷: ①虽然该Meta分析所纳入文献质量尚可, 但是它是二次研

究, 受限于原始研究固有的一些潜在偏倚。②纳入文献大部分来自中国, 因此存在发表偏倚的可能性大。③各研究受试对象的基线情况完全相同可能会使合并后结果的存在潜在的偏倚。④纳入研究测量指标不全面, 生活质量、中位生存期等无法定量评价, 对于恶性肿瘤骨转移的患者生活质量的评价是一个重要的指标。⑤在评价各研究时与通讯作者联系试验设计实施的具体步骤, 部分环节不清楚。因此, 纳入研究在设计实施过程中可能存在一些潜在的偏倚。本系统评价纳入文献存在不同程度方法学质量问题, 一定程度上降低了本系统评价结果的全面性和可靠性, 而且纳入的原始文献的统计资料的不完整也一定程度上影响了本系统评价的结果的可靠性。

纳入研究报道不全面, 建议以后的研究都能按照 CONSORTS 声明的要求全面规范的报道研究结果, 生活质量的测评是很重要的指标, 尤其对于恶性肿瘤的患者, 提高生活质量是首要考虑的问题, 建议以后的研究都能按照统一的 QOL 量表评价生活质量, 本研究显示两方案对在提高患者生存率方面报道不全面, 建议以后的研究能有更详细的统计指标。同时, 在安全性和有效性相似的情况下, 经济性的评价是确定化疗优选方案一个重要指标, 期待以后的研究能有经济学的评价, 以期为临床决策提供更有利的证据。

唑来膦酸(博来宁)其有效率及不良反应发生率与帕米膦酸二钠(博宁)相当。但是博来宁对恶性肿瘤骨转移引起的疼痛有明显且给药时间短、给药剂量小、作用时间长的临床特点。

4 参考文献

- [1] Dong M, Feng FY. Aizheng Jinzhan. 2008;6(1):6-10,15. 董梅, 冯奉仪. 双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移新进展[J]. 癌症进展, 2008,6(1):6-10,15.
- [2] Rove KO, Crawford ED. Metastatic cancer in solid tumors and clinical outcome: skeletal-related events. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23(14 Suppl 5):21-27.
- [3] Ricciardi S, de Marinis F. Treatment of bone metastases in lung cancer: the actual role of zoledronic acid. *Rev Recent Clin Trials*. 2009;4(3):205-211.
- [4] Fitch M, Maxwell C, Ryan C, et al. Bone metastases from advanced cancers: clinical implications and treatment options. *Clin J Oncol Nurs*. 2009;13(6):701-710.
- [5] Clark JC, Dass CR, Choong PF. Current and future treatments of bone metastases. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13(4):609-627.
- [6] Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. *Drug Des Devel Ther*. 2009;3:27-40.
- [7] Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1378-1391.
- [8] Zhao WY, Zhang LZ, Tian JH, et al. Xiandai Zhongliu Yixue. 2008;16(9):1555-1557. 赵维勇, 张丽珍, 田继红, 等. 局部放疗联合帕米膦酸二钠治疗骨转移癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2008,16(9):1555-1557.
- [9] Xia WY, He SF, Guo J. Xiandai Zhongliu Yixue. 2009;18(34):4227-4228. 夏文阳, 贺少枫, 郭健. 帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009,18(34):4227-4228.
- [10] Kohno N. Treatment of breast cancer with bone metastasis: bisphosphonate treatment - current and future. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(1):18-23.
- [11] Ren J, Di LJ, Feng FY, et al. Zhongguo Zhongliu Linchuang. 2006;33(20):1169-1172. 任军, 邸立军, 冯奉仪, 等. 国产唑来膦酸(博来宁)与帕米膦酸二钠(博宁)治疗恶性肿瘤骨转移随机双盲双模拟多中心 II 期临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2006,33(20):1169-1172.
- [12] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735-1744.
- [13] Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004;100(1):36-43.
- [14] Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*. 2001;91(7):1191-1200.
- [15] Chen ZC, Zhou Y, Luo ZF. Zhonghua Zhongliu Fangzhi Zazhi. 2006;13(13):1011-1014. 陈卓昌, 周云, 罗执芬. 注射用唑来膦酸对恶性肿瘤骨转移疼痛的临床疗效和安全性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006,13(13):1011-1014.
- [16] Sun H, Zhou JT, Zhang YJ, et al. Zhongguo Zhongliu Linchuang. 2005;32(15):885-888. 孙辉, 周均田, 张燕军, 等. 注射用唑来膦酸治疗恶性肿瘤引起的溶骨性骨转移疼痛临床研究报告[J]. 中国肿瘤临床, 2005,32(15):885-888.
- [17] Zhou QF, Ma L, Liu XK, et al. Lingnan Jizhen Yixue Zazhi. 2006;11(4):293-294. 邹青峰, 马磊, 刘学奎, 等. 唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2006,11(4):293-294.
- [18] Zheng RS, Qin FZ, Cheng ZD, et al. Zhongguo Xinyao Zazhi. 2005;14(2):214-216. 郑荣生, 秦凤展, 陈振东, 等. 唑来膦酸注射液治疗恶性肿瘤骨转移疼痛 50 例[J]. 中国新药杂志, 2005,14(2):214-216.
- [19] Wang L, Ye XB, Wu YW, et al. Wannan Yixueyuan Xuebao. 2006;25(3):180-182. 王瀚, 叶晓兵, 吴跃文, 等. 唑来膦酸治疗骨转移癌疼痛临床观察[J]. 皖南医学院学报, 2006,25(3):180-182.
- [20] Li Y, Cui HJ, Wu XQ, et al. Zhongguo Zhongliu Linchuang yu Kangfu. 2006;13(6):571-574. 李园, 崔慧娟, 武晓勤, 等. 唑来膦酸治疗骨转移癌疼痛的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2006,13(6):571-574.
- [21] Facchini G, Caraglia M, Santini D, et al. The clinical response on bone metastasis from breast and lung cancer during treatment with zoledronic acid is inversely correlated to skeletal related events (SRE). *J Exp Clin Cancer Res*. 2007;26(3):307-312.
- [22] Wilkinson AN, Viola R, Brundage MD. Managing skeletal related events resulting from bone metastases. *BMJ*. 2008;337:a2041.
- [23] Skerjanec A, Berenson J, Hsu C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(2):154-162.
- [24] Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res*. 1999;14(9):1557-1561.
- [25] Peng C, Wang ZQ, Li QJ, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(22):4241-4244. 彭晨, 王志强, 李琪佳, 等. 唑来膦酸对大鼠成骨细胞增殖、分化和护骨素/核因子 κ B 受体激动剂配体 mRNA 表达的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009,13(22):4241-4244.
- [26] Coleman R, Gnani M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(3):213-218.
- [27] Costa L, Major PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009;6(3):163-174.
- [28] Cui W, Peng LB. Zhongnan Yaoyue. 2006;4(6):467-469. 崔巍, 彭六保. 唑来膦酸的临床应用研究进展[J]. 中南药学, 2006,4(6):467-469.
- [29] Doggrell SA. Clinical efficacy and safety of zoledronic acid in prostate and breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(9):1211-1218.
- [30] Gong HY, Cai ZD, Zheng LP, et al. Zhongguo Jiaoxing Waikexue. 2008;16(23):1811-1813. 龚海洋, 蔡郑东, 郑龙坡, 等. 唑来膦酸联合甲氨蝶呤对骨肉瘤细胞生长及化疗敏感性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2008,16(23):1811-1813.