

唑来膦酸致低钙血症文献分析

郑永飞, 白秀美*

郑州市骨科医院 药学部, 河南 郑州 450052

摘要:目的 探讨唑来膦酸致低钙血症的发生特点和规律, 为临床防治和安全用药提供参考。方法 检索 PubMed、中国知网、万方和维普等数据库从建库至 2022 年 10 月中涉及唑来膦酸致低钙血症的个案报告, 对文献进行统计分析。结果 共纳入文献 28 篇, 患者 35 例, 其中男 16 例, 女 19 例, 平均年龄 (57.75±19.02) 岁; 低钙血症发生时间从 1~30 d 不等, 30 例 (90.91%) 在 2 周内发生; 16 例 (59.26%) 患者 25-羟基维生素 D3 水平降低, 提示维生素 D 缺乏; 27 例经治疗 2 d~5 个月钙水平恢复正常。结论 唑来膦酸可导致严重持久的症状性低钙血症, 要重点关注高风险人群, 用药后监测电解质变化, 警惕低钙血症发生。

关键词: 唑来膦酸; 低钙血症; 不良反应; 25-羟基维生素 D3; 维生素 D 缺乏

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)11-2621-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.035

Literature analysis of hypocalcemia induced by zoledronic acid

ZHENG Yong-fei, BAI Xiu-mei

Department of Pharmacy, Zhengzhou Orthopaedic Hospital, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics and regularity of hypocalcemia induced by zoledronic acid, so as to provide references for clinical prevention, treatment and safe drug use. **Methods** The case reports related to hypocalcemia induced by zoledronic acid were retrieved from PubMed, CNKI, Wanfang, and VIP databases from the establishment of the database to October 2022, and the literatures were statistically analyzed. **Results** A total of 28 literatures were retrieved, including 35 patients. There were 16 males and 19 females, with an average age of (57.75 ± 19.02) years. The occurrence time of hypocalcemia ranged from 1 to 30 d, and 30 cases (90.91%) occurred within 2 weeks. The level of 25-OHD3 decreased in 16 cases (59.26%), suggesting vitamin D deficiency. Calcium levels of 27 patients returned to normal after 2 d to 5 months of treatment. **Conclusion** Zoledronic acid can cause persistent hypocalcemia with severe clinical symptoms. It is important to pay attention to high-risk groups before medication, and monitor electrolyte changes after medication to guard against hypocalcemia.

Key words: zoledronic acid; hypocalcemia; adverse drug reaction; 25-OHD3; Vitamin D deficiency

唑来膦酸是广泛用于骨质疏松症、多发性骨髓瘤、恶性肿瘤骨转移、Paget 骨病、恶性高钙血症等疾病的第 3 代双膦酸盐药物, 其通过抑制破骨细胞分化同时诱导凋亡发挥抗骨吸收作用^[1-2]。随着唑来膦酸为代表的双膦酸盐药物在临床应用越来越广泛, 其不良反应 (ADR) 报道也逐渐增多。低钙血症是唑来膦酸少见的 ADR, 临床多数是轻微和短暂的, 但也可能导致严重持久的和危及生命的不良事件发生。2021 年, 我国首部《骨改良药物安全性管理专家共识》^[3]将低钙血症列为双膦酸盐药物 4 种

需要重点关注的 ADR 之一。目前国内尚无唑来膦酸致低钙血症相关总结分析, 本研究收集国内外唑来膦酸致低钙血症个案报道文献, 通过探讨低钙血症的发病规律和特点, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索从建库至 2022 年 10 月 PubMed、CNKI、Wanfang Data、VIP 数据库, 中文以“唑来膦酸”“双膦(磷)酸盐”“低钙血症”“低血钙”“致”“不良反应”为关键词, 英文以“zoledronic acid”

收稿日期: 2022-07-17

作者简介: 郑永飞, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: zzu.zyf2006@163.com

*通信作者: 白秀美, 女, 主任中药师, 主要从事药事管理工作。E-mail: 13526558792@163.com

“zoledronate”“bisphosphonate”“hypocalcaemia”“induced”“adverse reaction”“case report”为关键词,分别检索。

纳入标准:文献类型为国内外公开发表的病例个案报告;ADR 确定由唑来膦酸引起的低钙血症。

排除标准:非中文和英文文献;重复报道病例;综述、会议、临床研究等文献;病例信息不全的。

1.2 方法

详细阅读文献,采用回顾性研究方法,对纳入病例按照国籍、性别、年龄、用药原因、病史及合并用药、发病时间、临床表现及检查指标变化、治疗与转归情况、恢复时间等进行整理和统计。

2 结果

2.1 文献总体情况

共纳入符合标准的文献 28 篇,病例 35 例^[4-31]。中文文献 5 篇,涉及 6 例中国患者。英文文献 23 篇,病例 29 例,其中美国、英国、瑞士各 5 例,澳大利亚、土耳其、印度、意大利、西班牙各 2 例,韩国、巴西、沙特阿拉伯、希腊各 1 例。

2.2 性别和年龄分布

35 例患者男性 16 例,女性 19 例,年龄最小 4.5 岁,最大 88 岁,平均年龄(57.75±19.02)岁。其中 50~59 岁患者共 10 例(28.57%),占比最高,见表 1。

2.3 原发疾病、病史及合并用药情况

因多发性骨髓瘤用药患者最多,为 8 例(22.86%),其次为骨质疏松症、前列腺癌骨转移、高钙血症,见表 1。用药前有高钙血症史 5 例,其中 3 例为恶性高钙血症、2 例甲状旁腺功能亢进伴有高钙血症;低钙血症史者有 2 例。16 例患者事后检查显示维生素 D 缺乏,10 例伴有肾功能损害,3 例伴有营养不良。共有 27 例患者提及合并用药情况,其中 9 例用药前后使用了钙剂和维生素 D。

2.4 用药剂量和 ADR 发生时间

5 例患者使用剂量为 5 mg,26 例患者使用剂量为 4 mg,其余 4 例因年龄或肾功能原因减量。发生 ADR 时有 6 例为非首次用药,4 例未提及,25 例是首次用药。2 例未提及低钙血症具体发生时间,余下 33 例发生时间从 1 d 到 1 个月不等,多数患者(30 例,90.91%) 在 2 周内发生 ADR,见表 2。

2.5 临床表现和检查指标变化

27 例患者出现症状性低钙血症,3 例无症状,5 例未提及。临床表现以神经肌肉系统及心血管系

统损害为主,见表 2。8 例未提及检查指标变化,余 27 例均有除血钙外的其他检查指标。其中 16 例(59.26%)患者 25-羟基维生素 D3 降低,说明维生素 D 缺乏。19 例患者甲状旁腺激素升高,提示继发性甲状旁腺亢进。其他检查指标变化有:低磷 11 例、低镁 5 例、低钾 4 例、QT 间期延长 7 例。

2.6 低钙血症临床治疗和转归情况

低钙血症发生后,1 例未提及治疗过程,3 例未说明补钙途径,31 例患者中经静注联合口服补钙者 20 例(64.52%),单纯静注者 9 例(29.03%),单纯口服者 2 例(6.45%),见表 2。34 例患者中有 25 例(73.53%)同时补充了(活性)维生素 D,个别患者根据检查情况补充了镁、钾、磷等。经治疗患者中 1 例未提及血钙是否恢复,2 例因肿瘤恶化伴持续低钙血症死亡,4 例在 1~3 个月观察期内未恢复正常,1 例未记载具体恢复时间。其余 27 例在 2 d~5 个月内恢复正常,8 例(29.63%)恢复时间超过 1 个月。

3 讨论

3.1 低钙血症的发生及相关危险因素

人体血钙水平受甲状旁腺激素、1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]及降钙素调节。当血钙降低时,甲状旁腺激素代偿性升高,激活破骨细胞使骨钙重吸收入血,同时增加肾小管钙重吸收和促进 1,25-(OH)₂D₃ 的产生进而增加胃肠道钙吸收,使血钙正常化。唑来膦酸是目前作用最强的双膦酸类药物,其打破了成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的平衡,减少了骨钙入血,从而可能导致血钙降低,若患者同时伴有其它危险因素,即使甲状旁腺激素代偿性升高也可能无法纠正低钙水平^[21],当纠正血清钙小于 2.1 mmol/L 时称为低钙血症^[32]。文献报道唑来膦酸致低钙血症的发生率差异较大,在肿瘤和骨转移患者中有报道为 3.1%,但也有研究显示其发生率高达 38.8%^[33-35]。唑来膦酸致低钙血症的患者大多数都伴有 1 个或多个危险因素增加了他们血钙降低的风险。常见的危险因素有:维生素 D 缺乏、甲状旁腺功能减退、肾功能不全和营养不良,这些因素都会使血钙吸收减少,可能导致血钙水平降低^[36]。维生素 D 缺乏是最常见的危险因素,在中老年人群中普遍存在,有研究显示这一比例约为 57%^[18,26,37]。另外,低镁血症也增加低血钙的风险,镁是甲状旁腺激素合成和释放的关键元素,血镁降低导致甲状旁腺激素合成受阻进而

表 1 35 例患者临床基本资料

Table 1 Basic clinical data of 35 patients

文献	性别	年龄/岁	用药原因	合并用药	病史	用药前血钙
Al Elq ^[4]	女	53	骨质疏松	钙剂、阿法骨化醇	维生素 D 缺乏、原发性的甲状腺功能减退	未提及
Noriega 等 ^[5]	女	73	多发性骨髓瘤	地塞米松、抗癌药	维生素 D 缺乏、肾功能不全、糖尿病、高血压	正常
Sözel 等 ^[6]	女	54	恶性高钙血症	未提及	维生素 D 缺乏	高
Tufano 等 ^[7]	男	54	原发性系统性淀粉样变椎体骨折	地塞米松、抗癌药、维生素 D	维生素 D 缺乏、慢性肾病、糖尿病、原发性系统性淀粉样变	正常
Corsello 等 ^[8]	女	64	高钙血症	糖皮质激素、降钙素、速尿、钙剂	维生素 D 缺乏、甲状旁腺功能亢进	高
Gulley 等 ^[9]	男	46	前列腺癌骨转移	抗癌药、强的松	低钙血症	低
Ho 等 ^[10]	男	68	前列腺癌骨转移	抗癌药、糖皮质激素	血小板减少	正常
Polyzos 等 ^[11]	女	31	Pagte 病	钙剂	未提及	正常
Mishra ^[12]	女	70	乳腺癌骨转移	未提及	维生素 D 缺乏	正常
Perman 等 ^[13]	男	15	骨质疏松	钙剂、维生素 D	大疱性表皮松解症	正常
Ferraz-de-Souza 等 ^[14]	女	61	Pagte 病	钙剂、维生素 D	未提及	正常
Navarro 等 ^[15]	男	87	前列腺癌骨转移	抗癌药	维生素 D 缺乏	正常
Kreutle 等 ^[16]	男	82	前列腺癌骨转移	抗癌药	维生素 D 缺乏	正常
	男	86	前列腺癌骨转移	抗癌药	未提及	正常
	男	40	胃癌骨转移	抗癌药	维生素 D 缺乏	正常
	女	77	骨质疏松	钙剂、维生素 D	未提及	正常
	女	55	骨质疏松	未提及	未提及	正常
Nguyen 等 ^[17]	女	88	多发性骨髓瘤	抗癌药、糖皮质激素	维生素 D 缺乏、肾功能减退	正常
Epperla 等 ^[18]	男	54	肺癌骨转移	抗癌药	维生素 D 缺乏	正常
Gonc 等 ^[19]	男	4.5	Pagte 病	未提及	未提及	正常
Singh 等 ^[20]	女	52	多发性骨髓瘤	抗癌药	未提及	正常
Peter 等 ^[21]	男	49	膀胱癌骨转移	抗癌药	维生素 D 缺乏	正常
	男	59	恶性高钙血症	未提及	高钙血症、甲状旁腺素降低	高
Henley 等 ^[22]	女	72	多发性骨髓瘤	抗癌药、糖皮质激素	维生素 D 缺乏、肾功能衰竭	正常
Jones 等 ^[23]	女	74	多发性骨髓瘤	抗癌药、糖皮质激素、沙利度胺、非甾体抗炎药	肾功能衰竭	正常
	男	68	多发性骨髓瘤	抗癌药、沙利度胺	肾功能衰竭	正常
Do 等 ^[24]	女	78	骨质疏松性骨折	钙剂	肾功能受损	正常
Narechania 等 ^[25]	女	51	恶性高钙血症	抗癌药	维生素 D 缺乏、高钙血症、甲状旁腺素降低、肾功能不全	高
Breen 等 ^[26]	男	63	前列腺癌骨转移	抗癌药、质子泵抑制剂	维生素 D 缺乏、低钙血症	低
余德观等 ^[27]	男	65	食管癌骨转移	未提及	营养不良	未提及
王颖轶等 ^[28]	男	42	胃癌骨转移	未提及	营养不良	正常
曹永红 ^[29]	女	55	多发性骨髓瘤	抗癌药、糖皮质激素	肾功能不全	正常
	女	49	多发性骨髓瘤	抗癌药、糖皮质激素	肾功能不全	未提及
解瑞玲等 ^[30]	女	58	骨质疏松性骨折	钙剂	未提及	正常
李久旭等 ^[31]	女	24	高钙血症	未提及	维生素 D 缺乏、甲状旁腺功能亢进	高

表 2 低钙血症发生时间、临床表现、临床指标变化、治疗措施及转归情况

Table 2 Occurrence time, clinical manifestations, changes in clinical indicators, treatment measures and prognosis of hypocalcaemia

文献	发病时间/d	临床表现	临床指标变化	治疗措施	转归
Al Elq ^[4]	3	恶心、呕吐、心悸、呼吸急促、手口麻木	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、磷↓	静注钙+口服钙+17 d 恢复维生素 D	恢复
Noriega 等 ^[5]	10	发热、恶心、呕吐、呼吸窘迫、强直痉挛	25 羟维生素 D3↓、QT 间期延长	口服钙+静注钙	17 d 死亡
Sözel 等 ^[6]	1	疼痛、麻木、抽筋	25 羟维生素 D3↓、磷↓	静注钙+口服钙+5 d 恢复维生素 D	恢复
Tufano 等 ^[7]	14	疼痛、乏力	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、磷↓、QT 间期延长	静注钙+口服钙+9 d 恢复骨化醇	恢复
Corsello 等 ^[8]	21	未提及	甲状旁腺激素↓、25 羟维生素 D3↓	静注钙+骨化三醇	90 d 恢复
Gulley 等 ^[9]	7	抽搐、刺痛、乏力、麻木	甲状旁腺激素↑	静注钙+口服钙+60 d 恢复维生素 D	恢复
Ho 等 ^[10]	21	乏力、口齿不清、幻觉	磷↓、甲状旁腺激素↑	口服钙+维生素 D+30 d 恢复静注钙	恢复
Polyzos 等 ^[11]	2	无症状	磷↓、甲状旁腺激素↑	静注钙+维生素 D	75 d 恢复
Mishra ^[12]	1	刺痛、麻木	25 羟维生素 D3↓	静注钙+口服钙+未提及维生素 D	未提及
Perman 等 ^[13]	5	思维混乱	未提及	口服钙+静注钙	35 d 恢复
Ferraz-de-Souza 等 ^[14]	1	无症状	磷↓、甲状旁腺激素↑	静注钙+骨化三醇	5 d 恢复
Navarro 等 ^[15]	4	强直阵挛、手足抽搐	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑	静注钙+口服钙+20 d 恢复维生素 D	恢复
Kreutle 等 ^[16]	11	四肢麻木、乏力、眩晕、意识障碍	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、镁↓	静注钙+维生素 D+21 d 恢复镁+口服钙+骨化三醇	恢复
	6	未提及	甲状旁腺激素↑	钙剂+骨化三醇	4 d 恢复
	8	疼痛、手脚麻木	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑	钙剂+骨化三醇	42 d 恢复
	6	震颤、躁动	未提及	维生素 D+口服钙+2 d 恢复骨化三醇+镁	恢复
Nguyen 等 ^[17]	4	呕吐、腹痛	磷↓	静注钙+镁	1 个月未恢复
	9	无症状	磷↓、25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑	口服钙+骨化三醇	10 d 恢复
Epperla 等 ^[18]	7	恶心、呕吐、头晕	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑	静注钙+骨化三醇+口服钙+7 d 恢复维生素 D	恢复
Gonc 等 ^[19]	1	未提及	未提及	静注钙+口服钙+7 d 恢复维生素 D	恢复
Singh 等 ^[20]	7	手足痉挛	未提及	静注钙	恢复
Peter 等 ^[21]	3	痉挛、感觉异常	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、镁↓、QT 间期延长	静注钙+维生素 D	10 d 恢复
	2	感觉异常、四肢麻木、刺痛	镁↓	静注钙+镁	7 d 恢复
Henley 等 ^[22]	14	未提及	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、镁↓、QT 间期延长	静注钙+镁+口服钙+6 周恢复骨化三醇	死亡
Jones 等 ^[23]	未提及	震颤、感觉异常、乏力	未提及	静注钙+骨化三醇	3 个月未恢复
	未提及	未提及	未提及	未提及	45 d 未恢复
Do 等 ^[24]	30	意识障碍、乏力	甲状旁腺激素↑、QT 间期延长	静注钙+骨化三醇+口服钙+4 个月恢复维生素 D	恢复
Narechania 等 ^[25]	14	刺痛、麻木、腹泻、痉挛、心悸	25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、镁↓、钾↓	静注钙+口服钙+钾+28 d 恢复镁+维生素 D	恢复
Breen 等 ^[26]	7	抽搐、喉痉挛	磷↓、25 羟维生素 D3↓、甲状旁腺激素↑、QT 间期延长	静注钙+口服钙+30 d 恢复骨化三醇	恢复
余德观等 ^[27]	5	呕吐	磷↓、钾↓、甲状旁腺激素↑	静注钙+磷+钾	39 d 恢复
王颖轶等 ^[28]	1	麻木、乏力	磷↓、甲状旁腺激素↑、QT 间期延长	静注钙+口服钙+5 个月恢复骨化三醇	恢复
曹永红 ^[29]	10	四肢麻木、乏力、心悸	未提及	静注钙+口服钙	1 个月未恢复
	10	四肢麻木、乏力、胸闷	未提及	钙剂	14 d 恢复
解瑞玲等 ^[30]	4	痉挛、疼痛、口周麻木、钾↓	钾↓	静注钙+钾+口服钙	4 d 恢复
李久旭等 ^[31]	1	疼痛、麻木、抽搐、呼吸困难	25 羟维生素 D3↓、钾↓	静注钙+钾+口服钙+6 d 恢复骨化三醇	恢复

影响血钙水平^[38]。

3.2 患者原始病情和合并用药

由于恶性肿瘤、骨质疏松等疾病多发生在中老年人群中，所以唑来膦酸导致的低钙血症患者多为中老年人。本研究中患者平均年龄（57.75±19.02）岁，男女比例无明显差异，其中最小的患者只有 4.5 岁，因患 Paget 骨病而用药。低钙血症多发生在多发性骨髓瘤、骨质疏松症、前列腺癌骨转移、高钙血症等患者中，这与唑来膦酸在临床上多用于这些患者相符。除原发疾病外，大部分患者伴有维生素 D 缺乏、肾功能不全、营养不良、低血镁、低钙血症史等危险因素或合并使用多种药物，这些都可能增加低钙血症的风险。在 27 例测定 25-羟基维生素 D3 水平的患者中，有 16 例（59.26%）偏低，提示维生素 D 缺乏，而在临床上多数患者在使用唑来膦酸前往往既没有测定维生素 D 水平，也没有及时补充，所以伴维生素 D 缺乏的患者在应用唑来膦酸时要特别警惕低钙血症的发生^[26]。另有 10 例伴有肾功能不全，会影响维生素 D 向活性代谢物转化，导致肠道钙吸收减少，增加低钙血症风险。肿瘤患者多合并使用糖皮质激素，而糖皮质激素是低钙血症发生的独立危险因素，其通过抑制肠道钙吸收、维生素 D 活性和肾脏钙重吸收而降低血钙水平^[36]。另外，强效利尿剂增加尿钙排泄，质子泵抑制剂抑制胃酸分泌减少钙吸收，个别患者合并使用这些药物也可能增加低钙血症风险。本研究中有 9 例在用药前后使用了钙剂和维生素 D，但仍然发生低钙血症，所以即使用药前后补充了钙剂，每次用药后也要做好监测，密切关注低钙血症的发生。

3.3 低钙血症发生时间

25 例患者在首次使用唑来膦酸时发生低钙血症，因此首次用药时要特别关注血钙水平。另有 6 例为非首次用药，而是在后续治疗过程中使用唑来膦酸时出现，建议临床患者不管是否首次用药，每次用药后均应监测血钙水平。本研究中，低钙血症发生时间从用药 1 d~1 个月不等，绝大多数患者（90.91%）在 2 周内发生。有研究显示，低钙血症的发生多在静脉输注的前几天^[16]。唑来膦酸代谢慢，有用药后 1 个月发病的病例，因此患者在用药后的前半月最好定期监测血钙水平，后期也要留意是否有低钙血症状出现。

3.4 临床表现及检查指标变化

人体血钙水平降低时神经肌肉兴奋性增高，轻

症患者表现为四肢及口周麻木、疼痛、乏力、抽搐，严重者可导致惊厥，喉、四肢、支气管痉挛，癫痫发作，同时还可出现烦躁不安、意识障碍、幻觉等精神症状^[32]。低血钙对心血管系统的影响主要为传导阻滞引起心律失常，心电图典型表现为 QT 间期和 ST 段明显延长。低钙血症的严重程度与血钙降低的程度不完全一致，而与血钙降低的速度、持续时间有关。血钙浓度迅速下降的患者通常是有症状的，而那些缓慢发展为低钙血症的患者可能没有症状^[32]。本研究中 27 例患者出现各种轻重不一的临床症状，3 例无症状，实际上应该会有更多的发生低钙血症的患者因为没有出现症状也没有监测血钙水平而未被发现。除了血钙指标外，大多数患者伴有其他临床指标变化。27 例患者临床指标显示，除了前文提到的 16 例 25-羟基维生素 D3 降低外，19 例伴随甲状旁腺激素水平的代偿性升高。血清电解质检查很有必要，11 例伴有低血磷，可能原因是甲状旁腺激素代偿性增高减少了磷吸收并增加了尿磷排泄，导致血磷降低，也有可能是患者本身维生素 D 缺乏从而血磷吸收减少导致^[31]。有 5 例患者伴低血镁，镁不足会引起甲状旁腺激素合成障碍，是低钙血症的危险因素之一。另外有 7 例 QT 间期延长，提示临床用药后有必要监测心电图。本研究中有 1 例甲状旁腺功能亢进患者术前使用唑来膦酸用于高钙血症治疗，术后甲状旁腺激素降低伴维生素 D 缺乏而导致低钙血症，建议甲状旁腺手术或功能不全患者谨慎使用唑来膦酸^[8]。

3.5 低钙血症临床治疗与恢复情况

低钙血时要及时补充钙剂，一般采用静注葡萄糖酸钙序贯口服补钙，必要时加用维生素 D。口服补钙可能对于迅速纠正低钙血症并不理想。静脉补钙起效快，但建议同时进行心电监测，以便及时发现血钙浓度迅速上升可能引起的心律失常。本研究中 25 例（73.53%）在补钙的同时补充了维生素 D，建议使用骨化三醇或阿法骨化醇，起效快，尤其对于肝肾功能不好的患者。对于伴有磷、镁、钾水平降低者，在补钙的同时还要及时补充磷、镁、钾。患者症状好转后改为口服补钙，外加高钙饮食。唑来膦酸致低钙血症有时是严重和持久的，血钙正常化可能需要数月时间。本研究中 27 例患者在最快 2 d、最长近 5 个月时间内恢复正常，19 例（70.37%）在 1 个月内恢复，8 例超过 1 个月。有 1 例严重低钙血症患者未能纠正低血钙水平最终诱发心脏骤

停^[5], 另 1 例在低钙血状态下肿瘤恶化死亡^[22]。唑来膦酸导致的严重低钙血症可能危及生命, 因此, 临床应该提高警示。

3.6 低钙血症预防

为预防唑来膦酸导致的低钙血症出现, 在用药前要综合评估患者病情, 完善各项检查, 包括基础钙、25-羟维生素 D₃、甲状旁腺激素、肾功能水平及营养情况。伴有高危因素的患者要谨慎用药, 轻中度肾功能不全患者可以减量使用, 重度者不建议使用。2021 年 10 月, 国家药品监督管理局根据药品 ADR 评估结果, 发布了《国家药监局关于修订唑来膦酸注射剂说明书的公告》(2021 年第 128 号), 完善了包括低钙血症在内的唑来膦酸相关 ADR 内容, 因此, 临床用药要参照最新药品说明书使用。用药前后建议每天至少补充 500 mg 钙和 400 IU 维生素 D 来避免或者减少低钙血症的发生率^[3], 有肝肾功能不全者建议使用阿法骨化醇或骨化三醇。有低钙血症史的患者用药前必须纠正钙水平, 对于甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤引发的高钙血症患者, 在应用唑来膦酸时可能忽视常规服用维生素 D 和钙剂的重要性, 临床应有所警示, 应先纠正高钙血至正常水平, 然后补充维生素 D。每次用药后都要监测血清电解质变化, 加强心电监护, 同时告知患者可能出现的 ADR, 一旦出现低钙血症, 及时对症治疗。

综上所述, 唑来膦酸导致的低钙血症虽然多数轻微无症状, 但仍可能引起有症状性的严重持久损害, 甚至危及生命。随着唑来膦酸在临床应用越来越广泛, 可以预见会出现更多的低钙血症患者。因此, 临床在首次使用唑来膦酸前务必要综合评估患者病情, 完善各项检查, 重点关注高危人群, 每次用药后都要做好血钙监测及其它必要检查。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates [J]. *Bone*, 2011, 49(1): 42-49.
- [2] Wang L, Fang D, Xu J *et al*. Various pathways of zoledronic acid against osteoclasts and bone cancer metastasis: a brief review [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1059.
- [3] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 骨改良药物安全性管理专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 622-628.
- [4] Al Elq A H. Symptomatic hypocalcemia associated with zoledronic acid treatment for osteoporosis: A case report [J]. *Oman Med J*, 2013, 28(2): e043.
- [5] Noriega Aldave A P, Jaiswal S. Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration: A case report [J]. *J Med Case Reports*, 2014, 8: 353.
- [6] Sözel H, Yılmaz F. Symptomatic hypocalcemia following a single dose of zoledronic acid in a patient with bone metastases secondary to breast cancer [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(2): 494-497.
- [7] Tufano A, Rendina D, Conca P, *et al*. Hypocalcemia and hypophosphatemia after treatment with zoledronic acid in a patient with AL amyloidosis [J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(3): 447-449.
- [8] Corsello S M, Paragliola R M, Locantore P, *et al*. Post-surgery severe hypocalcemia in primary hyperparathyroidism preoperatively treated with zoledronic acid [J]. *Hormones (Athens)*, 2010, 9(4): 338-342.
- [9] Gulley J L, Wu S, Arlen P M, *et al*. Persistent hypocalcemia induced by zoledronic acid in a patient with androgen-independent prostate cancer and extensive bone metastases [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2007, 5(6): 403-405.
- [10] Ho J W, Sundar S. Prolonged hypocalcemia after zoledronic acid in a patient with metastatic prostate carcinoma: Did zoledronic acid trigger osteoblastic activity and avid calcium uptake? [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2012, 10(1): 50-53.
- [11] Polyzos S A, Anastasilakis A D, Litsas I, *et al*. Profound hypocalcemia following effective response to zoledronic acid treatment in a patient with juvenile Paget's disease [J]. *J Bone Miner Metab*, 2010, 28(6): 706-712.
- [12] Mishra A. Symptomatic hypocalcemia following intravenous administration of zoledronic acid in a breast cancer patient [J]. *J Postgrad Med*, 2008, 54(3): 237.
- [13] Perman M J, Lucky A W, Heubi J E, *et al*. Severe symptomatic hypocalcemia in a patient with RDEB treated with intravenous zoledronic acid [J]. *Arch Dermatol*, 2009, 145(1): 95-96.
- [14] Ferraz-de-Souza B, Martin R M, Correa P H. Symptomatic intracranial hypertension and prolonged hypocalcemia following treatment of Paget's disease of the skull with zoledronic acid [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(3): 360-365.
- [15] Navarro M, López R, Alaña M, *et al*. Tonic-clonic seizure as the presentation symptom of severe hypocalcemia secondary to zoledronic acid administration [J]. *J Palliat Med*, 2007, 10(6): 1226-1227.

- [16] Kreutle V, Blum C, Meier C, *et al.* Bisphosphonate induced hypocalcaemia-report of six cases and review of the literature [J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13979.
- [17] Nguyen H V, Ingram K B, Beilin J. Profound hypocalcaemia after zoledronic acid treatment [J]. *Med J Aust*, 2005, 182(9): 494-495.
- [18] Epperla N, Pathak R. Hypocalcemia secondary to zoledronate therapy in a patient with low vitamin D level [J]. *WMJ*, 2015, 114(4): 163-166.
- [19] Gonc E N, Ozon A, Buyukyilmaz G, *et al.* Acquired resistance to pamidronate treated effectively with zoledronate in juvenile Paget's disease [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(6): 1471-1474.
- [20] Singh D, Khaira N S, Sekhon J S. Symptomatic hypocalcaemia after treatment with zoledronic acid in a patient with multiple myeloma [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(12): 1848.
- [21] Peter R, Mishra V, Fraser W D. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate [J]. *BMJ*, 2004, 328(7435): 335-336.
- [22] Henley D, Kaye J, Walsh J, *et al.* Symptomatic hypocalcaemia and renal impairment associated with bisphosphonate treatment in patients with multiple myeloma [J]. *Intern Med J*, 2005, 35(12): 726-728.
- [23] Jones S G, Dolan G, Lengyel K, *et al.* Severe increase in creatinine with hypocalcaemia in thalidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusions [J]. *Br J Haematol*, 2002, 119(2): 576-577.
- [24] Do W S, Park J K, Park M I, *et al.* Bisphosphonate-induced severe hypocalcemia-a case report [J]. *J Bone Metab*, 2012, 19(2): 139-145.
- [25] Narechania S, Thiruchelvam N, Lokhande C, *et al.* Prolonged zoledronic acid-induced hypocalcemia in hypercalcemia of malignancy [J]. *J Community Support Oncol*, 2015, 13(10): 374-377.
- [26] Breen T L, Shane E. Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8): 1531-1532.
- [27] 余德观, 童莹慧, 陈旭雷, 等. 1 例唑来膦酸所致严重低磷低钙血症合并肝功能不全患者治疗与营养支持的药学监护 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(9): 621-625.
- [28] 王颖轶, 管梅, 白春梅, 等. 唑来膦酸钠静脉注射导致低钙血症一例 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(12): 1429-1430.
- [29] 曹永红. 唑来膦酸钠注射剂致低钙血症 2 例 [J]. *中国药师*, 2007(4): 372.
- [30] 解瑞玲, 张伊伟. 唑来膦酸钠注射液致低钙、低钾血症 1 例并文献复习 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(83): 16406-16407.
- [31] 李久旭, 汤智慧. 唑来膦酸致严重低血钙、低血钾 1 例并文献复习 [J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(2): 123-126.
- [32] Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, *et al.* Diagnosis and management of hypocalcemia [J]. *Endocrine*, 2020, 69(3): 485-495.
- [33] Fizazi K, Carducci M, Smith M, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study [J]. *Lancet*, 2011(9768): 813-822.
- [34] Nasser S M, Sahal A, Hamad A, *et al.* Effect of denosumab versus zoledronic acid on calcium levels in cancer patients with bone metastasis: A retrospective cohort study [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(8): 1846-1852.
- [35] Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, *et al.* High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid [J]. *Oncologist*, 2009, 14(5): 548-556.
- [36] Hanamura M, Iwamoto T, Soga N, *et al.* Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(4): 721-724.
- [37] Thomas M K, Lloyd-Jones D M, Thadhani R I, *et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(12): 777-783.
- [38] Vetter T, Lohse M J. Magnesium and the parathyroid [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(4): 403-410.

[责任编辑 高源]