

双膦酸盐类药物的药动学及药物相互作用研究进展

王嘉琪^{1,2}, 罗轶凡¹, 姜明燕¹, 初 阳^{1*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 双膦酸盐类药物用于预防与治疗骨吸收相关疾病, 包括第1代的依替膦酸二钠、替鲁膦酸二钠、氯膦酸二钠, 第2代的帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠, 第3代的利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸等。该类药物口服达峰时间较短, 吸收率偏低, 生物利用度很低; 骨结合部分的半衰期较长, 药物留存时间也较长。与双膦酸盐联用产生相互作用的药物主要为: 含有二价阳离子药物、其他双膦酸盐药物、华法林、苯妥英、非甾体类抗炎药、抗癌药、激素、H2受体拮抗剂以及肾毒性药物。从药动学角度解释双膦酸盐的药物相互作用, 以避免不良反应发生。

关键词: 双膦酸盐; 药动学; 药物相互作用; 不良反应

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0586-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.040

Research progress on pharmacokinetics and drug interactions of bisphosphonates

WANG Jiaqi^{1,2}, LUO Yifan¹, JIANG Mingyan¹, CHU Yang¹

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Bisphosphonates including the first generation of etidronate disodium, tiludronate disodium and clodronate disodium, the second generation of pamidronate and alendronate, the third generation of risedronate sodium, ibandronate and zoledronic acid, and etc, are used to prevent and treat bone resorption diseases. The oral bisphosphonates have short t_{max} , low absorption rate and low bioavailability. The half-life and drug retention time of the bone-binding part is long. The drugs that interact with bisphosphonates are mainly: divalent cation-containing drugs, other bisphosphonate drugs, warfarin, phenytoin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticancer drugs, hormones, H2 receptor antagonists and nephrotoxic drugs. The drug interactions of bisphosphonates can be explained from the perspective of pharmacokinetics to avoid adverse drug reactions.

Key words: bisphosphonates; pharmacokinetics; drug interaction; adverse drug reaction

双膦酸盐用于预防与治疗骨吸收相关疾病, 包括骨质疏松症, 变形性骨炎, 恶性肿瘤骨转移引起的高钙血症和骨痛症等^[1]。双膦酸盐类药物包括第1代的依替膦酸二钠、替鲁膦酸二钠、氯膦酸二钠, 第2代的帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠, 第3代的利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸等。近年来双膦酸盐类药物已成为临床上应用最为广泛的治疗与预防骨吸收疾病的药物。

由于双膦酸盐能够抑制破骨细胞, 减少人体异常钙化和骨吸收, 调节骨代谢^[2], 因此在临床上得到普遍应用, 其主要适应症包括骨质疏松症、变形性

骨炎、恶性肿瘤骨转移引起的高钙血症和骨痛症等。主要给药方式包括口服与静脉给药, 不良反应常见低钙血症与肾毒性。目前有关双膦酸盐药动学特征内容较少, 因此在本次研究中对双膦酸盐类药物的体内药理学特性进行系统性综述; 主要目的为从药动学角度考察不同双膦酸盐类药物的体内作用, 并对其与其他药物的相互作用进行解释, 以便对双膦酸盐的临床合理应用提供参考。

1 药动学特点

双膦酸盐药物口服达峰时间较短, 吸收率偏低, 生物利用度很低。药物的血浆蛋白结合率药品

收稿日期: 2018-09-11

*通信作者: 初 阳, 副主任药师, 副教授, 研究方向为医院药学。E-mail: 15002422786@163.com

间差异较大,同时也因人而异存在波动。双膦酸盐不经肝代谢,少部分药物通过骨血管系统与骨质结合,未结合部分直接以原型从肾排泄,剩余未吸收部分通过粪便排出体外。双膦酸盐与骨结合部分的半衰期较长,药物在骨质中留存的时间也较长,起到抑制破骨细胞功能的作用。

1.1 吸收

目前口服双膦酸盐药物有依替膦酸二钠、氯膦酸二钠、替鲁膦酸二钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和伊班膦酸钠。将上述药物的达峰时间,吸收率,口服生物利用度信息进行比较,双膦酸盐类药物吸收的达峰时间在1~2 h,其中氯膦酸二钠的达峰时间相对较短,可在0.5 h内达到血药浓度峰值^[3]。

双膦酸盐类吸收率与绝对生物利用度较低^[4],且没有明显的性别差异^[5]。除替鲁膦酸二钠的绝对生物利用度能够达到6%外^[6],其他双膦酸盐药物平均绝对生物利用度0.6%^[7]。这主要是由于双膦酸盐类极性大,脂溶性差且相对分子质量相对较大。由于双膦酸盐口服生物利用度较低,静脉给药能够大大提升效率,因此在治疗癌症引起的骨痛,癌症相关高钙血症,以及严重的骨质疏松与变形性骨炎等疾病时,静脉给药是很好的选择。

在胃肠道吸收方面,餐前1.5~0.5 h服用双膦酸盐口服制剂与空腹服用相比,其生物利用度有所降低,因其在肠道内与钙离子以及其他二价阳离子络合,甚至可使部分药物生物利用度降低90%以上,因此应当格外注意用药时间,避免此类情况^[8]。动物实验结果显示,双膦酸盐类药物主要在小肠上半段吸收,在小肠的pH环境下可达到完全解离,而刷状缘(小肠上皮)膜所带负电荷阻碍了它们以细胞旁途径转运^[9]。在肥胖症治疗中常见的胃旁路手术后,双膦酸盐的吸收也有所改变:胃旁路手术后胃肠道功能的减弱,可导致药物吸收时间减少和药物生物利用度降低。胃旁路手术通过绕过小肠的主要部分来减少小肠的吸收表面积,因此可能导致了在小肠内的药物吸收大量损失^[10]。在胃肠道疾病术后或因胃肠道功能不全等疾病原因长期被给予肠外营养的患者中使用双膦酸盐时,应当关注其吸收程度问题,对于明显出现吸收减少的患者,可视情况采取静脉注射的方式。30 min内即可达到血药浓度峰值,由于氯膦酸二钠的2个取代基均为卤素氯原子(Cl),其亲脂性相对强,能够更快地进行跨膜转运,缩短达峰时间。慢性高钙血症患者可以使用达峰时间短的口服氯膦酸二钠,在临床使用氯

膦酸二钠注射剂治疗高钙血症时,静脉输注时间应当在2 h以上且充分水化。在急性高钙血症的治疗中应当采用起效快且安全的双膦酸盐,研究表明帕米膦酸二钠注射剂安全性较高,为较佳选择^[11]。

在输注时间的影响方面,有报道称对于癌症和骨转移的患者,将唑来膦酸4 mg剂量的输注时间从5 min增加至15 min,可使输注结束时的血药浓度减少34%[由(403±118)ng/mL至(264±86)ng/mL],曲线下面积(AUC)增加10%[由(378±116)(ng·h)/mL至(420±218)(ng·h)/mL]^[11]。由此可见增加输注时间可以增加双膦酸盐注射剂的吸收,血药浓度的降低也能够减少药物中毒的风险。

1.2 分布

双膦酸盐类药物血浆蛋白结合率差异较大,在20%~90%不等。如阿仑膦酸钠血浆蛋白结合率约为78%^[13],帕米膦酸二钠血浆蛋白结合率约为54%,低血浆蛋白亲和力药物如唑来膦酸,体外研究显示其与人血浆蛋白的结合率约为22%^[12],与药物浓度无相关性。高血浆蛋白亲和力药物如伊班膦酸可以达到90%以上^[14]。在药物联合应用中,高度的血浆蛋白亲和力可以造成药物结合位点竞争现象,因此在临床应用中,血浆蛋白结合率较高的双膦酸盐与其他高蛋白结合率药物(如丙戊酸、苯妥英钠、阿司匹林、保泰松、华法林等)联用时,应注意游离型药物增加的情况,避免中毒。

游离型药物浓度升高主要的影响为:过量药物可与血浆中钙离子螯合,引发患者血清钙浓度过低导致低钙血症,进而产生神经肌肉系统、心血管系统等一系列症状。由双膦酸盐的作用机制可知,血浆游离型药物浓度过高,或高剂量的给予双膦酸盐药物对其在软组织内的分布影响较小,动物实验显示,大鼠经过多次灌胃给药时,利塞膦酸盐在软组织中的含量在0.001%~0.01%^[15],因此血药浓度的升高对其药效影响较小。

双膦酸盐稳态分布容积大部分波动在20~90 L,由双膦酸盐的作用机制可知,药物主要分布在血浆、骨质,与极少量软组织中,其中利塞膦酸钠较为特殊,可达到996 L^[15],则其在体内留存时间较长,排泄更加缓慢。

1.3 代谢

由于双膦酸盐不经过肝脏代谢,在体内以原形存在,且未见对肝毒性的相关报道,因此未有数据。

1.4 排泄

双膦酸盐类药物主要经肾排泄,双膦酸盐在静

脉给药后几天内(1~28 d)以原型从尿液中排出大部分,如给予口服剂型,则吸收进体循环的部分在短期内以原型经尿液排泄部分(39%~85%),未吸收的部分以原型从粪便中排出。双膦酸盐的排泄量百分比与剂量不相关,说明书指出在64名患有癌症和骨转移的患者中,24 h内在尿液中回收了39%±16%的唑来膦酸剂量,第2天后尿液中只有微量的药物,在0~24 h内在尿液中排泄的药物百分比与剂量无关,但与肌酐清除率相关^[12]。通常当肌酐清除率小于等于30 mL/min时,在临床应用中应调整双膦酸盐的剂量,避免造成药物蓄积^[16]。

双膦酸盐的肾排泄量存在差异,多数在1~3 d内排泄50%以上,但替鲁膦酸二钠(13 d内约60%)与利塞膦酸钠(28 d内约85%)排泄时间相对延长,随时间增加可排泄更多原型药,肾清除率与全身清除率的数值药物间差异较小,其中替鲁膦酸钠的肾清除率较低,而利塞膦酸钠肾清除率相对较高。在注射液的使用中,应对患者进行充分水化,增加尿量,以加快药物的排泄,减少对肾脏的损伤,但在水化时应当注意患者的心功能,观察患者是否能够承受高血容量状态。

双膦酸盐通过肾小球滤过和近端肾小管分泌从肾脏中排泄,在动物模型中以高剂量快速给予双膦酸盐可引起不良肾效应,如肾小球硬化和急性肾小管坏死^[17],因此对于伊班膦酸和唑来膦酸注射液来说,输注时间相对其他双膦酸盐注射液较短,但相较于普通注射液也有所延长,主要是为了防止快速输注可能带来的肾损伤。

氯膦酸盐和伊班膦酸盐在具有骨髓转移瘤标志物高血钙症的肾功能衰竭患者的使用中相对安全,有一些数据表明它们可通过血液透析从血浆中有效去除^[16,18]。在进行透析治疗的肾功能不全患者中,氯膦酸盐和伊班膦酸盐为较佳选择。但其作为双膦酸盐的肾毒性不可忽视,文献中曾有氯膦酸盐引起血管炎的个例报道,一位61岁的白人女性在椎体成形术和氯膦酸盐治疗腰椎骨折后出现双侧肾缺血,测试显示是由氯膦酸盐治疗引发的血管炎导致,给予患者抗血栓药和免疫抑制药以减少肾缺血的程度。在随后的几个月中,患者的自身抗体恢复到健康的生理范围,但慢性肾衰竭持续存在^[19]。这是文献中首次记录此类病例,在药物使用中应当加以关注。

1.5 消除

双膦酸盐静滴时消除过程呈三室模型^[20],可与

骨骼长期结合,并且在从骨骼消除的过程中缓慢释放回血液。 α 为血液相,半衰期通常在1~2 h, β 为软组织相,半衰期较短且分布较少, γ 为骨骼相,半衰期很长,保留程度可达吸收量的一半。双膦酸盐的骨半衰期通常表示双膦酸盐与骨质结合的部分重新释放进体循环的时间,可以提示其骨保留的时间。双膦酸盐被骨摄取后,只有当骨被重吸收时,双膦酸盐才能释放出来,其半衰期主要取决于骨更新的速度^[9]。

双膦酸盐类药物在非钙化组织中的消除半衰期差异较大,0.24~150 h不等,但骨骼消除半衰期均较大,最长可达10年^[13]。由于双膦酸盐的药效不随血药浓度变化,骨半衰期和骨结合率成为了对药物考察的重点。骨半衰期较长的氯膦酸二钠^[3](3个月),阿仑膦酸钠^[13](10年)和帕米膦酸二钠^[21](300 d),能够达到长期与骨质结合的效果。

双膦酸盐中具有高清除率的帕米膦酸二钠在恶性高钙血症的治疗中有很好的效果,研究表明,短时输注帕米膦酸盐与长时间输注一样安全有效,因此更加方便,因此被推荐使用^[22]。

1.6 骨结合

由于双膦酸盐药物通过与骨质结合发挥药效,作用机制特殊,因此在本次研究中将其骨结合特性单独列出进行总结,以更好地分析其药物作用。

对于双膦酸盐类药物来说,其骨保留的程度和时间能够提示药物的实际药效,因此在临床药物应用中,应充分考虑药物的骨结合程度。目前已知骨保留时间最长的是阿仑膦酸钠,在人骨中保留时间可达10年以上,临床中需长期应用双膦酸盐的患者可给予阿仑膦酸钠用于控制治疗。有研究表明在每日10 mg阿仑膦酸钠口服治疗进行10年后,每天从骨骼中释放的阿仑膦酸的量约可达到从胃肠道吸收的量的25%^[13]。在一些随机对照实验研究中,长期使用阿仑膦酸钠进行药物治疗的安全性和有效性已经被证实^[23]。

双膦酸盐的骨结合程度不仅与药物有关,同时取决于个体差异。在某些研究中,以帕米膦酸盐为例,骨质疏松患者的骨保留个体最低为47%,最高为74%^[24],在癌症骨转移患者中,骨骼保留个体最低为12%,最高为98%^[25]。唑来膦酸在乳腺癌患者中所显示出的骨保留最低为25%,最高可达93%^[26]。

双膦酸盐在骨中优先与更新速度快的骨结合,因此双膦酸盐类药物更易与骨吸收和骨形成加快的部分结合,在与骨质的结合中具有不均匀性。但

其在没有骨骼疾病的正常人体内分布则相对均匀,可推测在给予双膦酸盐药物时,骨更新速度加快的部分结合药量可能更大,可以考虑根据这种特性在临床研究中用于预测或提示可能存在的骨骼疾病。同时,在动物实验中可见,大鼠静脉给予 ^{14}C -阿仑膦酸钠,颈骨和股骨关节处(主要是骨小梁)药物浓度比非关节部分高2~3倍^[27]。由此推测其在人体内可能存在类似的情况,在临床中可以持续观察相关疾病患者的药物体内富集特征,在应用中进一步提升其治疗效果的针对性。

依替膦酸二钠的原研药说明书中指出,其适应症主要为变形性胃炎与髋关节置换术后或脊髓受伤带来的异位骨化,在使用中应当注意间隔给药,由于依替膦酸盐可以在连续给药时引起骨矿化缺陷^[28],为了避免临床骨软化的风险,通常在给药2周后停药11周,停药期间需补充钙及维生素D,间隔时间是基于人骨骼的吸收-重建周期^[29]。因此在骨骼尚未发育完全的儿童、已经存在骨软化症状的患者中给予双膦酸盐时,应当注意依替膦酸这一特性,必要时改用其他药物。

而替鲁膦酸盐不会干扰破骨细胞的分化或与骨矿物质的接触且具有良好的治疗窗口。因此,在诱导骨再吸收的实质性抑制的剂量下,其既不会对矿化产生明显的影响,也不会损害生物力学的骨抵抗性^[6]。

在高骨折风险的患者人群如老年患者人群中,利塞膦酸钠是较优选择。动物中有对照实验研究显示,利塞膦酸盐改善骨质量比阿仑膦酸钠更快。在钙缺乏的去卵巢大鼠中进行实验,利塞膦酸盐在6周时,可明显改善大鼠皮质骨的最大负荷,而阿仑膦酸盐未能产生显著变化^[30]。同时在动物实验中也有证据显示,利塞膦酸钠能够更快速且有效地降

低骨折风险^[30]。

唑来膦酸是目前已知抗骨质疏松药物中药理活性最强的双膦酸盐药物,其对破骨细胞的抑制效果和对骨吸收的干扰效果均更强,在一些骨质疏松症诊疗指南中,已经作为首选药物而出现。唑来膦酸的给药间隔为1年1次^[12],虽然在骨结合方面与其他注射液相比,未表现出更好的效果,但由于其药效学上的优势,对于癌症骨转移患者仍然是较优的选择。动物实验中发现,在正常肾功能的大鼠中伊班膦酸盐和唑来膦酸盐具有类似的肾毒性,但在肾功能受损的大鼠中,唑来膦酸治疗组存在没有完全达到毒性高峰的现象,直到实验结束,但伊班膦酸未出现此种情况,与正常肾功能的大鼠相比,肾功能受损的大鼠的毒性峰值似乎更严重和延迟^[31]。

2 药物相互作用

因双膦酸盐的使用患者人群主要集中于绝经后妇女、高钙血症患者、癌症骨转移患者等,双膦酸盐类药物在临床中与其他药物的联合应用较为常见,大多数药物与双膦酸盐联合应用未发现明显的药物相互作用,但也存在一些无法排除其相关性的不良反应,其中已知可发生相互作用的药物包括:含有二价阳离子药物、其他双膦酸盐药物、华法林、苯妥英、非甾体类抗炎药、抗癌药、激素、H2受体拮抗剂、肾毒性药物^[32-40]。表1汇总了目前已有报道的双膦酸盐与药物的相互作用,并从其药动学特点分析发生机制。

3 结语

双膦酸盐的药动学特征在药物间和个体间均存在差异,给药中可以结合双膦酸盐的药动学特性进行选择,对于吸收障碍的患者可选择静脉给药,与高血浆蛋白结合率的药物联用时,应当关注游离药物浓度的改变,在药物的排泄与消除中主要关注

表1 双膦酸盐常见的药物相互作用以及发生机制

Table 1 Common drug interactions of bisphosphonates and it's mechanisms

药品类别或名称	药物相互作用	影响机制	处理方法
含有二价阳离子药物	减少吸收	与二价阳离子螯合	间隔2 h服药
其他双膦酸盐药物	互相抑制骨摄取 ^[32]	竞争骨结合位点	避免同用
华法林	凝血酶原时间增加 ^[33]	竞争血浆蛋白结合位点	监测凝血酶原时间
苯妥英	低血钙症 ^[34]	竞争血浆蛋白结合位点	监测血清钙浓度
非甾体类抗炎药	消化道局部刺激 ^[35]	黏膜毒性	监测患者情况
抗癌药	协同抗肿瘤 ^[36-39]	机制不明	—
激素	协同增加骨量 ^[15]	机制不明	—
H2受体拮抗剂	增加双膦酸盐生物利用度 ^[14]	消化道pH值改变	—
肾毒性药物	药物排泄减慢 ^[13] 增加肾毒性 ^[40]	肾毒性	监测肾功能

药物可能带来的肾损伤,而研究中对其骨结合部分内容的总结能够更好地为药物选择提供参考,如对于需长期给药的患者可以选择骨保留时间较长的双膦酸盐,对于高骨折风险的患者应当选择起效更快速的双膦酸盐,对于症状加重的患者应当选择药理活性更强的双膦酸盐等,在临床应用中也应继续关注,跟进研究。

双膦酸盐的不良反应相对较少,主要表现为肾毒性,因此在使用过程中应对老年人尤其肾小球和近端肾小管损伤的患者应监测其肾毒性。在双膦酸盐的药代动力学研究中发现其可与金属阳离子螯合、竞争血浆蛋白结合位点、具有黏膜刺激性、并改变消化道pH值,在双膦酸盐使用过程中应注意上述问题。

目前双膦酸盐的相关研究主要集中于其临床应用,在未来应当对其药动学内容加以关注,将不同种类的双膦酸盐药动学特征与特殊人群临床情况相结合,促进临床合理用药,为后续新药研发提供更多依据。

参考文献

- [1] 黄海英. 双膦酸盐类药物研究及应用进展 [J]. 中国药房, 2002, 13(4): 247-248.
- [2] 张萌萌. 双膦酸盐的今昔与思考 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017(3): 381-387.
- [3] Bayer Oy. 氯膦酸二钠胶囊说明书 [EB/OL]. (2015-12-02) [2018-08-22]. <https://resources.bayer.com.au/resources/uploads/pi/file9300.pdf>.
- [4] Soares A P, Rf D E S, 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.
- [5] Porras A G, Holland S D, Gertz B J. Pharmacokinetics of alendronate [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 36(5): 315-328.
- [6] Morales-Piga A. Tiludronate. A new treatment for an old ailment: Paget's disease of bone [J]. Expert Opin Pharmacother, 1999, 1(1): 157-170.
- [7] Fazil M, Baboota S, Sahni J K, et al. Bisphosphonates: therapeutics potential and recent advances in drug delivery [J]. Drug Deliv, 2015, 22(1): 1-9.
- [8] Torregrosa J V, Ramos A M. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease [J]. Nefrología Publicación Oficial De La Sociedad Española Nefrología, 2010, 30(3): 288-296.
- [9] 王云志, 张嫡群, 傅绍萱. 阿仑膦酸钠的药代动力学性质 [J]. 中国新药杂志, 1999(7): 12-16.
- [10] Miller A D, Smith K M. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery [J]. Am J Health Sys Pharm, 2006, 63(19): 1852.
- [11] Chantzichristos D, Andréasson B, Johansson P. Safe and tolerable one-hour pamidronate infusion for multiple myeloma patients [J]. Therap Clin Risk Manag, 2008, 4(6): 1371-1374.
- [12] Novartis Pharma Stein AG. Full prescribing information for RECLAST [EB/OL]. (2017-07) [2018-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021817s027lbl.pdf.
- [13] Merck Sharp & Dohme Italia SPA. Full prescribing information for FOSAMAX [EB/OL]. (2015-02) [2018-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020560s068,021575s024lbl.pdf.
- [14] Roche. Full prescribing information for BONIVA [EB/OL]. (2016-12) [2018-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021858s022lbl.pdf.
- [15] Apil. Full prescribing information for ACTONEL [EB/OL]. (2015-04) [2018-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020835s048lbl.pdf.
- [16] Koseoglu F D, Arslan C. Bisphosphonate therapy in metastatic carcinoma patients with chronic renal failure: are bisphosphonates an enemy or crony? [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(6): 1489-1491.
- [17] Miller P D. The kidney and bisphosphonates [J]. Bone, 2011, 49(1): 77-81.
- [18] Alahouhala I, Saha H, Liukkosipi S, et al. Pharmacokinetics of clodronate in haemodialysis patients. J. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(3): 699-705.
- [19] Notarnicola A, Maccagnano G, Casalino A, et al. Bilateral renal ischemia after kyphoplasty and clodronate treatment: a case report [J]. J Med Case Rep, 2014, 8: 76.
- [20] Pillai G, Gieschke R T, Barrett J, et al. Population pharmacokinetics of ibandronate in Caucasian and Japanese healthy males and postmenopausal females [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2006, 44(12): 655-667.
- [21] Novartis. Full prescribing information for ARELIA [EB/OL]. (2012-06) [2018-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/20927lbl.pdf.
- [22] Dodwell D J, Howell A, Morton A R, et al. Infusion rate and pharmacokinetics of intravenous pamidronate in treatment of tumour-induced hypercalcaemia [J]. Postgrad Med J, 1992, 68(800): 434-439.
- [23] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis [J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(5): 919-928.

- [24] Cremers S, Sparidans R, Den H J, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 57(12): 883-890.
- [25] Cremers S C, Papapoulos S E, Gelderblom H, et al. Skeletal retention of bisphosphonate (pamidronate) and its relation to the rate of bone resorption in patients with breast cancer and bone metastases [J]. *J Bone Min Res*, 2010, 20(9): 1543-1547.
- [26] Chen T, Berenson J, Vescio R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 42(11): 1228-1236.
- [27] Lin J H, Chen I W, Duggan D E. Effects of dose, sex, and age on the disposition of alendronate, a potent antioestolytic bisphosphonate, in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 1992, 20(4): 473-478.
- [28] Bone H G, Adami S, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment [J]. *Clin Ther*, 2000, 22(1): 15-28.
- [29] Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease [M]. 2000.
- [30] Yano T, Yamada M, Konda T, et al. Risedronate improves bone architecture and strength faster than alendronate in ovariectomized rats on a low-calcium diet [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6): 653-659.
- [31] Bergner R, Siegrist B, Gretz N, et al. Nephrotoxicity of ibandronate and zoledronate in Wistar rats with normal renal function and after unilateral nephrectomy [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 16-22.
- [32] Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure [J]. *J Clin Invest*, 1991, 88(6): 2095-2105.
- [33] Apil. Full prescribing information for DIDRONEL [EB/OL]. (2015-03) [2018-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/017831s0571bl.pdf.
- [34] Maalouf N M, Heller H J, Odvina C V, et al. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature [J]. *Endocr Pract*, 2006, 12(1): 48-53.
- [35] Evans K T, Roberts G M. Where do all the tablets go? [J]. *Lancet*, 1977, 8001(1): 42.
- [36] 王海军. 双膦酸盐类药物CP对胃癌细胞生长的影响及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014: 108.
- [37] Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines [J]. *Leukemia*, 2000, 14(5): 841-844.
- [38] Pazianas M, Russell R G G. Potential therapeutic effects of oral bisphosphonates on the intestine [J]. *Anny Acad Sci*, 2015, 1240(1): E19-E25.
- [39] Kymälä T, Castrén-Kortekangas P, Seppänen J, et al. Effect of concomitant administration of clodronate and estramustine phosphate on their bioavailability in patients with metastasized prostate cancer [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2010, 79(3): 157-160.
- [40] 陈江, 周广青. 氨基糖苷类药物的不良反应及合理用药 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(5): 65.