

【循证医学】

双膦酸盐类药物致肾毒性的Meta-分析

易涵^{1,2}, 赵春阳^{1,2}, 杨明鹊³, 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 目的 采用系统评价的方法研究双膦酸盐对患者肾毒性发生率、肌酐和尿素氮的影响。方法 计算机检索 Pubmed, Embase, Cochrane Library, 中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP) 和万方数据库, 从建库起到2018年1月25日, 限定语言为英语和汉语的随机对照试验 (RCT) 和前瞻性非随机对照试验。筛选文献, 提取数据, 运用 Stata 12.0 进行系统评价。结果 最终纳入 8 个 RCTs 和 8 个前瞻性非随机对照临床试验, 共 11 240 名患者。Meta-分析结果显示: 与对照组相比, 双膦酸盐显著增加患者发生肾毒性的风险 [OR=1.58, 95%CI (1.28, 1.95), $P<0.0001$]; 而双膦酸盐治疗组与对照组比较, 在血清肌酐和尿素氮方面, 无显著性差异 [MD=-1.06, 95%CI (-5.43, 3.30), $P=0.63$; MD=-0.07, 95%CI (-0.32, 0.19), $P=0.61$]。通过对患者使用的双膦酸盐种类、患者基础疾病、患者的平均年龄、不同试验类型以及给药途径进行亚组分析, 双膦酸盐组肌酐值与对照组亦无统计学差异。结论 双膦酸盐明显增加了患者发生肾毒性的风险, 但血清肌酐和尿素氮两种肾脏指标并无显著性差异。建议在今后双膦酸盐的应用中纳入更多肾毒性相关指标, 以帮助临床更早的发现患者的肾损害。

关键词: 双膦酸盐; 肾毒性; 肌酐; 尿素氮; Meta-分析

中图分类号: R944.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 04-0743-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.030

Nephrotoxicity of bisphosphonate: a Meta-analysis

YI Han^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, YANG Mingque³, JIANG Mingyan^{1,2}

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

2. School of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective The influences of bisphosphonates on the incidence rate of nephrotoxicity, creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) of patients were studied by system evaluation method. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) and prospective non randomized controlled trials which were published in English or Chinese were systematically retrieved by computer in the Pubmed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine disc (CBM), VIP and Wanfang Database from the establishment of the database to January 25, 2018. The literatures were screened and data were extracted, the system evaluation was performed by Stata 12.0. **Results** A total of 8 RCTs and 8 prospective non randomized controlled trials involving 11 240 patients were finally included in this study. The Meta-analysis results showed that bisphosphonates significantly increased the risk of nephrotoxicity of patients in comparison with control groups [OR=1.58, 95%CI (1.28, 1.95), $P<0.0001$]. However, there was no significant difference of Cr and BUN between bisphosphonates and control groups [MD=-1.06, 95%CI (-5.43, 3.30), $P=0.63$; MD=-0.07, 95%CI (-0.32, 0.19), $P=0.61$]. According to the subgroup analysis of types of bisphosphonates, underlying diseases, average age of the patients, different types of trials and administration route, there were no statistical differences of creatinine value between bisphosphonates and control groups. **Conclusion** Bisphosphonates significantly increased the risk of nephrotoxicity, but there were no significant differences in Cr and BUN. It is suggested that more indicators of nephrotoxicity should be included in the future application of bisphosphonate to help early detection of renal damage of patients.

收稿日期: 2018-09-11

第一作者: 易涵, 药师, 研究方向为临床药学。Tel: (024)83282662 E-mail: yihan0127@126.com

*通信作者: 姜明燕, 主任药师。研究方向为临床药学、药物分析学、药理学。E-mail: syjmy@126.com

Key words: bisphosphonate; nephrotoxicity; creatinine; blood urea nitrogen; Meta-analysis

双膦酸盐类药物是30年来发展起来的一类抗代谢性骨病的新药,可用于治疗骨质疏松、恶性高钙血症、恶性肿瘤晚期骨转移等疾病^[1-2]。过去关于双膦酸盐类药物长期服用后安全性的临床研究多来自药物上市后的监察报告,人们缺乏对该类药物安全性的系统认识。近年来随着对双膦酸盐类药物使用的逐渐增多,对其引发的不良反应的关注也越来越多^[3-4]。2008年美国食品药品监督管理局(FDA)警告双膦酸盐可能导致严重肌肉骨骼痛;2010年FDA警告医生和患者,服用双膦酸盐时可能造成非典型股骨骨折等^[5-6]。2010年,英国药品和保健产品管理局发布了有关唑来膦酸的安全性信息:对于所有使用唑来膦酸的患者,在每次静注唑来膦酸前应检查肾功能;在滴注唑来膦酸后也应考虑监测肾功能,尤其对于那些高危患者;当与其他可能影响肾功能药品联合使用时应谨慎^[7]。2017版《原发性骨质疏松症诊治指南》也更新了关于使用双膦酸盐会出现的不良反应—肾毒性、下颌骨坏死、非典型性骨折等^[8]。

现已有双膦酸盐类药物导致非典型性骨折、下颌骨坏死、心血管事件和致癌等系统研究,但目前对双膦酸盐的肾毒性没有明确结论,未见有关于双膦酸盐类药物导致肾毒性的系统评价^[9]。为了更加准确地评价双膦酸盐的肾毒性,本研究采用Meta-分析的方法,选取应用双膦酸盐的随机对照试验和前瞻性非随机对照临床试验综合分析双膦酸盐的肾毒性,从而为临床预防和治疗由双膦酸盐引起的肾毒性症状提供决策依据。

1 资料及方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究对象:应用双膦酸盐类药物的患者,其性别、年龄、疾病及病程不限。(2)干预措施:试验组治疗方案包含标准剂量的双膦酸盐(种类不限)。(3)对照:对照组治疗方案为空白、安慰剂或联合其他非双膦酸盐药物。(4)结局指标:发生肾毒性或肾脏损害的人数;血清肌酐(Cr);尿素氮(BUN)。(5)研究类型:公开发表的临床随机对照研究(RCT)或临床观察研究(病例对照研究、队列研究),文献语种限定为英语或中文。

1.1.2 排除标准 (1)研究对象既往伴随肾脏疾病病史;(2)对照组使用其他双膦酸盐类药物;(3)结局指标没有肾毒性指标,或无法获得完整结果数据

的文献;(4)非临床研究;(5)非中英文发表文献。

1.2 检索策略

1.2.1 检索数据库 本研究检索国内外中英文数据库,包括Pubmed, Embase, Cochrane Library, 中国学术期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 维普数据库(VIP)和万方数据库。检索时间为建库初始至2018年1月22日,同时进一步检索纳入文献的参考文献,保证查全率。

1.2.2 检索词 中文检索词为:双膦酸盐、二膦酸盐、阿仑膦酸、唑来膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、利塞膦酸、依替膦酸、氯膦酸、肾、肌酐、尿素氮;英文检索关键词为:diphosphonates、bisphosphonates、alendronate、zoledronic、ibandronic、pamidronate、risedronic、etidronic、clodronic、kidney、nephridium、renal、nephrons、urogenital、urinary、creatinine (Cr)、blood urea nitrogen(BUN)、urea、microalbuminuria。

1.3 文献检索及提取

由2名研究者按照检索途径及关键词进行检索,从最终纳入文献中独立提取相关数据,包括:作者信息、发表年份、样本量、年龄、性别、基础疾病、干预措施、给药剂量、给药途径和结局指标等。

1.4 文献质量评价

严格按照纳入标准和排除标准筛选文献后,由2名评价员独立评价纳入文献,采用Cochrane系统评价员手册5.0.2评价标准对RCT文献进行质量评价,采用NOS评价标准对非随机对照试验进行评价^[10]。RCT文献质量评价的主要内容包括:随机方法是否正确,试验中是否进行分配隐藏,是否采用盲法,数据是否完整性,发表偏倚,其他偏倚。非随机对照试验质量评价包括:①暴露组代表性,②非暴露组选择,③确认暴露,④研究起始时无要观察的结局指标,⑤试验设计中两组的可比性,⑥确认结果,⑦随访足够结果出现,⑧随访适当。

1.5 统计学方法

应用Stata 12.0软件进行Meta-分析,计数资料采用危险度(OR)统计分析,计量资料采用均数差(MD)统计分析,以95%可信区间(95%CI)表示。运用Q检验方法对所纳入的临床研究的异质性进行检验,当($P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta-分析;当($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)时,认为研究结果间统计学异质性较大,亚组分析是否为临床异质性,若非临床异质性,采用随机效应模型进行

Meta-分析,结果用森林图表示。Egger's 检验评估纳入文献的发表偏倚。

2 研究结果

2.1 文献检索结果

经数据库检索获得相关文献 4 327 篇,手工检索文献 2 篇,查重后剩余文献 2 842 篇,阅读文献题目和摘要剔除 2 816 篇,进一步全文阅读剩余 26 篇文献,按照纳入排除标准最终纳入 16 篇,包括 8 个 RCTs 和 8 个前瞻性非对照临床试验,共 11 240 名患者,其中试验组 5 633 例,对照组 5 607 例。纳入临床研究的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价结果

依据 Cochrane 系统评价 8 篇 RCTs 文献质量,均采用随机分组,其中 1 篇未进行分配隐藏、4 篇没有实施盲法、4 篇数据完整性较差、1 篇有选择性报告风险,纳入研究的质量评价结果见图 1。

按照 NOS 评价标准评价 8 篇非随机对照试验,文献多在试验设计或分析中的组间可比性和确认暴露方面稍有缺陷,整体评分均在 7~8 分,结果见表 2。

2.3 双膦酸盐肾毒性的总体分析

2.3.1 肾毒性发生风险 在纳入的所有临床试验

中,共有 5 篇文献^[11,14-15,18,23]报道了肾毒性具体发生例数。各研究间异质性风险较小($P=0.37, I^2=6\%$),应用固定效应模型合并各临床研究效应量。Meta-分析结果显示双膦酸盐治疗组肾毒性发生风险明显高于对照组 [$OR=1.58, 95\%CI(1.28, 1.95)$], $Z=4.26, P<0.000 1$],见图 2。

2.3.2 对尿素氮的影响 共有 6 篇文献^[12,17-18,21,24,26]报道了 2 组患者的尿素氮。各研究间有较好的同质性($P=0.84, I^2=0\%$),应用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示双膦酸盐治疗组与对照组患者尿素氮结果无显著性差异 [$MD=-0.07, 95\%CI(-0.32, 0.19)$], $Z=0.50, P=0.61$],见图 3。

2.3.3 对血清肌酐的影响 在纳入的所有临床试验中,共有 12 篇文献^[12-13,16-22,24-26]报道了实验组与对照组的血清肌酐值。各研究组间效应量有统计学异质性($P<0.000 1, I^2=95\%$),因此采用随机效应模型进行 Meta-分析。结果显示双膦酸盐治疗组与对照组患者血清肌酐值无显著性差异 [$MD=-1.06, 95\%CI(-5.43, 3.30)$], $Z=0.48, P=0.63$],见图 4。

2.4 双膦酸盐对血清肌酐影响的亚组分析

2.4.1 双膦酸盐类型 文献中包含阿仑膦酸、唑来膦酸、帕米膦酸和伊班膦酸 4 种类型的双膦酸盐。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included articles

纳入研究	n/例(C/T)	年龄/岁	性别(男/女)	基础疾病	干预措施(C/T)	疗程/年
Lison ^[11] , 2010	1 026/1 020	56.5	-/2 046	晚期乳腺癌骨转移	狄诺塞麦/唑来膦酸	-
Bian ^[12] , 2010	25/42	45.1	-/67	绝经后骨质疏松	空白/阿仑膦酸	6 月
Cui ^[13] , 2017	17/17	70.1	8/26	骨质疏松	空白/唑来膦酸	1 d
Henry ^[14] , 2011	886/890	60.5	1 140/636	晚期乳腺癌/前列腺癌骨转移	狄诺塞麦/唑来膦酸	>2
Henry ^[15] , 2013	800/797	60	1 029/568	实体肿瘤骨转移(乳腺癌和胰腺癌除外)	狄诺塞麦/唑来膦酸	1
Huang ^[16] , 2017	37/37	70.6	27/47	老年骨质疏松	空白/阿仑膦酸	1
Jiang ^[17] , 2010	100/100	59	-/200	绝经后骨质疏松	空白/阿仑膦酸	1
Kim ^[18] , 2005	22/22	8.5	28/16	激素诱导骨质疏松	空白/帕米膦酸二钠	3 月
Norio ^[19] , 2005	114/114	53.8	-/228	晚期乳腺癌骨转移	空白/唑来膦酸	1
Pecherstorfer ^[20] , 2006	16/46	55.5	-/62	晚期乳腺癌骨转移	空白/伊班膦酸	4
Qin ^[21] , 2013	23/23	19	10/13	骨纤维异常增殖	空白/阿仑膦酸	1
Stanley ^[22] , 2000	12/14	51.5	26/-	骨质疏松	空白/帕米膦酸二钠	2
Steven ^[23] , 2008	2 338/2 320	73	-/4 658	绝经后骨质疏松	空白/唑来膦酸	1
Tang ^[24] , 2017	93/93	56	100/86	骨质疏松	空白/阿仑膦酸	6 月
Telma ^[25] , 2015	18/18	9.5	16/20	软骨发育异常	空白/帕米膦酸二钠	1
Wang ^[26] , 2012	80/80	58	-/160	绝经后骨质疏松患者	空白/阿仑膦酸	1

—未提及; C-对照组; T-试验组

—not noted; T-test group; C-control group

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Alison 2010	+	+	-	-	+	+
Henry 2011	+	+	+	-	-	+
Henry 2013	+	+	-	-	+	+
Norio 2005	+	+	+	+	+	+
Pecherstorfer 2006	+	+	+	-	-	+
Stanley 2000	+	-	-	+	?	+
Steven 2008	+	+	+	+	-	+
Tang 2017	+	?	-	+	?	+

图1 纳入RCTs文献的质量评价

Fig. 1 Quality evaluation of included RCTs articles

阿仑膦酸组共纳入6个研究^[12,16-17,21,24,26], $[MD=2.54, 95\%CI(-2.04, 7.12)]$;唑来膦酸组共纳入2个研究^[13,19], $[MD=0.63, 95\%CI(-4.85, 6.12)]$;帕米膦酸

组共纳入3个研究^[18,22,25], $[MD=-6.97, 95\%CI(-22.09, 8.15)]$;伊班膦酸组因只纳入1个研究,无法进行统计分析。前3组均采用随机效应模型进行Meta-分析,显示不同双膦酸盐的种类对患者的血清肌酐值与对照组相比均无显著差异,见图5。

2.4.2 患者基础疾病 按照基础疾病的不同共分成2个亚组:骨质疏松组和癌症骨转移组,均采用随机效应模型进行Meta-分析。骨质疏松组共纳入8个研究^[12-13,16-18,22,24,26], $[MD=-2.22, 95\%CI(-8.61, 4.17)]$;癌症骨转移组共纳入2个研究^[19-20], $[MD=-1.84, 95\%CI(-10.51, 6.82)]$,见图6。结果显示不同疾病类型的患者接受双膦酸盐后的血清肌酐值与对照组相比均无显著差异。

2.4.3 患者年龄 将患者年龄分为3个亚组:<18岁组,18~65岁组以及>65岁组,均采用随机效应模型进行Meta-分析。<18岁组纳入2个研究^[18,25], $[MD=-0.07, 95\%CI(-5.03, 4.89)]$;18~65岁组纳入8个研究^[12,17,19-22,24,26], $[MD=-2.95, 95\%CI(-7.77, 1.87)]$; >65岁组纳入2个研究^[13,16], $[MD=0.97, 95\%CI(-6.96, 8.90)]$;见图7。结果显示患者的不同年龄组对双膦酸盐治疗后的血清肌酐值与对照组相比无显著差异。

2.4.4 试验类型 纳入的试验类型包括RCT和前瞻性非随机对照试验,均采用随机效应模型进行Meta-分析。RCT组共纳入4个研究^[19-20,22,24], $[MD=-3.40, 95\%CI(-12.68, 5.88)]$;前瞻性非随机对照试验组共纳入8个研究^[12-13,16-18,21,25-26],随机效应模型Meta-分析显示 $[MD=0.26, 95\%CI(-2.50, 3.02)]$ 。结果显示不同试验类型患者接受双膦酸盐后的血

表2 纳入非随机对照试验研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of non-randomized controlled trials

纳入研究	研究人群选择/分				组间可比性/分	结果测量/分			总分	质量等级
	①	②	③	④		⑤	⑥	⑦		
Bian ^[12] ,2010	1	1	0	1	1	1	1	1	7	A
Cui ^[13] ,2017	1	1	0	1	1	1	1	1	7	A
Huang ^[16] ,2017	1	1	0	1	1	1	1	1	7	A
Jiang ^[17] ,2010	1	1	0	1	1	1	1	1	7	A
Kim ^[18] ,2005	1	1	0	1	2	1	1	1	8	A
Qin ^[21] ,2013	1	1	0	1	1	1	1	1	7	A
Telma ^[25] ,2015	1	1	0	1	2	1	1	1	8	A
Wang ^[26] ,2012	1	1	0	1	1	1	1	1	7	A

①暴露组代表性;②非暴露组选择;③确认暴露;④研究起始时尚无要观察的结局指标;⑤试验设计或分析中暴露和非暴露组的可比性;⑥确认结果;⑦随访足够结果显著;⑧随访适当

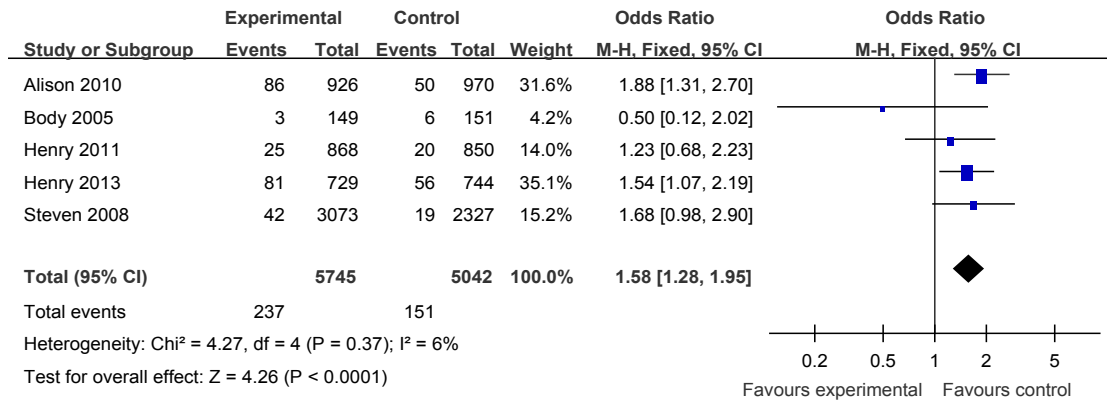


图2 肾毒性发生率比较的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in comparison on nephrotoxicity ratio

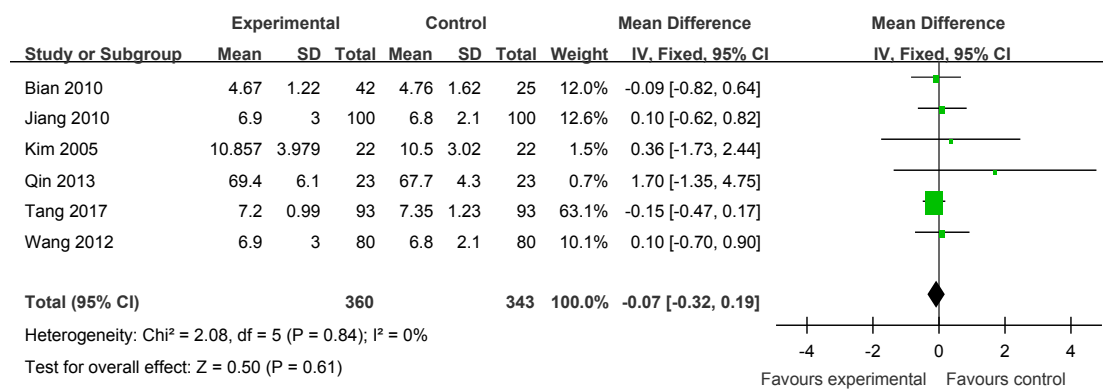


图3 尿素氮比较的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in comparison on BUN

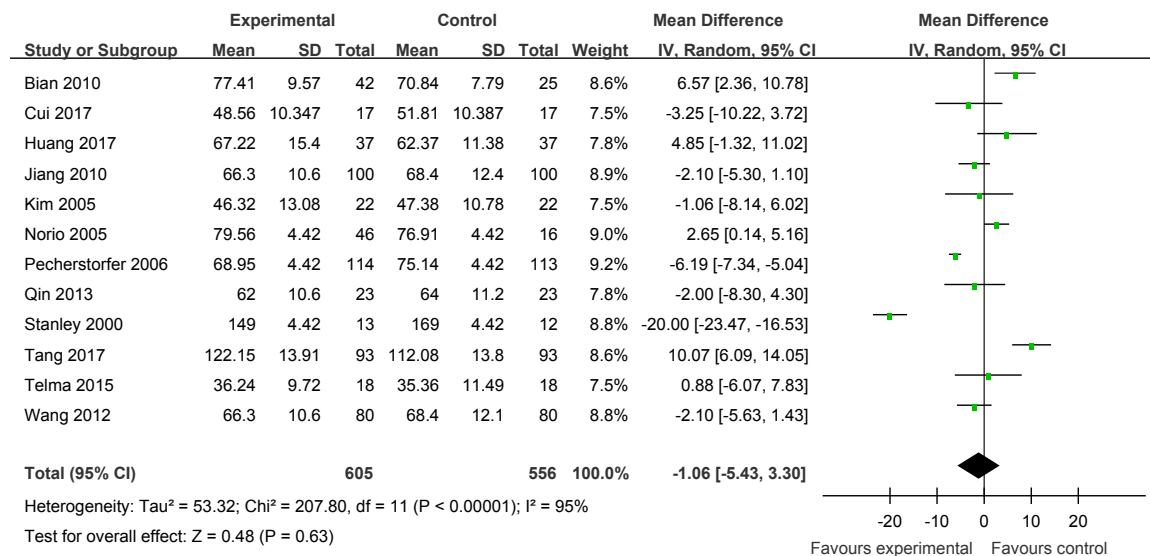


图4 血清肌酐值的比较Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in comparison on Cr

清肌酐值与对照组相比均无显著性差异,见图8。

2.4.5 给药途径 将给药途径分为静脉注射和口服2种,均采用随机效应模型进行Meta-分析,见图9。静脉注射组共纳入5个研究^[13,19-20,22,25], $[MD=-$

$5.36, 95\%CI(-12.56, 1.83)]$;口服组共纳入7个研究^[12,16-18,21,24,26], $[MD=2.12, 95\%CI(-2.03, 6.26)]$;结果显示不同给药途径患者接受双膦酸盐后的血清肌酐值与对照组相比均无显著性差异。

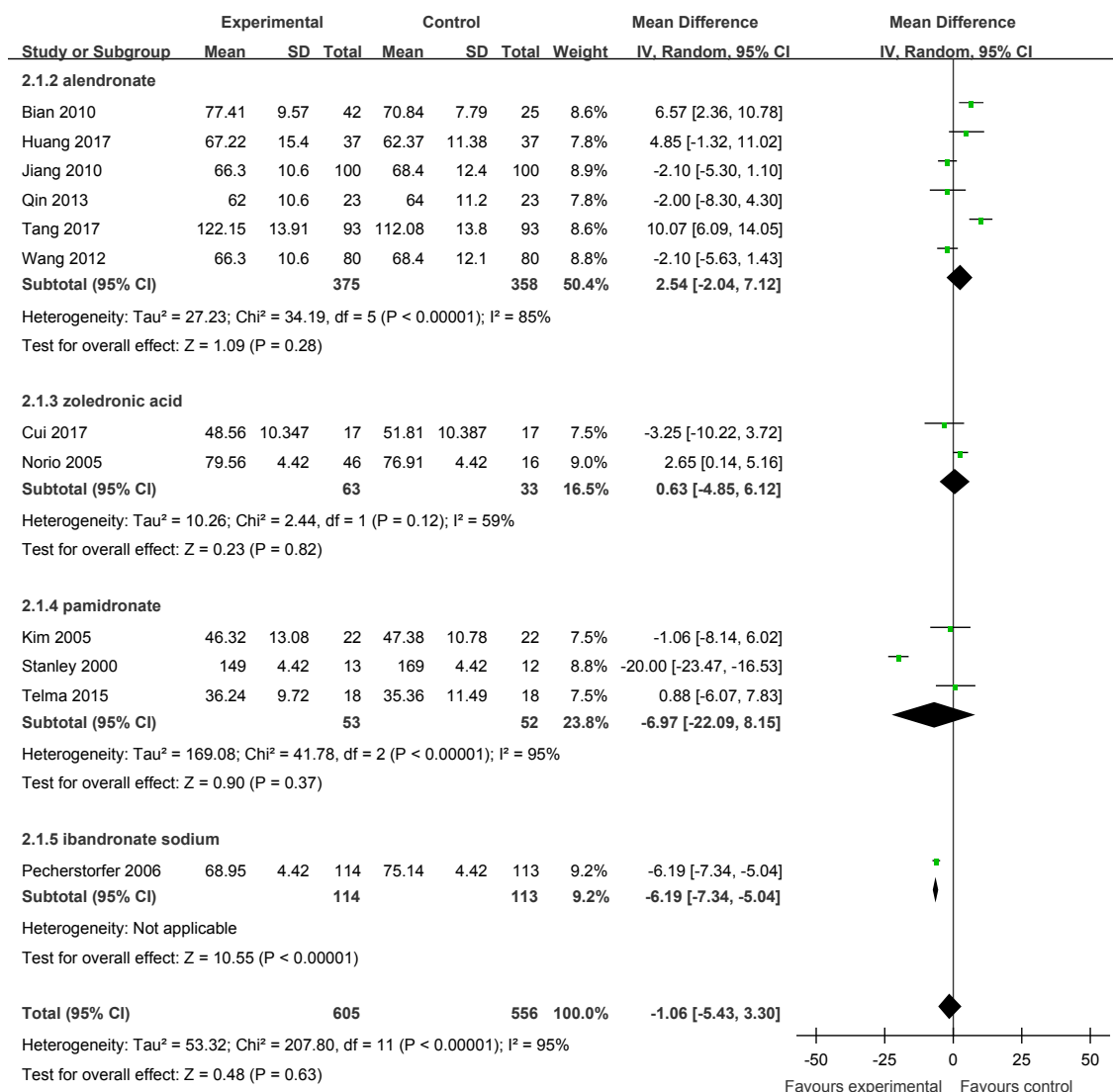


图5 对血清肌酐影响的亚组分析的森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in bisphosphonate effects on Cr

2.5 发表偏倚

以双膦酸盐的肾毒性作漏斗图以考察其发表偏倚,结果见图10。倒漏斗图左右两侧不完全对称,可能存在发表性偏倚或其他偏倚。在Egger's检验中,肾毒性发生风险评价偏倚bias的 $t = -0.17$, $P = 0.870 > 0.05$,且bias的95%CI(-7.25, 6.23),包含0点,无明显发表偏倚。

3 讨论

3.1 双膦酸盐类药物产生肾毒性的机制和危险因素

双膦酸盐类药物约有27%~62%滞留在骨矿化部位,其余部分主要经被动的肾小球滤过和近端肾小管主动转运排出体外^[27-28]。目前对双膦酸盐肾毒性的致病机制仍不明确。有研究认为双膦酸盐类药物对包括钙离子在内的金属离子有较强的吸引

力,它们倾向于与金属离子形成复合物和聚合体,尤其是当快速注入大量药物时更易形成,这些聚合物可被阻滞在肾内并导致肾损伤^[29]。也有研究认为第3代双膦酸盐类药物引发的肾毒性部分与双膦酸盐抑制肾小球和肾小管上皮细胞的甲羟戊酸途径并诱导凋亡有关^[30]。

患者本身存在的一些因素可能增加应用双膦酸盐类药物出现肾毒性的风险,包括高龄、进展期的癌症、化疗、合用有肾毒性的药物、严重脱水、高钙血症、高血压、糖尿病和既往肾功异常等。因此针对肾毒性产生的原因和危险因素,可以采取一系列措施最大可能地减少肾毒性发生的频率和程度,比如:用药之前监测肾功能,延长输液时间至30 min,保持充足的水分,避免低血压,减少肾毒性药物的联用等^[31]。

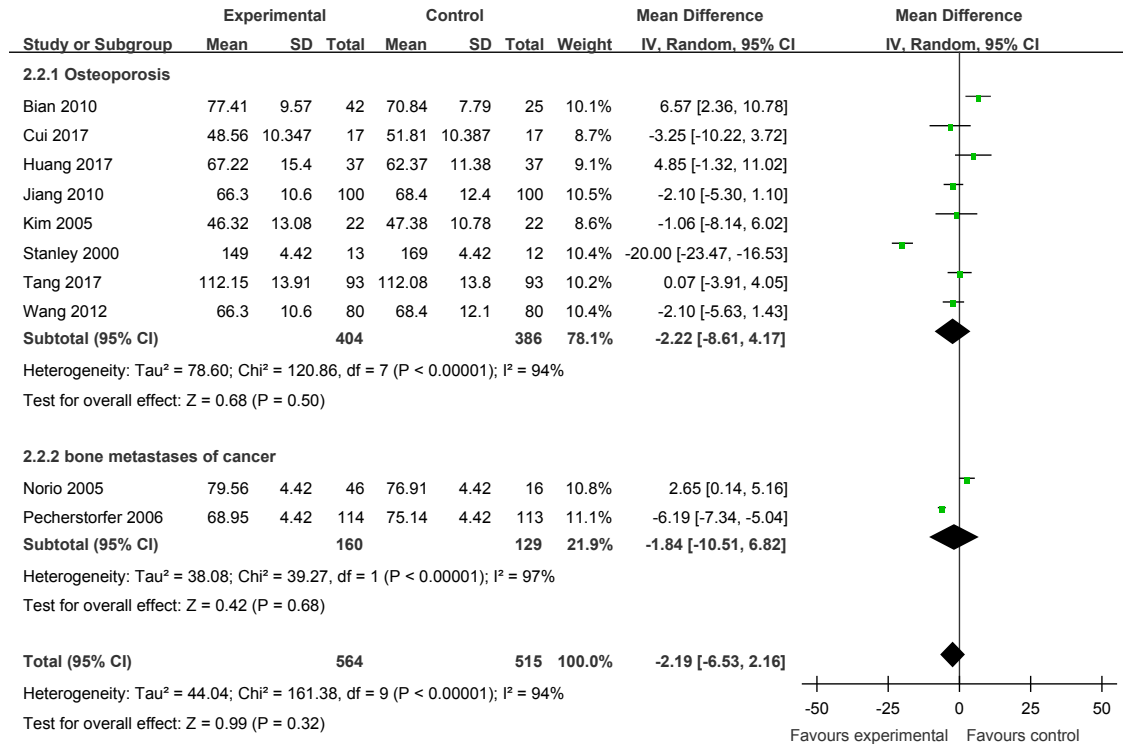


图6 基础疾病对血清肌酐影响的亚组分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in basic diseases effects on Cr

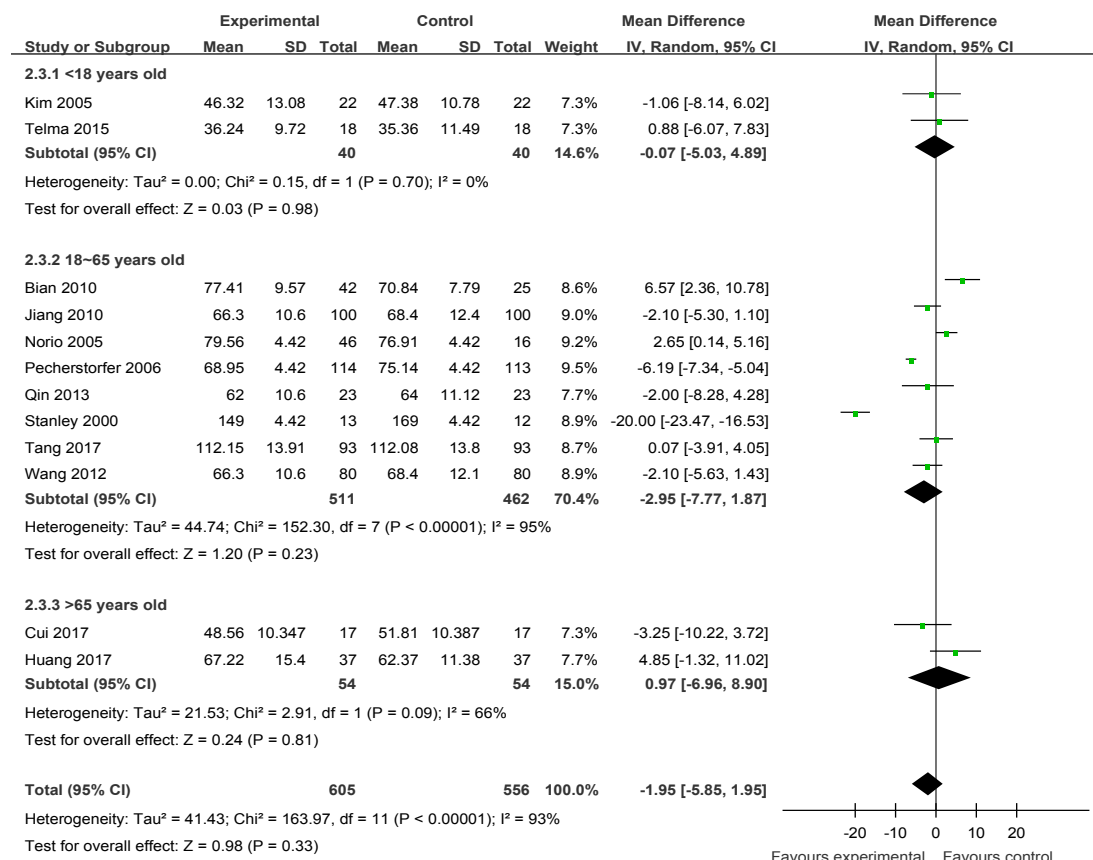


图7 年龄对血清肌酐影响的亚组分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in patients age effects on Cr

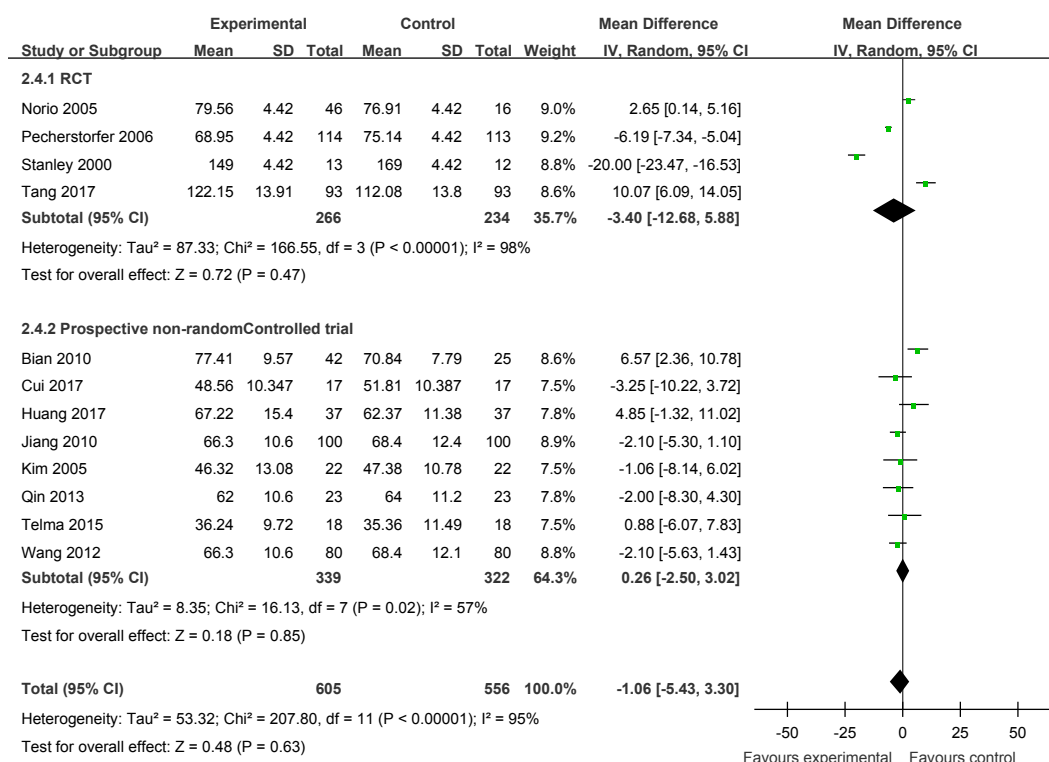


图8 试验类型对血清肌酐影响的亚组分析森林图
Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in trial type effects on Cr

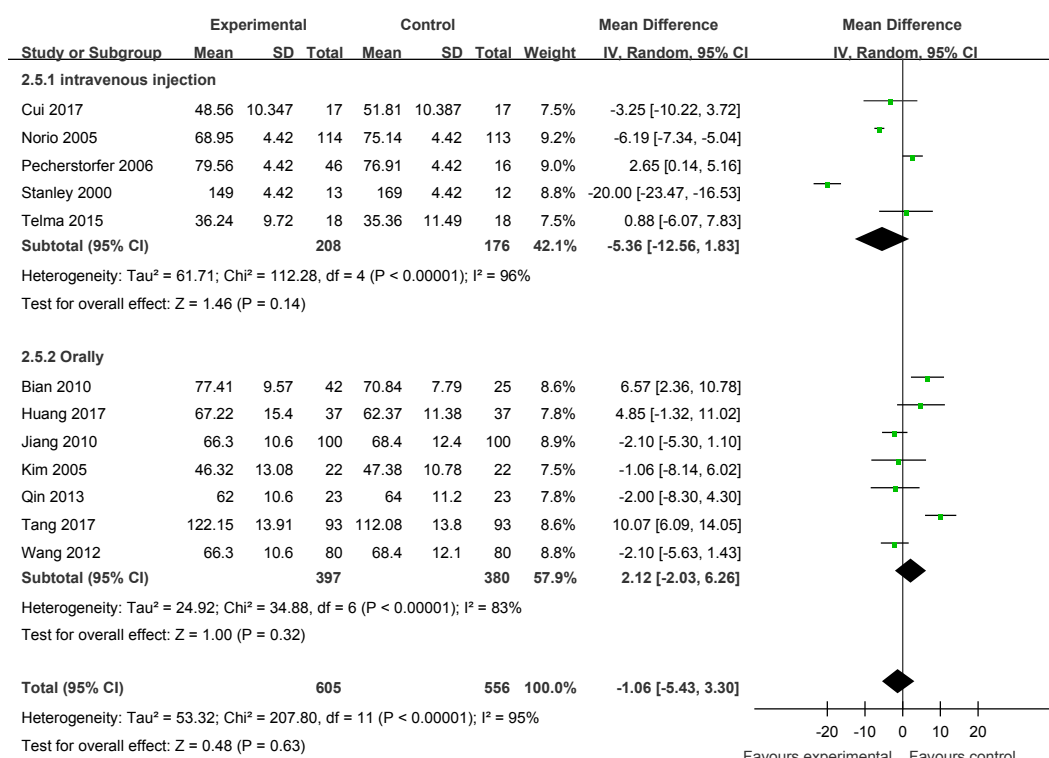


图9 给药途径对血清肌酐影响的亚组分析森林图
Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in administration route effects on Cr

3.2 双膦酸盐类药物致肾毒性的监测指标

本研究根据临床经验和药品说明书中指出需

要检测的指标,最终选择肾毒性发生率、血清肌酐和尿素氮作为结局观察指标。结果显示双膦酸盐

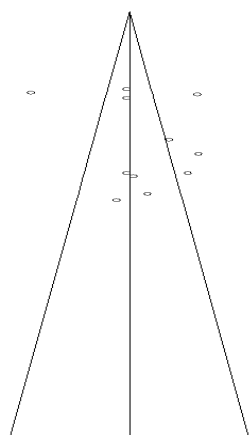


图10 发表偏倚倒漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel plot of nephrotoxicity

较对照组肾毒性的发生率明显升高,但两组患者在血清肌酐和尿素氮方面没有显著性差异。对有异质性的血清肌酐进行亚组分析,在患者使用的双膦酸盐种类、患者基础疾病、患者的平均年龄、不同试验类型以及给药途径方面均未找到异质性原因,结果显示各亚组中患者接受双膦酸盐后的血清肌酐值与对照组相比均无显著性差异。

本研究得出的结论为双膦酸盐可引起肾毒性,但是在血肌酐和尿素氮两个指标上并无显著影响。究其原因除肾毒性相关临床研究较少、纳入的文章数量有限,导致结果有偏差之外,也可能由于血肌酐不是一个敏感指标,只有功能性肾单位损失超过1/2时才引起肌酐升高,因此不能反映早期、轻度的肾功能下降。

Raimund等^[32]的研究总结了双膦酸盐类药物引发肾毒性主要的3种表现:肾病综合征和局灶性节段性肾小球硬化;急性肾损伤(急性肾功能衰竭)和肾小管坏死;可逆的肌酐升高。也有案例报道,患者应用伊班膦酸之后出现的肾损伤是以蛋白尿为首发症状,而蛋白尿并不是临床应用双膦酸盐类药物之后常规的监测项目,因此这类药物引发的肾毒性可能被低估^[33]。综合本次的研究结果,并结合既往的案例报道,提示在未来的临床研究和实际应用中,需纳入更多肾毒性相关指标,包括血尿、蛋白尿等相关肾损害情况,也应该定期监测血清钙、电解质、磷、镁、血红蛋白和血细胞比容等指标,以帮助临床更早的发现患者的肾损害,提高用药安全性。

3.3 本研究的局限性

本研究的意义在于首次对双膦酸盐类药物引起的肾毒性进行系统评价,除肾毒性发生率外,还选取了临床常用指标肌酐和尿素氮,并提出未来应

用过程中需增加肾毒性的监测指标,以期及早发现患者的肾脏损害。但本文仍然存在以下3点局限性:(1)纳入文献类型不全为随机对照试验,由于肾毒性的研究较少,也纳入了非随机对照研究,可能会使结果与实际出现偏差。(2)纳入文献信息不足,纳入的部分文献中关于发生肾毒性患者的发病时间、病程及严重程度没有详尽描述,部分文章对于合并用药情况也没有详细的叙述。(3)文献中均应用平均年龄代表患者年龄,在研究年龄与疗效的关系时不具有代表性。因此可能还需要更多的大样本、高质量的随机对照试验和大数据的支持。

3.4 结语

本研究通过对双膦酸盐肾毒性的Meta-分析,对不同种类双膦酸盐的安全性进行分析,从而预防及监测双膦酸盐可能会出现有关肾脏的不良事件,指导临床医生合理用药,为患者提供更全面更有效的用药指导,从而达到降低疾病发生率的目的。

双膦酸盐组较对照组肾毒性的发生风险显著增加,但血清肌酐和尿素氮两种肾脏指标并无显著性差异。提示在今后双膦酸盐的实际应用中可以纳入更多肾毒性相关指标,包括蛋白尿和血尿等,以期及早发现患者的肾脏损害,进一步提升该类药物的用药安全。

参考文献

- [1] Hu Y, Chen X, Chen X, et al. Bone loss prevention of bisphosphonates in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. Canadian J Gastroenterol Hepatol, DOI: 10.1155/2017/2736547.
- [2] 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.
- [3] Vargas-franco J W, Castaneda B, R  dini F, et al. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do? [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8): 5696-5715.
- [4] Aapro M, Abrahamsson P A, Body J J, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: Recommendations of an international expert panel [J]. Ann Oncol, 2008, 19(3): 420-432.
- [5] FDA. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures [EB/OL]. (2010-10-13)

- [2018-08-19]. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112031838/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>.
- [6] FDA. Information on bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel + Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa) [EB/OL]. (2008-01-07) [2018-08-19]. https://www.albany.edu/sph/cphce/sta/attachment_16.pdf.
- [7] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Intravenous zoledronic acid: adverse effects on renal function [EB/OL]. (2014-12-11) [2018-08-19]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/intravenous-zoledronic-acid-adverse-effects-on-renal-function>.
- [8] 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 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [9] 张建萍, 卢丽清, 陈永昌, 等. 双膦酸盐治疗原发性骨质疏松致严重不良反应系统评价再评价 [J]. 今日药学, 2017, 2: 134-139.
- [10] Higgins J P T, Green S. Assessing risk of bias in included studies: cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. [EB/OL]. (2011-03-20) [2018-06-01]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [11] Stopeck A T, Lipton A, Body J J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(35): 5132-5139.
- [12] 边志颖. 阿仑膦酸钠肠溶片治疗和预防绝经后妇女骨质疏松的相关研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [13] 崔孔蛟, 周雨, 王传琨, 等. 5 mg 唑来膦酸静滴治疗骨质疏松症 24 h 安全性及不良反应的临床研究 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017(3): 21-23.
- [14] Henry D H, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(9): 1125-1132.
- [15] Henry D, Vadhan-raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: An analysis of data from patients with solid tumors [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(3): 679-687.
- [16] 黄飞麒, 赵晓, 姚乃捷, 等. 老年骨质疏松症患者全髋关节置换后应用阿仑膦酸钠维 D3 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(15): 2303-2307.
- [17] 姜荷艳, 王锐. 阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症 100 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2017, 51(3): 18-24.
- [18] Kim S D, Cho B S. Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy [J]. Nephron Clin Pract, 2006, 102(3/4): 81-88.
- [19] Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3314-3321.
- [20] Martin P, Saul R, Jean J B, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer [J]. Orig Res Art, 2006, 26(6): 315-322.
- [21] 秦法斌, 朱兵, 孙天胜, 等. 阿仑膦酸钠治疗 23 例骨纤维结构不良的临床观察 [J]. 安徽医学, 2013, 34(5): 635-639.
- [22] Fan S L, Almond M K, Ball E, et al. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation [J]. Kidney Int, 2000, 57(2): 684-690.
- [23] Boonen S, Sellmeyer D E, Lippuner K, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women [J]. Kidney Int, 2008, 74(5): 641-648.
- [24] 唐艳平, 罗臻怡, 曹俊杰. 阿仑膦酸钠对糖尿病合并骨质疏松临床疗效观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(16): 162-164.
- [25] Palomo T, Andrade M C, Peters B S E, et al. Evaluation of a modified pamidronate protocol for the treatment of osteogenesis imperfecta [J]. Calc Tiss Int, 2016, 98(1): 42-48.
- [26] 汪冉, 赵志芳, 杨永宏, 等. 阿仑膦酸钠肠溶片对绝经后骨质疏松症的疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(3): 273-275.
- [27] Russell R G 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]. Osteopor Int, 2008, 19(6): 733-759.
- [28] Miller P D, Jamal S A, Evenepoel P, et al. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: A review [J]. J Bone Min Res, 2013, 28(10): 2049-2059.
- [29] 余伯龙, 李义凯. 使用双膦酸盐类药物的不良反应 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(1): 80-85.
- [30] Perazella M A, Markowitz G S. Bisphosphonate nephrotoxicity [J]. Kidney Int, 2008, 74(11): 1385-1393.
- [31] Osta L E L, Osta N E L, Osta H E L. Benefits and potential risks of bisphosphonate therapy [J]. Leban Med J, 2016, 64(4): 228-237.
- [32] Hirschberg R. Renal complications from bisphosphonate treatment [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2012, 6(3): 342-347.
- [33] Jia N, Cormack F C, Xie B, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following long-term treatment with oral ibandronate: Case report and review of literature [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 1-4.