

帕米膦酸二钠治疗儿童成骨不全症的疗效和安全性分析

周瑞欧, 季欢欢*, 贾运涛* (重庆医科大学附属儿童医院药理学部, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

摘要: 目的 回顾性分析帕米膦酸二钠(pamidronate, APD)治疗儿童成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI)的疗效和安全性。方法 选取2014年1月1日—2023年6月30日重庆医科大学附属儿童医院首次使用APD的儿童患者为研究对象, 比较治疗前后的生长发育情况、骨代谢和生化指标改善情况、骨密度(bone mineral density, BMD)和骨折变化, 以及不良反应(adverse drug reactions, ADR)发生情况。结果 共纳入14例患儿, 中位年龄为5.16岁。所有患儿无论治疗持续时间长短(1, 2年及≥3年), 与治疗前相比, 身高、体质量、腰椎BMD均显著提高, 年平均骨折次数显著下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗1年后, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)显著增加($P=0.024$); 治疗2年后, 总25-羟维生素D₃(T-25OHD₃)明显提高($P=0.014$); 治疗3年后, 身高Z值明显改善($P=0.036$)。最常见ADR为发热、骨骼肌肉疼痛、低钙血症和低磷血症等。结论 OI患儿接受APD治疗的耐受性良好, 腰椎BMD和BMD Z值增加, 骨折率降低, 生长发育改善。

关键词: 成骨不全症; 帕米膦酸二钠; 儿童; 罕见病

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)22-3124-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232564

引用本文: 周瑞欧, 季欢欢, 贾运涛. 帕米膦酸二钠治疗儿童成骨不全症的疗效和安全性分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3124-3128.

Analysis of the Efficacy and Safety of Pamidronate Disodium in the Treatment of Osteogenic Imperfecta in Children

ZHOU Ruiou, JI Huanhuan*, JIA Yuntao* (Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To retrospectively analyze the efficacy and safety of pamidronate disodium(APD) in the treatment of osteogenic imperfecta(OI) in children. **METHODS** Children who first used APD at the Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University from January 1, 2014 to June 30, 2023 were selected as the research subjects. The growth and development status, improvement of bone metabolism and biochemical indicators, changes in bone density(BMD) and fractures, and occurrence of adverse drug reactions(ADRs) before and after treatment were compared. **RESULTS** A total of 14 pediatric patients were included, with a median age of 5.16 years. All children, regardless of the duration of treatment(1, 2 years, 3 years or more), showed significant improvements in height, body mass, and lumbar BMD compared to before treatment, while the average number of fractures per year decreased significantly($P<0.05$). After 1 year of treatment, the alkaline phosphatase significantly increased($P=0.024$). After 2 years of treatment, the total 25-hydroxyvitamin D₃(T-25OHD₃) significantly improved($P=0.014$). After 3 years of treatment, the Z-value of height significantly improved($P=0.036$). The most common ADR were fever, skeletal muscle pain, asymptomatic hypocalcemia and hypophosphatemia. **CONCLUSION** Pediatric patients with OI have good tolerance to APD treatment, with increased lumbar BMD and BMD Z values, reduced fracture rates, and improved growth and development.

KEYWORDS: osteogenic imperfecta; pamidronate; children; rare disease

成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI)又名脆骨病, 是罕见的单基因遗传性骨病。OI患病率约 1/20 000~1/15 000^[1]。OI 常幼年起病, 表现为骨量低, 骨脆性增加和反复骨折。轻微创伤后反

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研青年项目(2023QNXM033); 重庆市科卫联合医学科研重点项目(2022ZDXM020); 重庆医科大学未来医学青年创新团队(W0081); 重庆医科大学校级研究生教育教学研究项目(xyjg210219); 重庆医科大学智慧医学研究项目(ZHYX202216)

作者简介: 周瑞欧, 男, 主管药师 E-mail: zhouriou@hospital.cqmu.edu.cn *通信作者: 季欢欢, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: jihuanhuan@hospital.cqmu.edu.cn 贾运涛, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: jiayuntao@hospital.cqmu.edu.cn

复骨折为其标志性特征,常伴有身材矮小,骨畸形,严重影响患儿生活质量和日常活动能力,最严重的椎体压缩性骨折甚至可因肺部感染、胸廓畸形引发心、肺衰竭而死亡。因此,提高患儿骨密度(bone mineral density, BMD)以降低骨折率、避免严重骨折尤为重要。

使用双膦酸盐是骨折高风险的中重度儿童和青少年患者 OI 的标准治疗。目前,国内外治疗儿童 OI 较为广泛、临床应用相对丰富的为第 2 代双膦酸盐帕米膦酸二钠(pamidronate, APD)^[1-4]。尽管如此,APD 治疗儿童 OI 仍存在许多问题,在中国 APD 尚未批准用于治疗儿童 OI,仍属于试验性治疗和超说明书用药范畴。APD 可有效抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收、增加 BMD;但其能否改善患者生长发育,能否降低 OI 患者的骨折率尚无定论。APD 治疗儿童 OI 的适宜剂量、使用频率、药物疗程,以及长期治疗的获益与风险尚不明确^[3,5-7]。因此,本研究拟回顾性分析笔者所在医院 APD 治疗儿童 OI 的疗效和安全性,为临床治疗提供参考和证据支持。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为回顾性病例对照研究,选取 2014 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日重庆医科大学附属儿童医院首次使用 APD 的儿童患者为研究对象。纳入标准:①年龄≤18 岁;②诊断为 OI 的患儿;③首次接受 APD 治疗;④连续接受治疗>1 年。排除标准:APD 持续治疗时间<1 年,或 APD 治疗中断,或未规律治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过重庆医科大学附属儿童医院临床大数据平台提取患儿基本信息、医嘱信息、检验检查结果等,由双人分别查阅电子病历系统,收集整理病案中记录的骨折和药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)发生情况。主要结局指标:接受 APD 治疗 1, 2 年及 3 年后的患儿体质量、身高及其 Z 值等生长发育情况;年平均骨折次数较基线时的改善情况。次要结局指标:①接受 APD 治疗 1, 2, 3 年后腰椎 L₁₋₄ BMD 和 BMD Z 评分;②骨代谢指标,如总 25-羟维生素 D₃(total 25-hydroxyvitamin D₃, T-25OHD₃)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP),以及生化指标血钙(Ca)、血磷(P)较基线时的变化;③ADR 发生情况。APD 治疗

儿童 OI 已经笔者所在医院药事管理委员会讨论通过并完成超说明用药备案,患儿家属均充分知情并签署同意书。伦理审查批号:(2023)年伦审(研)第(177)号。

1.2.2 统计学分析 使用软件 Microsoft Office 2021 进行信息收集,SPSS 26.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组内比较采用配对样本 *t* 检验;非正态分布的采用 M(P₂₅, P₇₅)进行统计描述,组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料采用构成比进行统计描述。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本研究病例筛选流程见图 1。共纳入 14 例患儿,男性 9 例(64.2%),女性 5 例(35.8%);年龄分布在 2.7~14.7 岁,中位年龄 5.2(2.7, 8.7)岁。APD 持续治疗时间 1.0~8.5 年,治疗中位时间 3.3(2.0, 4.9)年。14 例患儿中治疗≥2 年 13 例(1 例规律治疗 6 年,但第 2~3 年在外院治疗,数据缺失,未纳入分析)、≥3 年 9 例、≥4 年仍有 6 例。所有患儿 APD 按标准剂量给药,见表 1,均联合碳酸钙 D₃ 片(500 mg qd)和骨化三醇软胶囊(0.25 μg qd 或 bid)。

2.2 有效性

所有患儿无论治疗持续时间长短(1, 2 年及≥3 年),与治疗前相比,L₁₋₄BMD 和 BMD Z 值均显著提高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。治疗 2 年后、3 年后与治疗 1 年后相比,L₁₋₄BMD 和 BMD Z 值分别提高 0.069 g·cm⁻²(*P*<0.001)和 0.950(*P*=0.001),0.100 g·cm⁻²(*P*=0.003)和 0.987(*P*=0.004)。治疗 3 年后与治疗 2 年后相比,L₁₋₄BMD 提高 0.040 g·cm⁻²(*P*=0.049),而 BMD Z 值提高 0.057,差异无统计学意义(*P*=0.664)。

无论治疗持续时间长短(1, 2 年及≥3 年),与治疗前相比,年平均骨折次数显著下降,差异有统计学意义,见表 3。而且,治疗 2~3 年较治疗 1~2 年的年平均骨折次数进一步减少,差异有统计学意义(*Z*=-2.375, *P*=0.038)。

所有患儿无论治疗持续时间长短(1, 2 年及≥3 年),与治疗前相比,身高和体质量均显著提高,差异有统计学意义(*P*<0.05);而且,治疗 3 年后,与治疗前相比,身高 Z 值(*P*=0.036)和体质量 Z 值(*P*=0.008)均明显改善,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。治疗 2 年后、3 年后与治疗 1 年后相比,以及治疗 3 年后与治疗 2 年后相比,身高

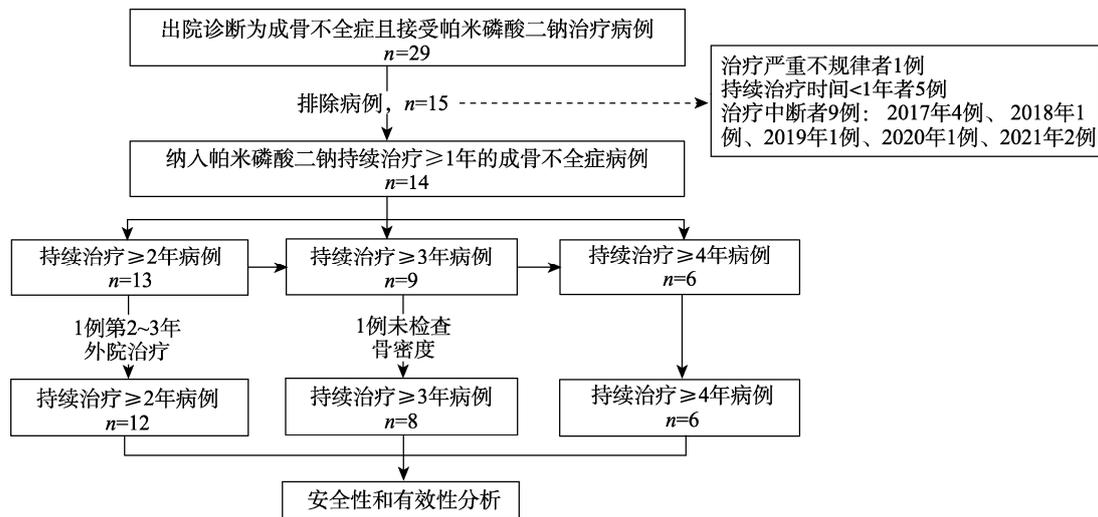


图1 病例筛选流程图

Fig. 1 Case screening flowchart

表1 APD 治疗儿童 OI 的治疗方案

Tab. 1 Effectiveness of APD in the treatment of OI in children

年龄/岁	给药剂量(9 mg·kg ⁻¹ ·年 ⁻¹ , 最大 60 mg·d ⁻¹)	给药频率
2≤年龄<3	0.75 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 连续输注 3 d	3 个月 1 次
≥3	1.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 连续输注 3 d	4 个月 1 次

注: APD 以灭菌注射用水充分溶解后, 用 0.9%氯化钠注射液稀释, 最高浓度≤0.1 mg·mL⁻¹, 缓慢静滴>3.3 h, 滴速≤18 mg·h⁻¹。

Note: APD was fully dissolved in sterilized water for injection, diluted with 0.9% sodium chloride injection, the highest concentration did not exceed 0.1 mg·mL⁻¹, and slowly dripped for more than 3.3 h, the drip rate did not exceed 18 mg·h⁻¹.

和体质量中位数分别增加 5.77 cm($P=0.002$)和 3.25 kg($P=0.002$), 13.42 cm($P<0.001$)和 5.25 kg($P=0.008$), 7.52 cm($P=0.001$)和 4.25 kg($P=0.012$)。

此外 ALP 在治疗>1 年和 T-25OHD₃ 在治疗>2 年的数值与基线相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 其余骨代谢指标 PTH、T-25OHD₃, 以及生化指标血钙、血磷等, 差异均无统计学意义, 结果见表 4。

2.3 安全性

14 例患儿共接受 101 次 APD 治疗, 共发生

ADR 99 例次, 其中首次治疗时发生 49 例次。最常见的 ADR 为低磷血症、低钙血症, 以及发热、骨骼肌肉疼痛, 结果见表 5。在所有 ADR 中, 发热几乎均发生于首次治疗时; 上腹不适 7 例次、流感样症状 7 例次, 分别有 5 例次、4 例次发生在首次治疗时。而骨骼肌肉疼痛 18 例次、皮疹 5 例次, 仅分别有 7 例次、1 例次发生在首次治疗时。

3 讨论

3.1 APD 治疗儿童 OI 的有效性

目前, 国内外对于 APD 治疗儿童 OI 的适宜剂量、使用频率、治疗疗程尚未达成共识, 且长期治疗对骨折和生长发育等改善情况仍存在争议。Marginean 等^[8]报道了 9 例 OI 患者每 3 个月输注 APD 1 mg·kg⁻¹(每年 4 mg·kg⁻¹), 持续治疗 3 年后骨折次数减少到零($Z=-2.375$, $P=0.018$)。Yazan 等^[9]采用 APD 每 3 个月输注 1.5 mg·kg⁻¹(每年 6 mg·kg⁻¹)的治疗方案, 无论 OI 分型所有患者年平均骨折次数较治疗前均显著降低(1.53 ± 1.38 vs 0.57 ± 0.77 , $P<0.000 1$); 评估治疗持续时间对骨折的影响发现, 治疗 5 年后年平均骨折次数显著下

表2 OI 患儿接受 APD 治疗前后骨密度改善情况

Tab. 2 Improvement of bone density in children with OI before and after treatment with APD

参数	n=14			n=12			n=8*		
	基线	治疗 1 年后	P 值	基线	治疗 2 年后	P 值	基线	治疗 3 年后	P 值
男孩/女孩/例	9/5	9/5	-	8/4	8/4	-	6/2	6/2	-
年龄/岁	5.1(2.9, 8.7)	6.1(2.9, 9.7)	-	5.1(3.0, 9.1)	7.1(5.0, 11.1)	-	4.6(3.0, 8.2)	7.6(6.0, 11.2)	-
L ₁₋₄ 骨密度/g·cm ⁻²	0.33±0.11	0.40±0.11	<0.001	0.34±0.11	0.48±0.11	<0.001	0.32±0.08	0.47±0.14	0.001
骨密度 Z 评分	-3.62±1.28	-2.63±1.06	<0.001	-3.56±1.36	-1.57±0.98	<0.001	-3.47±1.42	-1.71±1.45	0.002

注: L₁₋₄ 骨密度表示第 1-4 腰椎骨密度。*成骨不全患儿连续治疗>3 年 9 例, 1 例未行骨密度检查。

Note: L₁₋₄ BMD indicated bone density of lumbar vertebrae 1-4. *Nine cases of pediatric patients with osteogenesis imperfecta were treated continuously for more than 3 years, and one case did not undergo bone density examination.

表3 OI患儿接受APD治疗前后的骨折情况

Tab. 3 Fracture status of pediatric patients with OI before and after treatment with APD

治疗时间	年平均骨折次数/次·年 ⁻¹		P值
	治疗前	治疗后	
0~1年	0.70(0.45, 0.97)	0(0, 1)	0.039
1~2年	0.65(0.41, 1.01)	0(0, 0.75)	0.015
2~3年	0.63(0.45, 1.11)	0.16(0, 0.66)	0.021
≥3年	0.76(0.36, 1.15)	0.25(0, 0.50)	0.018

降($P=0.048$)。Lindahl等^[10]报道APD每月输注(前3个月: $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{月}^{-1}$; 随后3个月: $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{月}^{-1}$; 之后 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{月}^{-1}$, 2年后根据治疗反应调整剂量), 与治疗前相比, 各型OI在治疗后的所有时间点(1, 2, 3, 4年及4年后)骨折率均显著降低($P<0.0001$)。Choi等^[11]报道APD输注 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 连续3d, 每4个月1次(每年 $9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 平均治疗2.53年, 年平均骨折次数显著减少(3.2 ± 10.5 vs 0.4 ± 0.8 , $P=0.008$)。然而, Mohsenzade等^[12]发现与APD持续治疗 <3 年的患者相比, 治疗 >3 年后骨折率明显增加($P=0.047$); 且早期启动APD治疗和APD治疗频次与降低骨折率的疗效相关。对于OI患者, APD治疗开始时的年龄与骨折降低呈负相关性($P=0.0092$)^[10]。本研究采用APD每年 $9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的方案(表1), 与治疗前相比, 治疗后的所有时间点(1, 2年及 ≥ 3 年)的年平均骨折次数均显著降低($P<0.05$)。研究还发现, 治疗期间(尤其是治疗前2年)发生骨折的患儿, 往往存在治疗频次不足的问题。治疗期间发生骨折导致APD治疗延迟(一般要求骨折愈合后1~3个月用药), 从而使治疗频次不足; 而APD治疗频

表4 OI患儿接受APD治疗前后生长发育和生化指标情况

Tab. 4 Growth and biochemical indicators of pediatric patients with OI before and after treatment with APD

参数	n=14			n=12			n=9		
	基线	治疗1年后	P值	基线	治疗2年后	P值	基线	治疗3年后	P值
男孩/女孩/例	9/5	9/5	-	8/4	8/4	-	7/2	7/2	-
年龄/岁	5.1(2.9, 8.7)	6.1(3.9, 9.7)	-	5.1(3.0, 9.1)	7.1(5.0, 11.1)	-	3.2(2.8, 8.0)	5.2(5.8, 11.0)	-
身高/cm	106.45±20.47	112.29±20.15	<0.001	107.12±21.22	118.61±19.28	<0.001	101.15±19.63	120.88±19.24	<0.001
身高Z值	-2.03±1.25	-2.09±1.42	0.792	-2.02±1.35	-1.92±1.42	0.280	-2.32±1.10	-1.51±1.68	0.036
体质量/kg	20.25	21.25	0.003	20.25	25.5	0.002	11.50	22.50	0.008
	(11.00, 26.00)	(13.50, 28.62)		(11.00, 28.00)	(15.87, 36.25)		(10.75, 23.00)	(17.75, 36.00)	
体质量Z值	-1.15±1.48	-0.93±1.17	0.309	-1.04±1.59	-0.69±1.24	0.181	-1.53±1.01	-0.44±1.17	0.008
ALP/U·L ⁻¹	305.50±122.98	253.50±100.18	0.024	313.42±124.51	262.67±103.21	0.104	297.44±140.45	292.67±107.83	0.826
T-25OHD ₃ /ng·mL ⁻¹	20.42±8.25	21.42±8.40	0.676	19.31±7.48	24.82±7.33	0.014	17.53±6.63	21.35±6.12	0.143
	18.65	17.40		19.70	16.35		20.10	23.90	
PTH/pg·mL ⁻¹	(7.82, 20.97)	(12.67, 28.30)	0.530	(10.37, 21.12)	(10.02, 26.20)	0.814	(6.95, 21.35)	(16.80, 40.15)	0.086
Ca/mmol·L ⁻¹	2.47±0.07	2.44±0.08	0.155	2.46±0.07	2.41±0.07	0.068	2.49±0.07	2.45±0.06	0.173
P/mmol·L ⁻¹	1.58±0.17	1.53±0.26	0.584	1.58±0.19	1.44±0.16	0.082	1.59±0.19	1.55±0.08	0.536

注: ALP-碱性磷酸酶; T-25OHD₃-总25-羟维生素D₃; PTH-甲状旁腺激素; Ca-血钙; P-血磷。

Note: ALP-alkaline phosphatase; T-25OHD₃-total 25-hydroxyvitamin D₃; PTH-parathyroid hormone; Ca-blood calcium; P-blood phosphorus.

次不足又会导致降低骨折率的治疗疗效欠佳。这也正好解释了本研究中治疗2~3年相较治疗1~2年的年平均骨折次数进一步减少($Z=-2.070$, $P=0.038$)的结果; 也进一步证实了治疗前2年APD治疗频次与降低骨折率的疗效存在关联。然而, 治疗2年后, 部分研究病例由于依从性等各方面因素, APD治疗频次减少为每年1次(每年 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 疗效仍然得以有效维持, 并未出现骨折增加的情况, 也避免了因长期大剂量APD输注导致医源性骨折的风险。

本研究中所有患儿在所有时间点(1, 2年及 ≥ 3 年)与治疗前相比, L₁₋₄BMD、BMD Z评分、身高和体质量均显著提高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Bejhed等^[13]报道了接受APD治疗4年的儿童OI患者与未接受治疗的患者相比, 终身高差异约10cm。本研究也发现, 与治疗前相比, 治疗3年后身高Z值($P=0.036$)和体质量Z值($P=0.008$)均明显改善; 表明OI患儿接受APD治疗后可实现生长追赶。

3.2 APD用于儿童OI的安全性

APD治疗儿童OI在国内仍属于超说明书用药范畴, 其安全性值得关注。目前并未观察到下颌骨坏死、非典型性骨折等严重ADR。APD相关下颌骨坏死发生的危险因素包括长期用药、牙科治疗、肿瘤、接受化疗或糖皮质激素治疗等^[13]。虽然尚无儿童OI患者下颌骨坏死的报道, 但对于长期接受APD治疗的患者, 仍建议定期进行口腔检查^[14]。非典型性骨折是否与APD治疗相关还存有争议,

表 5 OI 患儿接受 APD 治疗不良反应发生情况

Tab. 5 Adverse reactions in pediatric patients with OI treated with APD

不良反应	首次治疗(观察或	所有治疗(观察或	
	统计到的次数/总次数)/n(%)	统计到的次数/总次数)/n(%)	
临床症状异常	下颌骨坏死	0/14(0.0)	0/101(0.0)
	非典型性骨折	0/14(0.0)	0/101(0.0)
	发热	12/14(85.7)	13/101(12.8)
	流感样症状	4/14(28.5)	7/101(6.9)
	上腹部不适	5/14(35.7)	7/101(6.9)
	骨骼肌肉疼痛	7/14(50.0)	18/101(17.8)
	皮疹	1/14(7.1)	5/101(4.9)
实验室指标异常	低钙血症	8/9(88.8)	16/48(33.3)
	低磷血症	9/9(100.0)	25/48(52.0)
	高镁血症	3/8(37.5)	4/45(8.8)
	低钾血症	0/8(0.0)	4/45(8.8)

有研究认为其与 OI 严重程度关系更密切^[15-18]。与既往研究结果一致, APD 长期用药耐受性良好^[3,6]。最常见的 ADR 为发热、流感样症状、骨骼肌肉疼痛、胃肠道反应、电解质异常(低钙、低磷)等轻度和一过性的反应。发热几乎均发生在首次输注时, 且几乎所有患儿(85.7%)首次接受 APD 治疗都发生了发热, 故首次输注可预防性给予布洛芬等药物。无症状性低钙血症(88.8%)和低磷血症(100%)为破骨细胞抑制骨吸收所致, 鼓励膳食摄入和钙剂补充, 避免低钙惊厥。

综上, 儿童 OI 患者接受 APD 治疗耐受性良好, 可以有效增加 BMD, 降低骨折率; 且治疗前 2 年 APD 输注频次与降低骨折率疗效相关, 而治疗 2 年后适当减少输注频次既能维持疗效又可避免长期大剂量 APD 输注致医源性骨折风险。不可否认, 本研究存在一定局限性: 首先, 研究为回顾性研究, 未能获得患儿新发骨折情况等相关指标, 也未能对患儿的生活质量进行评估; 研究为自身对照研究, 未排除自然生长对身高和体质量的影响; 研究纳入样本量小, 随访时间较短, 也未考虑 OI 分型和疾病严重程度对治疗的影响。因此, APD 治疗 OI 的风险和获益仍需长期的、大样本的随访观察研究。

REFERENCES

[1] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 成骨不全症临床诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(1): 11-23.
 [2] CAI S Y, ZHANG H. Progress of therapy for osteogenesis imperfecta[J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res(中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志), 2021, 14(5): 525-530.
 [3] BIGGIN A, MUNNS C F. Long-term bisphosphonate therapy in osteogenesis imperfecta[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017,

15(5): 412-418.
 [4] 宋玉文. 成骨不全症患者生活质量研究双膦酸盐治疗成骨不全症药物疗程初步探索[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
 [5] BRIZOLA E, SHAPIRO J R. Bisphosphonate treatment of children and adults with osteogenesis imperfecta: Unanswered questions[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 97(2): 101-103.
 [6] SIMM P J, BIGGIN A, ZACHARIN M R, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents[J]. J Paediatr Child Health, 2018, 54(3): 223-233.
 [7] ARSHAD F, BISHOP N. Osteogenesis imperfecta in children[J]. Bone, 2021(148): 115914.
 [8] MARGINEAN O, TAMASANU R C, MANG N, et al. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta[J]. Drug Des Devel Ther, 2017(11): 2507-2515.
 [9] YAZAN, GÜNEŞ N, AKPINAR E, et al. Effects of long-term pamidronate treatment on bone density and fracture rate in 65 osteogenesis imperfecta patients[J]. Turk Arch Pediatr, 2021, 56(5): 474-478.
 [10] LINDAHL K, KINDMARK A, RUBIN C J, et al. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate[J]. Bone, 2016(87): 11-18.
 [11] CHOI Y, HWANG S, KIM G H, et al. Genotype-phenotype correlations and long-term efficacy of pamidronate therapy in patients with osteogenesis imperfecta[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2022, 27(1): 22-29.
 [12] MOHSENZADE P, AMIRHAKIMI A, HONAR N, et al. Bone density, fractures and the associated factors in Iranian children and adolescent with Osteogenesis Imperfecta[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 37.
 [13] BEJHED R S, KHARAZMI M, HALLBERG P. Identification of risk factors for bisphosphonate-associated atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw in a pharmacovigilance database[J]. Ann Pharmacother, 2016, 50(8): 616-624.
 [14] MAINES E, MONTI E, DORO F, et al. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw[J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(4): 434-438.
 [15] TREJO P, FASSIER F, GLORIEUX F H, et al. Diaphyseal femur fractures in osteogenesis imperfecta: Characteristics and relationship with bisphosphonate treatment[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(5): 1034-1039.
 [16] Mineral Metabolism and Skeletal Diseases(Siomms) Italian Society of Osteoporosis, Italian Society of Rheumatology(Sir), Varenna M, et al. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: A systematical review of the literature[J]. Reumatismo, 2013, 65(4): 143-166.
 [17] SHANE E, BURR D, ABRAHAMSEN B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(1): 1-23.
 [18] VASANWALA R F, SANGHRAJKA A, BISHOP N J, et al. Recurrent proximal femur fractures in a teenager with osteogenesis imperfecta on continuous bisphosphonate therapy: Are we overtreating?[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(7): 1449-1454.

收稿日期: 2023-08-31
 (本文责编: 陈怡心)