

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00985

## 唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的 meta 分析

聂海<sup>1</sup>, 彭超<sup>1</sup>, 郝杰<sup>2</sup>, 胡侦明<sup>2</sup>, 安洪<sup>2\*</sup>

1. 成都大学附属医院骨科, 成都 610081

2. 重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016

**[摘要]** **目的** 系统评价唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的效果。**方法** 采用 Cochrane 系统评价方法, 检索 Cochrane 图书馆、PubMed(1966年1月至2011年4月)、OVID(1993年1月至2011年4月)、EMBASE(1974年1月至2011年4月)、CNKI(1979年1月至2011年4月)、VIP(1989年1月至2011年4月)等数据库有关唑来膦酸盐与安慰剂降低绝经妇女骨质疏松性骨折风险的随机对照临床试验, 随访2~3年且提供骨折发生率的文献纳入研究。评价入选文献的方法学质量, 提取资料采用 RevMan 5.0.25 软件对纳入研究进行 meta 分析。**结果** 共有3篇文献符合纳入标准, 包括11 947名绝经期妇女骨质疏松患者。Meta 分析结果显示唑来膦酸可降低75%的椎体骨折( $RR=0.25$ , 95%CI: 0.18~0.36)、33%的髌部骨折( $RR=0.67$ , 95%CI: 0.52~0.85)和24%非椎体非髌部骨折( $RR=0.76$ , 95%CI: 0.67~0.87)的风险, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 唑来膦酸和安慰剂治疗后严重不良事件的发生率差异无统计学意义。**结论** 每年注射5 mg 唑来膦酸可有效预防绝经妇女发生各种骨质疏松性骨折, 且不增加严重不良事件发生率。

**[关键词]** 唑来膦酸; 绝经后骨质疏松; meta 分析; 骨折

**[中图分类号]** R 681.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2011)09-0985-06

## Zoledronic acid in preventing fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a meta analysis

NIE Hai<sup>1</sup>, PENG Chao<sup>1</sup>, HAO Jie<sup>2</sup>, HU Zhen-ming<sup>2</sup>, AN Hong<sup>2\*</sup>

1. Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, Sichuan, China

2. Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**[Abstract]** **Objective** To systematically analyze the studies investigating the outcomes of once-yearly administered intravenous zoledronic acid for preventing postmenopausal osteoporosis fracture. **Methods** Cochrane's systematic review methods were used to retrieve the randomized controlled trials (RCT) about decreasing the risks of osteoporosis fracture in postmenopausal women by zoledronic acid from Cochrane Library, PubMed(Jan. 1966 to Apr. 2011), OVID(Jan. 1993 to Apr. 2011), EMBASE(Jan. 1974 to Apr. 2011), CNKI (Jan. 1979 to Apr. 2011), and VIP (Jan. 1989 to Apr. 2011) database. The studies were limited to human studies including bone fracture rates and follow-up for 2-3 years. All literatures identified from the data sources were evaluated for review inclusion, and the methodology of the included literatures was evaluated. Meta-analysis was performed using RevMan 5.0.25 software. **Results** Three randomized controlled studies met the inclusion criteria, including a total of 11 947 postmenopausal women with osteoporosis. Meta analysis results showed that zoledronic acid could reduce clinical vertebral fractures, hip fractures and nonvertebral-nonhip fractures by 75% ( $RR=0.25$ , 95%CI: 0.18-0.36), 33% ( $RR=0.67$ , 95%CI: 0.52-0.85), and 24% ( $RR=0.76$ , 95%CI: 0.67-0.87), respectively ( $P<0.05$  for all comparisons). The incidence rates of serious adverse events were not significantly different between zoledronic acid group and placebo group. **Conclusion** Once-yearly intravenous injection of zoledronic acid (5 mg) can effectively prevent osteoporosis fracture in postmenopausal women without increasing the risk of serious adverse events.

**[Key words]** zoledronic acid; postmenopausal osteoporosis; meta analysis; bone fractures

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(9):985-990]

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以骨量减低、蛋白成分减少和骨微结构退变为特征而导致骨折危险性增加的全身性骨病, 常见于绝经后妇女和老年

人, 目前已成为全球共同关注的公共健康问题<sup>[1]</sup>, 其严重性仅次于心脑血管疾病。流行病学调查显示40%~50%的50岁以上妇女可能发生骨质疏松性

**[收稿日期]** 2011-06-04

**[接受日期]** 2011-07-31

**[作者简介]** 聂海, 博士, 副主任医师. E-mail: nie\_hai@yahoo.com.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 023-89011202, E-mail: anhong1106@sohu.com

骨折<sup>[2]</sup>,妇女绝经后椎体、髌部和其他部位骨折的危险性增加,并随着年龄的增大风险增高<sup>[3]</sup>。在治疗上,目前尚无一种非常理想的药物。临床上使用双膦酸盐治疗骨质疏松症已有很长时间,但由于口服双膦酸盐后胃肠道吸收不好,且需要长期规律服药,患者的依从性差,大大降低了药物的预防效果。唑来膦酸是第3代双膦酸盐,早期主要用来治疗恶性肿瘤骨转移和恶性高钙血症等症状<sup>[4]</sup>,最近美国国家食品药品监督管理局(FDA)已批准每年静脉注射1次(5 mg)该药用于绝经后骨质疏松的治疗更适合某些骨质疏松症患者,但对绝经后骨质疏松症患者的抗骨折效应仍缺少系统分析,临床研究也表明唑来膦酸存在不少问题,如出现发热、肌肉关节痛、头痛等症状<sup>[5]</sup>。为进一步明确唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的效果和安全性,本研究拟对相关随机对照试验研究结果进行meta分析,对其抗骨折效应和不良事件进行比较研究,以期为临床治疗决策分析提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 文献纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)多中心随机安慰剂对照试验;(2)研究对象为绝经期妇女骨质疏松或骨量减少患者;(3)干预措施为每年静脉注射唑来膦酸(5 mg)与安慰剂(钙剂或维生素D);(4)随访24个月以上;(5)提供骨折患者数或者发生率。

排除标准:(1)失访率超过20%的研究;(2)正在接受其他双膦酸盐药物治疗者;(3)继发性骨质疏松患者。

1.2 检索策略 随机对照试验检索遵循Cochrane系统评价手册5.0.2 RCT检索策略<sup>[6]</sup>。计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库以及PubMed(1966年1月至2011年4月)、OVID(1993年1月至2011年4月)、EMBASE(1974年1月至2011年4月)、CNKI(中国学术期刊全文数据库,1979年1月至2011年4月)、VIP(中文科技期刊数据库,1989年1月至2011年4月)等数据库中有关唑来膦酸与安慰剂治疗绝经妇女骨质疏松患者的随机对照试验。英文检索词:osteoporosis, zoledronic acid or zoledronate, postmenopausal, women or female, fracture, placebo, randomized controlled trial (RCT)。中方检索词:唑来膦酸、骨质疏松、绝经妇女、随机对照研究。阅读文献题录和摘要,如果摘要内容符合纳入标准,则进一步获取全文。

1.3 纳入研究的筛选 由2位研究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研究

后,对可能符合纳入标准的研究进行全文阅读后确定。2位研究者交叉核对纳入研究的结果,对有分歧而难以确定时,通过讨论或征求第三方意见解决。

1.4 方法学质量评价 对纳入文献的全文依据Cochrane评价手册的文献质量评价方法进行评价<sup>[6]</sup>。评价内容:随机方法是否正确、随机分配是否隐匿、是否应用盲法、结果处理是否采用意向处理分析(intention-to-treatment analysis, ITT)和随访的完整性。

1.5 资料提取 2位研究者按照预先设计的提取表进行资料提取,其中一位研究者提取和录入资料,另一位负责核对,如遇意见不一致时双方讨论解决或由第三方判断,缺少的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。提取纳入文献的有效资料包括:研究对象的特征,纳入标准,干预措施,随访周期,骨密度(BMD)的变化和患者的椎体、髌部及非椎体非髌部新发骨折例数或骨折发生率,不良事件(adverse events, AEs)和严重不良事件(serious adverse events, SAEs)发生例数或发生率。

1.6 统计学处理和资料合成 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0.25统计软件进行meta分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)作为疗效分析统计量;计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD),各效应量均以95%可信区间(confidence interval, CI)表示。根据可能出现的异质性因素进行亚组分析,并采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间的异质性。当亚组内各研究间有统计学同质性( $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$ ),采用固定效应模型进行分析;如各研究间存在统计学异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ),采用随机效应进行分析计算总结结果,统计分析采用Mantel-Haenszel法。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 初检相关文献33篇,全部为英文文献。阅读题名、摘要后,排除综述4篇和研究方法不符合要求、重复发表、无具体实质性相关内容等18篇文献。对剩余11篇文献通过查看原文,排除了未达到纳入标准的8篇文献,最终纳入的3篇文献均采用多中心随机安慰剂对照试验<sup>[7-9]</sup>,共包括11 947名绝经期妇女骨质疏松患者。

2.2 纳入研究的基本特征 各纳入文献中唑来膦酸治疗组与安慰剂对照组的均衡性良好,见表1。每项纳入研究的所有患者每天口服钙剂1 000~1 500 mg和维生素D 400~1 200 IU,此外Boonen等<sup>[9]</sup>的研究中受试对象在注射唑来膦酸前7 d予以负荷剂量的维生素D<sub>2</sub> 75 000~125 000 U,注射前

14 d 予以负荷剂量的维生素 D<sub>3</sub> 50 000~75 000 U。Black 等<sup>[8]</sup>的研究中唑来膦酸组全髌、腰椎和股骨颈的 BMD 较安慰剂组分别升高 6.02%、6.71% 和 5.06% (*P* 均<0.001);Hwang 等<sup>[7]</sup>的研究中唑来

膦酸组全髌和股骨颈的 BMD 较安慰剂组分别升高 4.88% 和 4.34% (*P* 均<0.001);Boonen 等<sup>[9]</sup>的研究中未提供随访后 BMD 变化具体数据,只描述了唑来膦酸组股骨颈、全髌 BMD 较安慰剂组明显提高。

表 1 纳入研究的基本病例资料

Tab 1 General characteristics of the included studies

| Study                                | Nation or region  | Intervention | Number of patients | Age (year) | Duration t/month | Baseline of BMD (g · cm <sup>-2</sup> ) |
|--------------------------------------|-------------------|--------------|--------------------|------------|------------------|---|
| Black et al <sup>[8]</sup> (HORIZON) | U. S. A           | ZOL          | 3 861              | 73.1 ± 5.3 | 36               | FN: 0.53; TH: 0.65; LS: 0.79            |
|                                      |                   | Placebo      | 3 875              | 73.0 ± 5.4 |                  | FN: 0.53; TH: 0.65; LS: 0.79            |
| Boonen et al <sup>[9]</sup>          | Belgium           | ZOL          | 1 961              | 79.3 ± 3.7 | 24               | FN: 0.5                                 |
|                                      |                   | Placebo      | 1 927              | 79.6 ± 3.7 |                  | FN: 0.5                                 |
| Hwang et al <sup>[7]</sup>           | Taiwan & Hongkong | ZOL          | 163                | 72.5 ± 0.4 | 36               | FN: 0.494; TH: 0.583                    |
|                                      |                   | Placebo      | 160                | 73.3 ± 0.4 |                  | FN: 0.483; TH: 0.582                    |

ZOL: Zoledronic acid; FN: Femoral neck; TH: Total hip; LS: Lumbar spine; BMD: Bone mineral density

2.3 方法学质量评价 纳入研究的方法学质量评价见表 2。3 项纳入研究均采用多中心随机双盲安

慰剂对照研究,Hwang 等<sup>[7]</sup>和 Boonen 等<sup>[9]</sup>的研究结果处理采用 ITT 分析,失访率为 0.2%~0.9%。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality assessment of the included studies

| Study                       | Randomization | Allocation concealment | Blind method        | Treatment of results | Lost to follow-up % (n/N) |
|-----------------------------|---------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| Black et al <sup>[8]</sup>  | Correct       | Correct                | Double-blind method | No description       | 0.4 (29/7 765)            |
| Boonen et al <sup>[9]</sup> | Correct       | No description         | Double-blind method | ITT                  | 0.2 (8/3 896)             |
| Hwang et al <sup>[7]</sup>  | Correct       | No description         | Double-blind method | ITT                  | 0.9 (3/326)               |

ITT: Intention-to-treatment analysis

2.4 统计分析结果

2.4.1 唑来膦酸与安慰剂处理后发生椎体、髌部和非椎体非髌部骨折风险比较 3 项纳入研究<sup>[7-9]</sup>提供了 11 947 例患者椎体、髌部和非椎体非髌部骨折的资料。从图 1 可以看出,唑来膦酸组有 41 例、安慰剂组有 159 例发生椎体骨折,研究间无异质性存在 (*P* = 0.61),总体效应有统计学意义 (*Z* = 7.84, *P* < 0.000 01),*RR* = 0.25 (95%CI: 0.18~0.36)。图 2 显示,唑来膦酸组有 107 例、安慰剂组有 160 例

发生髌部骨折,各研究间无异质性存在 (*P* = 0.31),总体效应有统计学意义 (*Z* = 3.31, *P* = 0.000 9),*RR* = 0.67 (95%CI: 0.52~0.85)。此外,唑来膦酸组有 440 例、安慰剂组有 561 例发生非椎体非髌部骨折,各研究间无异质性存在 (*P* = 0.45),总体效应有统计学意义 (*Z* = 4.11, *P* < 0.000 1),*RR* = 0.76 (95%CI: 0.67~0.87),见图 3。因此,与安慰剂比较,唑来膦酸可降低 75% 的椎体骨折、33% 的髌部骨折和 24% 非椎体非髌部骨折的风险。

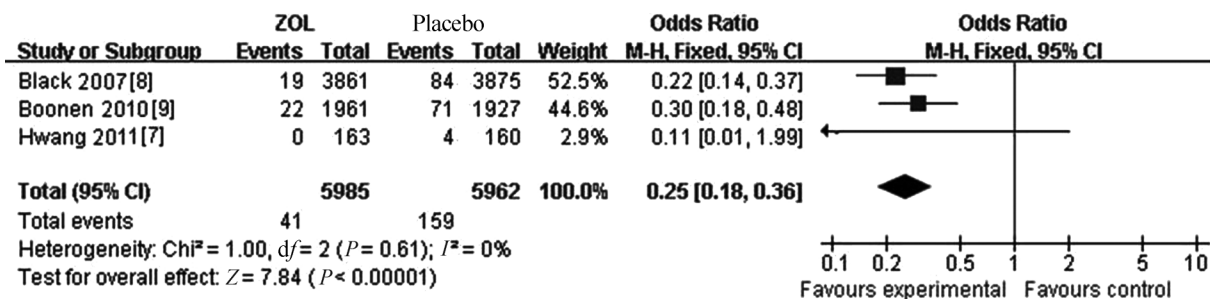


图 1 唑来膦酸对绝经妇女椎体骨质疏松性骨折的 meta 分析

Fig 1 Meta-analysis of zoledronic acid(ZOL) on osteoporotic vertebral fracture in postmenopausal women

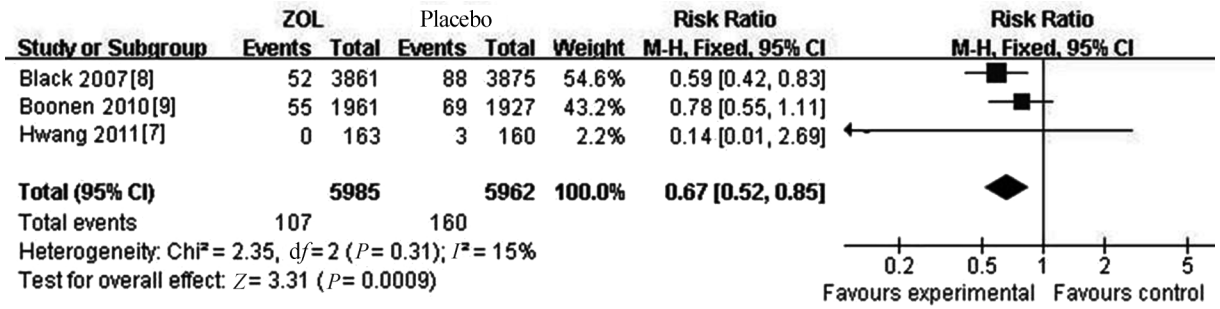


图 2 唑来膦酸对绝经妇女髋部骨质疏松性骨折的 meta 分析

Fig 2 Meta-analysis of zoledronic acid(ZOL) on osteoporotic hip fracture in postmenopausal women

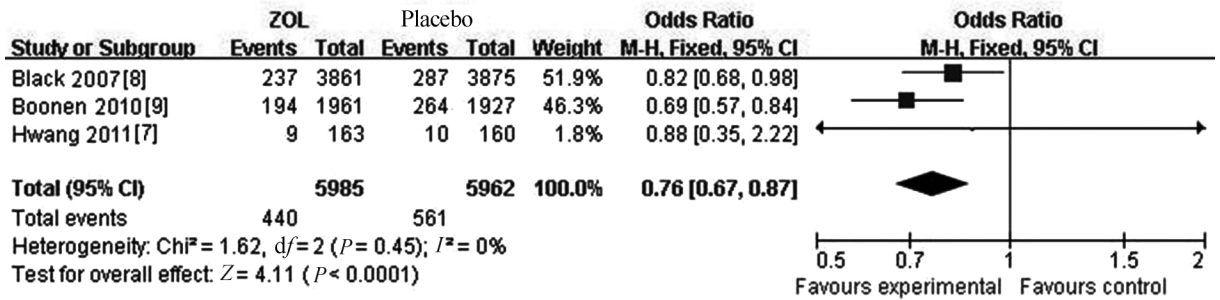


图 3 唑来膦酸对绝经妇女非椎体非髋部骨质疏松性骨折的 meta 分析

Fig 3 Meta-analysis of zoledronic acid(ZOL) on osteoporotic non-vertebral non-hip fracture in postmenopausal women

2.4.2 唑来膦酸与安慰剂处理后发生不良事件比较 3 项纳入研究<sup>[7-9]</sup>中共 11 909 例患者发生不良事件。从图 4 可以看出,唑来膦酸组有 5 651 例、安慰剂组有 5 527 例发生不良事件,研究间无异质性存在( $P=0.33$ ),总体效应有统计学意义( $Z=3.21$ ,  $P=0.001$ ), $RR=1.28$  (95%CI: 1.10~1.49),表明唑来膦酸组总体不良事件发生率较安慰剂组高。

但是,唑来膦酸组仅有 1 891 例患者发生严重不良事件,而安慰剂组有 1 938 例发生严重不良事件,各研究间有异质性存在( $P=0.06$ ),总体效应无统计学意义( $Z=1.02$ ,  $P=0.31$ ), $RR=0.92$  (95%CI: 0.78~1.08),表明唑来膦酸组严重不良事件发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义,见图 5。

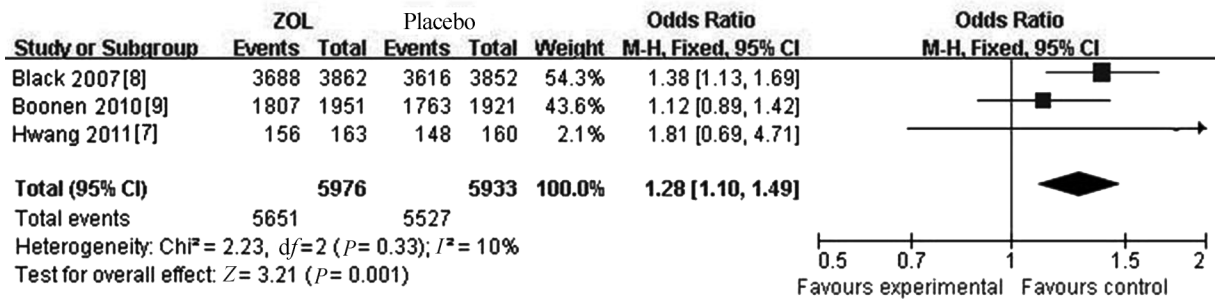


图 4 唑来膦酸和安慰剂治疗绝经妇女骨质疏松不良事件发生率的 meta 分析

Fig 4 Meta-analysis of adverse events after treatment of osteoporosis in postmenopausal women using zoledronic acid(ZOL) and placebo

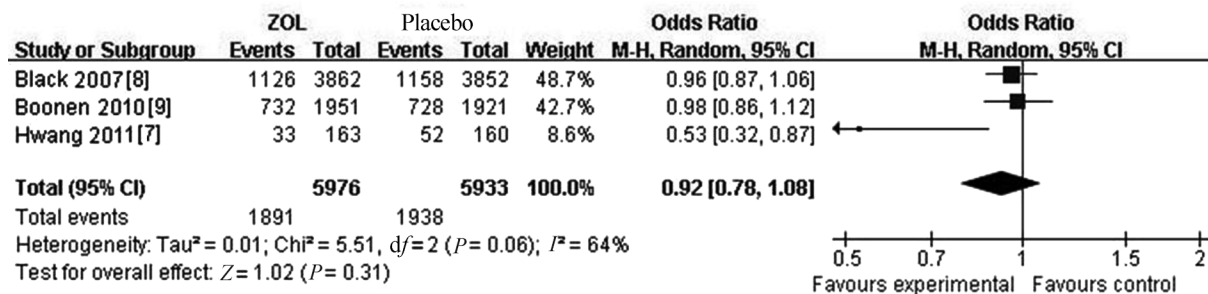


图5 唑来膦酸和安慰剂处理绝经妇女骨质疏松严重不良事件发生率的 meta 分析

Fig 5 Meta-analysis of serious adverse events after treatment of osteoporosis in postmenopausal women using zoledronic acid (ZOL) and placebo

### 3 讨论

骨质疏松症患者易发生脆性骨折,增加患者病死率,耗费巨额医疗费用,降低患者的生活质量,给社会和家庭带来沉重的负担<sup>[10]</sup>,因此合理、有效、安全治疗骨质疏松症具有重要意义。骨质疏松的治疗药物包括骨吸收抑制剂和骨形成促进剂,但目前尚缺乏刺激成骨细胞活性的骨形成促进剂,因此治疗骨质疏松主要依靠抗骨吸收药物。其中研究最全面、疗效最确切、应用最广的治疗各种类型骨质疏松症的药物是双膦酸盐,如阿仑膦酸、利塞膦酸、依替膦酸、伊班膦酸盐以及最近用于临床的唑来膦酸。阿仑膦酸盐的使用方法是每周 70 mg 或 10 mg/d 口服,利塞膦酸盐 5 mg/d 或每周 35 mg 或每月 150 mg 口服,依班膦酸盐是 1 个月口服 150 mg 或每季度 3 mg 静脉滴注一次,依替膦酸盐为 400 mg/d 连续口服 14 d 后停药 11 周,以上药物均需要长期规律治疗,而部分患者在早期放弃治疗或不按医嘱服用足量药物,且肠道吸收不完全,影响了抗骨质疏松的疗效。而唑来膦酸每年静脉注射 5 mg 一次,患者依从性好,治疗费用并不比其他双膦酸盐高。在针对伴低骨矿物质密度的绝经后妇女进行的一项为期 1 年的随机双盲安慰剂对照临床试验中,发现 4 mg 唑来膦酸 1 年静脉输注一次能够显著提高患者的 BMD,并且能够显著降低骨吸收的生化指标,提示唑来膦酸每年一次的给药方案将是治疗骨质疏松的有效手段<sup>[11]</sup>。近来,一系列临床试验发现唑来膦酸能够明显提高骨质疏松患者的 BMD 以及降低骨折的风险<sup>[7-9, 12-15]</sup>,美国、欧洲多个国家和我国(2009 年 5 月 22 日)均已获准用于治疗妇女绝经后骨质疏松症,但目前国内外尚没有系统分析唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的报道。因此,本次采用 meta 分析系统评价了唑来膦酸治疗绝经妇女骨质疏松症的抗骨折效果和安全性,为临床治疗决策提

供循证医学证据。

骨质疏松症的治疗目的是减轻痛苦、降低骨转换率、防止骨量进一步减少和 BMD 下降,最终目标是预防骨折,对已经发生骨质疏松性骨折的患者要尽量预防再发骨折。因此,绝大多数的临床试验都将 BMD 和骨折作为药物疗效的评价指标。本研究将椎体、髌部和非椎体非髌部骨折作为终点事件,将骨折发生率作为评价唑来膦酸疗效的指标。

本研究纳入的 3 个研究<sup>[7-9]</sup>属于多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,失访率低(0.2%~0.9%),故文献质量较高。本研究中,骨折发生率在纳入的各项研究间无异质性,故采用固定效应模型分析骨折的集合风险度,总体效应均有统计学意义。Meta 分析结果显示唑来膦酸可降低 75% 的椎体骨折( $RR=0.25$ )、33% 的髌部骨折( $RR=0.67$ )和 24% 非椎体非髌部骨折( $RR=0.76$ )的风险,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明唑来膦酸对绝经后骨质疏松症妇女有较好的抗骨折效应。此外,总体不良事件发生率在纳入的各项研究间无异质性存在,采用固定效应模型分析,而严重不良事件发生率在各研究间存在异质性,故采用随机效应模型分析,结果表明唑来膦酸治疗绝经妇女骨质疏松症的总体不良事件发生率较安慰剂高( $P<0.05$ ),而采用唑来膦酸治疗后严重不良事件的发生率较安慰剂略低,但总体效应无统计学意义( $P>0.05$ ),进一步分析表明服用唑来膦酸最常见的不良事件如头痛、肌痛、关节痛、体温升高、胃肠道反应等属于常见的药物不良反应,但重度房颤较安慰剂组高<sup>[8]</sup>,总体来说严重不良事件发生率较安慰剂低,表明唑来膦酸治疗绝经妇女骨质疏松症具有较好的安全性。Reid 等<sup>[16]</sup>对唑来膦酸急性期反应(acute phase reaction, APR)的研究亦表明采用唑来膦酸治疗骨质疏松症注射后 3 d 内虽然有一些常见不良反应,但很少会影响正常使用,但在严重肾功能损害的患者应避免使

用<sup>[17]</sup>。临床研究还表明唑来膦酸除用于治疗绝经妇女骨质疏松症外,还可用于治疗老年男性骨质疏松症<sup>[15]</sup>、继发性骨质疏松症<sup>[12,18-19]</sup>,且治疗效果较单纯口服利塞膦酸盐好,可以有效预防和治疗骨量减少、增加骨密度、降低骨转换指标、减低新发骨折或骨折后再发骨折的风险、降低骨质疏松性骨折后的死亡风险<sup>[15]</sup>。

综上所述,每年1次注射5mg唑来膦酸能够提高伴骨质疏松的绝经后妇女的BMD,降低再发骨折和新发骨折的风险,具有良好的抗骨质疏松性骨折效应,提高了患者的生活质量,且不增加严重不良事件发生率,具有较好的安全性。在临床实践工作中,医生可选择唑来膦酸作为绝经妇女骨质疏松症有效的治疗手段之一。

[参考文献]

[1] Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis[J]. Lancet, 2006, 367: 2010-2018.

[2] Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(Suppl 2): S3-S7.

[3] Stevenson M, Jones M L, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Health Technol Assess, 2005, 9: 1-160.

[4] Wellington K, Goa K L. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy[J]. Drugs, 2003, 63: 417-437.

[5] McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-rechtweg C, Benhamou C L. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2009, 114: 999-1007.

[6] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.0. 2[EB/OL]. (2009-09) [2011-03-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>

[7] Hwang J S, Chin L S, Chen J F, Yang T S, Chen P Q, Tsai K S, et al. The effects of intravenous zoledronic acid in Chinese women with postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2011, 29: 328-333.

[8] Black D M, Delmas P D, Eastell R, Reid I R, Boonen S, Cauley J A, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356: 1809-1822.

[9] Boonen S, Black D M, Colón-meric C S, Eastell R, Magaziner J

S, Eriksen E F, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older [J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58: 292-299.

[10] Ensrud K E, Ewing S K, Taylor B C, Fink H A, Stone K L, Cauley J A, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007, 62: 744-751.

[11] Reid I R, Brown J P, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 653-661.

[12] Reid D M, Devogelaer J P, Saag K, Roux C, Lau C S, Reginster J Y, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373: 1253-1263.

[13] Eriksen E F, Lyles K W, Colón-meric C S, Pieper C F, Magaziner J S, Adachi J D, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24: 1308-1313.

[14] Eastell R, Black D M, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 3215-3225.

[15] Lyles K W, Col n-meric C S, Magaziner J S, Adachi J D, Pieper C F, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture[J]. N Engl J Med, 2007, 357: nihpa40967.

[16] Reid I R, Gamble G D, Mesenbrink P, Lakatos P, Black D M. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 4380-4387.

[17] Reid D M. Update on the use of zoledronic acid in the management of osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2010, 8: 145-150.

[18] Hosking D, Lyles K, Brown J P, Fraser W D, Miller P, Curiel M D, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22: 142-148.

[19] Reid I R, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown J P, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 898-908.

[本文编辑] 商素芳