

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00200

· 综述 ·

双膦酸盐治疗成骨不全研究进展

石长贵,张颖,袁文*

第二军医大学长征医院骨科,上海 200003

[摘要] 成骨不全是一组以骨骼脆性增加及胶原代谢紊乱为特征的全身性结缔组织疾病,主要由编码 I 型胶原的基因发生突变所致,此病以骨脆性增加、骨关节进行性畸形、蓝巩膜、牙本质发育不全及听力下降为常见表现。目前治疗成骨不全的最理想的药物是双膦酸盐,本文复习国内外相关文献,就其治疗的最适剂量与时间、最佳给药途径、最佳药物选择以及药物与成骨不全类型和患者年龄的最适匹配等问题的研究进展作一综述。

[关键词] 双膦酸盐类;成骨不全;药物疗法;治疗结果

[中图分类号] R 681.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)02-0200-06

Bisphosphonate in treatment of osteogenesis imperfecta: an update

SHI Chang-gui, ZHANG Ying, YUAN Wen*

Department of Orthopaedics, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Osteogenesis imperfecta is a group of systemic connective tissue diseases characterized by increase in bone fragility and collagen metabolic disorder. The condition is mainly caused by mutations in the genes encoding type I collagen. The clinical features of the diseases include bone fragility, progressive bone and joint deformity, blue sclera, dentinogenesis imperfecta and hearing loss. Currently, the most promising drug for treatment of the disease is bisphosphonate. This article reviews the following issues: optimal dose and duration of treatment, best route for administration, best drug choice, and the optimal match of drugs with the osteogenesis imperfecta type and age of patients.

[Key words] bisphosphonates; osteogenesis imperfecta; drug therapy; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(2):200-205]

成骨不全(Osteogenesis imperfecta, OI)又称脆骨病,是一组以骨骼脆性增加及胶原代谢紊乱为特征的全身性结缔组织疾病。其病变不仅限于骨骼,还常累及其他结缔组织,如眼、耳、皮肤、牙齿等,其特点是骨脆性增加、骨关节进行性畸形、蓝巩膜、牙本质发育不全、听力下降及皮肤异常。90%的成骨不全是编码 I 型胶原的基因 COL1A1 或 COL1A2 发生突变而引起的常染色体显性遗传疾病,剩下 10%的成骨不全则主要是由于调节 I 型胶原基因转录或翻译的基因(CRTAP、LEPRE1、PPIB、SERPINH1、FKBP10 等)发生突变所致^[1-2]。传统意义上成骨不全可分为 I ~ IV 4 型,其中 II 型又称先天型,在宫内起病,大多在宫内死亡或产后短期内死

亡; I、III、IV 型均为迟发型起病, I 型为轻型,主要由于 I 型胶原的数量分泌不足导致, III、IV 型为重型,患者不能分泌正常结构的 I 型胶原^[3]。随着遗传模式及其分子机制的研究,新的成骨不全类型(V ~ IX)也不断被发现^[4]。成骨不全治疗方法主要以内科对症支持治疗和外科矫形为主,药物治疗主要包括双膦酸盐、甲状旁腺素、生长激素、降钙素、雌激素、维生素等,但不管采用哪种方法,均不能完全治愈。目前成骨不全最理想的治疗药物是双膦酸盐,但其治疗的最适剂量与时间、最佳给药途径、最佳药物选择以及药物与成骨不全类型和患者年龄的最适匹配等问题尚无统一标准,本文就国内外近期关于上述问题的研究进展予以综述。

[收稿日期] 2013-07-07 **[接受日期]** 2013-09-28

[基金项目] 国家自然科学基金(81201366),第二军医大学青年启动基金(2011QN15)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81201366) and the Starting Fundation for Young Scholars of Second Military Medical University(2011QN15)。

[作者简介] 石长贵,硕士生。E-mail: smmuscg@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885621, E-mail: shenss137@126.com

1 双膦酸盐的分类及作用机制

双膦酸盐主要有以下3种分类体系:(1)根据生物学活性不同,可将双膦酸盐分为3代。第1代包括氯甲膦酸盐、依替膦酸盐、替鲁膦酸盐;第2代包括帕米膦酸钠、阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠,效应是第1代膦酸盐的10~100倍;第3代双膦酸盐包括唑来膦酸、利塞膦酸钠等,效应可达第1代的10 000倍。(2)根据药物化学结构中是否含氮原子,可分为含氮类与非含氮类。非含氮类主要为第1代双膦酸盐,其在细胞内代谢成具有细胞毒性的ATP类似物,可以有效抑制线粒体ADP和ATP转位酶,最终导致细胞膜破裂,诱发破骨细胞凋亡;第2和第3代膦酸盐主要为含氮类膦酸盐,其中第2代氮原子位于烷基侧链上,第3代氮原子位于杂环上,主要通过抑制甲基戊酸通路中的焦磷酸法尼基合酶,抑制蛋白质异戊二烯化,影响破骨细胞微骨架构形成,从而抑制破骨细胞的活性^[5]。(3)根据给药途径,可分为静注双膦酸盐和口服双膦酸盐。静注双膦酸盐主要包括帕米膦酸钠、奈立膦酸钠、唑来膦酸等,口服双膦酸盐主要包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等。随着药物的不断改进,第1代双膦酸盐逐渐退出市场,临床上主要以帕米膦酸钠和阿仑膦酸钠应用较为广泛,利塞膦酸钠和唑来膦酸钠目前也已投入临床使用,但其疗效及不良反应还在进一步研究。

2 双膦酸盐治疗成骨不全的几大问题

2.1 最佳给药剂量 静脉注射帕米膦酸钠治疗成骨不全的标准给药方案为每天1 mg/kg,每次注射时间3~4 h,连续注射3 d,间隔周期2~4个月,药物累计剂量为每年9 mg/kg^[6]。为研究低剂量、短时间给药对成骨不全患者的安全性及有效性,Ucnullakturk等^[7]对8例平均年龄6岁的成骨不全患者静脉注射帕米膦酸钠,注射方案为1.5 mg/kg,仅注射1 d,间隔周期3个月,疗程1年。结果发现,与治疗前相比,患者腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)增加14%($P=0.018$), Z -score从-4.4升至-3.1($P=0.028$),骨折发生率降低($P=0.027$),离床活动评分有所提高,血清碱性磷酸酶降低23%,且除了第1次注射患者出现发热外,所有患者均未出现药物不良反应。以上结果表明该方案对成骨不

全患者治疗效果明显,且患者耐受性比常规方案更好。Göksen等^[8]对16例成骨不全患者注射帕米膦酸钠每年3~4 mg/kg,结果也发现患者BMD增加,骨折发生率下降。由此可见,低剂量帕米膦酸钠对成骨不全患者同样有效。缩短每次注射时间,患者耐受性会更好,但会加重肾脏负担,然而Oliveira等^[9]发现帕米膦酸盐一次静脉注射时间缩短为2 h对肾同样安全。

在探讨口服双膦酸盐剂量选择方面,Bishop等^[10]设计随机对照试验,将53名成骨不全患儿分为3组,分别接受每周0.2、1、2 mg/kg的利塞膦酸钠治疗,24个月后发现,3组患儿治疗后骨折发生率均降低($P=0.005$),但3组中仅2 mg/kg组腰椎BMD增加($P=0.009$);1 mg/kg组与2 mg/kg组患儿长骨弓状畸形的发生均减少,且1 mg/kg组相对于2 mg/kg组的优势比(OR)为0.67,说明2 mg/kg剂量效果更好。以上研究结果表明,随着利塞膦酸钠的剂量增加,患儿骨量增加且畸形减少。因此,该研究认为利塞膦酸钠治疗成骨不全患者的最合适剂量为每周2 mg/kg。

各类双膦酸盐由于用药剂量不同对成骨不全患者疗效不一样,需进一步仔细研究。

2.2 最佳治疗时间 双膦酸盐虽然是治疗成骨不全最有效的药物之一,但到底患者应该治疗多长时间仍不清楚,有人认为成骨不全是一种终身性疾病,治疗不应停止;而有人认为双膦酸盐半衰期长,长期治疗可存留在骨骼中,远期可能出现不良反应或并发症。为研究双膦酸盐治疗最佳时间,Andiran等^[11]对14例成骨不全患者静注帕米膦酸盐0.5 mg/kg,连续3 d,每2个月1次,治疗(16.33±4.63)个月后,6例患者停止治疗。结果发现这6例患者在治疗期间BMD增加、骨折发生率下降,疼痛减轻。但停药1.5年后再次检测发现,患者不仅BMD下降,骨折发生率增加,骨痛也再次出现。因此,作者认为帕米膦酸盐虽然对成骨不全患者有效,但应给予一个更长的治疗时间。

Rauch等^[12]纳入24例平均年龄13.8岁并已接受帕米膦酸盐治疗3年的成骨不全患者,分为两组:一组继续接受帕米膦酸盐治疗,另一组停药。2年后发现两组患者腰椎areal BMD(aBMD)和骨含量(bone mineral content, BMC)均增加,停药组增幅稍

低,但两组差异无统计学意义;两组骨折发生率及功能评分相似。该研究表明双膦酸盐治疗3年,停药后至少2年内对骨量的增加仍有促进作用。

同样以标准方案治疗, Land 等^[13]的一项队列研究结果却发现,对处于生长期的儿童成骨不全, 帕米膦酸钠治疗2~4年可增加干骺端指数(干骺端指数=干骺端宽度/生长板宽度, 正常情况随着年龄的增长, 该指数降低), 提示长期帕米膦酸钠可影响干骺端的重建。不仅如此, 帕米膦酸钠长期治疗还能延迟髓内钉手术骨切开部位的骨愈合^[14], 而且动物实验也发现双膦酸盐长期服用不仅能抑制长骨生长^[15], 还能导致成骨细胞形态发生变化从而抑制骨形成^[16]。

双膦酸盐治疗时间过短患者远期疗效不明显, 治疗时间延长尽管疗效增强, 但又可能产生并发症, 如何把握最佳治疗时间还有待进一步探索。

2.3 最佳给药途径: 口服还是静注 两种服药途径各有优缺点, 静脉注射双膦酸盐价格昂贵, 患者需住院接受治疗, 而且由于儿童成骨不全患者静脉脆性大, 静脉通路常难以建立。口服双膦酸盐服药方便, 但对食管刺激性大, 患者服用后需站立或坐直0.5 h。为比较两种途径双膦酸盐类药物的有效性, Dimeglio 等^[17]设计随机对照试验, 纳入12例儿童成骨不全患者, 6例接受静脉帕米膦酸钠治疗, 6例给予口服阿仑膦酸钠, 分别在治疗后4、8、12个月比较两组治疗效果。结果显示, 两组患者在各时间点BMD均增加, 且口服组较静脉组增加更多, 但两组间差异并无统计学意义; 所有患者骨转换相关生化指标均降低, 但仅尿交联N尾肽/肌酐(NTX/Cr)这一指标在两组间差异有统计学意义($P=0.04$); 虽然两组患者治疗后骨折发生率均有所降低, 但相互对比差异并无统计学意义。Eren 等^[18]将21例成骨不全患者分为两组, 分别接受口服阿仑膦酸钠(8例)和静注帕米膦酸钠(13例)治疗, 1年后发现与基线对比, 两组Z-score均明显升高, 口服阿仑膦酸钠组由-3.45升至-2.14($P=0.012$), 静注帕米膦酸钠组由-5.00升至-3.40($P=0.008$), 但两组间差异无统计学意义。Shapiro 等^[19]进行的一项观察性非对照研究, 纳入90例成年成骨不全患者(I型63例、III型15例、IV型12例), 分为4组: 静注帕米膦酸钠组28例, 口服阿仑膦酸钠组10例, 口服利塞膦

酸钠组17例, 35例不接受任何治疗作为对照组。观察13~161个月, 平均52.2个月。结果显示, 静注帕米膦酸钠组较口服双膦酸盐组更能增加III/IV型OI患者BMD($P=0.03$), 而对于I型患者种治疗方法的差异却无统计学意义; 静注帕米膦酸钠组III/IV型成骨不全患者骨折发生率在治疗后降低($P=0.05$), 而口服双膦酸盐组骨折发生率在治疗前后却无差别。因此, 研究者认为对于III/IV型成骨不全来说, 静注帕米膦酸钠治疗似乎较口服双膦酸盐更有效。

综上所述, 在疗效方面, 到底哪一种途径药物更好不能一概而论, 尚有待研究。

2.4 新型与传统静注双膦酸盐的疗效比较 帕米膦酸钠注射是治疗成骨不全患者的标准方法, 而唑来膦酸是一种新研制的第3代膦酸盐, 不仅活性强, 而且静注时间短(15~30 min), 但其安全性和有效性还未得到证实。为比较两药的有效性和安全性, Barros 等^[20]将23名儿童成骨不全患者随机分为两组, 帕米膦酸钠组给予帕米膦酸钠每天1 mg/kg, 连续注射2 d, 根据年龄不同给药时间间隔3~4个月; 唑来膦酸组给予唑来膦酸, 除给药剂量为每天0.025~0.05 mg/kg外, 其余与帕米膦酸钠组一致。治疗1年后, 帕米膦酸钠组和唑来膦酸组腰椎BMD分别升高51.8% ($P=0.053$)和67.6% ($P=0.003$), Z-score分别从-5.3、-4.8升至-3.8、-2.3($P=0.032$, $P=0.007$)。与帕米膦酸钠组相比, 唑来膦酸组更能升高腰椎Z-score($P=0.053$), 差异无统计学意义。骨折发生率在两组患者中均降低, 但两组比较差异无统计学意义。两组药物不良反应仅在第1次注射时发生, 且两组差异无统计学意义。以上结果表明唑来膦酸可改善成骨不全患者的临床症状及骨密度, 且有效性与安全性与帕米膦酸钠相似。但Glorieux 等^[21]的试验结论却与之不同, 该研究纳入150例I、III、IV型儿童成骨不全患者, 随机分为静注唑来膦酸组和静注帕米膦酸钠组。结果发现与帕米膦酸钠相比, 唑来膦酸能更增加腰椎BMD(42.7% vs 34.7%), 两组差异具有统计学意义($P=0.013$); 且唑来膦酸在降低骨转换相关生化指标(血清碱性磷酸酶、尿I型胶原N端尾肽)方面效应更强; 两组患者Z-score增加幅度差异无统计学意义(+1.7 vs +1.4, $P=0.088$)。因此, 该研究

得出结论:唑来膦酸治疗儿童成骨不全比帕米膦酸钠可能更有效。

近年来,奈立膦酸钠也被证实可安全应用于成骨不全患者,而且该药在门诊即可输注,患者不需进行住院治疗。为比较奈立膦酸钠与帕米膦酸钠对成骨不全患者脊椎形态学的影响,Semler等^[22]进行了一项队列研究,将28例成骨不全患者配对分组,分别接受帕米膦酸钠和奈立膦酸钠治疗,疗程1年,评价指标为脊椎面积与脊椎变形指数(文献[22])。结果发现1年后两组患者腰椎面积均增加($P < 0.005$),脊椎变形指数除前后指数外均升高($P < 0.001$),但组间比较两指标差异均无统计学意义。这说明帕米膦酸钠和奈立膦酸钠均能改善脊椎形态,且效果相似,但奈立膦酸钠在门诊即可治疗,因此作者认为该药对于治疗成骨不全患者更加方便。

2.5 双膦酸盐治疗不同类型成骨不全的疗效比较 不同类型的成骨不全发病机制不一样,对药物的敏感性也有所差别。Shapiro等^[19]的试验结果发现,静注帕米膦酸钠组经治疗后,I型患者腰椎BMD增加,增幅为每年 0.006 gm/cm^2 ($P=0.03$),全髌BMD无显著变化,而Ⅲ/Ⅳ型患者腰椎及全髌BMD均增加,增幅分别为每年 0.016 gm/cm^2 ($P < 0.001$)和每年 0.011 gm/cm^2 ($P=0.046$);口服双膦酸盐组经治疗后,I型患者腰椎及全髌BMD增加,增幅分别为每年 0.016 gm/cm^2 ($P < 0.001$)和每年 0.011 gm/cm^2 ($P=0.046$),而Ⅲ/Ⅳ型腰椎及全髌BMD并无显著变化。静注帕米膦酸钠组Ⅲ/Ⅳ型患者骨折发生率在治疗后降低($P=0.05$),治疗后与治疗前比值为0.42,而I型患者无显著变化,此比值为1.67;口服双膦酸盐组I型和Ⅲ/Ⅳ型患者骨折发生率在治疗前后差异均无统计学意义。因此,帕米膦酸钠可能更适合重型成骨不全,而口服双膦酸盐对轻型成骨不全似乎更有效。但Rauch等^[23]研究发现口服利塞膦酸钠对轻型成骨不全的疗效并不明显。试验纳入26例I型成骨不全患者,随机分为两组,一组给予利塞膦酸钠治疗,另一组给予安慰剂对照,观测2年。结果发现利塞膦酸钠组仅腰椎BMD增加,全髌及全身BMD变化不大。骨转换相关指标仅血清I型胶原N尾肽在两组中差异有统计学意义,其他指标差异不大。且与对照组相比,利塞膦酸钠并不能显著降低骨折发生率。

I~Ⅳ型成骨不全均由编码I型胶原基因突变引起,而Ⅶ型成骨不全则是编码软骨相关蛋白基因(CRTAP)突变导致,为研究帕米膦酸钠对Ⅶ型成骨不全是否同样有效,Cheung等^[24]对12例成骨不全患者进行了一项队列研究,试验分两组:4例Ⅶ型成骨不全为试验组,8例I/Ⅲ/Ⅳ型成骨不全为对照组,均给予帕米膦酸钠治疗3年,结果显示,试验组和对照组腰椎BMD均增加,两组Z-score平均每年分别增长0.53和0.86(两组比较, $P=0.1$);脊椎形态在治疗后均改善;两组患者运动评分(PEDI评分)在治疗后均有所提高,但差异与治疗前比较无统计学意义;治疗期间,所有患者均无严重不良反应发生。由此可见,帕米膦酸钠同样可用于治疗Ⅶ型成骨不全患者。但关于不同类型成骨不全最适合应用何种双膦酸盐治疗还有待更深入的研究。

2.6 双膦酸盐治疗成人和儿童成骨不全的疗效比较 随着人年龄的增长,BMD逐渐增加,在成年期,由于骨骼的成熟以及生长活动的停止,成人成骨不全发生的骨折数要少于儿童成骨不全^[25]。为研究双膦酸盐是否对不同年龄段的成骨不全患者具有不同疗效,意大利维罗那大学纳入219例成骨不全患者,按年龄分为4个组,并分别对6~11岁和>19岁两个年龄段的患者进行了两项随机对照研究^[26-27],其中,Adami等^[26]将46例成人成骨不全患者(>19岁)按2:1随机分为两组,试验组31例给予静注奈立膦酸钠100mg,每3个月1次,疗程2年,对照组15例第1年不给药,第2年给予相同剂量的奈立膦酸钠。结果发现第1年试验组脊椎及全髌BMD增加,增幅分别为 $(3.0 \pm 4.6)\%$ 和 $(4.3 \pm 3.9)\%$,而对照组脊椎及全髌BMD均下降,两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);但两组骨折数相比并无显著差异。Gatti等^[27]按同样分组方式及治疗方案研究64例6~11岁儿童成骨不全患者,结果发现第1年试验组脊椎及全髌BMD增加10%~25%,对照组脊椎及全髌BMD也增加3.5%~5.7%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$),说明随着年龄的增长儿童骨密度也在增加;而且,试验组骨折发生率低于对照组($RR=0.36, P < 0.05$)。

Chevrel等^[28]对64例成人成骨不全患者进行了一项为期3年的随机对照试验,试验组31例给予口服阿仑膦酸钠治疗,对照组33例口服安慰剂。结果

发现试验组与对照组腰椎 BMD 分别增加(10.1±9.8)%和(0.7±5.7)%,两组相比差异有统计学意义($P<0.001$);相比如对照组,试验组患者疼痛评分提高($P=0.04$),骨转换相关指标明显下降($P<0.001$)。同样以阿仑膦酸钠作为治疗药物,Ward 等^[29]纳入 139 例儿童成骨不全患者,2 年后发现,阿仑膦酸钠组与安慰剂组 BMD 分别增加 51%和 12%($P<0.001$),但在降低骨折发生率方面,两组差异无统计学意义(74.7% vs 72.4%, $P=0.757$)。

Bradbury 等^[30]纳入 27 例成人轻型(I型)成骨不全患者,给予利塞膦酸钠治疗 2 年,结果发现患者 BMD 增加,但骨折发生率并未下降;对于儿童轻型(I型)成骨不全,Rauch 等^[23]研究结论与 Bradbury 相似。而同样以儿童成骨不全(I、III、IV型)为研究对象,Bishop 等^[31]进行了一项国际多中心临床随机对照研究,结果发现利塞膦酸钠治疗 1 年后,相比安慰剂组,药物组患者不仅腰椎及全身 BMD 增加,骨折发生率也降低($P=0.0446$)。

以上结果表明,不同类别双膦酸盐对不同年龄段的成骨不全患者疗效不一。对于成人成骨不全,3 种双膦酸盐均未显著降低患者骨折发生率,这可能与成人成骨不全患者骨折发生率本来就较低有关;但对于儿童成骨不全,在降低骨折发生率方面,3 种双膦酸盐结果不同。这说明双膦酸盐疗效还存在争议,具体哪一种双膦酸盐对哪一年龄段患者更有效还有待研究。

3 总结与展望

双膦酸盐类药物已被证实是理想的治疗成骨不全的药物之一,它不但能加 BMD,而且可不同程度地降低骨折发生率和改善患者生活质量。但是,目前研究看来,到底哪一种药物和剂量是最佳选择以及患者到底应该治疗多长时间仍不清楚。双膦酸盐类药物有许多共性,同时也存在特异性,各种双膦酸盐类药物抑制骨吸收的强度以及临床应用中的利弊与其结构、给药剂量、用药方式、患者年龄和成骨不全类型均有明显关系。因此,对于这些问题的深入探讨是未来临床及科研工作者研究的主要方向。另外,关于双膦酸盐治疗非I型胶原突变型成骨不全(如VII、VIII型)的研究还比较欠缺,双膦酸盐是否适合治疗这一类成骨不全以及临床疗效如何还需进一步探索。

目前的试验研究样本量太少,治疗结果不能完全说明问题,未来研究设计不仅需扩大样本量,而且应考虑患者的同质性,如患者年龄、疾病程度等。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90: 439-449.
- [2] van Dijk F S, Cobben J M, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels P G, van Rijn R R, et al. Osteogenesis imperfecta; a review with clinical examples [J]. *Mol Syndromol*, 2011, 2: 1-20.
- [3] Sillence D O, Senn A, Danks D M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta [J]. *J Med Genet*, 1979, 16: 101-116.
- [4] van Dijk F S, Pals G, van Rijn R R, Nikkels P G, Cobben J M. Classification of osteogenesis imperfecta revisited [J]. *Eur J Med Genet*, 2010, 53: 1-5.
- [5] Russell R G. Bisphosphonates; mode of action and pharmacology [J]. *Pediatrics*, 2007, 119 (Suppl 2): S150-S162.
- [6] Glorieux F H, Bishop N J, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 947-952.
- [7] Glorieux F H, Bishop N, Bober M, Brain C E, Devouglare J, Fekete G, et al. Low-dose, single day pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta [J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76: 153.
- [8] Gökşen D, Coker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta [J]. *Turk J Pediatr*, 2006, 48: 124-129.
- [9] Oliveira T P, Andrade M C, Peters B S E, Reis F A, Carvalhaes J T A, Lazaretti-Castro M. Renal safety of 2-hour pamidronate infusion for osteogenesis imperfecta patients [J]. *Arch Osteoporos*, 2012, 7: S199.
- [10] Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, Campbell M, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 32-40.
- [11] Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children

- with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008, 21: 63-72.
- [12] Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux F H. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 1268-1274.
- [13] Land C, Rauch F, Glorieux F H. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21: 374-379.
- [14] Munns C F, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux F H. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 1779-1786.
- [15] Evans K D, Lau S T, Oberbauer A M, Martin R B. Alendronate affects long bone length and growth plate morphology in the oim mouse model for osteogenesis Imperfecta[J]. *Bone*, 2003, 32: 268-274.
- [16] Uveges T E, Kozloff K M, Ty J M, Ledgard F, Raggio C L, Gronowicz G, et al. Alendronate treatment of the brtl osteogenesis imperfecta mouse improves femoral geometry and load response before fracture but decreases predicted material properties and has detrimental effects on osteoblasts and bone formation[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24: 849-859.
- [17] Dimeglio L A, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005, 18: 43-53.
- [18] Eren E, Sincar Ş, Çakır E D P, Sağlam H, Tarım Ö. Efficacy of bisphosphonates in patients with osteogenesis imperfecta[J]. *Guncel Pediatri*, 2011, 9: 122-126.
- [19] Shapiro J R, Thompson C B, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87: 120-129.
- [20] Barros E R, Saraiva G L, de Oliveira T P, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(5-6): 485-491.
- [21] Glorieux F H, Bishop N, Bober M, Brain C E, Devogelaer J, Fekete G, et al. Intravenous zoledronic acid (zol) compared to intravenous pamidronate (PAM) in children with severe osteogenesis imperfecta (OI) [J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82(Suppl 1): S85.
- [22] Semler O, Beccard R, Palmisano D, Demant A, Fricke O, Schoenau E, et al. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta [J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76: 321-327.
- [23] Rauch F, Munns C F, Land C, Cheung M, Glorieux F H. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24: 1282-1289.
- [24] Cheung M S, Glorieux F H, Rauch F. Intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta type VIII [J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84: 203-209.
- [25] Cheung M S, Glorieux F H. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2008, 9: 153-160.
- [26] Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 126-130.
- [27] Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tat L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 758-763.
- [28] Chevrel G, Schott A M, Fontanges E, Charrin J E, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21: 300-306.
- [29] Ward L M, Rauch F, Whyte M P, D'Astous J, Gates P E, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 355-364.
- [30] Bradbury L A, Barlow S, Geoghegan F, Hannon R A, Stuckey S L, Wass J A, et al. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23: 285-294.
- [31] Bishop N, Adami S, Ahmed S F, Antón J, Arundel P, Burren C P, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382: 1424-1432.