novel biomarker for pyridoxine-dependent epilepsy: implications for newborn screening [J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(3): 565-574.
[14] 薛姣, 杨志仙, 李慧, 等. 吡哆醇依赖性癫痫的临床和遗传学特点及尿液哌啶酸的检测[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 592-596.
[15] OSMAN C, FOLDS N, HUNT D, et al. Diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy in an adult presenting with recurrent status epileptic [J]. Epilepsy, 2020, 61: e1-e6.
[16] LEE H F, CHI C S, SATI C R. Electronic variability ofpyridoxine-dependent epilepsy caused by *ALDH7A1* gene mutations in four Taiwanese children [J]. Brain Deb, 2020, 42(5): 393-401.
[17] DOHA Y, SHARPISH T, YAKIMA T, et al. A case of pyridoxine-dependent epilepsy with novel *ALDH7A1* mutations [J]. Fox Med Case Reports, 2020, 2020(3): omaa008.
[18] FARMANIA R, GUPTA A, ANKUR K, et al. Complexities of pyridoxine response in PNPO deficiency [J]. Epilepsy Behav Rep, 2021, 16: 100443
[19] TOEHOLD I, ONBOARD C M, ESTELLA E, et al. Brain malformations associated to *ALDH7A1* gene mutations: report of a novel homologous mutation and literature review [J]. Eur J Paediatrics Neural, 2018, 22(6): 1042-1053.
[20] AL TENEMENT A, BRUIN T U, CORRODE D, et al. Phenotype, biochemical features, genotype and treatment outcome of pyridoxine-dependent epilepsy [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 443-451.
[21] BENNETT C L, CHEN Y, HAHN S, et al. Prevalence of *ALDH7A1* mutations in 18 North American pyrimidine-dependent seizure (PDS) patients [J]. Epilepsy, 2009, 50(5): 1167-1175.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2022-10-10　修回日期：2023-08-02）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.012

· 论著 ·

唑来膦酸用于儿童代谢性骨疾病有效性和安全性的系统评价

任丹阳[1],杨琰茗[1],涂彩霞[1],吕梦伟[2],沈建玲[1],刘艳[1],李云巍[1],李惠英[1](1.昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院,昆明　650228;2.昆明医科大学,昆明　650500)

[摘要]**目的**:系统评价唑来膦酸治疗儿童代谢性骨疾病的有效性和安全性。**方法**:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、EMBase、中国知网、维普和万方数据库、ClinicalTrials 和 Cochrane Central Registry of Controlled Trials、International Clinical Trials Registry Platform。检索时限均从建库起至 2021 年 12 月。收集唑来膦酸治疗儿童代谢性骨疾病的随机对照试验(RCT)、病例系列研究和病例报告。RCT、病例系列研究和病例报告的质量评价分别采用 Cochrane 偏倚风险评价手册和澳大利亚 JBI 质量评价工具。采用 RevMan 5.3 软件对 RCT 进行 Meta 分析,其他研究进行描述性分析。**结果**:共纳入研究 16 项,其中 4 项为 RCT、2 项为病例系列研究、10 项为病例报告,未检索到关于儿童的队列研究和病例对照研究。Meta 分析结果显示,试验组与对照组有效性结局指标腰椎骨密度评分比较差异有统计学意义(MD=0.45,95%CI 0.06~0.84,P=0.02)。对于安全性结局指标,唑来膦酸与安慰剂(RR=1.14,95%CI 0.82~1.60,P=0.44)、其他双膦酸盐(帕米膦酸钠和阿仑膦酸钠,RR=1.33,95%CI 0.53~3.35,P=0.55)比较差异无统计学意义。试验组与对照组在神经系统、消化系统、一般病情和用药部位及骨骼和结缔组织的不良事件发生率相当;唑来膦酸与其他双膦酸盐在神经系统、消化系统、骨骼肌和结缔组织及骨折的不良事件发生率相当。试验组患儿严重不良事件发生率与对照组比较差异无统计学意义(RR=2.59,95%CI 0.54~12.50,P=0.24)。**结论**:唑来膦酸可有效治疗儿童骨代谢疾病;唑来膦酸与安慰剂、其他双膦酸盐药物的总体不良事件发生率、严重不良事件发生率相当,尤其是在神经系统、消化系统及骨骼和结缔组织中的不良事件发生率相当。

[关键词]唑来膦酸;儿童;代谢性骨疾病;安全性;有效性;系统评价
[中图分类号]R725.8　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0044-07

Systematic Review on Efficacy and Safety of Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metabolic Disorders in Children

Ren Danyang[1], Yang Yanming[1], Tu Caixia[1], Lyu Mengwei[2], Shen Jianling[1], Liu Yan[1], Li Yunwei[1], Li Huiying[1] (1. *Kunming Children's Hospital/Children's Hospital of Kunming Medical University*, *Kunming*　650228, *China*; 2. *Kunming Medical University*, *Kunming*　650500, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metabolic diseases in children. **Methods**: PubMed, the Cochrane Library, EMBase, CNKI, VIP, Wanfang database, ClinicalTrials, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, and the International Clinical Trials Registry Platform were retrieved, the retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 2021. Randomized controlled trials (RCT), case series studies and case reports related to

作者简介:任丹阳(1984.02-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学、临床药理学研究,E-mail: rendy007@126.com。
通信作者:李惠英(1980.04-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学、临床药理学研究,E-mail: 444766802@qq.com。

zoledronic acid in the treatment of bone metabolic disorders were collected. Quality assessments for RCT, case series studies and case reports were performed by using the Cochrane Risk of Bias Assessment and the Australian JBI Quality Assessment, respectively. Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software for RCT, while descriptive analysis was employed for other study types. **Results**: A total of 16 studies were enrolled, including 4 RCT, 2 case series studies, and 10 case reports. No cohort studies or case-control studies specifically related to children were identified. Meta-analysis results indicated a statistically significant difference in the lumbar spine bone density score of efficacy outcome measure between the experimental group and the control group (MD = 0.45, 95% CI from 0.06 to 0.84, P = 0.02). Regarding safety outcomes, no statistically significant differences were observed between the zoledronic acid and the placebo (RR = 1.14, 95% CI from 0.82 to 1.60, P = 0.44) or other bisphosphonates (pamidronate, alendronate, RR = 1.33, 95% CI from 0.53 to 3.35, P = 0.55). The incidence of adverse events in the nervous system, digestive system, general condition, administration site and skeleton and connective tissue was comparable between the experimental group and the control group. Similarly, the incidence of adverse events related to nervous system, digestive system, skeleton and connective tissue, and fractures was comparable between experimental group and other bisphosphonates group. There was no significant difference in the incidence of severe adverse events between the experimental group and the control group (RR = 2.59, 95% CI from 0.54 to 12.50, P = 0.24). **Conclusion**: Zoledronic acid demonstrates effective efficacy for bone metabolic disorders in children. The overall incidences of adverse events and severe adverse events are comparable between zoledronic acid and placebo and other bisphosphonates, especially in terms of adverse events related to the nervous system, digestive system, and skeletonl and connective tissue.

[**Keywords**] zoledronic acid; children; bone metabolic disorders; safety; efficacy; systematic review

双膦酸盐类药物被广泛用于治疗成人的骨质疏松症,大量的临床试验已经证实了该类药物在成人中的安全性和有效性[1]。而自 21 世纪初,唑来膦酸(第三代双膦酸盐药物)在大量成骨不全症(osteogenesis imperfecta, OI)儿童中成功使用的里程碑式报告[2]显示,该药已越来越多地用于儿童代谢性骨疾病,如 OI[3],各种骨骼疾病以及恶性肿瘤的高钙血症[4]、纤维发育不良(fibrous dysplasia, FD)、化疗相关的骨坏死(osteonecrosis, ON)和转移性骨病等[5]。虽然该药在临床上普遍用于儿童,但目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)包括唑来膦酸在内的任何双磷酸盐类药物都没有被批准用于治疗儿童骨质疏松症或任何骨骼和矿物质紊乱的疾病[5]。这也让越来越多的人更加关注唑来膦酸在儿童用药方面的有效性和安全性。我国国家药品监督管理局梳理了近几年关于双膦酸盐药物的安全性信息[6]:英国发布的双膦酸盐可导致外耳道骨坏死,主要与>2 年长期治疗有关;加拿大发布的静脉使用双膦酸盐导致颌骨坏死,尤其是癌症患者;美国 FDA 发布的双膦酸盐可能导致严重的肌肉骨骼痛;欧盟发布的双膦酸盐可导致下颌骨坏死;新西兰发布的口服双膦酸盐与增加食道癌发生风险有关,唑来膦酸急性期反应与肾功能损害、肌腱损伤/肌腱炎的潜在风险有关等。虽然这些安全性信息没有明确是否和儿童有关,但患儿使用该药仍存在风险。唑来膦酸用于儿童的安全性和有效性如何,目前尚无该类问题的系统评价。因此,本研究采用 Meta 分析和描述性分析的方法系统评价了唑来膦酸用于儿童代谢性骨疾病的有效性和安全性,旨在为临床安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、EMBase、中国知网、维普和万方数据库、ClinicalTrials 和 Cochrane Central Registry of Controlled Trials、International Clinical Trials Registry Platform(ICTRP)。英文检索词为 aclasta、zoledronate、zoledronic acid、child、children、childhood、pediatric、newborn、kid、infant、teenager、neonate、toddler、adolescent;中文检索词为唑来膦酸、唑来膦酸注射液、儿童、儿科、幼儿、新生儿、年幼的、婴儿、青少年。根据数据库的要求将检索词相互组合完成检索,部分数据库设置检索条件后直接检索出结果。检索时限均从建库起至 2021 年 12 月。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 研究类型 本研究纳入的文献包括国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、病例系列报告研究和病例报告。语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 本研究纳入的研究对象为患有 OI 或其他疾病或药物引起的骨代谢异常(如克罗恩病引起的骨质减少症、糖皮质激素诱导的骨质疏松症等)的患儿。研究对象年龄 0~18 岁,不限性别和种族。

1.2.3 干预措施 试验组患儿给予唑来膦酸,剂量和疗程不限;对照组患儿给予安慰剂或其他双膦酸盐类药物,剂量和疗程不限。

1.2.4 结局指标 有效性结局指标:腰椎骨密度评分;不良事件结局指标:总体不良事件发生率、严重不良事件发生率及各类不良事件发生情况和发生率。

1.2.5 排除标准 重复文献,与研究疾病和研究对象不相符的研究,与研究类型不相符的研究,与结果指标不相符的研究。

1.3 数据提取及质量评估

由 2 位研究者严格按照纳入标准与排除标准独立筛选文献,提取有效数据并交叉核对,如遇分歧则与第 3 位研究者商议。提取资料包括研究基本信息(作者、发表年份、发表国家等)以及研究内容信息(研究对象年龄、诊断、分组设计、干预措施、用药疗程及结局指标等)。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.2.0 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价,包括随机方法、分配隐藏、盲法实施、数据完整性、报告偏倚和其他

偏倚等，每个方面均分为高偏倚风险、低偏倚风险和不清楚[7]。采用澳大利亚 JBI 质量评价工具对病例系列研究和病例报告进行质量评价[8]，病例报告质量评价工具包括病例的选择、病例的特征、疾病的诊断、治疗及结局等 8 个条目，每个条目均采用“是”“否”“不清楚”“不适用”进行判定；病例系列研究的质量评价工具包括病例的选择、疾病或健康问题的测评及病例资料的呈现等 10 个条目，每个条目均采用“是”“否”“不清楚”“不适用”进行判定。

1.4　统计学方法

应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。连续性变量以均数差（MD）及 95%CI 表示，二分类变量采用相对危险度（RR）及 95%CI。采用 I^2 检验对纳入研究进行异质性检验，若各研究结果间无统计学异质性（$P>0.10$，$I^2\leqslant 50\%$），则采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之，则采用随机效应模型进行 Meta 分析，若研究结果间统计学异质性较大，则进行敏感性分析，判断其敏感性因素；不良反应事件发生率采用无对照二分类数据的 Meta 分析[9]，其中 Pf（95%CI）指通过校正相关因素后提供的效应量及其 95%CI 的数据。病例报告、病例系列研究采用描述性分析。不良事件累及系统分类标准参照《国际医学用语词典》（MedDRA）24.1 版[10]。

2　结果

2.1　文献筛选结果与纳入研究基本信息

共获得文献 398 篇，经阅读题目、摘要和全文后，最终纳入 16 篇（项）文献[11-26]，其中 RCT 4 项[11-14]（共有 231 例代谢性骨疾病患儿，其中试验组 91 例，对照组 140 例）、病例报告 10 项[15-24]、病例系列研究 2 项[25-26]。未检索到儿童的病例对照研究或队列研究。纳入 RCT 的基本信息见表 1，筛选流程见图 1。

表 1　纳入 RCT 的基本信息

作者及发表年份	国家	患儿年龄/岁	诊断	组别	例数	干预措施	用药疗程	结局指标
Sbrocchi A M，等[11] 2010	加拿大	14.6	克罗恩病引起的骨质减少症	试验组	7	唑来膦酸 0.07 mg/kg，静脉滴注	1 年	①②④
		14.6		对照组	6	安慰剂 0.07 mg/kg，静脉滴注		
Barros E R，等[12] 2012	巴西	6.1±4.0	OI（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型）	试验组	12	<3 岁唑来膦酸 0.03 mg/（kg·d），每 3 个月连续静脉滴注 2 d；≥3 岁唑来膦酸 0.05 mg/（kg·d），每 4 个月连续静脉滴注 2 d	5 年	①②④
		9.2±4.6		对照组	11	<3 岁帕米膦酸 1.00 mg/（kg·d），每 3 个月连续静脉滴注 2 d；≥3 岁帕米膦酸 1.00 mg/（kg·d），每 4 个月连续静脉滴注 2 d		
Lv F，等[13] 2018	中国	8.5±4.4	OI	试验组	54	唑来膦酸每月 5.00 mg，静脉滴注	2 年	①②③④
		9.0±4.1		对照组	107	阿仑膦酸每周 70.00 mg，口服		
Ward L M，等[14] 2021	加拿大	13.0±3.5	糖皮质激素诱导的骨质疏松症	试验组	18	唑来膦酸 0.05 mg/（kg·d），静脉滴注，基线和 6 个月时各静脉滴注 1 次	1 年	①②③④
		12.3±3.4		对照组	16	安慰剂每次 0.05 mg/kg，静脉滴注		

注：①腰椎骨密度评分；②总体不良事件发生率；③严重不良事件发生率；④各类不良事件发生情况和发生率

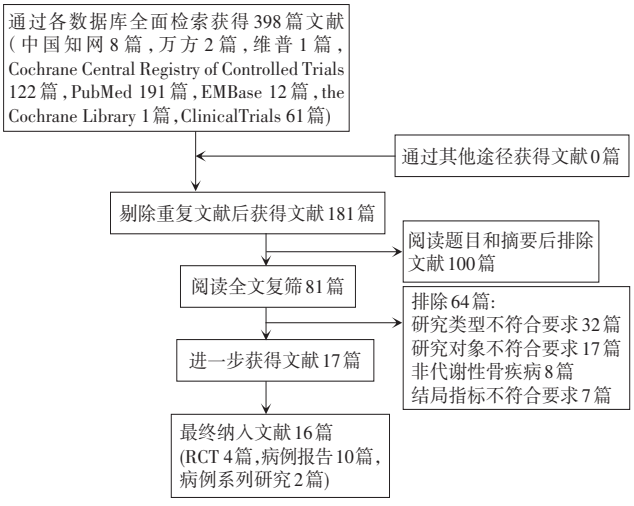


图 1　文献筛选流程

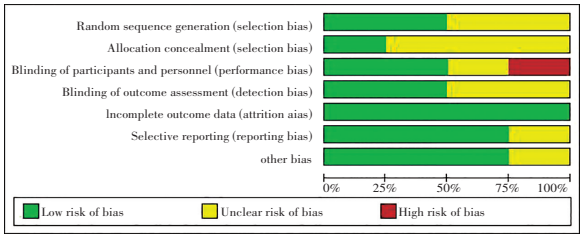


图 2　RCT 偏倚风险条形图

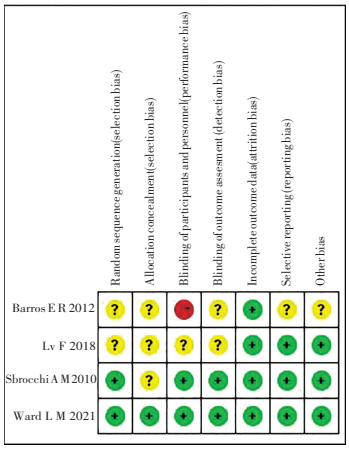


图 3　RCT 偏倚风险总图

2.2　纳入研究质量评价结果

4 项[11-14] RCT 中，2 项[11,13] 报告了随机分组方法；1 项[14] 报告了分配方案隐藏；2 项[11,13] 采用了双盲法；1 项[12] 为开放性标签研究；4 项[11-14] 结果数据完整；3 项[11,13-14] 明确了选择性报告研究结果；3 项[11,13-14] 明确了是否存在其他偏倚，见图 2~3。

10 项病例报告[15-24]报道了 11 例患儿病情信息，病例报告质量评价结果显示，8 项[15-16,18-20,22-24]报道了患儿的人口学特征；8 项[15-17,19-21,23-24]清晰描述了患儿过往病史；9 项[15-18,20-24]描述了患儿当前的临床表现；6 项[15-16,18,20,23-24]清晰描述了诊断或评估方法及结果；8 项[15-17,19,21-24]描述了干预或治疗措施；9 项[15-22,24]描述了治疗后的临床表现；7 项[15,18-21,23-24]报道了不良反应或意外事件的发生情况；8 项[15-17,19-21,23-24]提供了可参考的经验。2 项[25-26]病例系列研究中，均有明确的病例纳入标准，清晰报道了研究对象临床信息；1 项[25]明确了采取有效方法确诊疾病或健康问题，且统计方法恰当；1 项[26]清晰报道了病例结局或随访结果；2 项[25-26]均没有清晰报道研究对象的人口学特征。

2.3 Meta 分析结果及敏感性分析

2.3.1 腰椎骨密度评分 4 项 RCT[11-14]报道了腰椎骨密度评分，各研究间无异质性（$P=0.34$，$I^2=11\%$）。采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患儿的腰椎骨密度评分比较差异有统计学意义（MD = 0.45，95%CI 0.06，0.84，$P=0.02$）。根据对照组干预措施的不同进行亚组分析，2 项研究的对照组干预措施为安慰剂[11,14]，各研究间无统计学异质性（$P=0.44$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患儿的腰椎骨密度评分比较差异无统计学意义（MD = 0.39，95%CI −0.14～0.92，$P=0.15$）。2 项研究的对照组干预措施为其他双膦酸盐[12-13]，各研究结果间有异质性（$P=0.10$，$I^2=62\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患儿的腰椎骨密度评分比较差异无统计学意义（MD=0.53，95%CI −0.05～1.11，$P=0.07$），见图 4。

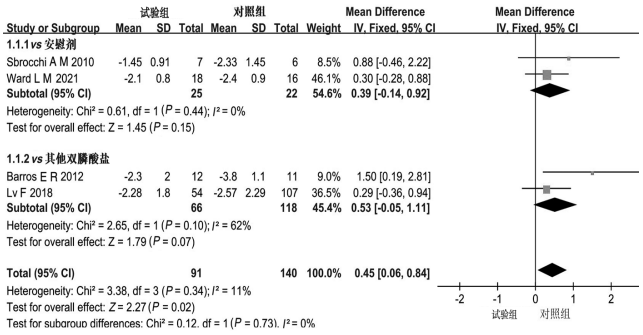


图 4 腰椎骨密度评分的 Meta 分析森林图

2.3.2 总体不良事件发生率 4 项 RCT[11-14]报道了总体不良事件发生率，各研究间有统计学异质性（$P<0.01$，$I^2=88\%$）。采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患儿的总体不良事件发生率比较差异无统计学意义（RR = 1.29，95%CI 0.79～2.12，$P=0.31$），见图 5。根据对照组干预措施不同进行分析，2 项研究[11,14]的对照组为安慰剂，各研究间无统计学异质性（$P=0.49$，$I^2=0$）。采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患儿的总体不良事件发生率比较差异无统计学意义（RR = 1.14，95%CI 0.82～1.60，$P=0.44$）。2 项研究[12-13]的对照组干预措施为其他双膦酸盐，各研究间有统计学异质性（$P<0.01$，$I^2=97\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患儿的总体不良事件发生率比较差异无统计学意义（RR = 1.33，95% CI 0.53～3.35，$P=0.55$），见图 5。

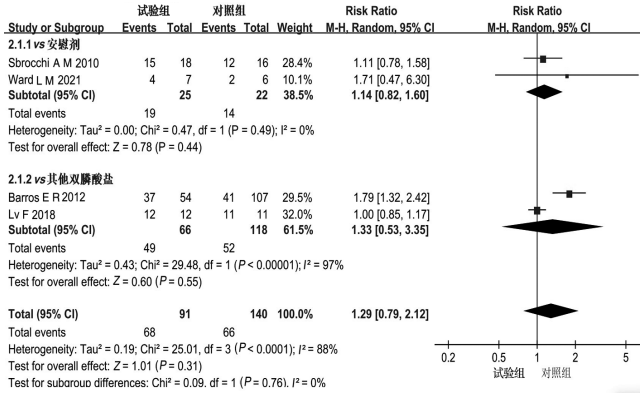


图 5 总体不良事件发生率的 Meta 分析森林图

2.3.3 严重不良事件发生率 2 项 RCT[13-14]报道了严重不良事件发生率。各研究间无统计学异质性（$P=0.32$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示，两组患儿的严重不良事件发生率比较差异无统计学意义（RR = 2.59，95% CI 0.54～12.50，$P=0.24$），见图 6。

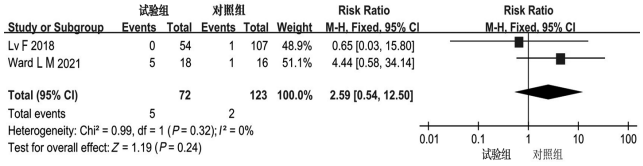


图 6 严重不良事件发生率的 Meta 分析森林图

2.3.4 总体不良事件发生率亚组分析 对试验组与对照组在人体各系统的不良事件发生率进行亚组分析，结果显示，与安慰剂相比，试验组可显著增加一般病情和用药部位的不良事件发生率（RR = 5.12，95% CI 1.03～25.38，$P=0.05$），而两组患儿神经系统、消化系统及骨骼和结缔组织不良事件发生率相当；试验组与其他双膦酸盐组在神经系统、消化系统、一般病情和用药部位的表现、骨骼肌和结缔组织及骨折的不良事件发生率相当，见表 2。

表 2 试验组与对照组的总体不良事件发生率亚组分析

组别	纳入研究数	n/N（试验组）	n/N（对照组）	I^2	P	RR(95%CI)
神经系统						
安慰剂	2[10,13]	5/25	1/22	0	0.18	3.24(0.58,18.04)
其他双膦酸盐	1[11]	2/12	0/11	-	0.31	4.62(0.25,86.72)
消化系统						
安慰剂	2[10,13]	10/25	6/22	0	0.35	1.47(0.65,3.33)
其他双膦酸盐	2[11-12]	8/66	11/118	0	0.65	0.86(0.45,1.64)
一般病情和用药部位的表现						
安慰剂	2[10,13]	10/25	1/22	0	0.05	5.12(1.03,25.38)
其他双膦酸盐	2[11-12]	41/66	13/118	0	0.56	5.26(3.02,9.16)
骨骼肌和结缔组织						
安慰剂	2[10,13]	7/25	3/22	0	0.27	2.05(0.57,7.35)
其他双膦酸盐	1[11]	1/12	1/11	-	0.93	0.89(0.06,13.08)
骨折						
其他双膦酸盐	1[12]	14/54	39/107	-	0.20	0.71(0.42,1.19)

2.3.5　敏感性分析　以总体不良事件发生率为指标，逐一剔除各项研究进行敏感性分析。结果显示，当剔除 Lv F 等[13]的研究后，各研究间的异质性发生明显改变（$P=0.36$，$I^2=3\%$），Meta 分析结果显示，试验组和对照组患儿的不良事件发生率比较差异仍无统计学意义（RR = 1.11，95% CI 0.89～1.38，$P=0.36$），提示本研究所得结果较稳定，见图 7。

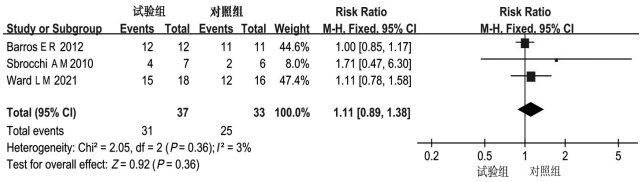


图 7　敏感性分析森林图

2.4　唑来膦酸不良事件类型和发生率

RCT 共纳入患儿 91 例，涉及不良事件 168 例次（由于出现同一患儿发生多个不良事件，所以统计的不良事件数大于入组患儿总数）。其中，一般病情和用药部位主要表现为发热、寒颤、类流感综合征、疲劳、疼痛；消化系统不良事件主要表现为呕吐、恶心、腹痛、克罗恩病、腹泻；骨骼肌和结缔组织不良事件主要表现为关节痛、骨痛、肌痛；神经系统不良事件主要表现为头痛；感染和传染性疾病不良事件主要表现为上呼吸道感染；心脏系统不良事件主要表现为心动过速；内分泌系统不良事件主要表现为肾上腺功能不全、营养障碍；其他不良事件包括骨折等。唑来膦酸在人体各系统的不良事件发生率采用无对照二分类数据的 Meta 分析，见表 3。

表 3　唑来膦酸在人体各系统中的不良事件发生情况（n=91）

不良事件类型及临床表现	例数	不良事件发生率/%	Pf（95%CI）
发热	46	50.55	0.50（0.40，0.61）
寒颤	27	29.67	0.30（0.21，0.40）
类流感综合征	25	27.47	0.27（0.19，0.37）
疲劳	1	1.10	0.01（0，0.07）
疼痛	3	3.30	0.29（0.01，0.10）
呕吐	10	10.99	0.11（0.06，0.19）
恶心	10	10.99	0.11（0.06，0.19）
腹痛	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
克罗恩病	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
腹泻	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
关节痛	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
骨痛	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
肌痛	3	3.30	0.03（0.01，0.10）
头痛	9	9.89	0.10（0.06，0.18）
上呼吸道感染	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
心动过速	3	3.30	0.03（0.01，0.10）
肾上腺功能不全	3	3.30	0.03（0.01，0.10）
营养障碍	2	2.20	0.02（0.01，0.08）
骨折	14	15.38	0.15（0.14，0.24）

病例报告分析结果显示，唑来膦酸发生一般病情和用药部位不良事件 4 例，主要表现为类流感综合征（发热、乏力、恶心、呕吐、身体疼痛、腹泻等）、寒颤等；发生骨骼肌和结缔组织不良事件 3 例，主要表现为肌痛；发生新陈代谢与营养不良不良事件 2 例，主要表现为低钙血症、低磷血症；发生皮肤和皮下组织不良事件 1 例，主要表现为脱发；发生神经和精神系统不良事件 1 例，主要表现为精神错乱和构音障碍。唑来膦酸发生严重不良事件 1 例，主要表现为严重的非感染性全身性炎症反应综合征、休克和终末器官功能障碍。病例系列研究结果显示，其中 1 项[24]研究除短暂的第一剂量副作用外，没有发现不良事件；另 1 项[25]研究中未发现严重药物不良事件，所有患儿均出现骨骼肌和结缔组织不良事件（主要为背痛），但可以忽略不计。病例报告和病例系列研究中所报道的不良事件发生时间主要在首剂注射后的 3 h、24～48 h、5 d，第二次注射后 48 h 内等。大部分在 24～48 h 内自动消退，个别患儿经过对症治疗后，不良事件均缓解，未再出现。

3　讨论

尽管唑来膦酸在临床上普遍用于治疗儿童代谢性骨疾病，但国内该类药物的药品说明书中“儿童用药”项显示，由于缺乏安全性和有效性数据，不建议在儿童和 18 周岁以下青少年中使用本品，因此该药物是否产生儿童骨骼的生长障碍及其他不良事件，也是许多学者和家长所忧虑的问题。虽然在 2018 年 3 月，澳大利亚儿科内分泌组发布的《在儿童和青少年中使用双膦酸盐治疗的共识指南》[27]中提示，该药物可用于儿童严重 OI 和椎体压缩性骨折、特发性青少年骨质疏松、继发性骨质疏松、FD、缺血性坏死、骨囊肿、骨肿瘤、骨骼转移瘤、炎症性骨病、婴儿期全身性动脉钙化、高钙血症疾病等，但指南强调，这类药物应在具有足够专业知识的中心进行，并由有经验的医师持续监测。因此，唑来膦酸盐类药物在儿童中仍需谨慎使用。

由于严重骨疾病的患病率较低和儿童骨和矿物质代谢紊乱来源的异质性更大等因素，儿童人群缺乏高质量的临床试验数据[28]。关于唑来膦酸治疗儿童代谢性骨疾病相关报道较少，符合入组要求的文献较少，所以仅检索到 5 项 RCT，但有 1 项 RCT 因没有结局指标，故最终只纳入了 4 项 RCT，其他符合纳入要求的有 10 项病例报告及 2 项病例系列研究，未检索到队列研究、病例对照研究等研究类型的文献。采用 Cochrane 系统评价员手册对 RCT 进行质量评价，评价结果为质量中等，采用澳大利亚 JBI 质量评价工具对病例报告和病例系列研究进行质量评价，10 项病例报告的质量偏高，而病例系列研究质量偏低。

在有效性方面，对腰椎骨密度评分进行 Meta 分析后，结果显示，试验组与对照组比较，各研究无异质性，试验组的腰椎骨密度评分显著增加，提示唑来膦酸可有效治疗儿童代谢性骨疾病，与已报道的文献结果相一致[11-14]。但亚组分析结果显示，试验组与安慰剂组、其他双膦酸盐组分别比较差异均无统计学意义，但与其他双膦酸盐组存在异质性，这可能是统计学偏倚的影响因素之一，因此还需要大量的多中心的安慰剂对照研究来

支持所得的有效性结果。

在安全性方面,对于总体不良事件发生率,Meta 分析结果显示,试验组与对照组患儿总体不良事件发生率比较差异无统计学意义。对总体不良事件发生率进行亚组分析结果显示,与安慰剂组相比,试验组一般病情和用药部位的不良事件发生率显著增加,而在神经系统、消化系统及骨骼和结缔组织方面,两组患儿不良事件发生率相当;在神经系统、消化系统、一般病情和用药部位的表现、骨骼肌和结缔组织及骨折方面,试验组与其他双膦酸盐组不良事件发生率相当。对严重不良事件发生率 Meta 分析结果显示,试验组和对照组(阿仑膦酸和安慰剂)比较差异无统计学意义,两组患儿的严重不良事件发生率相当。以总体不良事件发生率为指标进行敏感性分析显示,当剔除 Lv F 等[13]的研究后,合并后的效应值发生明显改变,但差异仍无统计学意义,提示本研究结果基本稳定。

综上所述,虽然对代谢性骨疾病患儿使用唑来膦酸的报道很少,但就当前所获得的数据证明,唑来膦酸在治疗儿童 OI、骨质疏松等代谢性骨疾病方面具有一定的安全性和有效性,发生的不良事件类型主要集中在一般病情和用药部位、神经系统、消化系统、骨骼肌和结缔组织等。其中,发热等急性期不良事件(一般病情和用药部位)主要发生在首次用药或第二次用药后的 48 h 内,与已报道的文献[29]结果相一致,且基本可以在 24~48 h 内自动消退。对于发生的低钙血症、低磷血症(新陈代谢与营养不良)等不良事件,可适当在用药前每日适量补充钙和维生素 D。尽管如此,使用唑来膦酸时,药师仍建议由有经验的临床医师和药师持续监测其有效性和安全性。

本研究存在一定的局限性。虽然入组的 RCT 质量居中,但纳入的文献和样本量较少,研究数据有限,对照组干预措施不同,可能会使研究结果产生异质性;队列研究、病例对照研究等在本次研究过程中未检索到,2 篇病例系列研究质量不高,报道不良事件情况较少;在文献数量较少的情况下进行亚组分析,将两种双膦酸盐归为一组,结果会出现统计学异质性,存在一定统计学偏倚,同样,只有 2 项 RCT 报道了严重不良事件发生率,将对照组的阿仑膦酸和安慰剂合为一组,结果也会存在一定的统计学偏倚。由于纳入的 RCT<10 篇,遂未进行发表偏倚分析,故此研究结果尚需有更多中心、大样本量的 RCT 进一步证实。

参考文献:

[1] FAN Q, WANG J J. The efcacy and safety of bisphosphonates for osteoporosis in women older than 65 years: a Meta-analysis [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(32): 4022-4030.

[2] LI E C, DAVIS L E. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate [J]. Clin Ther, 2003, 25(11): 2669-2708.

[3] RIAZ M, HAFEEZ S, IBRAHIM M N, et al. Safety and efficacy of zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 32(9): 1165-1169.

[4] KILCI F, JONES J H, ÇIZMECIOĞLU-JONES F M. Successful management of severe hypercalcemia with zoledronic acid: a report of two pediatric cases [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2022. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-9-3.

[5] BOWDEN S A, MAHAN J D. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders [J]. Transl Pediatr, 2017, 6(4): 256-268.

[6] 国家药品监督管理局. 关注双膦酸盐药物的严重不良反应[R]. [2022-01-02]. https://www.nmpa.gov.cn/so/s?tab=all&qt=%E5%8F%8C%E8%86%A6%E9%85%B8%E7%9B%90.

[7] HIGGINS J, THOMAS J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [EB/OL]. [2022-01-20]. https://training.cochrane.org/handbook.

[8] 周英凤, 顾莺, 胡雁, 等. JBI 循证卫生保健中心关于不同类型研究的质量评价工具——病例报告及病例系列的质量评价[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(4): 310-313.

[9] 陈哲, 林茂, 曾力楠, 等. 水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1124-1131.

[10] ICH. Introductory guide MedDRA version 20.1 [EB/OL]. [2021-09-27]. https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/chinese/welcome.

[11] SBROCCHI A M, FORGET S, LAFORTE D, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteopenia in pediatric Crohn's disease [J]. Pediatr Int, 2010, 52(5): 754-761.

[12] BARROS E R, SARAIVA G L, DE OLIVEIRA T P, et al. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta [J]. J Pediatr Endocr Met, 2012, 25(5-6): 485-491.

[13] LV F, LIU Y, XU X J, et al. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study [J]. Endocr Pract, 2018, 24(2): 179-188.

[14] WARD L M, CHOUDHURY A, ALOS N, et al. Zoledronic acid *vs* placebo in pediatric glucocorticoid-induced osteoporosis: a randomized, double-blind, phase 3 trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(12): e5222-e5235.

[15] PARK H J, CHOI E J, KIM J K. A successful treatment of hypercalcemia with zoledronic acid in a 15-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 21(2): 99-104.

[16] KOPTERIDES P, PIKAZIS D, KOUFOS C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(9): 2970-2973.

[17] OOI H L, BRIODY J, MCQUADE M, et al. Zoledronic acid improves bone mineral density in pediatric spinal cord injury [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(7): 1536-1540.

[18] PERMAN M J, LUCKY A W, HEUBI J E, et al. Severe symptomatic hypocalcemia in a patient with RDEB treated with intravenous zoledronic acid [J]. Arch Dermatol, 2009, 145(1): 95-96.

[19] TRIVEDI S, AI-NOFAL A, KUMAR S, et al. Severe non-infective systemic inflammatory response syndrome, shock, and end-organ dysfunction after zoledronic acid administration in a child [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(7): 2379-2382.

[20] KURIYAMA D K, MCELLIGOTT S C, GLASER D W, et al. Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon-alpha: a case report and literature review [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32(8): 579-584.

[21] KUDO K, TANAKA T, KOBAYASHI A, et al. Zoledronic acid

for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion [J]. Pediatr Int, 2019, 61(3): 315-317.
[22] BARTANUSZ V, ZIU M, JIMENEZ D F, et al. Zoledronic acid therapy for recurrent giant cell tumor of the C2 vertebra in an adolescent [J]. Spine J, 2015, 15(8): 1886-1887.
[23] IVANYUK A, SEGARRA N G, BUCLIN T, et al. Myoglobinuria in two patients with duchenne muscular dystrophy after treatment with zoledronate: a case-report and call for caution [J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(10): 865-867.
[24] SAINES-BOONE A T, ALCÁNTARA-MONTIE J C, SÁNCHEZ-SÁNCHEZ L M, et al. Zoledronate as effective treatment for minimal trauma fractures in a child with STAT3 deficiency and osteonecrosis of the hip [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(11): 2054-2057.
[25] SIMM P J, JOHANNESEN J, BRIODY J, et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis [J]. Bone, 2011, 49(5): 939-943.
[26] LIM A, ZACHARIN M, PITKIN J, et al. Therapeutic options to improve bone health outcomes in duchenne muscular dystrophy: zoledronic acid and pubertal induction [J]. J Paediatr Child Health, 2017, 53(12): 1247-1248.
[27] 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.
[28] WEBER D R, DIAZ M C G, LOUIS S, et al. A quality improvement project to address the challenges surrounding zoledronic acid use in children [J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(4): 693-699.
[29] 王芳芳, 陈维红, 何志强, 等. 注射用唑来膦酸药品不良反应文献及临床病例分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(4): 223-227.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2022-09-14　修回日期：2023-08-02）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.013

· 综述 ·

肠道病毒 A 组 71 型手足口病的流行病学研究进展

何艳　综述，许红梅　审校（重庆医科大学附属儿童医院，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）

[中图分类号]R725.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0050-06

Progress on Epidemiology of Enterovirus A Group 71-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease

He Yan, Xu Hongmei (*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*)

手足口病(hand, foot, and mouth disease, HFMD)是一种急性传染病，由多种肠道病毒引起，5 岁以下儿童普遍易感[1]。大多数肠道病毒引起的手足口病症状轻微，但肠道病毒 A 组 71 型(enterovirus A group 71, EV-A71)具有致病性强、传染性高、嗜神经等特点，可致严重甚至致命的神经系统及心肺并发症[2]，曾在世界各地尤其是亚太地区引起各种规模的反复流行和暴发[3]，给社会及儿童健康带来极大危害。手足口病在我国的发病率常年位于所有传染病前列，是所有法定报道传染病中 5 岁以下儿童死亡的主要原因，一直是我国重点关注的公共卫生问题之一[4]。EV-A71 疫苗在我国的成功上市和广泛接种会对我国 EV-A71 手足口病的流行产生重大影响，因此，本文将围绕 EV-A71 手足口病的流行病学尤其是疫苗上市后我国 EV-A71 手足口病的流行情况进行综述，以便对疫苗的进一步开发及手足口病的防控提供相应支持。

1　病原学

1.1　EV-A71 基因结构

EV-A71 是单股正链 RNA 病毒，基因组由长约 7.4 kb 的核苷酸组成，包含开放阅读框、5′非翻译区和 3′非翻译区(图 1)。开放阅读框负责编码多聚蛋白，5′非翻译区参与病毒蛋白的翻译和 RNA 复制，3′非翻译区与病毒感染性相关[5]。多聚蛋白裂解成前体蛋白(P1～P3)，前体蛋白进一步降解为 4 种结构蛋白(VP1～VP4)和 7 种非结构蛋白(2A～2C、3A～3D)，这 11 种蛋白与肠道病毒 71 型(EV71)感染、炎症反应、宿主免疫反应密切相关[6]。

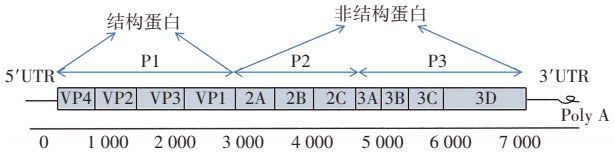


图 1　EV-A71 基因组结构

作者简介：何艳(1995.11-)，女，硕士，住院医师，主要从事儿童感染性疾病研究，E-mail：983539042@qq.com。