

双膦酸盐类药物治疗慢性非细菌性骨髓炎的疗效评价与分析

李丹丹 于竹君 聂成 邹紫鑫 王建莉

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心

国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院药剂科, 成都 610041

[摘要] **目的** 评价双膦酸盐类药物在慢性非细菌性骨髓炎治疗中的有效性和安全性, 分析影响疗效的药物因素, 以为临床治疗提供参考依据并进一步推动临床合理用药。**方法** 检索PubMed、Medline、Embase、Cochrane、ISI Web of Knowledge、中国知网、维普以及万方数据库中关于双膦酸盐类药物治疗慢性非细菌性骨髓炎的临床研究, 并进行文献分析。**结果** 检索到双膦酸盐类药物治疗慢性非细菌性骨髓炎的临床研究病例共489例, 临床表现平均完全缓解率为80.37%, 实验室检查平均完全缓解率为80.56%, 影像学检查平均完全缓解率为79.22%。除奥帕膦酸钠外, 利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、帕米膦酸钠、阿仑膦酸钠、奈立膦酸钠及唑来膦酸钠6种双膦酸盐均展现了较好的疗效, 平均完全缓解率分别为100%、100%、81.64%、87.50%、69.23%及69.23%。在帕米膦酸钠组中, 给药剂量0.5~1 mg/kg (单次最大剂量≤60 mg) 亚组、给药频率每3月1次亚组平均完全缓解率均优于其他亚组。**结论** 双膦酸盐类药物可用于治疗慢性非细菌性骨髓炎, 其疗效受到不同药物类型、给药剂量及给药频率的影响。帕米膦酸钠的最佳给药剂量及给药频率分别为0.5~1 mg/kg (单次最大剂量≤60 mg)、每3月1次。

[关键词] 双膦酸盐; 慢性非细菌性骨髓炎; 疗效; 药物因素

[中图分类号] R782.3 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2024241



本文链接 开放科学标识码

Evaluation and analysis of efficacy in bisphosphonate treatment of chronic nonbacterial osteomyelitis

Li Dandan, Yu Zhujun, Nie Cheng, Zou Zixin, Wang Jianli

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: Research and Development Program of West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (RD-01-2023-09)

Correspondence: Wang Jianli, E-mail: wangjianli0804@163.com

[Abstract] **Objective** This study aimed to analyze the influence of drug factors on the efficacy of bisphosphonate for chronic nonbacterial osteomyelitis to provide a reference for clinical treatment and promote clinical rational drug use by evaluation of effectiveness and safety of bisphosphonate treatment of chronic nonbacterial osteomyelitis. **Methods** Literature on the treatment of chronic nonbacterial osteomyelitis by using bisphosphonate was collected and analyzed from PubMed, Medline, Embase, Cochrane, ISI Web of Knowledge, CNKI, VIP, and Wanfang databases. **Results** A total of 489 cases were collected, with an average complete response rate of clinical presentation, laboratory tests and imaging findings of 80.37%, 80.56% and 79.22%, respectively. Except for opadronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, alendronate, neidronate and zoledronate showed good efficacy, and the average complete response rates were 100%, 100%, 81.64%, 87.50%, 69.23% and 69.23%, respectively. The study found that in the pamidronate

[收稿日期] 2024-06-25; **[修回日期]** 2024-10-25

[基金项目] 四川大学华西口腔医院探索与研发项目 (RD-01-2023-09)

[第一作者] 李丹丹, 主管药师, 硕士, E-mail: 1126468651@qq.com

[通信作者] 王建莉, 副主任药师, 硕士, E-mail: wangjianli0804@163.com

ing findings of 80.37%, 80.56% and 79.22%, respectively. Except for opadronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, alendronate, neidronate and zoledronate showed good efficacy, and the average complete response rates were 100%, 100%, 81.64%, 87.50%, 69.23% and 69.23%, respectively. The study found that in the pamidronate

group, the average complete response rate of 0.5-1 mg/kg (maximum single dose≤60 mg) subgroup and the frequency of administration once every 3 months subgroup were better than other subgroups. **Conclusion** Bisphosphonate could be used to treat chronic nonbacterial osteomyelitis, which of efficacy were affected by different drug types, dose and frequency of administration. The optimal dose and frequency of administration of pamidronate were 0.5-1 mg/kg (maximum single dose≤60 mg) and once every 3 months, respectively.

[Key words] bisphosphonate; chronic nonbacterial osteomyelitis; efficacy; drug factor

慢性非细菌性骨髓炎 (chronic nonbacterial osteomyelitis, CNO), 又称 Garré 骨髓炎、原发性骨髓炎、下颌骨弥漫性硬化性骨髓炎, 是一种起病于儿童及青少年的自身炎症性骨病, 其中慢性复发性多灶性骨髓炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO) 是较为严重的类型^[1-2]。CNO 的病因尚不清楚, 病程特征主要表现为骨骼反复疼痛、肿胀以及受累骨骼骨破坏, 严重者可见脊椎或下颌骨畸形, 临床治疗以缓解肿痛症状、促进骨骼愈合、避免骨骼畸形及减少复发次数为目标^[3]。

国际上 CNO 的诊疗缺乏统一标准, 目前仍以排除性诊断和经验性用药为主^[4]。一线治疗药物主要为非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 二线治疗药物则包括双膦酸盐 (bisphosphonate, BP)、糖皮质激素、抗风湿类药物等多种药物。研究^[5-6]发现 NSAIDs 仅能有限改善 CNO 的早期疼痛症状, 无法阻止炎症的发展, 治疗病损累及脊椎或关节的 CNO 患者时有效率较低, 通常需要使用二线治疗药物。

近年来, BP 因治疗 CNO 起效快、复发率低等优点成为最受临床关注的二线治疗药物。然而, BP 治疗 CNO 的临床研究均为超说明书用药, 前期关于疗效的证据是基于专家共识及相对数量较少的病例研究, BP 的类型、给药剂量、持续时间和监测指标无统一标准, 其疗效缺乏系统性的评价与分析。因此, 本文分别从临床表现、实验室检查、影像学检查及不良反应 4 个方面对 BP 治疗 CNO 的有效性 & 安全性进行回顾性研究, 分析 BP 的不同药物品种、给药剂量、给药频率对疗效的影响, 以期为临床治疗提供参考依据并进一步推动临床合理用药。

1 材料和方法

1.1 材料来源

电子和手工检索 PubMed、Medline、Embase、Cochrane、ISI Web of Knowledge、中国知网、维

普以及万方数据库, 检索时限截至 2023 年 9 月。检索方式采取主题词 (慢性非细菌性骨髓炎、下颌骨弥漫性硬化性骨髓炎、慢性复发性多灶性骨髓炎、原发性慢性骨髓炎、双膦酸盐) 和自由词相结合。

1.2 排除标准

1) 诊断不明确、综述性或实验性 (体外或动物) 的研究; 2) BP 联合其他相关药物 (如 NSAIDs、糖皮质激素类、抗风湿类药物) 治疗的研究; 3) BP 类型、给药剂量及给药频率资料不完整的研究; 4) 其他骨髓炎的研究, 如急性或化脓性骨髓炎、骨放射性坏死、药物相关骨坏死或滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚和骨髓炎综合征。

1.3 治疗效果评价标准

参照儿童关节炎和风湿病研究联盟 (childhood arthritis and rheumatology research alliance, CARRA) 对 CNO 治疗效果评价的标准进行定义。

1) 临床症状完全缓解: 临床已知骨痛改善, 无新的炎症性骨痛; 2) 实验室检查完全缓解: C 反应蛋白及红细胞沉降率正常; 3) 影像学检查完全缓解: CT、X 线或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查病灶改善、数量减少, 无新发病灶。

1.4 数据提取

2 名研究人员分别参照“1.2 排除标准”筛选文献, 收集 BP 类型、给药剂量、给药频率、不良反应及治疗效果等数据, 并按治疗效果评价标准对治疗反应进行评价。研究人员对所有提取的数据进行交叉检查, 讨论解决问题直至达成统一。

1.5 统计分析

采用 Excel 2019 软件对数据进行描述统计, 计算完全缓解率、平均完全缓解率及不良反应发生率。

2 结果

2.1 整体有效性及安全性评价

本文共纳入 43 项研究^[7-49], 有效病例 489 例

(表1)。其中,临床表现、实验室检查及影像学检查分别统计了489例、463例及486例,完全缓解率为0~100%,平均完全缓解率分别为80.37%、80.56%及79.22%。此外,153例病例发生BP相关药物不良反应,不良反应发生率为31.29%。其中,流感样症状为111例,占72.55%;低钙血症、低钾血症共33例,占21.57%。

表 1 BP治疗CNO的整体有效性

Tab 1 Effectiveness of bisphosphonate treatment of chronic nonbacterial osteomyelitis

类型	样本量 /例	完全缓解量 /例	完全缓解率 /%	平均完全缓解率/%
临床表现	489	393	0~100	80.37
实验室检查	463	373	0~100	80.56
影像学检查	486	385	0~100	79.22

表 2 药物品种对疗效的影响

Tab 2 The effect of the type of BP on efficacy

药物类型	临床表现		实验室检查		影像学检查	
	样本数/例	平均完全缓解率/%	样本数/例	平均完全缓解率/%	样本数/例	平均完全缓解率/%
帕米膦酸钠	414	81.64	391	81.33	411	80.29
阿仑膦酸钠	8	87.50	8	87.50	8	87.50
唑来膦酸钠	39	69.23	39	69.23	39	69.23
奈立膦酸钠	13	69.23	13	69.23	13	69.23
伊班膦酸钠	11	100	11	100	11	100
利塞膦酸钠	1	100	1	100	1	100
奥帕膦酸钠	3	0	-	-	3	0

2.2.2 给药剂量及给药频率

不同品种BP的给药剂量、给药频率有所不同,本文分别对上述7种BP的给药剂量及给药频率进行了统计分析(表3)。帕米膦酸钠组统计了给药剂量为15~60 mg和0.5~1.5 mg/kg(单次最大剂量≤60 mg),给药频率为单次、每6月1疗程(每疗程给药方案:每日1次,连续3日;下同)、每3月1次、每3月1疗程、每月1次及每月1疗程共15种治疗CNO方案的疗效,结果显示:排除单个病例外,给药剂量0.5~1 mg/kg(单次最大剂量≤60 mg)亚组及给药频率每3月1次亚组平均完全缓解率均优于其他亚组。其中,给药剂量为0.5~1 mg/kg时,每3月1疗程亚组平均完全缓解率低于每6月1疗程亚组;给药剂量为1 mg/kg时,每3月1疗程亚组及每月1疗程亚组的平均完全缓解率分别低于每3月1次亚组、每月1次亚组;给药频率为每月1疗程时,给药剂量1 mg/kg亚组平均完全缓解率为75.58%,低于30~60 mg亚组;给药频率为每3月1疗程或每月1次时,0.5~1 mg/kg亚

2.2 药物因素对疗效的影响

2.2.1 药物品种

本研究分别统计了帕米膦酸钠组、阿仑膦酸钠组、唑来膦酸钠组、奈立膦酸钠组、伊班膦酸钠组、利塞膦酸钠组及奥帕膦酸钠组治疗CNO的疗效,结果显示:前6组均优于奥帕膦酸钠组,后者平均完全缓解率为0;其中,帕米膦酸钠组临床表现、实验室检查及影像学检查各纳入414例、391例及411例,平均完全缓解率分别为81.64%、81.33%及80.29%;阿仑膦酸钠组、唑来膦酸钠组、奈立膦酸钠组、伊班膦酸钠组及利塞膦酸钠组分别纳入8例、39例、13例、11例及1例,平均完全缓解率分别为87.50%、69.23%、69.23%、100%及100%(表2)。

组与给药剂量1 mg/kg亚组平均完全缓解率无明显差异。

此外,本研究统计了阿仑膦酸钠组给药剂量为10~70 mg、1 mg/kg及1.5 mg/kg,给药频率为单次、每日1次及每周1次共6种治疗CNO方案的疗效,结果显示:70 mg每周1次亚组平均完全缓解率最低,其他亚组均为100%。唑来膦酸钠组和奈立膦酸钠组治疗CNO的方案中,前者0.09 mg/kg每月1次亚组、0.025 mg/kg每3月1次亚组平均完全缓解率分别为65.52%、80%;后者100 mg每日1次亚组平均完全缓解率为100%,优于2 mg/kg每3月1次亚组;伊班膦酸钠组、利塞膦酸钠组及奥帕膦酸钠组治疗CNO时均仅纳入单种治疗方案,平均完全缓解率分别为100%、100%及0(表4)。

3 讨论

BP是一类能与骨质中的羟磷灰石特异性结合,降低破骨细胞活性,从而诱导长期骨吸收抑制的

药物。国内外除日本批准帕米膦酸钠用于治疗儿童患者成骨不全外, BP 主要获批用于成人患者骨质疏松症、变形性骨炎 (Paget's 病) 及恶性肿瘤骨转移引起的高钙血症和骨痛等疾病的治疗 (表 5)。根据 R2 侧链是否含氮原子, BP 可以分为非含氮类双膦酸盐和含氮类双膦酸盐。与依替膦酸钠、氯膦酸钠为代表的非含氮类双膦酸盐相比, 含氮类双膦酸盐骨亲和力强、作用时间长、相对效价高^[50]。本研究纳入的 7 种 BP 均属于含氮类双膦酸盐, 治疗 CNO 的整体有效性及安全性高, 临床表现、实验室检查及影像学检查的平均完全缓解率为 80.05%, 高于前期 Georgaki 等^[51]报道的 67%。此外, 治疗期间的不良反应主要为发热、肌肉酸痛、头痛、恶心、乏力等急性期反应或流感样综合征, 对症处理后痊愈, 对原发疾病的治疗无明显影响, 未见双膦酸盐相关性颌骨坏死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, BRONJ) 等严重不良反应的发生。

表 3 帕米膦酸钠给药剂量、给药频率对疗效的影响

Tab 3 The effect of dose and frequency of administration of pamidronate on efficacy

给药剂量	给药频率	样本数/例	平均完全缓解率/%		
			临床表现	实验室检查	影像学检查
15 mg	每 3 月 1 疗程	6	100	100	100
30~60 mg	每月 1 疗程	43	90.7	90.7	90.7
30 mg	每 3 月 1 次	1	100	100	100
45 mg	单次	1	100	100	100
60 mg	单次	1	100	100	100
1 mg/kg	单次	1	100	100	100
	每 3 月 1 次	6	100	100	100
	每 3 月 1 疗程	40	77.5	82.35	65
	每月 1 次	32	100	100	100
	每月 1 疗程	86	75.58	75.58	75.58
1.5 mg/kg	每月 1 次	7	57.14	57.14	57.14
0.5~1 mg/kg*	单次	1	100	100	100
	每月 1 次	24	100	100	100
	每 6 月 1 疗程	1	100	100	100
	每 3 月 1 疗程	164	76.83	75	76.22

注: *首剂 0.5 mg/kg, 后 1 mg/kg。

3.1 药物品种对疗效的影响

BP 品种差异对疗效的影响主要体现在药物效能和生物利用度两方面。帕米膦酸钠是唯一一个获批用于治疗儿童患者的 BP, 在儿童患者中展现了良好的耐受性和长期安全性; 其效能比氯膦酸钠强 10 倍, 对疼痛缓解效果明显且起效快, 通常治疗后 72 h 内颌骨疼痛消失, 后者 3~5 d 才能产生

止痛作用^[27]。其次, 帕米膦酸钠在发挥较强抑制骨质再吸收作用的剂量下诱发骨矿化缺陷的风险低。因此, 帕米膦酸钠也成为 CNO 治疗中应用最早、最多的 BP, 共涉及 33 项研究, 平均完全缓解率 81.09%。与帕米膦酸钠相比, 阿仑膦酸钠缓解疼痛起效更快且不抑制骨矿化, 亦有研究^[27,45]表明该药物每周口服可用于治疗儿童成骨不全。其药物效能比帕米膦酸钠强 10 倍, 这可能是其平均完全缓解率优于帕米膦酸钠的主要原因。

表 4 其他 BP 给药剂量、给药频率对疗效的影响

Tab 4 The effect of dose and frequency of others on efficacy

药物类型	给药剂量	给药频率	样本数/例	临床表现、实验室检查、影像学检查平均完全缓解率/%
阿仑膦酸钠	10 mg	单次	1	100
	35 mg	每周 1 次	1	100
	40 mg	每日 1 次	1	100
	70 mg	每周 1 次	3	66.67
	1 mg/kg	每周 1 次	1	100
	1.5 mg/kg	每周 1 次	1	100
唑来膦酸钠	0.09 mg/kg	每月 1 次	29	65.52
	0.025 mg/kg	每 3 月 1 次	10	80
奈立膦酸钠	100 mg	每日 1 次	1	100
	2 mg/kg	每 3 月 1 次	12	66.67
伊班膦酸钠	6 mg	每日 1 次	11	100
利塞膦酸钠	35 mg	每周 1 次	1	100
奥帕膦酸钠	50~100 mg	每日 1 次	3	0

此外, 由于大部分 BP 生物利用度低, 为达到理想治疗效果, 往往通过增加给药剂量、给药频率等途径达到所需的有效血药浓度。前期研究发现肿瘤患者中 BRONJ 发生风险的大小与长期大剂量静脉使用含氮类双膦酸盐有相关性, 因此, 选择生物利用度高、药物效能高的含氮双膦酸盐或许可以获得更佳治疗效果^[29]。Wright 等^[34]选择了最新一代口服 BP 利塞膦酸钠治疗 CNO, 该药物的效能、生物利用度均优于阿仑膦酸钠, 其平均完全缓解率为 100%。然而, 由于随访时间有限, 其持续效应还待进一步研究。Otto 等^[30]则选择了效能及生物利用度更高、肾毒性及 BRONJ 等不良反应风险更小的伊班膦酸钠进行治疗, 平均完全缓解率为 100%。伊班膦酸钠给药后, 48~72 h 内达到镇痛作用且持续数月, 其药代动力学及药效学特征可以解释该药物治疗后疼痛缓解时间更长的原因。BP 不能在体内代谢, 也不能被肾脏清除, 但

能迅速且优先被骨吸收。静脉给药后，伊班膦酸钠的血浆半衰期为10~60 h，约50%给药剂量可以与骨中羟磷灰石结合，随后被破骨细胞释放，导

致相应破骨细胞凋亡。BP在骨中半衰期较长（约10年），多次输注可以在骨中蓄积，随着输注次数增加，患者疼痛水平降低且无痛期延长。

表 5 BP在国内外获批情况

Tab 5 Approved uses of BP

药物类型	适应证	批准国家	给药方案
帕米膦酸钠	恶性肿瘤相关高钙血症	中国、美国、欧盟、日本	静滴，每疗程至少间隔7 d。1) 中国、欧盟：总剂量15~90 mg，单次或按总剂量分成2~4次，每日1次；2) 美国：总剂量60~90 mg，单次；3) 日本：总剂量30~45 mg，每日1次
	癌症骨转移性疼痛	中国、美国、欧盟、日本	静滴。1) 中国：30~90 mg/次，每4周1次或90 mg/次，每3周1次；2) 欧盟、美国：90 mg/次，每4周1次或90 mg/次，每3周1次；3) 日本：90 mg/次，每隔4周1次
	Paget's病	欧盟、美国	静滴，每疗程至少间隔6月。1) 欧盟：①总剂量180 mg：30 mg/次，每周1次或60 mg/次，每2周1次；②总剂量210 mg：首次30 mg，后60 mg/次，每2周1次；2) 美国：30 mg/次，每日1次，连续3 d
	成骨不全	日本	静滴，每日剂量≤60 mg，连续3 d为1疗程。1) <2岁：0.5 mg/kg/次，每日1次，每隔2月1疗程；2) ≥2岁且<3岁：0.75 mg/kg/次，每日1次，每隔3月1疗程；3) ≥3岁：1 mg/kg/次，每日1次，每隔4月1疗程
阿仑膦酸钠	Paget's病	美国	口服：40 mg/次，每日1次，连续6月
	骨质疏松	中国、美国、欧盟、日本	口服。1) 中国、美国、欧盟：70 mg/次，每周1次或10 mg/次，每日1次；2) 日本：35 mg/次，每周1次或5 mg/次，每日1次
唑来膦酸钠	恶性肿瘤相关高钙血症	中国、美国、欧盟、日本	静滴：4 mg/次，单次或再次至少间隔7 d
	癌症骨转移性疼痛、多发性骨髓瘤	中国、美国、欧盟、日本	静滴：4 mg/次，每3~4周1次
	Paget's病	中国、美国、欧盟	静滴：5 mg/次，每次至少间隔1年
伊班膦酸钠	骨质疏松	中国、美国、欧盟、日本	静滴：5 mg/次，每年1次
	恶性肿瘤相关高钙血症	中国、欧盟	静滴：2~4 mg/次，单次
	癌症骨转移性疼痛	中国、欧盟	静滴。1) 中国：4~6 mg/次，每3~4周1次；2) 欧盟：6 mg/次，每3~4周1次；口服：欧盟：50 mg/次，每日1次
利塞膦酸钠	骨质疏松	中国、美国、欧盟、日本	静滴。1) 中国：2 mg/次，每3月1次；2) 美国：3 mg/次，每3月1次；3) 日本：1 mg/次，每月1次。口服：1) 中国、美国、欧盟：150 mg/次，每月1次；2) 日本：100 mg/次，每月1次
	Paget's病	美国、欧盟、日本	口服。1) 美国、欧盟：30 mg/次，每日1次，连续2月；2) 日本：17.5 mg/次，每日1次，连续2月
利塞膦酸钠	骨质疏松	中国、美国、欧盟、日本	口服。1) 中国、美国、欧盟：5 mg/次，每日1次或35 mg/次，每周1次或75 mg/次，每月连续2 d或150 mg/次，每月1次；2) 日本：2.5 mg/次，每日1次或17.5 mg/次，每周1次或75 mg/次，每月1次

目前直接比较不同BP治疗CNO的有效性和安全性的研究十分有限。van de Meent等^[33]研究发现使用帕米膦酸钠和唑来膦酸钠治疗的患者无需长期给药即展现了较好的疗效，而使用奥帕膦酸钠治疗的患者需要长期口服或者联合口服利塞膦酸钠才能有效控制症状，推测这也可能是奥帕膦酸钠至今尚未在任何国家上市的原因之一。唑来膦酸钠是目前抗骨吸收作用最强的BP，因此CAR-RA已达成推荐帕米膦酸钠和唑来膦酸钠用于CNO儿童患者治疗的共识^[52]。González Vázquez等^[48]则从临床表现、实验室检查、影像学检查及不良反应4个方面进一步对比了唑来膦酸钠和帕米膦酸钠

治疗的安全性和有效性。结果发现唑来膦酸钠组的平均完全缓解率高、中位复发率低及流感样综合征比例低。然而，本研究纳入的33项帕米膦酸钠及2项唑来膦酸钠的研究结果与上述结果相反，推测可能与不同方案中给药剂量、给药频率差异较大有关。奈立膦酸钠仅在意大利上市用于治疗成骨不全和Paget's病，临床关于其治疗CNO的研究较少。Pastore等^[38]对比了奈立膦酸钠和帕米膦酸钠治疗CNO儿童患者的疗效，11例经奈立膦酸钠治疗的患者7例完全缓解，而10例经帕米膦酸钠治疗的患者8例完全缓解。与前期结果一致，综合3项^[7,19]关于奈立膦酸钠研究的治疗情况分析，

奈立膦酸钠的平均完全缓解率为69.23%, 低于帕米膦酸钠。

3.2 给药剂量及频率对疗效的影响

各BP治疗CNO的给药剂量、给药频率尚未形成共识, 现有的临床研究主要参考国内外获批治疗其他骨疾病的给药方案(表5)。各BP的给药剂量及给药频率均未超出说明书治疗其他骨疾病规定的治疗范围, 发生BRONJ等严重不良反应的风险低。帕米膦酸钠骨亲和力强, 在一线药物治疗CNO无效的情况下, 部分患者单次给药即可有效, 症状反复发作的CNO患者单次给药无效后常采用连续给药的方式。本研究发现帕米膦酸钠治疗CNO的最佳给药剂量、给药频率分别为0.5~1 mg/kg(单次最大剂量≤60 mg)、每3月1次。当给药频率相同时, 给药剂量高者疗效较好, 其原因在于给药剂量高者更易达到有效血药浓度从而发挥治疗作用。其次, 首次剂量是否减半对疗效无明显影响, 由于流感样综合征常发生于首次给药时且与剂量大小相关, 因而首剂量减半的给药方案更优。当给药剂量相同时, 帕米膦酸钠每疗程给药间隔时间越长、每疗程给药次数越少, 疗效越好。其原因在于帕米膦酸钠在骨中半衰期长且有蓄积作用, 连续给药达到有效血药浓度后, 间隔较长时间、减少给药次数也可以维持稳定的有效血药浓度达到治疗效果, 总剂量减少也可以进一步减少不良反应的发生。因此, 为了达到疗效最佳、不良反应最小的治疗效果, 亦有研究^[21]建议以症状复发率为关键指标测定帕米膦酸钠治疗CNO的最小有效剂量、给药频率及理想持续时间, 按需给药、动态调整治疗方案。

3.3 局限性

尽管BP是目前较为认可的CNO二线治疗药物且展现了良好的疗效, 但相关研究仍存在一定的局限性。BP治疗CNO的结局指标如临床表现、实验室检查及影像学检查, 其完全缓解所需治疗时间、次数均不一致。以临床症状为结局指标, 治疗次数少但易反复发作, 以影像学检查为指标, 治疗次数多且不良反应发生风险高, 因此以何种指标作为治疗终点尚未形成统一标准。其次, BP治疗CNO属于超说明书用药, 尚无随机对照试验研究何种治疗方案疗效最佳。此外, 由于受限于患者年龄、医生偏好及药物可及性等因素影响, 治疗方案中BP药物品种各异, 其相应的给药剂量和给药频率不同常导致疗效差异较大。在本研究中, 除帕米膦酸钠外, 其余BP的给药方案中均为

单种给药剂量、给药频率或单个病例, 暂时无法系统比较对疗效的影响。因此, 为了促进CNO合理用药研究, 提高CNO疾病的整体治疗水平, 未来还需要开展大样本、多中心的临床研究来进一步探索和验证药物因素对BP治疗CNO疗效的影响, 制订标准化治疗参数。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes[J]. *Pediatr Radiol*, 2020, 50(3): 415-430.
- [2] Gaal A, Basiaga ML, Zhao Y, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the mandible: Seattle Children's Hospital 22-patient experience[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18(1): 4.
- [3] 张祥洪, 朱娜, 彭伟秋, 等. 慢性复发性多病灶性骨髓炎的研究进展[J]. *实用骨科杂志*, 2019, 25(4): 343-347. Zhang XH, Zhu N, Peng WQ, et al. Advances in research on chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *J Pract Orthop*, 2019, 25(4): 343-347.
- [4] Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic non-bacterial osteomyelitis and autoinflammatory bone diseases[J]. *Clin Immunol*, 2020, 216: 108458.
- [5] Costa-Reis P, Sullivan KE. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(6): 1043-1056.
- [6] Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(5): e1190-e1197.
- [7] Angelo F, Giovanni A, Enrico B, et al. A case of adult chronic recurrent multifocal osteomyelitis successfully treated with neridronate[J]. *Clin Cases Miner Bon*, 2019, 16(1): 75-79.
- [8] Hirano D, Chiba K, Yamada S, et al. Oral alendronate in pediatric chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(4): 506-508.
- [9] Sułko J, Ebisz M, Bień S, et al. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with bisphosphonates in children[J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(6): 783-788.
- [10] Tronconi E, Miniaci A, Baldazzi M, et al. Biologic treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of four cases and review of the literature[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(1): 153-160.

- [11] Juszcak B, Sułko J. Patient-reported effectiveness and safety of Pamidronate in NSAIDs-refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(4): 699-706.
- [12] Shin J, Kim KH. Bisphosphonate treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis in an adolescent[J]. *J Rheum Dis*, 2016, 23(4): 271.
- [13] Opala A, Hofman J, Hutny M, et al. A successful bisphosphonates monotherapy in spinal form of paediatric chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — case report[J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 344.
- [14] Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, Babyn P, et al. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(7): 1585-1589.
- [15] Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *J Pediatr*, 2008, 152(4): 571-575.
- [16] Ferraria N, Marques JG, Ramos F, et al. Osteomielite crónica multifocal recorrente: série de quatro casos clínicos tratados com bifosfonatos[J]. *Acta Reumatol Port*, 2014, 39: 38-45.
- [17] Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(9): 1105-1111.
- [18] Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(4): 707-712.
- [19] De Cunto A, Maschio M, Lepore L, et al. A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis successfully treated with neridronate[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(1): 154-155.
- [20] Rao AP, Mallya PP, Ranjani S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis—a case series from India[J]. *Indian J Orthop*, 2018, 52(6): 672-677.
- [21] Miettunen PM, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2009, 7: 2.
- [22] Al Hajry M, Al Jumaah S, Almayouf SM. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a first report from Saudi Arabia[J]. *Ann Saudi Med*, 2012, 32(6): 611-614.
- [23] Hong CW, Hsiao EC, Horvai AE, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with an atypical presentation in an adult man[J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44(9): 1359-1364.
- [24] Habibi S, Thompson E, Thyagarajan MS, et al. Unusual presentation of spinal involvement in a child with chronic recurrent multifocal osteomyelitis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(4): 477-479.
- [25] van de Meent MM, Meshkini H, Fiocco M, et al. Conservative treatment of children with chronic diffuse sclerosing osteomyelitis/tendoperiostitis of the mandible[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(12): 1938-1943.
- [26] Urade M, Noguchi K, Takaoka K, et al. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible successfully treated with pamidronate: a long-term follow-up report[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012, 114(4): e9-e12.
- [27] Hino S, Murase R, Terakado N, et al. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by ^{99m}Tc scintigraphy[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2005, 34(5): 576-578.
- [28] Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001, 92(6): 637-640.
- [29] Kuijpers SC, de Jong E, Hamdy NA, et al. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2011, 39(1): 65-68.
- [30] Otto S, Troeltzsch M, Burian E, et al. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: pain relief and insight into pathogenesis[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(9): 1837-1842.
- [31] Miettunen P, Rice A, Wei XC, et al. Successful treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible/mandibular chronic non-bacterial osteitis with intravenous pamidronate: resolution of pain and radiographic bone inflammation with improved cosmetic appearance—a case study[J]. *Pediatr Rheumatol*, 2014, 12(S1): P141.
- [32] Yamazaki Y, Satoh C, Ishikawa M, et al. Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 104(1): 67-71.
- [33] van de Meent MM, Appelman-Dijkstra NM, Wetselaar-Glas MJM, et al. Bisphosphonate therapy in chronic dif-

- fuse sclerosing osteomyelitis/tendoperiostitis of the mandible: retrospective case series[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2022, 50(7): 599-604.
- [34] Wright SA, Millar AM, Coward SM, et al. Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis treated with risedronate[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(7): 1376-1378.
- [35] Li XL, Jia KK, An JG, et al. Application of pamidronate disodium for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a clinical study[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 130(6): 616-624.
- [36] Roderick M, Shah R, Finn A, et al. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(11): 1973-1976.
- [37] Hofmann C, Wurm M, Schwarz T, et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(4): 604-609.
- [38] Pastore S, Ferrara G, Monasta L, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis may be associated with renal disease and bisphosphonates are a good option for the majority of patients[J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(7): e328-e333.
- [39] Schnabel A, Nashawi M, Anderson C, et al. TNF-inhibitors or bisphosphonates in chronic nonbacterial osteomyelitis? Results of an international retrospective multicenter study[J]. *Clin Immunol*, 2022, 238: 109018.
- [40] Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Treatment response and longterm outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7): 1058-1065.
- [41] Kostik MM, Kopchak OL, Maletin AS, et al. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(1): 97-105.
- [42] Ekici Tekin Z, Gülleroğlu NB, Çelikel E, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children: outcomes, quality of life[J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e15351.
- [43] Andreasen CM, Klicman RF, Herlin T, et al. Standardized reporting and quantification of whole-body MRI findings in children with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1): 85.
- [44] Andreasen CM, Jurik AG, Glerup MB, et al. Response to early-onset pamidronate treatment in chronic nonbacterial osteomyelitis: a retrospective single-center study[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(11): 1515-1523.
- [45] Yang X, Zhou K, Shang W, et al. Oral administration of alendronate and vitamin D3 for the treatment of chronic non-bacterial osteomyelitis of the jaw[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 49(12): 1595-1598.
- [46] Kozlova AL, Burlakov VI, Nesterenko ZA, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: single center experience[J]. *Oncol Immunop*, 2020, 19(suppl 4): 76-84.
- [47] Miettunen P, Stephenson C, Stephenson S, et al. thu0545 a prospective outcome of all 17 consecutive pediatric patients with chronic nonbacterial osteomyelitis treated with intravenous pamidronate and followed at a single center over 15 years[C]//Poster Presentations. *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism*, 2019, 3: 563-564.
- [48] González Vázquez E, Martín Pedraz L, Galindo Zavala R, et al. Is zoledronate a safe and effective treatment option in chronic nonbacterial osteomyelitis[J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2023, 98(2): 142-145.
- [49] Panwar J, Tolend M, Lim L, et al. Whole-body MRI quantification for assessment of bone lesions in chronic nonbacterial osteomyelitis patients treated with pamidronate: a prevalence, reproducibility, and responsiveness study[J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(5): 751-759.
- [50] 王欢, 宋纯理. 双膦酸盐的药学特点与临床应用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16(3): 281-289. Wang H, Song CL. Pharmaceutical characteristics and clinical application of bisphosphonates[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2023, 16(3): 281-289.
- [51] Georgaki M, Delli K, Paschalidi P, et al. Chronic osteomyelitis with proliferative periostitis of the mandible in a child: report of a case managed by immunosuppressive treatment[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(1): e10-e15.
- [52] Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or with active spinal lesions[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(8): 1228-1237.