

唑来膦酸盐单次静脉输注治疗 Paget 骨病的疗效分析

李伟^a, 李全志^b, 王茹^a, 陈佳^a, 左庆瑶^a, 王志新^a, 王红^a, 邓微^{a*}

(北京积水潭医院 a. 内分泌科; b. 药剂科, 北京 100035)

【摘要】 目的: 研究唑来膦酸盐单次静脉输注治疗对中国人 Paget 骨病 (Paget's disease of bone, PDB) 的疗效及不良反应, 并随诊患者明确复发情况。方法: 回顾分析 2013 年 1 月至 2018 年 1 月在北京积水潭医院确诊 PDB 后应用唑来膦酸盐 5 mg 静脉单次输注 (zol 5 mg sf) 治疗的患者 15 例, 分别于治疗 2 周、2 月及每年随诊骨代谢指标及全身骨扫描核素显像。结果: 患者平均年龄为 (45.53±12.78) 岁; 男女比例为 12:3; 多骨型 9 例, 单骨型 6 例; 平均病程 (7.71±6.97) 年, zol 5 mg SF 有效率为 100%, 常见的不良反应为发热 (100%) 及低钙血症 (47%)。碱性磷酸酶 (ALP) 2 周时较治疗前无明显变化 ($P>0.05$), 2 月时有明显下降 ($P<0.05$), 1 年时进一步下降 ($P<0.05$)。总 I 型前胶原氨基端延长肽 (tP1NP) 2 周时较治疗前有明显下降 ($P<0.05$), 2 月时进一步下降 ($P<0.05$); I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX) 在治疗后下降。最长随诊时间为 5 年, 随访患者复查骨扫描均基本正常, 无复发迹象。所有患者未发现骨肉瘤、骨巨细胞瘤等提示 PDB 病变恶变的情况。结论: zol 5mg sf 治疗对中国人 PDB 患者有效, 未发现双膦酸盐抵抗的病例, 但极易出现低钙血症, 应积极补钙及维生素 D; tP1NP 与 ALP 均可作为 PDB 活跃度及疗效的监测指标。

【关键词】 Paget 骨病; 唑来膦酸盐; 骨转换标志物; 疗效

【中图分类号】 R681; R453.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0050-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.012

Efficacy analysis of zoledronate single vein infusion on Paget's disease of bone

LI Wei^a, LI Quan-zhi^b, WANG Ru^a, CHEN Jia^a, ZUO Qing-yao^a, WANG Zhi-xin^a, WANG Hong^a, DENG Wei^{a*}

(a. Department of Endocrinology; b. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 **Objective:** The aim of this study was to explore the efficacy and side effects of zoledronate single vein infusion on Paget's disease of bone (PDB) in Chinese people, and to estimate the recurrence ratio of PDB by follow up. **Methods:** Fifteen patients treated with zoledronate 5 mg single infusion (zol 5 mg sf) after pathological diagnosis of PDB in our hospital were involved over the past 5 years. Bone metabolism index and scintigraphy of bone were examined after treatment 2 weeks, 2 months and every year. **Results:** The average age of the 15 patients was (45.53±12.78) years, The proportion of men and women was 12:3, the average course of disease was (7.71±6.97) years old, and the effective rate of zol 5 mg sf was 100%. Common adverse reactions were fever (100%) and hypocalcemia (47%). ALP did not change significantly in 2 weeks after treatment compared with the baseline ($P>0.05$). But it decreased significantly in 2 months ($P<0.05$) and further in 1 year ($P<0.05$). TP1NP decreased significantly compared with baseline in 2 weeks after treatment ($P<0.05$), decreased further in 2 months ($P<0.05$) and maintained stable in 1 year ($P>0.05$). There was a downward trend in the β -CTX after treatment but with no statistical difference ($P>0.05$). The longest follow-up was 5 years and all the follow-up bone scans were basically normal with no signs of recurrence. Malignant changes of PDB, such as osteosarcoma and giant cell tumor of bone were not found in all patients. **Conclusion:** This study showed that zol 5 mg sf treatment was effective for PDB in Chinese people and did not find patients resistant to bisphosphonates. Both tP1NP and ALP can be used as monitoring indicators for the activity of PDB and the therapeutic effect of zol 5 mg sf. Furthermore, tP1NP is more sensitive. Patients treated with zol 5mg sf should be actively supplied with calcium and vitamin D because of great probability of hypocalcemia.

【Key words】 Paget's disease of bone; zoledronate; biochemical bone turnover markers; therapeutic effect

〔收稿日期〕 2018-02-27

〔基金项目〕 北京市优秀人才培养资助青年骨干个人项目 (2017000021469G260); 北京市医院管理局“青苗”计划项目 (QML20160404)

〔作者简介〕 李伟, 男, 主治医师; 研究方向: 骨代谢疾病; Tel:13520718407; E-mail:levylee99@sina.com

〔通讯作者〕 * 邓微, 女, 主任医师、副教授; 研究方向: 糖尿病及骨代谢疾病; Tel:(010)58516688 转 6970; E-mail:dengwei95@163.com

Paget 骨病 (Paget's disease of bone, PDB) 又称畸形性骨炎或变形性骨炎, 是一种好发于成年骨骼中局灶性骨代谢紊乱的疾病。其特点是骨重塑速度加快 (早期表现为骨局部破骨细胞增多、骨吸收增强; 随后成骨细胞活性增高、骨转化速率增快), 导致单个 (单骨型 PDB) 或多个 (多骨型 PDB) 部位的骨骼的异常生长、完整性受损^[1-2]。通常受影响的部位包括颅骨、脊柱、骨盆和下肢长骨^[3]。本病并不直接侵犯关节, 但骨的畸形变可引起继发性关节病变, 亦可出现神经系统、循环系统等严重并发症^[4]。国外文献中推荐的治疗方式为唑来膦酸盐 5 mg 静脉单次输注, 但由于我国人群此病发病率很低, 目前均为个案报道, 此疗法对中国人群的有效性尚待进一步证实^[5-6]。本研究对 2013 年 1 月至 2018 年 1 月在北京积水潭医院确诊 PDB 后应用唑来膦酸盐 5 mg 静脉单次输注 (zoledronate 5 mg given as a single infusion, zol 5 mg sf) 治疗的 15 例患者进行回顾分析, 以明确此治疗方案对中国人 PDB 的治疗效果。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2013 年 1 月至 2018 年 1 月于北京积水潭医院住院并经骨活检病理确诊为 PDB, 且应用 zol 5 mg sf 治疗的 15 例患者作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 回顾分析 15 例患者 zol 5 mg sf 治疗前后临床资料 (年龄、病程、发病部位、临床症状等)、骨代谢指标 [血钙 (Ca)、血磷 (P)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP), 总 I 型前胶原氨基端延长肽 (total procollagen type I amino-terminal propeptide, tP1NP), I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (I peptide beta special type collagen carboxyl end sequence, β -CTX), 骨钙素 (osteocalcin, OC), 25-羟维生素 D₃ (25 hydroxy vitamin D₃, 25-OH D₃), 甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)]、发病部位 X 线平片、全身骨扫描核素显像 (bone scintigraphy, ^{99m}Tc-MDP), 并于治疗 2 周、2 月及每年随诊上述指标的变化情况, 以明确 zol 5 mg sf 对于中国患者 PDB 的治疗效果。

1.2.2 疗效评价 治疗有效: PDB 患者临床症状减轻, ALP 或 tP1NP 有明显下降^[7]。持续缓解: 同

时具备临床缓解 (PDB 患者临床症状减轻或消失)、生化缓解 (ALP 及 tP1NP 维持在正常范围内)、影像学缓解 (全身骨扫描核素显像及病变部位 X 线平片检查无疾病进展) 3 项标准^[7]。疼痛分级应用 Me Gill 疼痛分级, 分别为 0 级: 无痛; 1 级: 有痛感但不严重; 2 级: 轻微疼痛, 不舒适感; 3 级: 疼痛明显, 感觉痛苦; 4 级: 疼痛剧烈且有恐惧感; 5 级: 剧烈疼痛, 不能忍受。

1.2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对 *t* 检验、单因素方差分析、秩和检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

纳入患者 15 例, 平均年龄为 (45.53±12.78) 岁; 男女比例为 12:3; 多骨型 9 例, 单骨型 6 例; 平均病程 (7.71±6.97) 年; 其中 1 例为病理性骨折意外发现 (非新发骨折), 1 例为 X 线平片检查意外发现, 其余 13 例均因有临床症状 (其中 12 例有骨痛, 10 例有骨骼畸形, 3 例有神经压迫症状, 1 例再发病理性骨折); 11 例有骨痛症状患者其疼痛分级均为 2 到 4 级, 另外 1 例出现新发病理性骨折, 疼痛为 5 级; 有 2 例患者已行人工关节置换, 3 例拟择期行人工行关节置换; 有 2 例患者曾在外院接受过阿仑膦酸盐 70 mg 口服治疗 (1 例服用 3 个月, 2 年后复发并再发病理性骨折; 1 例服用 1 年, 4 年后复发)。Zol 5 mg sf 治疗 1 年后, 有骨痛症状的 12 例患者均参与了随诊, 12 例患者骨痛症状消失, 疼痛分级为 0 级。

15 例患者均于治疗前进行全身骨扫描核素显像 (表现为: 受累骨骼均呈现显著的放射性摄取增加, 局部骨代谢活跃状态, 见图 1 治疗前) 及 X 线平片检查 (表现为: 密度不均的骨质破坏区, 骨皮质明显增厚, 骨骼膨胀性改变, 弯曲畸形的骨干内见明显增粗的骨小梁, 呈网状或条纹状, 见图 2a)。Zol 5 mg sf 治疗 1 年后, 其中有 13 例患者参与随诊, 复查全身骨扫描核素显像 (表现为: 受累骨骼放射性摄取增加均较前有明显改善, 接近正常, 见图 1 治疗后) 及 X 线平片检查 (表现为: 骨骼病变较前无明显进展, 部分溶骨性病损得到填充, 见图 2)。

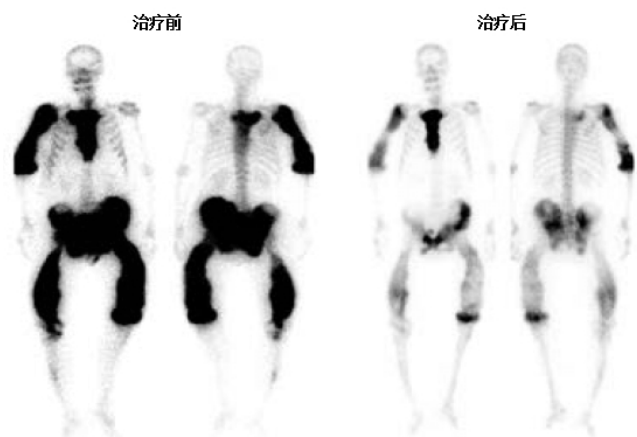


图1 PDB患者治疗前后全身骨扫描核素显像的变化



图2 PDB患者影像学表现

注：a. X线平片显示PDB患者受累的肱骨；b. MRI显示PDB患者受累的骶骨及骶椎压迫脊髓

15例患者骨骼穿刺活检的病理多表现为镜下可见纤维结缔组织伴新生编织骨组织，新生骨小梁增宽并见黏合线紊乱。3例患者进行了*SQSTM1*、*TNFR11A*基因检查，均未发现异常。

2.2 治疗前后的骨代谢指标

ALP在2周时较治疗前无明显变化 ($P>0.05$)，2月时较治疗前及2周时有明显下降 ($P<0.05$)，1年时进一步下降 ($P<0.05$)。tP1NP在2周时和2月时较治疗前有明显下降 ($P<0.05$)，1年时较2月时无明显变化 ($P>0.05$)，但较治疗前及2周时有明显下降 ($P<0.05$)。 β -CTX在治疗后下降，但与治疗前比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。OC在2周时较治疗前有明显升高 ($P<0.05$)，2月时较治疗前进一步升高 ($P<0.05$)，1年时较2月时及2周时有明显下降 ($P<0.05$)，较治疗前无变化 ($P>0.05$)。PTH在治疗2周及2月时较治疗前有明显下降 ($P<0.05$)。Ca在治疗后2周时和2月时有明显下降 ($P<0.05$)。25-OH D₃治疗前后无明显变化 ($P>0.05$)。见表1。

2.3 治疗后不良反应及随诊情况

15例患者zol 5 mg sf治疗均有效（有效率100%），15例患者均出现发热（100%），体温37.4℃~40.0℃，持续时间为1~7 d。患者在服用着钙片及骨化三醇的情况下，仍有7例出现低钙血症（47%），其中1例血钙甚至低至1.02 mmol·L⁻¹。无下颌骨坏死、新发心房颤动、肾功能不全等不良反应的出现。

由于就诊时间不一致，截至2018年1月：1年期13例随访（2例未到期）；2年期5例随访（3例失访），其ALP为(49.50±10.85) IU·L⁻¹、tP1NP为(26.71±8.93) ng·mL⁻¹；3年期3例随访（1例失访），ALP为(104.00±20.57) IU·L⁻¹、tP1NP为(31.59±3.44) ng·mL⁻¹；4年期患者1例随访（1例失访），ALP为94.20 IU·L⁻¹、tP1NP为18.32 ng·mL⁻¹；5年期患者1例，ALP为78.347 IU·L⁻¹、

表1 治疗前后随访患者骨代谢指标情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常值	治疗前 (n=15)	治疗2周 (n=15)	治疗2月 (n=9)	治疗1年 (n=13)	F值	P值
ALP (IU·L ⁻¹)	40~150	575.33±536.99	434.06±373.64	292.13±251.79**	100.00±65.00***	5.224	0.024
tP1NP (ng·mL ⁻¹)	15~52	653.65±484.98	247.60±212.26*	55.75±52.67**	48.43±35.69**	22.300	<0.001
β -CTX (ng·mL ⁻¹)	<0.58	0.97±0.79	0.71±0.51	0.77±0.53	0.63±0.21	0.078	0.827
OC (ng·mL ⁻¹)	14~46	54.62±37.48	91.14±85.69*	112.20±35.6*	30.80±16.87***	5.935	0.019
25-OH D ₃ (ng·mL ⁻¹)	20~40	17.04±7.62	15.48±5.67	19.59±16.76	21.69±5.79	1.369	0.290
PTH (pg·mL ⁻¹)	15~65	54.43±37.40	107.29±72.04*	104.73±13.9*	78.45±27.59	3.340	0.038
Ca (mmol·L ⁻¹)	2.20~2.55	2.28±0.35**	2.06±0.36	2.17±0.19**	2.30±0.10**	2.924	0.044
P (mmol·L ⁻¹)	0.90~1.61	1.27±0.42	1.03±0.51	0.98±0.28*	1.03±0.10	1.520	0.250

注：*：与治疗前比较 $P<0.05$ ；**：与治疗2周时比较 $P<0.05$ ；***：与治疗2月时比较 $P<0.05$

tP1NP 为 $19.21 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。随访患者均为持续缓解,无复发迹象。所有患者未发现骨肉瘤、骨巨细胞瘤等 PDB 病变恶变的情况。

3 讨论

目前关于 PDB 的治疗方案,过往文献中主要推荐:唑来膦酸盐 5 mg 静脉单次输注 ($>15 \text{ min}$),阿仑膦酸盐 40 mg 口服 6 个月,利赛膦酸盐 30 mg 口服 2 个月 3 种方法^[7]。其中由于 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 较其他方案简单易行、治疗效果肯定、5 年复发率低而逐渐成为主流^[8-9]。PDB 有很强的地域性及种族差异性,多发于西欧、北美等地区的老年人群,发病率为 $2.3\% \sim 9.0\%$;但在中国人群中,此病非常罕见,均为个案报道,总数在 200 例左右^[10-11]。所以 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 对中国人群 PDB 的治疗效果尚待研究明确。本研究选取了 15 例骨活检病理确证 PDB 的患者,经 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 治疗后,PDB 患者 ALP 及 tP1NP 有明显下降,骨痛症状消失,全身骨扫描核素显像好转,考虑 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 治疗方案对中国人群 PDB 的治疗有效。国外文献显示 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 治疗后 5 年复发率很低;但由于随诊时间尚不足,本研究 5 年复发情况待进一步明确。本研究中有口服阿仑膦酸盐治疗后复发的患者,提示 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 治疗对于口服双膦酸盐药物复发的患者依然有效^[8]。

ALP 作为 PDB 疾病活跃度及疗效的监测指标已有很多文献报道,但 ALP 可以在肝脏、小肠、骨骼、肾脏及胎盘等部位合成,血清中 ALP 有 6 种同工酶,其中肝脏和骨来源的最多,所以 ALP 作为 PDB 的监测指标容易受其他因素的影响,有出现误诊的可能性^[7,12]。此外,骨特异性碱性磷酸酶 (BALP) 为成骨细胞的特异性产物,BALP 升高提示成骨活性增加;但本研究发现 ALP 在治疗初期无明显变化,在治疗 2 月后出现明显下降,提示其作为 PDB 患者疗效的监测指标有明显滞后,既往文献也有报道 ALP 或 BALP 作为复发及疗效监测指标的不敏感^[13-14]。由于 PDB 始于破骨细胞功能过度活跃,此后逐渐激活成骨细胞,之后新骨不断形成,而又不受侵袭,反反复复以至形成不规则板层状骨结构;所以既往认为在骨代谢指标中代表破骨活跃程度的 $\beta\text{-CTX}$ 可能能够更敏感地反应 PDB 患者疾病的活跃程度。但之后的研究发现真正能够体现 PDB 患者破骨活跃程度的指标是 I

型胶原羧基端肽 α 特殊序列 (I peptide alpha special type collagen carboxyl end sequence, $\alpha\text{-CTX}$) 而非 $\beta\text{-CTX}$,但由于 $\alpha\text{-CTX}$ 监测困难,目前没有成品的试剂盒,无法在临床上开展;而 $\beta\text{-CTX}$ 除在部分单骨型 PDB 中有确切下降外,在其他 PDB 患者中的改变差异很大^[15-16]。本研究发现 $\beta\text{-CTX}$ 在治疗前后有下降趋势,但差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。tP1NP 为成骨细胞释放的 I 型胶原原聚合成 I 型胶原过程中的副产物,其含量在一定程度上反映了骨形成的状态,因此 tP1NP 与 BALP 所体现的意义基本相同,但由于 BALP 的检测方法复杂,准确度低,易受到同工酶的干扰,在临床上已被 tP1NP 所取代^[17-18]。本研究显示,在 PDB 患者治疗后,tP1NP 有明显下降,之后维持在一个比较低的水平,较 ALP 反应敏感,是较好的 PDB 疾病监测指标。OC 是由成骨细胞分泌,沉积于骨基质中,主要功能是维持骨正常矿化速率,抑制异常的羟基磷灰石晶体的形成;在骨吸收及骨溶解时,沉积在骨基质中的 OC 就会游离出来,因此 OC 一方面能反映成骨细胞的活性,但在更大程度上反映的是骨转换的情况,PDB 患者 OC 的变化可能在一定程度上反映了 PDB 患者的骨代谢修复过程。

此外,PDB 患者由于活动受限,大量骨代谢的消耗, 25-OH D_3 水平一般偏低,本研究显示其 25-OH D_3 水平属于维生素 D 不足状态。除部分破骨为主的 PDB 患者血钙增高外,大部分 PDB 患者血钙水平正常或减低。本研究中患者血钙治疗前较正常值偏低,可能是由于 25-OH D_3 水平减低、成骨的活跃、钙摄入减少、尿钙增加等因素共同引起^[19]。由于唑来膦酸盐有强大的降血钙作用,所以 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 治疗后患者血钙出现明显降低。本研究中患者在服用钙片及骨化三醇的情况下,仍有 7 例出现低钙血症,其中 1 例血钙甚至低至 $1.02 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。这提示 PDB 患者血钙的调节能力可能较正常人群减弱,应用唑来膦酸盐的过程中更容易出现低钙血症。在给予 $\text{zol } 5 \text{ mg sf}$ 治疗前应积极补钙及维生素 D,治疗中及治疗后应监测血钙,必要时给予静脉钙剂治疗,以避免低钙血症的发生。此外针对治疗后 PDB 患者普遍出现维生素 D 及血钙偏低的情况,应给予长期钙剂及维生素 D 的补充。

由于 PDB 患者有复发及病变恶变为骨肉瘤或骨巨细胞瘤的情况,应长期随诊^[7]。因为 PDB 患

者发病早期或是部分单骨型病例,骨代谢指标可正常,所以建议除随诊 ALP、tP1NP 等骨代谢指标外,还应随诊 X 线平片检查,必要时行全身骨扫描核素显像,以尽早发现复发或是恶变的病例。对于复发的 PDB 患者,有研究显示再次给予 zol 5 mg sf 治疗依然有效,对于双膦酸盐抵抗的病例也可以给予降钙素治疗或尝试其他双膦酸盐方案的治疗^[20-21]。

综上所述,本研究显示 zol 5 mg sf 治疗对中国人 PDB 患者有效,未发现双膦酸盐抵抗的病例;tP1NP 与 ALP 均可作为 PDB 疾病活跃度及疗效的监测指标,tP1NP 更敏感;zol 5 mg sf 的 PDB 患者极易出现低钙血症,应积极补钙及维生素 D。

【参考文献】

- [1] Ralston S H, Langston A L, Reid I R. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone[J]. Lancet, 2008, 372(9633):155-163.
- [2] Roodman G D, Windle J J. Paget disease of bone [J]. J Clin Invest, 2005, 115(2): 200-208.
- [3] Bolland M J, Cundy T. Republished: Paget's disease of bone: clinical review and update [J]. Postgrad Med J, 2014, 90(1064):328-331.
- [4] Ferraz-de-Souza B, Correa P H. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: a mini-review [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(8):577-582.
- [5] Bolland M J, Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(11):924-927.
- [6] 苏华,夏维波,姜艳. 唑来膦酸盐治疗 Paget 病的研究进展 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2008, 1(2):149-151.
- [7] Singer F R, Bone H G, Hosking D J, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12):4408-4422.
- [8] Reid I R, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget's disease: data to 6.5 years [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(9): 2261-2270.
- [9] Merlotti D, Gennari L, Martini G, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(10):1510-1517.
- [10] Paul Tuck S, Layfield R, Walker J, et al. Adult Paget's disease of bone: a review[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(12):2050-2059.
- [11] 许藏丹,高志红,何庆,等.160 例国人 Paget 病临床荟萃分析 [C]. 第五届全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集. 北京:中华中医药学会糖尿病分会, 2012:611-615.
- [12] Ahmed F, Gibbons S M. Bone-specific alkaline phosphatase by immunoassay or electrophoresis: their use in clinical practice[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(3):246-248.
- [13] Reid I R, Davidson J S, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone[J]. Bone, 2004, 35(1):224-230.
- [14] Reid I R, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease[J]. N Engl J Med, 2005, 353(9):898-908.
- [15] Alexandersen P, Peris P, Gueñabens N, et al. Non-isomerized ctelo-peptide fragments are highly sensitive markers for monitoring disease activity and treatment efficacy in Paget's disease of bone[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(4):588-595.
- [16] Clowes J A, Hannon R A, Yap T S, et al. Effect of feeding on bone turn over markers and its impact on biological variability of measurements[J]. Bone, 2002, 30(6):886-890.
- [17] Muschitz C, Feichtinger X, Haschka J, et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: a clinical practice guideline. Wien Med Wochenschr, 2017, 167(1/2):18-24.
- [18] Nofal A A, Altayar O, BenKhadra K, et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: a systematic review and meta-analysis[J]. OsteoporosInt, 2015, 26(7):1875-1891.
- [19] Walker J. Pathogenesis, diagnosis and management of Paget's disease of the bone[J]. Nurs Older People, 2014, 26(08):32-38.
- [20] Siris E S, Lyles K W, Singer F R, et al. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21 (Suppl.2):S94-S98.
- [21] Papapoulos S E, Eekhoff E M, Zwinderman A H. Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(Suppl.2):S88-S91.