

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.35.043

· 药学 ·

双膦酸盐类药物致不良反应回顾性分析*

凌翰彬¹ 蒋宇亮² 李致媛² 钟玲¹ 刘博¹ 黎奔^{1△}

(1 广东省中医院药学部 广东 广州 510105; 2 广州中国科学院先进技术研究所 广东 广州 511458)

摘要 目的:分析双膦酸盐类药物所致不良反应情况。**方法:**检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang)、中文科技期刊数据库(VIP)2004年1月至2013年8月国内有关双膦酸盐致不良反应的个案报道,按年龄、性别、原发病、药物名称、给药途径、不良反应发生时间、临床表现症状、治疗与转归等进行分类统计分析。**结果:**48例不良反应包括运动系统、消化系统、感官系统、循环系统、神经系统及全身性损害,高年龄段与女性发生率较高。**结论:**临床上应重视双膦酸盐类药物所致不良反应,坚持合理用药。

关键词:双膦酸盐;不良反应;文献分析

中图分类号:R969.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)35-6963-04

Retrospective Analysis on the Adverse Drug Reactions Induced by Diphosphonate Drugs*

LING Han-bin¹, JIANG Yu-liang², LI Zhi-yuan², ZHONG Ling¹, LIU Bo¹, LI Ben^{1△}

(1 Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou, Guangdong, 510105, China;

2 Guangzhou Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong, 511458, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the situation of adverse drug reactions (ADR) induced by diphosphonate drugs. **Methods:** The cases of adverse drug reactions (ADRs) induced by diphosphonate reported in China from Jan, 2004 to Aug, 2013 were searched in CNKI, WanFang and VIP. Then they were classified and analyzed statistically according to age, gender, primary disease, drug name, administration, ADR reporting time, clinical symptoms, treatment and prognosis. **Results:** Forty-eight ADR cases involved the motion system, digestive system, sensory system, circulatory system, nervous system and systemic damage, with advanced age group and women showing the highest incidence. **Conclusion:** Diphosphonate drugs should be used with caution in the clinic for it may induce ADR.

Key words: Diphosphonate; Adverse drug reaction; Literature analysis

Chinese Library Classification(CLC): R969.3 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)35-6963-04

前言

双膦酸盐是人工合成的一类焦膦酸类似物,是近20年来发展起来的抗代谢性骨病的一类新药。其作用机制包括:①直接改变破骨细胞的形态,首先阻止破骨细胞的前体细胞粘附于骨组织,进而对破骨细胞的数量和活性产生影响;②与骨基质理化结合,直接干扰骨吸收;③直接抑制成骨细胞介导的细胞因子IL-6、TNF的产生。主要用于治疗骨质疏松症、变形性骨炎和恶性肿瘤引起的高钙血症及骨痛症等。双膦酸盐类药物的发展按药效学可分为3代,第一代为由替膦酸钠(Etidronate)、氯屈膦酸钠(Clodronate);第二代为帕米膦酸钠(Pamidronate)、阿伦膦酸钠(Alendronate);第三代为伊班膦酸钠(Ibandronate)、替鲁膦酸钠(Tiludronate)、奥帕膦酸钠(Olapadronate)、利塞膦酸钠

(Risdrionate)、唑来膦酸钠(Zoledronate)。^[1]国家药品不良反应监测中心监测到双膦酸盐类药物所致不良反应涉及多个器官系统,包括全身性损害、胃肠系统损害、肌肉骨骼系统损害等;同时美国食品药品监督管理局(FDA)发布警示信息警示双膦酸盐类药物可导致颌骨坏死、食道癌等不良反应。随着双膦酸盐类药物在临床上广泛应用,其不良反应也不断增多。为更直观的了解双膦酸盐类药物不良反应发生情况,更好地指导临床用药,确保临床用药规范、合理,本研究通过文献检索,对其不良反应进行统计分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wan-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81202398);国家中医药管理局基地科研专项(JDZX2012010)

作者简介:凌翰彬(1985-),男,本科,药师,主要研究方向:临床药学研究,

电话:18620923452, E-mail: gen3333@163.com

△通讯作者:黎奔,主任药师, E-mail: lcyxlb@126.com

(收稿日期:2014-06-08 接受日期:2014-06-30)

Fang)、中文科技期刊数据库(VIP)等,以题名进行检索并查阅原文,检索词为:“磷酸”、“不良反应”、“致”等。对2004年1月至2013年8月国内医药期刊报道的有关双膦酸盐所致不良反应的个案报道进行统计,共查阅文献30篇^[23],总计患者48例,医药学期刊24种。

1.2 方法

按患者年龄、性别、原发病、药物名称、给药途径、不良反应发生时间、临床表现症状、治疗与转归等进行分类统计分析。

2 结果

2.1 患者情况

48例不良反应中,男性19例(占39.6%),女性29例(占60.4%);年龄介于28~87岁之间,50岁以上患者占83.3%。患者的主要原发病包括骨质疏松症、癌症骨转移、多发性骨髓瘤、骨关节病、腰痛、脚痛等。

2.2 不良反应涉及药物及给药途径分布

本研究中不良反应涉及的双膦酸盐药物包括阿仑膦酸钠、帕米膦酸钠、唑来膦酸钠、伊班膦酸钠、依替膦酸钠、氯屈膦酸钠以及利塞膦酸钠等7种;给药途径主要分为口服与静脉滴注(表1)。

表1 不良反应涉及药物及给药途径分布

Table 1 The distribution of ADR in different drugs and route of administration

Drug name	Oral	Intravenous	Total	Proportions (%)
Alen-dronate	19	0	19	36.6
Risedronate	1	0	1	1.9
Pamidronate	0	13	13	25
Zoledronate	0	14	14	26.9
Ibandronate	0	3	3	5.8
Etidronate	1	0	1	1.9
Clodronate	0	1	1	1.9
Total	21	31	52	100

2.3 不良反应发生时间分布

不良反应发生时间,自用药后60 min至1200 d之间,由不同药物与不同给药途径诱发各种不良反应;最早为用药后60 min出现,表现为口腔溃疡;最晚为用药后1200 d,表现为颌骨坏死(表2)。

表2 不良反应发生时间分布

Table 2 The distribution of ADR in different time of occurrence

Time	Cases	Proportions (%)
≤ 1 h	2	4.2
2~36 h	19	39.6
3~10 d	3	6.2
11~40 d	5	10.4
> 40 d	19	39.6
Total	48	100

2.4 不良反应的临床表现类型

双膦酸盐药物所致不良反应累及多个系统和器官,部分不良反应同时表现在多个器官系统,包括运动系统(24例,占46.2%)、消化系统(12例,占23.1%)、感官系统(6例,占11.5%)、循环系统(3例,占5.8%)、神经系统(2例,占3.8%)及全身性损害(5例,占9.6%)(表3)。

表3 不良反应累及系统及器官分布(n=48)

Table 3 The distribution of ADR in different Systems and organs(n=48)

Referred system of ADR	Cases	Proportions (%)	Kinds of drugs
Motion system			
Bone pain	1	1.9	Alen-dronate
Muscle pain	1	1.9	Alen-dronate
Melosalgia	1	1.9	Alen-dronate
Osteoarticular pain	2	3.8	Pamidronate(2), Pamidronate(2), Zoledronate(5), Alen-dronate(9), (Ibandronate, Clodronate), (Pamidronate, Zoledronate), (Pamidronate, Zoledronate, Ibandronate)
Necrosis of jaw	19	36.6	
Circulation system			
Arrhythmia	1	1.9	Ibandronate
Hypocalcemia	2	3.8	Zoledronate(2)
Digestive system			
Nausea/ stomachache	1	1.9	Alen-dronate
Oral ulcer	3	5.9	Alen-dronate(3)
Peptic ulcer	1	1.9	Alen-dronate
Diarrhea	3	5.9	Pamidronate(3)
Intestinal obstruction	1	1.9	Pamidronate
Iver	3	5.9	Etidronate, Zoledronate(2)
Dysfunctional			
Sensory system			
Scleritis	2	3.8	Alen-dronate, Pamidronate
Eye conjunctivitis	1	1.9	Alen-dronate
Dermatitis	2	3.8	Alen-dronate, Risedronate
Rash	1	1.9	Zoledronate
Nervous system			
Dizziness/ headache	2	3.8	Alen-dronate, Zoledronate
Whole body			
Fever/ shivering /			
Debilitation /	5	9.6	Pamidronate(2), Zoledronate(3)
Influenza-like illness			
Total	52	100	

2.5 治疗与转归

不良反应发生后48例患者均给予对症治疗,大部分患者同时停用双膦酸盐类药物,除颌骨坏死外,其他不良反应均能逐渐好转,愈后良好;颌骨坏死不良反应患者进行对症、抗感染治疗,部分患者实施死骨刮除术,但效果大多不理想。

3 讨论

3.1 ADR年龄及性别分布特点

本研究可发现所有不良反应患者中女性患者占60.4%;50岁及以上患者ADR发生率较高;原发病中骨质疏松症、乳腺癌骨转移占总患者人数的58.3%,究其原因;可能为女性骨峰值低

于男性,同时绝经后骨丢失加速的影响,高龄妇女发生骨质疏松症、乳癌骨转移及其相关的骨折率均显著高于同龄男性;同时,患者达到一定年龄后组织器官呈生理性机能衰退,特别是肝肾功能减退,导致药物在体内蓄积;因此在使用双膦酸盐类药物后,发生不良反应的几率大大增加。因此,建议临床针对骨质疏松等骨相关原发病患者,特别是50岁以上女性患者使用双膦酸盐类药物时,应按照肝肾功能轻微减退情况予以减量给药、适当延长给药时间间隔;除考虑药物代谢特点外,应严格掌握适应症,从而达到规范用药,确保药物应用的合理性、科学性和安全性。

3.2 ADR 临床表现及治疗

3.2.1 运动系统 双膦酸盐类药物 ADR 中运动系统不良反应总计24例,其中颌骨坏死19例,占全部不良反应的36.6%,为发生率最高的不良反应,同时症状出现时间较迟缓(最早发现时间为用药后210d),目前尚缺乏理想的治疗方法,愈后不理想;该不良反应涉及阿仑膦酸钠、帕米膦酸二钠、唑来膦酸等5种常用的双膦酸盐类药物。目前,双膦酸盐相关性颌骨坏死确切机制尚不明确,普遍观点认为破骨细胞功能障碍、微血管栓塞、创伤和感染是其发生的主要原因。因此,临床应用双膦酸盐类药物前,应接受口腔检查、筛除病灶牙,避免感染扩散至颌骨,引起颌骨坏死。应用本类药物时应加强对颌骨坏死不良反应的监控;应尽量避免2种以上双膦酸盐类药物联合应用;控制好连续用药时间,如病情稳定,应考虑停药;如需继续治疗,应减少用药频率。如出现颌骨坏死,应及时拔除、同时合理应用抗生素进行抗感染^[5-13]。

3.2.2 循环系统 双膦酸盐类药物引起循环系统不良反应共计3例,包括低血钙2例由唑来膦酸引起;心律失常1例,由使用伊班膦酸钠后出现一过性低血钙引起。双膦酸盐类药物引起的多数不良反应主要为一过性和轻度的,一般情况下无需特殊处理;但本研究出现的循环系统不良反应较为严重;因此,建议临床使用该类药物时,应密切监测血清钙离子的浓度,并根据血清钙水平及时调整药物用量,必要时应静脉补钙,维持血钙水平在正常范围,避免不良反应的发生^[14,15]。

3.2.3 消化系统 消化系统不良反应主要有口腔溃疡3例、食管糜烂1例、恶心呕吐腹部不适1例,均由阿仑膦酸钠引起,主要原因是患者服用药物方式不对,导致阿仑膦酸钠在口腔/食管滞留并长时间刺激口腔/食管黏膜引起相应的不良反应。因此,临床应用口服双膦酸盐类药物时,医嘱应明确强调患者应严格按照说明书记载的使用方法使用,避免药物长时间刺激口腔/食道黏膜^[16,17]。该类物质还出现3例药物性肝功损害,分别由依替膦酸二钠与唑来膦酸引起。因此,使用该类药物前,应详细询问患者既往病史、过敏史及家族变态反应史等;用药时严格掌握用药剂量,加强患者肝功能监测^[20,21]。

3.2.4 感官系统 双膦酸盐类药物导致眼肌膜炎眼结膜炎共计3例,分别由阿仑膦酸钠及帕米膦酸二钠引起;目前,该类物质引起眼部不良反应的机制尚不明确,其药理、病理过程亦有待阐明,但导致的眼部炎症严重时可致失明;因此,该类物质眼部不良反应应引起临床医生的高度重视,避免造成严重不良后果^[22-24]。

感官系统不良反应另有药物性皮炎、皮疹3例分别由阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸引起,患者均为高龄老人;由于患者高龄,肾功能减退,双膦酸盐类药物在体内半衰期延长,导

致严重过敏性皮疹;因此,老年患者,特别是伴有肾功能不全的患者使用双膦酸盐类药物时,应适当减少给药量^[25-27]。

3.2.5 神经系统与全身性损害 头晕头痛、发热、寒颤、乏力同时伴随着呕吐、头痛等流感样症状全身性损害是双膦酸盐类药物常见不良反应;临床使用该类药物时应密切观察,及时给予体温控制等对症治疗,避免由于高热诱发并发症导致严重不良后果^[28-31]。

4 结论

本统计分析研究中除颌骨坏死外,其他不良反应愈后都较良好;未发现食道癌、肾功能衰竭、心肌梗塞、心源性休克等严重不良反应;但由于双膦酸盐类药物适用人群大多为50岁以上的中老年人,由于其身体机能减退、药物代谢能力一定程度上有所减弱;因此临床一线医护药人员应对使用该类药物的患者加强监护,减少不良反应的发生。同时,药品生产企业应及时完善产品说明书;药品监管部门应加强安全用药的宣传,详细全面的告知药品安全信息,收集药物不良反应信息,最大程度的保障患者的用药安全。

参考文献(References)

- [1] 吴宁,葛才荣.双膦酸盐类药物的临床应用进展[J].中国误诊学杂志,2007,16:3707-3709
Wu Ning, Ge Cai-rong. The clinical application progress of diphosphonate drugs [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2007, 16: 3707-3709
- [2] 黄晓春,李泽兵,王毅超,等.阿仑膦酸钠致骨痛5例报告[J].中国临床医学,2010,05:770
Huang Xiao-chun, Li Ze-bing, Wang Yi-chao, et al. Clinical Management of Bone Pain after Using with Alendronate [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2010, 05: 770
- [3] 马媛,封宇飞,孙春华.注射用帕米膦酸二钠致肌肉疼痛[J].中国药物应用与监测,2011,01:56-57
Ma Yuan, Feng Yu-fei, Sun Chun-hua. Muscle pain caused by the injectable pamidronate disodium [J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2011, 01: 56-57
- [4] 计成,张海霞.口服阿仑膦酸钠片致急性双下肢疼痛1例[J].药物流行病学杂志,2010,12:707
Ji Cheng, Zhang Hai-xia. Both lower extremities pain caused by the oral alendronate of 1 case [J]. Chinese Journal of Pharmacoe pidemiology, 2010, 12: 707
- [5] 宋爱丽,刘芳.帕米膦酸二钠致颞、颌骨、膝关节疼痛1例[J].中国医院药学杂志,2009,20:1804
Song Ai-li, Liu Fang. One case of pains at temporomandibular joints and knee joints caused by pamidronate [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2009, 20: 1804
- [6] 孙明霞,赵玉亮,林蓉燕,等.帕米膦酸二钠治疗骨转移癌致上颌骨坏死一例[J].中国肿瘤临床与康复,2006,02:193
Sun Ming-xia, Zhao Yu-liang, Lin Rong-yan, et al. One case of osteonecrosis of the jaw caused by pamidronate for bone metastases [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2006, 02: 193
- [7] 李娟,赵莹.双膦酸盐致下颌骨坏死一例[J].中华血液学杂志,2008,29(4):242-242
Li Juan, Zhao Ying. One case of osteonecrosis of the jaw caused by diphosphonate [J]. Chinese Journal of Hematology, 2008, 29 (4):

242

- [8] 张梅芳, 郭晓丽. 双膦酸盐治疗多发性骨髓瘤致下颌骨坏死一例[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(11): 963
Zhang Mei-fang, Guo Xiao-li. One case of osteonecrosis of the jaw caused by diphosphonate for Multiple Myeloma [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2009, 48(11): 963
- [9] 秦铁军, 杨舟. 唑来膦酸钠致多发性骨髓瘤患者下颌骨坏死一例[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(10): 714
Qin Tie-jun, Yang Zhou. One case of osteonecrosis of the jaw caused by zoledronate for Multiple Myeloma [J]. Chinese Journal of Hematology, 2008, 29(10): 714
- [10] 黄如冰, 吴晓林, 俞娟. 双膦酸盐相关性颌骨坏死 12 例临床分析[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2012, 04: 353-357
Huang Ru-bing, Wu Xiao-lin, Yu Juan. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws of 12 cases [J]. Chin J Stomatol Res (Electronic Edition), 2012, 04: 353-357
- [11] 路敏, 王薇, 周颖, 等. 帕米膦酸钠相关下颌骨坏死[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 03: 180-181
Lu Min, Wang Wei, Zhou Ying, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate disodium[J]. ADPJ, 2011, 03: 180-181
- [12] 王喆喆, 谢磊. 双膦酸盐相关颌骨坏死 1 例报道及文献复习[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 04: 465-467
Wang Zhe-zhe, Xie Lei. Osteonecrosis of the jaw associated caused by diphosphonate: one case report and literature review [J]. Clinical Education of General Practice, 2013, 04: 465-467
- [13] 李冉, 李宁. 唑来膦酸钠相关下颌骨坏死病例报告 1 例及文献复习[J]. 西南军医, 2012, 06: 921-922
Li Ran, Li Ning. Osteonecrosis of the jaw associated caused by zoledronate: one case report and literature review [J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China, 2012, 06: 921-922
- [14] 臧胜楠. 伊班膦酸钠致心律失常 1 例[J]. 人民军医, 2012, 03: 238
Zang Sheng-nan. arrhythmic caused by ibandronate [J]. People's Military Surgeon, 2012, 03: 238
- [15] 曹永红. 唑来膦酸钠注射剂致低钙血症 2 例 [J]. 中国药师, 2007, 04: 372
Cao Yong-hong. Two case of hypocalcemia caused by zoledronic acid injection[J]. China Pharmacist, 2007, 04: 372
- [16] 覃柏, 李波, 谢又佳, 等. 阿仑膦酸钠致严重不良反应一例[J]. 中国药物与临床, 2011, 08: 900
Qin Bo, Ji Bo, Xie You-jia, et al. One case of serious drug adverse reaction caused by alendronate [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2011, 08: 900
- [17] 段丽君, 李峥, 江霞. 含服阿仑膦酸钠致创伤性溃疡三例并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(10): 862
Duan Li-jun, Li Zheng, Jiang Xia. Three cases of oral traumatic ulcers induced by keeping alendronate sodium in the mouth and review of literatur[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 27(10): 862
- [18] 李丹, 乙苏北, 王岩. 帕米膦酸钠治疗乳腺癌骨转移致腹泻 3 例[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 05: 339
Li Dan, Yi Su-bei, Wang Yan. Diarrhea due to disodium pamidronate for bone metastases of breast cancer: 3 case reports [J]. ADPJ, 2004, 05: 339
- [19] 曹俊杰, 裴仁治, 马俊霞, 等. 帕米膦酸钠致肠梗阻 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2009, 05: 432
Cao Jun-jie, Pei Ren-zhi, Ma Jun-xia, et al. intestinal obstruction caused by pamidronate of one case[J]. Chin JMAP, 2009, 05: 432
- [20] 管玫, 吴锐, 陈泽莲. 依替膦酸二钠致黄疸和严重肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 04: 294
Guan Mei, Wu Rui, Chen Ze-lian. Jaundice and severe liver injury caused by etidronate disodium[J]. ADPJ, 2005, 04: 294
- [21] 曹春玲. 唑来膦酸钠注射液致药物性肝损伤 2 例 [J]. 中国药物警戒, 2012, 05: 314
Cao Chun-ling. Two case of drug-induced liver damage caused by zoledronic acid injection [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2012, 05: 314
- [22] 潘小云. 阿仑膦酸钠致眼巩膜炎 1 例[J]. 江西中医药, 2009, 02: 61
Pan Xiao-yun. Scleritis caused by alendronate of 1 case [J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 02: 61
- [23] 梁秀婷, 吴洁, 赵微. 注射用帕米膦酸二钠致虹膜睫状体炎 [J]. 中国药物应用与监测, 2012, 02: 117-118
Liang Xiu-ting, Wu Jie, Zhao Wei. Iridocyclitis caused by pamidronate disodium [J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2012, 02: 117-118
- [24] 王靓, 吴朝明, 徐栩. 阿仑膦酸钠致急性结膜炎前葡萄膜炎一例并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(4): 468
Wang Liang, Wu Chao-ming, Xu Xu. Alendronate-induced acute conjunctivitis and anterior uveitis: one case report and literature review[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2009, 25(4): 468
- [25] 胡晓蕾, 刘锐, 王渝, 等. 利塞膦酸钠致剥脱性皮炎[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 05: 304-305
Hu Xiao-lei, Liu Rui, Wang Yu, et al. Exfoliative dermatitis caused by risedronate sodium[J]. ADPJ, 2012, 05: 304-305
- [26] 邓成爱, 容海燕. 阿仑膦酸钠致过敏反应 1 例 [J]. 中国实用医药, 2011, 04: 185-186
Deng Cheng-ai, Rong Hai-yan. One case of Allergic reactions caused by alendronate[J]. China Practical Medicine, 2011, 04: 185-186
- [27] 刘剑锋, 冯巧飞. 唑来膦酸致全身皮疹 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 02: 126-127
Liu Jian-feng, Feng Qiao-fei. Generalized skin rash due to zoledronic acid[J]. ADPJ, 2012, 02: 126-127
- [28] 时慧, 纪立伟. 唑来膦酸钠注射液致不良反应 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 06: 382-383
Shi Hui, Ji Li-wei. One case of adverse reaction caused by zoledronic acid injection [J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2010, 06: 382-383
- [29] 周冀平, 梁秀敏. 帕米膦酸二钠致高热 1 例 [J]. 中国综合临床, 2007, 09: 844
Zhou Ji-ping, Liang Xiu-min. One case of fever caused by pamidronate[J]. Clinical Medicine of China, 2007, 09: 844
- [30] 余毅, 苟晓琴, 安振梅, 等. 帕米膦酸二钠致高热 1 例并文献复习 [J]. 华西医学, 2008, 06: 1420
She Yi, Gou Xiao-qin, An Zhen-mei, et al. Fever caused by pamidronate: one case report and literature review [J]. West China Medical Journal, 2008, 06: 1420
- [31] 李铮. 唑来膦酸钠注射液致流感样不良反应 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2011, 09: 849-850
Li Zheng. One case of influenza-like adverse reaction induced by zoledronic acid injection [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2011, 09: 849-850