

唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症的临床观察

樊勤学 陆琳松 孙治国 李祖涛 米尔阿里木·木尔提扎 徐阔 王浩 袁宏

【摘要】 目的 探讨注射用唑来膦酸 5 mg 对原发性骨质疏松症患者的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 6 月至 11 月住院期间 53 例原发性骨质疏松症患者,所有患者均初次诊断为原发性骨质疏松症,未曾行任何抗骨质疏松治疗,同时排除其他骨代谢性疾病或药物影响,随机分为研究组 28 例,平均年龄 60.4 岁,给予唑来膦酸 5 mg,静脉滴注 30 min,同时口服钙尔奇 D 600 mg/d 及阿尔法 D₃ 0.25 μg/d;对照组 25 例,平均年龄 61.2 岁,给予口服钙尔奇 D 600 mg/d 及阿尔法 D₃ 0.25 μg/d,治疗时间为 1 年。采用双能 X 线骨密度仪(DEXA)测定两组治疗前后的 L₁₋₄、股骨颈、Ward's 三角区骨密度值。**结果** 排除对照组中 2 例患者失访外,研究组骨密度增幅程度均显著高于对照组($P < 0.05$)。4 例患者在注射唑来膦酸后出现发热、头痛及流感样症状,给予非甾体类抗炎药(NSAIDs)对症治疗后 4 例患者均在 3 d 内缓解,未见其他不良反应。**结论** 唑来膦酸注射液 5 mg 可明显提高原发性骨质疏松症患者的骨密度,且不良反应可耐受,在原发性骨质疏松症患者中值得推广应用。

【关键词】 双磷酸盐类;骨质疏松;老年人;骨密度

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病(世界卫生组织, WHO)^[1]。唑来膦酸作为新一代的双磷酸盐制剂,用于原发性骨质疏松症患者能明显增加骨密度,改善骨量,降低骨折风险^[2],本研究旨在探讨唑来膦酸在原发性骨质疏松症患者中的疗效。2011 年 6 月至 11 月,我院采用双能 X 线骨密度仪(DEXA),对应用注射用唑来膦酸 5 mg 后,原发性骨质疏松症患者的骨密度变化进行了观察,以了解唑来膦酸对原发性骨质疏松症患者骨密度的疗效。

资料与方法

一、一般资料

根据纳入及排除标准,研究对象为在我院住院的原发性骨质疏松症患者 53 例。纳入标准:①符合 2011 年颁布的《原发性骨质疏松诊治指南》,双能 X 线骨密度仪检测, T 值 < -2.5 SD;②无钙尔奇 D、阿尔法 D₃ 过敏病史;③肝功能、肾功能正常;④患者或家属填写并签署知情同意书。排除标准:①患有骨代谢疾病的病例;②长期服用可能影响骨代谢药物的病例;③原发或继发的维生素 D 缺乏的病史;④肾功能不全(血清肌酐清除率 < 30 mL/min);⑤低钙血症;⑥患者的脊柱区或者髋部区存在畸形,骨密度测量时可能影响测定;⑦对唑来膦酸过敏者。

若患者进入本实验后自行停药或失访,则认为样本脱落,可从实验中去除。

二、分组

对 53 例患者随机分组。随机分组方法:采用 SPSS 16.0 软件中的 Random Numbers 程序,使用其中的 Rv. Uniform 函数,并写入参数值(1,100)后产生随机数字表,设定奇数为研究组、偶数为对照组,根据纳入及排除标准符合入组条件 53 例患者。

通过上述方法随机分组。研究组 28 例,年龄 45.0~68.0 岁,平均 60.4 岁。对照组 25 例,年龄 46.0~70.0 岁,平均 61.2 岁。研究组合并冠心病 5 例、糖尿病 3 例、高血压 4 例;对照组合并冠心病 4 例、糖尿病 4 例、高血压 6 例。经统计学分析,两组病例的用药前一般资料[年龄、骨密度(BMD)、身体质量指数(BMI)、骨折史等]差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者一般资料见表 1。

三、用药方法

患者肾功能无明显障碍的情况下,先给予患者约 250 mL 生理盐水静脉滴注充分水化,然后静脉给予患者 100 mL 剂量为 5 mg 的唑来膦酸(密固达),输注过程大于 0.5 h;唑来膦酸输入结束后再次给予约 250 mL 生理盐水静脉滴注充分水化,并嘱患者唑来膦酸输注过程中饮用不少于 500 mL 的温开水。输注过程及完毕后 72 h 内,对患者的尿量变化、血压、脉率、体温等变化以及不良反应症状均完整记录。应用唑来膦酸后,如果患者体温高于 38.8 ℃ 的,需及时给予非甾体类抗炎药(NSAIDs)口服。患者用药后均给予钙尔奇 D+阿尔法 D₃ 胶丸的抗骨质疏松的治疗方案。

doi:10.3969/j.issn.1674-8573.2014.02.014

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院骨科

通信作者:袁宏, E-mail: doctoryuanhong@sohu.com

表 1 两组患者治疗前的一般情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身体质量指数 (kg/m ²)	L ₁₋₄ BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)	Ward 区 BMD (g/cm ²)	骨折史 (例)
研究组	26	60.4	25.3 ± 2.2	0.741 ± 0.055	0.736 ± 0.066	0.724 ± 0.058	1
对照组	25	61.2	25.2 ± 2.8	0.754 ± 0.075	0.742 ± 0.075	0.726 ± 0.073	0

表 2 两组患者治疗前 1 天及治疗后 12 个月 BMD 的比较(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腰椎(L ₁₋₄) BMD		股骨颈 BMD		Ward 三角 BMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	26	0.741 ± 0.055	0.816 ± 0.061 *	0.736 ± 0.066	0.796 ± 0.073 *	0.724 ± 0.058	0.779 ± 0.052 *
对照组	25	0.754 ± 0.075	0.764 ± 0.064	0.742 ± 0.075	0.746 ± 0.062	0.726 ± 0.073	0.734 ± 0.064
t 值		0.6194	2.6237	0.2674	2.3418	0.0952	2.4244
P 值		0.5393	0.0125	0.7906	0.0245	0.9246	0.0202

注:治疗后 12 个月与对照组比较, * P<0.05

四、仪器
我院使用的骨密度仪为 Challenger 双能 X 线骨密度仪(法国 DMS 公司)。每日测前均对仪器性能进行校正检测,保证变异系数在 1% 之间。峰值骨量来自仪器储存的中国成年男女骨量数据。

五、骨密度测量方法
患者应用唑来膦酸前 1 天检测腰椎和髋部骨密度,仪器测量患者髋部骨密度时应保持下肢内旋 15°。应用唑来膦酸 1 年后,用相同方法检查患者同一位置骨密度。

六、评判标准
参照世界卫生组织(WHO)推荐的基于骨密度测定的诊断标准:当 T 值大于 -1.0 SD,诊断为骨量正常;当 T 值处于 -2.5 ~ -1.0 SD,诊断为骨量减少;当 T 值小于 -2.5 SD,诊断为骨质疏松症;当 T 值小于 -2.5 SD,并伴有脆性骨折,则诊断为严重骨质疏松症;当 T 值小于 -3.0 SD 以下,无骨折的患者也为诊断为严重骨质疏松。

七、统计学方法
以上所采集数据进行整理后,采用 SPSS 16.0 软件包进行统计学分析,所有测量值以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并经 K-S 检验为正态分布,本实验采用两独立样本的 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、一般情况
进入本实验 53 例患者,经 1 年治疗后获随访 51 例,退出本实验 2 例(研究组 2 例失访),符合实验要求 51 例。
二、骨密度比较
治疗 1 年后再次测量 L₁₋₄、股骨颈、Ward's 三

角区骨密度值,研究组及对照组在治疗前无明显差异(P>0.05),治疗后研究组骨密度增幅比对照组显著增加(P<0.05),结果见表 2。

三、不良反应
研究组 28 例患者中有 4 例在注射唑来膦酸后出现发热、头痛及流感样症状,最高体温 39.8℃,给予 NSAIDs^[3,4]对症治疗 4 例患者均在 3 d 内缓解,无一例发生肾损害、消化道不适、下颌骨坏死等严重不良反应。

讨 论

原发性骨质疏松症是一个世界范围内的重要健康问题。原发性骨质疏松症分为绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症,目前我国 60 岁以上老年人口已达到 1.43 亿,约占总人口的 11%。我国已步入老龄化社会的现实使我们必须对骨质疏松有一个清晰的认识,积极防治骨质疏松症。

目前治疗骨质疏松主要有补充钙剂、维生素 D^[5],应用抗骨质疏松药物二磷酸盐类、降钙素类、选择性雌激素受体调节剂、雌激素类药物、甲状旁腺激素、雷奈酸锶(欧思美),狄诺塞麦,但二磷酸盐类药物目前治疗原发性骨质疏松使用较为广泛。HORIZON-RFT 多中心随机双盲安慰剂对照研究表明^[6],新一代二磷酸盐药物唑来膦酸可以增加骨量、抑制骨吸收,并且可以降低骨质疏松患者骨折及再次骨折的风险。唑来膦酸对骨质疏松防治作用的临床机制^[7,8]:唑来膦酸对骨表面某些结构有高亲和力,吸收后可以在骨小梁表面聚集,通过抑制甲羟戊酸代谢的关键酶,抑制破骨细胞对骨的破坏溶解,同时可以被破骨细胞摄取,抑制破骨细胞的活性并诱导破骨细胞凋亡,可重新激活被抑制的成骨细胞,产

生正向骨平衡,从而增加骨量。我国有研究显示,5 mg 唑来膦酸联合活性维生素可以提高骨质疏松患者的骨密度,降低患者的跌倒风险^[9]。有机构研究表明,唑来膦酸静注给药 15 min、每年给药 1 次、给药 3 年,能降低 70% 的脊柱压缩性骨折、40% 的髌骨骨折,骨折总的发生率减少 24%^[10]。

在新疆,骨质疏松症属于低认知、低诊断、低治疗、依从性欠佳的疾病。新疆地区原发性骨质疏松症的影响因素有很多:①日照时间不足,人体内活性维生素 D 产生减少,活性维生素 D 可以增加骨密度,增加肌肉力量和平衡能力,而活性维生素 D 的缺乏致使当地人跌倒的风险增加^[11]。②食物以大量盐腌制食品为主,含盐量高,高盐的摄入大大增加了高血压的发病率,极大增加了患骨质疏松症的风险^[12]。

通过本研究显示,唑来膦酸盐 5 mg 治疗新疆地区原发性骨质疏松症患者,与对照组相比,研究组患者的 L₁₋₄、股骨颈、Ward 三角部位的骨密度均有显著提高($P < 0.05$),并且研究组除 2 例失访外,无一例发生骨折及再次骨折。提示每年静脉滴注唑来膦酸 5 mg,1 年后可明显增加骨密度,降低骨质疏松患者骨折的风险,并且通过唑来膦酸静脉输注给药,有良好的耐受性^[13]。肾功能不全的骨质疏松患者不适合唑来膦酸治疗,因为该药的血浆清除率与肌酐清除率成正比^[14],但与体重、身体质量指数、性别、年龄和人种无关,所以在肝肾功能正常的原发性骨质疏松症患者中可首选唑来膦酸盐。本研究唑来膦酸盐 5 mg 治疗原发性骨质疏松症是安全、有效的,与国外试验相一致^[15]。唑来膦酸盐静脉给药,增加了化学成分的生物利用度,每年给药 1 次,减少常年口服药物的胃肠道副反应,唑来膦酸对骨质疏松症防治有良好的顺应性和耐受性是其长期有效治疗的前提^[16],唑来膦酸盐能大大增加骨质疏松患者的骨密度,并且副反应小,患者耐受性良好,能大大增加患者的依从性,降低患者骨折的风险。唑来膦酸是治疗原发性骨质疏松症安全、有效的药物,但本研究样本量及观察时间有限,还有待于大样本、长期随访进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 孟迅吾,徐苓. 骨质疏松症和骨矿盐疾病诊疗指南. 骨质疏松症基础与临床,2006,5(34):155-167.
- [2] 赵方,丛宝华,宋飞. 密固达(zoledronic)治疗女性绝

经后及老年性骨质疏松症疗效分析. 中国骨质疏松杂志,2011,17(10):915-916.

- [3] 袁元杏,李青,张非,等. 唑来膦酸钠应用近期安全性观察. 中国骨质疏松杂志,2012,18(10):921-923.
- [4] 林二虎,镇万新,高国勇,等. 椎体后凸成形术结合唑来膦酸治疗绝经后胸腰椎压缩骨折的临床观察. 骨科,2013,4(3):150-151,156.
- [5] 张新玉,魏丽. 不同药物对绝经后骨质疏松疗效观察和生活质量和药物经济学评价. 中国骨质疏松杂志,2011,17(6):517-522.
- [6] 张晓梅,刘忠厚. 唑来膦酸盐与骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志,2009,15(11):857-863.
- [7] 甄东,邱冰. 唑来膦酸治疗 35 例原发性骨质疏松症的疗效及观察. 中国骨质疏松杂志,2012,18(2):166-168.
- [8] Neville-Webbe HL, Coleman RE. The use of zoledronic acid in the management of metastatic bone disease and hypercalcaemia. Palliat Med, 2003, 17(6): 539-553.
- [9] 林华,徐天舒,范璐,等. 唑来膦酸盐(5mg)干预绝经后骨质疏松症对骨量的影响. 中华骨科杂志,2011,31(12):1331-1336.
- [10] Chapurlat RD. Single annual injectable treatment for postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(5):583-591.
- [11] 杨卫红,周建烈. 补充钙和维生素 D 预防骨质疏松性骨折疗效述评. 中国骨质疏松杂志,2008,14(11):797-802,826.
- [12] 贺琳,徐浩,黄力. 高血压与骨质疏松相关性的研究进展. 中华老年医学杂志,2009,28(7):611-613.
- [13] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther, 2003, 25(11):2669-2708.
- [14] Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. Drugs, 2001, 61(6):799-805, 806.
- [15] Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet, 2009, 373(9671):1253-1263.
- [16] Lin H, Bao LH, Zhu XF, et al. Analysis of recurrent fracture of a new vertebral body after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. Orthop Surg, 2010, 2(2):119-123.

收稿日期:2013-10-28