

伊班膦酸钠可防治肾小球疾病患者糖皮质激素引起的骨密度减低

傅淑霞 张丽萍 杨林 裴华颖 李绍梅 曾文 王彦

摘要:目的 探讨伊班膦酸钠防治肾小球疾病患者糖皮质激素(GC)所致的骨密度减低的疗效和安全性,观察期1年。方法 前瞻性自身对照研究16例骨量减少或骨质疏松患者,用强的松治疗半年后加用伊班膦酸钠,每3个月1mg,每3个月检测腰椎 L_{1-4} (L_{1-4})和股骨近端骨密度(双能X线骨密度仪)。结果 用GC治疗半年后各部位骨丢失(13.0~70.8)mg/cm²,丢失率为1.4%~7.9%。加用伊班膦酸钠半年后 L_{1-3} 和股骨粗隆骨量增加(5.2~26.2)mg/cm²,增加率为1.0%~3.6%; L_4 、股骨颈和三角区继续骨丢失(0.5~6.9)mg/cm²,丢失率0.1%~0.8%。2/16例出现能耐受的腰背部紧缩、酸沉和疼痛,48h内自行缓解。结论 间断静脉用伊班膦酸钠防治肾小球疾病患者GC所致的骨密度减低有效且副作用小,耐受性好。

关键词: 伊班膦酸钠; 肾小球疾病; 糖皮质激素引起的骨质疏松; 骨密度

Effect of sodium ibandronate injection on corticosteroid-induced reduced bone mineral density in the patients with glomerular disease FU Shuxia, ZHANG Liping, YANG Lin, et al. The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of ibandronate injections in treatment of corticosteroid-induced reduced bone mineral density(BMD) and osteoporosis in patients with glomerular disease. **Methods** In this prospective self control study, 16 patients with established osteoporosis and reduced BMD, after receiving prednisolone for half a year were treated with intravenous used ibandronate (Ai-Ben), 1mg 3-monthly and examined for BMD at the lumbar spines (L_1 - L_4) and femoral neck by dual-energy X-ray absorptiometry every 3 months. **Results**

After prednisolone therapy, the bone loss of every site was (13.0-70.8)mg/cm², the rate of bone loss being 1.4%-7.9%. After receiving ibandronate for half a year, the bone content of L_{1-3} and femoral trochanter increased (5.2-26.2)mg/cm², the increasing rate being 0.1%-0.8%, but the bone content of L_4 , femoral neck and Ward's triangle continued losing (0.5-6.9)mg/cm², the rate of bone loss being 0.1%-0.8%. Two patients complained tolerable lumbodorsal straining pain, which remitted spontaneously within 48 hours. **Conclusions** Intermittent i.v. ibandronate injections are efficacious, well-tolerated, with rare side effect in treatment of corticosteroid-induced reduced BMD in patients with glomerular disease.

Key words: Ibandronate; Glomerular disease; Corticosteroid-induced osteoporosis; Bone mineral density

糖皮质激素(GC)是治疗肾小球疾病患者主要药物,而骨质疏松是长期应用GC的主要副作用之一。GC每日用量 ≥ 5 mg就影响骨代谢,美国风湿病协会2001年在《推荐GC引起的骨质疏松预防和治疗指南》中指出,GC每日 ≥ 5 mg常致显著的骨丢失并增加骨折的危险,应该应用药物预防^[1]。用维生素D和(或)钙剂维持血钙浓度,在正常范围并不能

预防GC所致的骨丢失^[2],那么间断静脉应用伊班膦酸钠注射液(ibandronate,商品名:艾本,国药准字X20010432,河北医科大学生物医学工程中心生产)能不能有效地防止GC所致的骨丢失?该药耐受性如何?为此,我们前瞻性自身对照研究了16例原发性肾小球疾病伴骨矿含量减低或骨质疏松患者,用GC治疗半年后加用伊班膦酸钠(国内首用),每3个月1mg,随访1年,观察其防止骨丢失的疗效和副作用。

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院肾内科

通讯作者:傅淑霞,Email:drfushuxia@yahoo.com.cn

1 材料和方法

1.1 病例选择

2001年10月至2003年4月间,在我科住院经临床和肾活检病理确诊的原发性肾小球疾病患者16例(IgA肾病5例,微小病变4例,系膜增生性肾炎3例,局灶节段性肾小球肾炎和膜性肾病各2例),均为需用GC治疗且肾功能正常,基础骨密度值至少一个部位存在骨量减少或骨质疏松者,其中男性13例,女性3例,年龄 36 ± 16 (19~65)岁。详实记录患者病程、身高、体重,计算体质量指数(BMI)、用GC(按等效强的松量)累计剂量及用药时间。除外甲状腺亢进、糖尿病、制动、特殊职业(运动员、地铁工人)、长期择食、应用他汀类药物、噻嗪类利尿剂、维生素D和二磷酸盐类药物及体质量指数 >30 或 <23 者。

1.2 方法

1.2.1 给药方案:患者均口服强的松或甲基强的松龙,诱导缓解期每公斤体重每天 $0.8 \sim 1$ mg(甲基强的松龙 $0.64 \sim 0.8$ mg),持续用药 $8 \sim 12$ 周,然后缓慢减量维持,12个月随访结束时强的松用量 >5 mg/d。用强的松半年后加用伊班磷酸钠 1 mg加入 0.9% 氯化钠溶液 200 ml内静脉注射,每3个月1次。患者出院后每 $2 \sim 6$ 周定期门诊随访,专人负责。鼓励所有患者高钙饮食,尽可能喝牛奶、晒太阳和适当运动,避免跌倒而造成骨折。

1.2.2 根据用药时间将患者分为5组:A组为用药前基础状况,B组为用强的松3个月,C组为用强的松6个月并第1次用伊班磷酸钠,D组为用强的松9个月第2次用伊班磷酸钠,E组为用强的松12个月,用伊班磷酸钠后6个月。

1.2.3 骨密度测定:用药前、用药后每3个月同时检测腰椎 L_{1-4} (L_{1-4})和股骨近端骨密度(双能X线骨密度仪,DPX6843)。按照WHO标准:骨密度减少 $1 \sim 2.49$ 个标准差($T = -1 \sim -2.49$)为骨量减少,低于

2.5 个标准差以上($T < -2.5$)为骨质疏松。

1.2.4 患者每 $2 \sim 6$ 周检测血钙,根据血钙浓度调整维生素D和(或)钙剂的用量,维持血钙浓度在正常范围($2 \sim 3$ mmol/L)。

1.3 统计学处理:观察数据用均数 \pm 标准差或构成比表示,多组间参数的比较采用双向方差分析,两组间参数比较采用 t 检验。用SPSS 10.0软件进行数据统计处理, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 患者一般情况:平均身高(163.4 ± 5.9) cm,体重(67.1 ± 9.8) kg,体质量指数(25.1 ± 3.3)。用GC前尿蛋白排泄量(7.21 ± 1.68) g/24 h;血浆白蛋白(28.6 ± 2.8) g/L;血钙浓度(2.18 ± 0.12) mmol/L,其中10例(62.5%)血钙浓度低于 2 mmol/L,加用维生素D和钙制剂1周内恢复正常。随访结束时完全缓解(尿蛋白排泄量 <0.3 g/24 h,血生化恢复正常)14例,部分缓解(尿蛋白排泄量下降一半以上,血生化基本恢复正常)2例,GC累计用量(9.8 ± 1.6) g。

2.2 各组骨密度变化:用GC治疗半年后各部位骨丢失 $13.0 \sim 70.8$ mg/cm²,其中腰椎骨丢失 $57.6 \sim 70.8$ mg/cm²,丢失率为 $5.7\% \sim 7.9\%$;高于股骨近端骨丢失 $13.0 \sim 21.9$ mg/cm²,丢失率 $1.4\% \sim 3.0\%$ 。见表1、2。在按疗程继续应用强的松的情况下加用伊班磷酸钠治疗,半年后大多数部位(L_{1-3} 和股骨粗隆)骨量增加($5.2 \sim 26.2$) mg/cm²,增加率为 $1.0\% \sim 3.6\%$;L₄、股骨三角和股骨颈继续骨丢失($0.5 \sim 6.9$) mg/cm²,但骨丢失速率明显减慢至 $0.1\% \sim 0.8\%$ 。见表1、3。相同部位不同药物治疗后骨密度值无论减少或是增加的差异均无统计学意义。见表1。用GC治疗前,4例(25%)病人至少一个部位骨质疏松,12例(75%)存在不同程度的骨量减少;用GC治疗半年后,8例(50%)骨质疏松加用伊班磷酸钠治疗,半年后大部分部位骨量增加,4/8例骨质疏松改善为骨量减少。见表4。

表1 各组各部位BMD值(mg/cm²)

组别	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	股骨颈	三角	粗隆
A	893.7 \pm 116.6	985.4 \pm 101.7	1003.8 \pm 109.3	997.1 \pm 111.1	855.0 \pm 86.7	766.6 \pm 130.7	742.6 \pm 82.5
B	867.0 \pm 113.7	948.6 \pm 92.0	969.8 \pm 93.7	971.3 \pm 103.1	852.1 \pm 102.1	735.6 \pm 128.4	728.4 \pm 92.3
C	822.9 \pm 90.9	918.3 \pm 88.9	946.2 \pm 105.5	931.0 \pm 97.1	842.8 \pm 96.1	748.6 \pm 137.0	720.7 \pm 88.7
D	856.9 \pm 108.5	925.7 \pm 100.2	943.8 \pm 116.0	935.6 \pm 109.7	855.4 \pm 101.8	750.2 \pm 146.6	736.6 \pm 85.7
E	842.8 \pm 107.9	927.5 \pm 111.2	971.2 \pm 136.5	924.1 \pm 127.6	842.3 \pm 77.7	742.7 \pm 130.2	746.9 \pm 93.2

注:组间比较 $F = 0.078 \sim 1.284$, $P = 0.284 \sim 0.989$;各均数间比较 $P = 0.059 \sim 0.991$

2.3 患者骨质疏松的临床表现和对伊班磷酸钠的耐受性:6/16例(37.5%)无骨质疏松的相关症状;

10/16例(62.5%)表现为腰背酸痛;2例用伊班磷酸钠分别于 $2、4$ h后出现腰背部紧缩、酸沉和疼痛但

表2 用伊班膦酸钠前各组骨丢失率(%)

组别	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	股骨颈	三角	粗隆
A	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
B	3.0	3.7	3.4	2.6	0.4	4.0	1.9
C	7.9	6.8	5.7	6.6	1.4	2.3	3.0

表3 用伊班膦酸钠后各组 BMD 增加率(%)

组别	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	股骨颈	三角	粗隆
C	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
D	4.1	0.8	-0.3	0.5	1.5	0.2	2.2
E	2.4	1.0	2.6	-0.7	-0.1	-0.8	3.6

表4 用强的松和伊班膦酸钠前、后各组各部位骨质疏松和 BMD 减低的例数

组别	L ₁		L ₂		L ₃		L ₄		股骨颈		三角		粗隆	
	BMD	BMD 减低	BMD	BMD 减低	BMD	BMD 减低	BMD	BMD 减低						
A	3	10	2	8	1	6	1	7	0	5	0	8	0	4
C	6	9	5	8	5	7	5	7	0	6	1	5	0	2
E	3	11	6	8	5	7	5	8	0	7	0	9	0	3

能耐受,不伴发热,36和48h后症状自行消失;1例用伊班膦酸钠后伴恶心,72h后消失;用药3周内6/10例腰背酸痛消失,2例明显减轻,2例无改善。

3 讨论

GC抑制十二指肠跨膜钙运载体的活性及钙结合蛋白的合成,并使黏膜结合部位1,25-(OH)₂D₃降解加速,使肠道净钙吸收减少;通过阻碍肾小管钙重吸收的多个位点,使钙负平衡而继发甲状旁腺功能亢进至骨吸收增加促进骨质疏松^[3]。GC抑制骨胶原合成,减少骨保护素和骨钙素的生成^[4],抑制原始骨细胞增生和成骨细胞活性,促进成骨细胞的凋亡,增加破骨细胞的生成并促进其活性,减少骨形成增加骨吸收,使骨的强度和硬度下降。吸入GC同样致骨丢失,且与GC用量有关^[5]。我们既往的研究显示:体质量指数和年龄是影响BMD的主要因素^[6],肾小球疾病患者用GC治疗的头4个月骨矿丢失不明显,7个月之后骨丢失率明显加快;GC累计剂量越大,用药时间越长则骨丢失量越大,与肾小球疾病的病理类型无关;用药前骨密度正常或降低的患者用GC后骨丢失率基本相当^[2,7]。伊班膦酸钠属第3代二磷酸盐类药物,通过抑制破骨细胞的生成、功能并缩短其寿命而抑制骨吸收,预防和恢复GC引起的骨丢失,降低骨转运率;但不能完全抑制骨重建,不影响已经降低的成骨细胞活性^[8]。伊班膦酸钠能防止肾移植患者腰椎和股骨近端骨密度减低^[9]。本组患者自身前、后对照研究显示,用维生素D和(或)钙制剂维持血钙浓度在正常范围,并不能防止GC所致的骨密度降低,且以腰椎骨矿含量丢失更突出;用GC后各部位骨密度有不同程度下降,继续用GC同时加用伊班膦酸钠后虽然GC累计剂量增大,用药时间延长但骨矿丢失速率明显降低,大多数部位骨密度增加。用伊班膦酸钠后有2例患者出现一过性腰背部紧缩、酸沉和疼痛但能耐受,短时间内自行消失。说明伊班膦酸钠间断静脉应用对防

治肾小球疾病患者糖皮质激素所致的骨密度减低有效、副作用小,耐受性好,与Ringe结果相同^[10,11]。本研究例数相对较少,有待今后增加数量和随机、对照研究。

【参 考 文 献】

- [1] Anonymous. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 1496-1503.
- [2] 傅淑霞,李绍梅,杨林,等.糖皮质激素对肾小球疾病患者骨代谢影响因素的研究. *中国骨质疏松杂志*, 2004, 10: 322-326.
- [3] Patschan D, Lodenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 2001, 29: 498-505.
- [4] Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16: 479-482.
- [5] Israel E, Banjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med*, 2001, 345: 941-947.
- [6] 傅淑霞,李绍梅,张丽萍,等.肾小球疾病与骨密度相关性研究. *河北医科大学学报*, 2003, 24: 341-344.
- [7] 傅淑霞,裴华颖,张建伟,等.糖皮质激素治疗对肾小球疾病患者骨密度的影响. *中国医师杂志*, 2004, 6: 757-759.
- [8] Charvssieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 754-762.
- [9] Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 1530-1537.
- [10] Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int*, 2003, 14: 801-807.
- [11] Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology*, 2003, 42: 743-749.

(收稿日期:2004-04-10)