

· 药物研究 ·

唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

郑骄阳 张兰予 邹俊杰 张宗静 冯晓云 石勇铨 刘志民

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)04-0344-013

摘要: 目的 观察唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的疗效及安全性。方法 选取 2009 年 6 月至 2009 年 8 月 PMOP 患者 31 例,予以唑来膦酸 5mg,静脉滴注 15 min,同时每天补充钙剂 800 mg 和活性维生素 D 0.25 μg,疗程 1 年。测定治疗前后的腰椎₂₋₄、股骨颈与股骨近端骨密度(BMD)值。结果 治疗 1 年后,腰椎(L₂₋₄)、股骨颈和股骨近端骨密度均较治疗前显著提高($P < 0.001$),增幅分别为 3.6%、2.7%和 3.5%。6 例患者出现发热、恶心、疼痛等轻到中度流感样症状,3 天内缓解。未见明显不良反应。结论 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症能显著改善患者骨量,临床使用安全、方便。
关键词: 唑来膦酸; 绝经后骨质疏松症; 骨密度

Clinical study of zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis ZHENG Jiaoyang, ZHANG Lanyu, ZOU Junjie, et al. Department of Endocrinology, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: LIU Zhimin, Email: zmliu_cz@hotmail.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis. **Methods** Thirty-one patients with postmenopausal osteoporosis from June to August 2009 were enrolled. The patients were administered 5 mg zoledronic acid with intravenous injection in 15 minutes. Meanwhile, 800 mg calcium plus 0.25 g Calcitriol were given daily for 1 year. Bone mineral density (BMD) in the lumbar spine 2-4, the femoral neck, and the proximal femur were measured. **Results** After a 1-year zoledronic acid treatment, BMD in the lumbar spine 2-4, the femoral neck, and the proximal femur were significantly increased by 3.6%, 2.7%, and 3.5%, respectively, comparing to those before the treatment ($P < 0.001$). Mild to moderate influenza-like symptoms, including chill, nausea, and back pain occurred in 6 patients, and those were released within 3 days. No serious adverse events happened. **Conclusion** Zoledronic acid treatment significantly improved bone mineral density in patients with postmenopausal osteoporosis. The clinical use was safe and convenient.

Key words: Zoledronic acid; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP),是一种与雌激素缺乏直接相关,以骨量减少、骨组织微结构破坏为特征,导致脆性增加和易于骨折的代谢性疾病^[1],是导致绝经后妇女丧失劳动力的主要原因,严重影响了患者生命及生活质量。目前常用的双膦酸盐,阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠,能明显增加 PMOP 患者的骨密度(BMD),有效地减少绝经后妇女椎体和髋部骨折^[2,3]。但研究发现,双膦酸盐治疗 1 年后近一半

的患者未能坚持治疗^[4],依从性差直接影响了药物预防骨折的疗效并增加了治疗成本^[5]。唑来膦酸是新一代双膦酸盐类骨吸收抑制剂,静脉滴注 15 min,1 年后可以明显增加骨密度,长期使用可以有效预防骨折的发生。本研究旨在探讨唑来膦酸治疗 PMOP 患者的有效性和安全性。

1 材料和方法

1.1 对象

选取 2009 年 6 月至 2009 年 8 月上海长征医院骨质疏松门诊初诊患者,年龄 52~72 岁,均为绝经后妇女。入选标准:符合 WHO 骨质疏松症诊断标准,即第 2~4 腰椎(L₂₋₄)或股骨颈骨密度 T 值 ≤ -

作者单位: 200003 上海,第二军医大学上海长征医院内分泌科

通讯作者: 刘志民, Email: zmliu_cz@hotmail.com

2.5,或有脆性骨折史。排除标准:①肝病、肾病、胃十二指肠溃疡、甲状旁腺功能亢进、糖尿病、软骨症、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤等可能与继发性疾病相关的疾病史。②服用皮质类固醇、降钙素、活性维生素 D、性激素等可能影响骨代谢的药物。③妇科恶性肿瘤史。④严重心血管疾病史。患者一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料($\bar{x} \pm s$)

项目	数值
年龄(岁)	61.5 ± 5.0
绝经年龄(岁)	48.2 ± 3.7
体重指数(kg/m ²)	23.22 ± 2.68
腰椎 BMD(g/cm ²)	0.839 ± 0.057
股骨颈 BMD(g/cm ²)	0.703 ± 0.088
股骨近端 BMD(g/cm ²)	0.750 ± 0.095

1.2 方法

入选患者 31 例,予以唑来膦酸 5mg,静脉滴注 15 min,同时每日补充钙剂(氨基酸钙)800 mg 和活性维生素 D(罗盖全) 0.25μg。研究时间为 1 年。

1.3 观察指标

1.3.1 骨密度测量:采用法国 DMS 公司 LEXXO 双能 X 线吸收仪(DXA),在治疗前、治疗后 6 个月及 12 个月分别测量正位腰椎(L₂~L₄)、左侧股骨颈和股骨近端骨密度(BMD)值。

1.3.2 常规实验室检查:治疗前、治疗后 6 个月及

12 个月分别行血、尿常规,肝肾功能及血钙、磷等生化检测。采用美国贝克曼库尔特公司 LX-20 全自动生化仪测定血清碱性磷酸酶(ALP)。

1.3.3 观察骨折情况:治疗前及治疗后 12 个月行胸腰椎侧位 X 线检查,判断有无新椎体骨折。

1.3.4 观察不良反应。

1.4 统计学处理

定量数据采用均值 ± 标准差表示,治疗前后比较采用配对资料 *t* 检验。统计分析采用 SPSS 13.0 软件,*P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

经 1 年治疗后获随访 29 例,退出 2 例(1 例为外伤性骨折;1 例并发心梗)。治疗 1 年后,患者血、尿常规及肝肾功能等生化指标均无明显异常。

2.2 治疗前后骨密度变化

治疗 6 个月后,腰椎、股骨颈和全髋部位骨密度即有升高,均与治疗前比较差异有显著性(*P* < 0.001);治疗 1 年后,各部位骨密度仍继续增加,与治疗 6 个月比较,均有显著提高(*P* < 0.001)。总体上,治疗 1 年后,腰椎、股骨颈和股骨近端骨密度均较治疗前显著提高(*P* < 0.001),增幅分别为 3.6 ± 0.6%、2.7 ± 0.7%、3.5 ± 0.3%。详见表 2。

表 2 各部位治疗前后 BMD 的变化

部位	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 1 年	增加值(%) ^c
L ₂₋₄ BMD	0.839 ± 0.057	0.858 ± 0.056 ^a	0.869 ± 0.058 ^{ab}	3.6 ± 0.6
股骨颈 BMD	0.703 ± 0.088	0.711 ± 0.088 ^a	0.721 ± 0.089 ^{ab}	2.7 ± 0.7
股骨近端 BMD	0.750 ± 0.095	0.760 ± 0.105 ^a	0.776 ± 0.104 ^{ab}	3.5 ± 0.3

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.001;与治疗后 6 个月比较,^b*P* < 0.001;^c为治疗后 1 年与治疗前 BMD 的增加值

2.3 骨折情况

治疗前伴有骨折史者 3 例,均为椎体骨折。治疗期间新发骨折 4 例(12.9%),其中腰椎压缩性骨折 3 例,肋骨骨折 1 例。

2.4 不良反应

6 例患者出现轻到中度流感样症状,其中发热 3 例;恶心 1 例;肌肉、关节疼痛 2 例,多在治疗 3 天内出现,经对症治疗好转。未见其他明显不良反应,无因不良反应退出研究。

3 讨论

骨质疏松症是老年人尤其是绝经后妇女常见的

疾病。50 岁以上的妇女中每两人就有一人可能在她的一生中发生一次骨质疏松性骨折,导致生活质量下降甚至丧失劳动能力,给个人和社会造成沉重的经济负担。美国骨质疏松基金会和中华医学会骨质疏松诊治指南中明确指出,对骨质疏松症或既往有骨折史的低骨量的绝经后妇女建议使用抗骨质疏松药物治疗。

双膦酸盐类药物主要通过抑制破骨细胞介导的骨吸收发挥抗骨折作用,是目前治疗 PMOP 最常用的药物之一。口服双膦酸盐如阿仑膦酸钠因胃肠道吸收不佳必须空腹服用,且至少需直立 30 min,以及上消化道刺激等因素直接影响了患者口服双膦酸盐

的依从性。在接受每周 1 次阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠的患者中,几乎 50% 的患者坚持治疗时间少于 1 年。在 2124 例绝经后骨质疏松妇女中进行的队列研究显示只有 43% 的患者在开始治疗 1 年后还坚持每日或每周 1 次双膦酸盐药物治疗^[6]。因此,良好的依从性对达到双膦酸盐理想的治疗效果非常重要,而延长用药间隔,降低药物副作用可能增强患者对药物的依从性。

唑来膦酸盐是每年 1 次静脉注射用双膦酸盐,在欧美及我国被批准用来治疗绝经后妇女骨质疏松症。多个临床研究证实,相对于口服双膦酸盐,每年 1 次静脉注射唑来膦酸盐的绝经后骨质疏松或低骨密度妇女药物依从性更好^[7]。ORIZON-PFT 3 年研究表明唑来膦酸盐与安慰剂比较,能明显降低椎体、非椎体骨折风险,增加骨密度,降低骨转换标志物水平,增加骨小梁容量^[8]。在 90d 内行髌部骨折外科治疗的患者中进行的 HORIZON-RFT 研究发现唑来膦酸盐与安慰剂比较能够明显降低再发骨折风险,降低全因死亡率,增加髌部及股骨颈骨密度^[9]。

本研究发现,静脉注射唑来膦酸后,患者腰椎、股骨颈骨密度和股骨总骨密度在治疗 6 个月后就明显提高,在 12 个月分别增加了 3.6%、2.7% 和 3.5%,骨密度上升值与 Black 的研究结果基本相同。由于本研究为自身对照且观察时间较短,病例数较少,因此对骨量影响和预防骨折的疗效判断有待进一步完善。

在我国,诺华公司生产的唑来膦酸注射剂(密固达)在获得中国食品药品监督管理局批准后已正式在中国上市。相对于其他双膦酸盐更频繁的用药频率及相对复杂的给药形式,唑来膦酸由于用药间隔时间长,每年 1 次静脉注射和没有上消化道副作用等更易于被患者接受。大量临床证实,唑来膦酸

有显著降低椎体及髌部骨折风险的作用。但仍需扩大样本长期研究,并结合临床医生经验和患者使用评价进行综合评估。

【参 考 文 献】

- [1] Ross FP. Interleukin 7 and estrogen induce bone loss. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14 (4): 147-149.
- [2] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA, 1998, 280: 2077-2082.
- [3] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med, 2001, 344: 333-340.
- [4] Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin, 2005, 21: 1453-1460.
- [5] Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc, 2006, 81: 1013-1022.
- [6] Penning-van Beest FJAGW, Erkens JA, Herrings RMC. Persistence with bisphosphonate therapy and the impact of dosing frequency in patients with post-menopausal osteoporosis. Value Health, 2004, 7: 724 (Abstract P058).
- [7] Saag K, Lindsay R, Kriegman A, et al. A single midweek acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone, 2007, 40: 1238-1243.
- [8] Black DM, Delmus PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 356 (18): 1809-1822.
- [9] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med, 2007, 357: 1799-1809.

(收稿日期: 2010-11-15)

唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

作者: 郑骄阳, 张兰予, 邹俊杰, 张宗静, 冯晓云, 石勇铨, 刘志民
作者单位: 第二军医大学上海长征医院内分泌科, 上海, 200003
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(4)

参考文献(9条)

1. Lyles KW; Colon-Emeric CS; Magaziner JS [Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture](#) [外文期刊] 2007(18)
2. Black DM; Delmus PD; Eastell R [Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis](#) [外文期刊] 2007(18)
3. Saag K; Lindsay R; Kriegman A [A single intravenous infusion of zoledronic acid reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density](#) [外文期刊] 2007(5)
4. Penning-van Beest FJAGW; Erkers JA; Herrings RMC [Persistence with bisphosphonate therapy and the impact of dosing frequency in patients with post-menopausal osteoporosis](#) [外文期刊] 2004
5. Sins ES; Harris ST; Rosen CJ [Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases](#) 2006
6. Cramer JA; Amonkar MM; Hebbom A [Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis](#) [外文期刊] 2005
7. McClung MR; Geusens P; Miller PD [Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women](#) 2001
8. Cummings SR; Black DM; Thompson DE [Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial](#) 1998
9. Ross FP [Interleukin 7 and estrogen induce bone loss](#) 2003(04)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201104015.aspx