

· 临床研究 ·

密固达(zoledronic)治疗女性绝经后及老年性骨质疏松症疗效分析

赵方 丛宝华 宋飞

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0915-03

摘要: 目的 探讨唑来膦酸(密固达)治疗女性绝经后及老年骨质疏松症的临床疗效。方法 选择 120 例女性绝经后及老年骨质疏松症的患者随机分为对照组及实验组,实验组应用唑来膦酸(密固达)5 mg 1 年 1 次静滴,同时口服活性维生素 D 和钙剂,对照组给予平衡盐溶液 1 年 1 次,同时口服活性维生素 D 和钙剂 1 年。分别于治疗前和治疗后 6 个月、12 个月进行骨密度测量。结果 治疗后 6 个月骨密度稍增加($P > 0.05$),治疗 12 个月后骨密度显著升高,与对照组有显著性差异($P < 0.01$)。结论 使用唑来膦酸预防和治疗骨质疏松,能在一定程度上抑制骨量丢失,增加骨密度,改善骨质疏松程度,降低骨折风险,提高老年骨质疏松患者的生活质量。

关键词: 唑来膦酸; 骨质疏松; 骨密度

Efficacy analysis of zoledronic acid treatment for postmenopausal and senile osteoporosis ZHAO Fang, CONG Baohua, SONG Fei. Jinqu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China

Corresponding author: ZHAO Fang, Email: zhaofang001@medmail.com.cn

Abstract: **Objective** To study the efficacy of zoledronic acid on postmenopausal and senile osteoporosis. **Methods** One hundred and twenty patients with postmenopausal and senile osteoporosis were randomly divided into control group and experimental group. Patients in the experimental group were administered with 5mg zoledronic acid intravenously once a year, and oral active vitamin D and calcium. Patients in the control group received balanced salt solution once a year, and oral active vitamin D and calcium. Bone mineral density (BMD) was measured before and 6- and 12-month after the treatment. **Results** BMD increased slightly after a 6-month treatment ($P > 0.05$). BMD increased significantly in the experimental group after a 12-month treatment. The difference was significant when compared with that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The use of zoledronic acid can partially inhibit bone loss, increase BMD, ameliorate osteoporosis, reduce fracture risk, and improve the quality of life in senile patients.

Key words: Zoledronic acid; Osteoporosis; Bone mineral density

中国社会已开始进入老龄化,老年性骨质疏松症已越来越被医疗界及公众所重视。由于其发生及发展是无声无息的,许多患者在发生骨折时才被诊断为骨质疏松症。如何有效治疗骨质疏松症和预防因骨质疏松造成骨折的重要性就显得尤为突出。在骨质疏松症的规范治疗中,双膦酸盐类药物的应用越来越广泛^[1],目前应用的第三代双膦酸盐药物,唑来膦酸(密固达)作为含咪唑杂环的第三代双膦酸盐药物是临床应用中具有强效的骨组织结合力及

抗骨吸收药物。唑来膦酸,在体内脱落率少。由于它具有强大的抑制 FPP 合成酶的作用,因此很少的药物剂量就可达到强大的抗骨吸收作用。唑来膦酸这种独特的药物结构决定了药物可以单次少量给药就在骨组织发挥长久的疗效。本文研究及观察 1 年单次应用唑来膦酸的疗效。

1 材料和方法

1.1 对象

选择 120 例老年女性骨质疏松症患者,年龄范围:48 ~ 82 岁,平均 65 岁。纳入标准:根据骨密度测定 T 值 $< -2.5SD$,并排除慢性肝功肾功疾病,甲

作者单位: 110016 沈阳,辽宁省金秋医院

通讯作者: 赵方, Email: zhaofang001@medmail.com.cn

甲状腺疾病、甲状旁腺疾病,同时排除应用糖皮质激素、性激素及结核肿瘤炎症等病例。

1.2 方法

1.2.1 分组方法:随机双盲分为实验组及对照组,每组 60 人。实验组:应用唑来膦酸(密固达)5 mg 静点 1 次(时间大于 20 min),同时每日口服活性维生素 D 和钙剂。对照组:给予安慰剂:平衡盐溶液 100 mL 静点 1 次(时间大于 20 min),同时口服同量同型同种活性维生素 D 和钙剂。

1.2.2 观察方法:应用本院法国 DMS 生产的 Lexxos 双能 X 线骨密度测定仪,其精确度 $<1\%$, $CV < 0.5\%$,每个工作日均对其进行体模测定,以保证检测的质量。对被检者腰椎前后位(取腰₁₋₄平均值)骨密度测定,然后由微机处理,显示骨密度图像和数据。治疗前测定所有样本的 BMD 值,并在治疗后 6 个月,12 个月再分别测定其骨密度值,分析骨密度变化情况。

1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 分析治疗组与对照组不同时间点上骨密度值的平均值是否有差异。

表 1 腰椎骨密度变化情况表(g/cm^2) ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	治疗前 BMD	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
对照组	0.434 $\pm$ 0.023	0.439 $\pm$ 0.067	0.445 $\pm$ 0.014
实验组	0.444 $\pm$ 0.031	0.457 $\pm$ 0.034	0.506 $\pm$ 0.067
<i>t</i>	1.248	1.335	6.108
<i>P</i>	>0.1	>0.05	<0.001

2 结果

治疗前实验及对照组两样本骨密度平均值无差异,应用药物治疗 6 个月后骨密度值平均值较治疗前均有所提高,但实验及对照组样本无统计学意义, P 值均大于 0.05。应用 12 个月后,实验组 t 值为 6.108, P 值均小于 0.01。腰椎骨密度平均值也有明显增加。较治疗前提高约 5% 左右。其中实验组治疗有效率约为 97%,说明应用后密固达疗效较确切及明显。

3 讨论

双膦酸盐类药物是最有效的骨吸收抑制剂^[2]。由于它能减少各种原因引起的骨吸收,目前被广泛用于骨转移癌、原发骨肿瘤和骨质疏松症等疾病的治疗。所有双膦酸盐的主要结构为磷酸基团,不同双膦酸药物的结构差异主要在 R_2 侧链,密固达的

R_2 侧链具有独特的含双氮咪唑杂环结构,其他双膦酸盐的侧链只含有一个氮原子,密固达的这种独特的结构使得该药物与骨表面的结合力更强,并且对于破骨细胞的骨吸收抑制作用也更强,破骨前体细胞因不能到达骨基质,无法分化为成熟的破骨细胞,使破骨细胞数量减少,从而阻遏破骨过程,有效增加骨密度,降低了骨折的发生率,治疗骨质疏松^[3]。本研究发现唑来膦酸(密固达)能够抑制破骨细胞活性,骨破坏明显减少,在治疗 6 个月内骨量增高不明显,分析认为原因可能是骨代谢周期较长,应用 12 个月左右骨量增加较明显。其中 65 岁以下患者有 34 例,骨量提高在 7% 左右,较明显,65 岁以上 26 例,提高幅度较小,约 3%^[4]。此次试验发现实验组中 60 名患者中有 17 人在应用药物后出现发热反应,发热反应多在输液后 12~24h 左右发生。年龄轻者相对体温升高较年龄大者升高幅度大。一般体温在 37.5~39.5℃ 之间,对症给予扑热息痛,多饮水等处理后,基本于 72h 内恢复正常^[5]。根据国外相关资料报道发热等副反应发生率约为 15%^[6],国内根据目前相关资料所示超过 20%。分析可能跟国外患者多数以前服用过口服双膦酸盐药物有关,跟机体药物免疫记忆有关^[7]。少数人出现胃肠道反应,这可能是因为药物中所含氨基对消化道的刺激引起,此次试验中有 1 人出现不明原因白细胞减少,原因有待进一步研究。本研究说明临床应用唑来膦酸(密固达)治疗骨质疏松症是有效的,由于密固达是单次给药,大大摆脱了其他双膦酸盐需要长期持续用药的不便,更适合门诊及不便住院的患者。最大程度减轻了患者的经济上和心理上的负担,由于密固达国内上市时间不长,应用患者和随访时间有限,对于此药的远期疗效和副反应还需进一步观察和研究。就目前研究结果证明唑来膦酸(密固达)可较为明显改善患者骨质疏松程度,降低骨折风险^[8],提高老年患者生活质量。

【参考文献】

- [1] Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. J Bone Miner Res, 2006, 21(2): 340-349.
- [2] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京: 北京科学出版社, 1998: 142-162; 238-244.
- [3] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 356: 1809-1822.

(下转第 902 页)

们的经验应尽量选择 BMD 介于 $-2.5 \sim -3.5SD$ 之间的患者,对于低于 $-3.5SD$ 的患者椎弓根螺钉拔出的发生率可能较高,故应慎用本法或将本法结合椎弓根螺钉强化技术一同使用。4、脊柱骨折类型应为适宜椎弓根内固定的压缩性骨折(椎体压缩 $> 50\%$)或无明显后壁破损的新鲜爆裂骨折。5、伤椎至少一侧椎弓根完整者。

骨质疏松以低骨量和骨组织微结构破坏为特征,骨组织中的钙含量丢失、骨空隙增加、机械性能下降、骨脆性增加,使得内固定断裂、拔出、松动失效等风险提高。术前原发性骨质疏松的治疗宜联合用药,以钙剂、维生素 D、骨吸收抑制剂(降钙素或双膦酸盐)构成“三联”药物治疗是目前较为公认的治疗方案,但对于围手术期患者采用降钙素更合理。联合应用药物起协同或加强作用,能够降低甚至逆转骨量丢失,增加骨密度^[10]。

本组手术方法的注意事项:①手术必须在 C 型臂 X 线机透视下施行;②注入骨水泥导针的深度一般在椎体的中前 1/3 交界处;③对中央终板有塌陷骨折者,应用弯导锥撬拨结合纵向撑开,尽量使中央终板得以复位;④首次内注骨水泥量不超过 3 mL,然后在透视下每次注射 0.5 mL,直至骨水泥占据整个椎体的 70% ~ 80%,切忌骨水泥溢出椎体;⑤术后嘱患者佩戴支具应至少 1 个月;⑥由于患者年龄较大,若无明显椎弓根螺钉断裂及松动,不主张取出内固定器械;⑦术后坚持骨质疏松药物治疗及饮食调节,尽量减缓骨质疏松进程。

综上所述,采用椎弓根螺钉固定结合椎体成形术,是恢复椎体力学强度,减少高度再丢失,防止螺钉松动断裂的有效方法,其方法简便安全,近期临床

效果满意。长期效果有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Cooper C, Atkinson EJ, Jacobson SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*, 1993, 137(9): 1001-1005.
- [2] Ferguson RL, Allen BL. A mechanistic classification of thoracolumbar spine fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 1984, (189): 77.
- [3] Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, et al. Initial outcome and efficacy of "Kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fracture. *Spine*, 2001, 26: 1631-1638.
- [4] McGill R. The McGill Pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1975, 1: 277-299.
- [5] 郑光新,赵晓欧,刘广林,等. Oswestry 功能障碍指数评定腰痛患者的可信性. *中国脊柱脊髓杂志*, 2002, 12(1): 13-15.
- [6] Kaufman JJ, Luo G, Siffert RS. Ultrasound simulation in bone. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2008, 55(6): 1205-1218.
- [7] 王兆杰,安荣泽,陈军平,等. 经皮椎体成形术的临床应用及进展. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(6): 442-444.
- [8] 张贵林,荣国威,丁占云,等. 脊柱胸腰椎骨折术后椎弓根螺钉断裂及弯曲松动的原因分析. *中华骨科杂志*, 2000, 20(8): 470-471.
- [9] Alanay A, Acaroglu E, Yazici M, et al. Short-segment pedicle instrumentation of thoracolumbar spine fractures: dose transpedicular intracorporeal grafting prevent early failure. *Spine*, 2001, 26(2): 213-217.
- [10] Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Abandonment and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with post menopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Cur Med Res Opin*, 2008, 24(1): 237-245.

(收稿日期: 2011-06-16)

(上接第 916 页)

- [4] 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.
- [5] Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 4380-4387.
- [6] Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf*, 2007,

30: 755-763.

- [7] Roelofs AJ, Jauhainen M, Monkkenen H, et al. Peripheral blood monocytes are responsible for gammadelta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol*, 2009, 144: 245-250.
- [8] 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: 2011-06-10)

密固达(zoledronic)治疗女性绝经后及老年性骨质疏松症疗效分析

作者: [赵方](#), [丛宝华](#), [宋飞](#), [ZHAO Fang](#), [GONG Baohua](#), [SONG Fei](#)
作者单位: [辽宁省金秋医院, 沈阳, 110016](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110019.aspx