

· 药物研究 ·

唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症 50 例的疼痛缓解及安全性观察

王利 杨毅 张学军 鲜杨 吴冀川 杨艳 包明晶 张磊 朱显军 曹旭 刘丽梅
李蓬秋

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)12-1092-03

摘要: 目的 观察静脉应用唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症的疼痛缓解及安全性。方法 选取 2010 年 5 月至 2010 年 8 月原发性骨质疏松症患者 50 例, 静脉滴注唑来膦酸后, 观察其疼痛缓解情况, 不良反应发生及缓解情况。结果 治疗后患者疼痛情况明显缓解(92.0%), 治疗后 6 个月内无新发骨折。用药后不良反应以发热为主要表现(46.0%), 患者均可耐受。结论 静脉应用唑来膦酸治疗原发性骨质疏松给药方便、依从性好、不良反应轻微, 值得临床推广。

关键词: 唑来膦酸; 原发性骨质疏松症; 有效性; 安全性

The pain relief and safety observation of zoledronic acid for the treatment of 50 cases of primary osteoporosis WANG Li, YANG Yi, ZHANG Xuejun, et al. Department of Endocrinology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: LI Pengqiu, Email: lpq4471@163.com

Abstract: **Objective** To observe the pain relief and safety of intravenous infusion of zoledronic acid for the treatment of primary osteoporosis. **Methods** Fifty patients with primary osteoporosis were chosen from May 2010 to August 2010. The situation of pain relief and the occurrence and amelioration of adverse effects were observed after intravenous infusion of zoledronic acid. **Results** The pain was significantly relieved in patients after the treatment (92.0%). And no new fracture happened in 6 months after the treatment. The main adverse reaction after medication was fever (46.0%), but all patients could tolerate. **Conclusion** The intravenous infusion of zoledronic acid for the treatment of primary osteoporosis has benefits in convenient administration, good adherence, and minor adverse reaction. It is worthy of promotion in clinic.

Key words: Zoledronic acid; Primary osteoporosis; Efficacy; Safety

骨质疏松症是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征, 导致骨质脆性增加和易于骨折的代谢性骨病, 可分为原发性和继发性两种^[1]。继发性骨质疏松症原发病因明确, 常由内分泌代谢性疾病或全身性疾病引起。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两种。我国骨质疏松症患者多以原发性为主, 其主要临床症状为疼痛, 伴有自主神经功能紊乱症状, 严重影响人们的生活质量^[2]。目前治疗药物有性激素和选择性性激素受体调节剂、双膦酸盐类、降钙素、甲状旁腺激素等。其中双膦酸盐类因其临床疗效佳, 副作用少临床应

用越来越广泛。唑来膦酸由于其方便性, 在我国得到初步使用, 但其临床报道不多, 本研究收集了 50 例原发性骨质疏松患者的资料, 采用静脉滴注唑来膦酸治疗, 并对其疼痛缓解情况及安全性进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 5 月至 2010 年 8 月在我院内分泌科因原发性骨质疏松症住院患者 50 例, 其中男性 5 例, 女性 45 例, 年龄 47 岁 ~ 89 岁, 平均年龄 (68.45 ± 10.61) 岁。所有患者采用美国 Lunar Expert-XL 骨密度测定仪, 测定腰椎 1-4 及左股骨骨密度, 骨密度小于等于同性别、同种族健康成人 2.5 个标准差为骨质疏松^[3]。所有患者住院前均于门诊清晨空

作者单位: 610072 成都, 四川省人民医院内分泌科

通讯作者: 李蓬秋, Email: lpq4471@163.com

腹抽取静脉血,分离血清,测定血钙、血磷、甲状旁腺激素(PTH)。血钙、血磷测定采用日立 7080 全自动生化分析仪,试剂由美国乐氏公司提供。PTH 测定用化学发光分析法,药盒由北京原子能科学研究院同位素研究所提供,批内变异系数小于 5%,批间变异系数小于 10%。血钙 2.01 ~ 2.58mmol/L,平均(2.39 ± 0.13) mmol/L。血磷 0.78 ~ 1.38 mmol/L,平均(1.04 ± 0.17) mmol/L。PTH 11.60 ~ 68.70pg/ml,平均(41.98 ± 15.95) pg/ml。患者血钙、血磷、PTH 均正常,可排除继发性骨质疏松。50 例患者中 23 例因骨质疏松导致椎体、髌部、肋骨、尺桡骨远端、肱骨近端等处骨折,其中仅一处骨折 9 人,两处骨折 5 人,三处及以上骨折 4 人。骨折摄片采用美国柯达公司生产的 X 线摄影系统(DR7500)。住院前门诊均已排除 6 个月内用过影响骨代谢药物及肝肾功能不全患者。

1.2 方法

唑来膦酸注射液 5mg/100ml(密固达,诺华制药有限公司生产)以 30ml/h 恒定速度静脉滴注。给药前后分别静脉滴注加入 1g 葡萄糖酸钙注射液的 250ml 生理盐水进行充分水化。全部患者用药前后均口服钙尔奇 D 0.6 2/d 及阿法骨化醇软胶囊 0.25μg 2/d,未给予其他影响骨代谢药物。

1.3 疼痛缓解情况及安全性评价

患者疼痛缓解情况采用改良的 Macnab 疗效评定标准^[4]:优为症状完全消失,恢复原来的工作和生活;良为有稍微症状,活动轻度受限,对工作生活无影响;可为症状减轻,活动受限,影响正常工作和生活;差为治疗前后无差别,甚至加重。药物安全性评价:根据用药后不良反应发生情况及缓解状况,心电图、肝功能、肾功能前后变化。

2 结果

2.1 疼痛缓解情况

50 例患者治疗后 46 例(92.0%)疼痛缓解,42.0%半月内缓解,具体时间见表 1;18 例(36.0%)患者疼痛完全缓解,具体情况见表 2。

表 1 患者疼痛缓解时间

	半月内 缓解	1 月内 缓解	2 月内 缓解	6 月内 缓解	未缓解
人数(人)	21	11	8	6	4
百分率(%)	42.0	22.0	16.0	12.0	8.0

2.2 安全性指标

50 例患者用药后 21 例(42.0%)未出现不良反应,余出现发热、肌痛、头晕头痛、乏力等不良反应,万方数据

以发热最常见,共 23 例(46.0%),体温波动于 38.0℃ ~ 39.5℃。所有不良反应均于输注后第 2 天发生,第 3 天缓解;所有不良反应均可耐受。治疗后 6 月复查心电图、肝功能、肾功能均无异常。

表 2 患者疼痛缓解情况

	优	良	可	差
人数(人)	18	22	6	4
百分率(%)	36.0	44.0	12.0	8.0

3 讨论

双膦酸盐与钙盐结晶有很强的亲和力,易沉积于骨骼;可抑制骨表面破骨细胞的形成和活化,从而抑制骨吸收,是目前国际上防治骨质疏松症的一线药物^[5]。唑来膦酸是第 3 代最强有力的含氮双膦酸盐之一。唑来膦酸能使骨转换生化指标显著降低,骨密度显著增加,除可在给药后迅速分布到骨组织外,还因具对法呢焦磷酸盐合成酶的高度亲和力及对骨矿物的强力亲和性,表现出作用强、显效快和作用时间长的显著优点^[6]。据报道,目前口服双膦酸盐类药物治疗的 1 年持续用药率仅在 18% ~ 78%^[7],而患者的依从性是双膦酸盐类药物治疗成功的关键^[8],唑来膦酸单次滴注,能够提供双膦酸药物治疗的全年依从性。

骨质疏松症最严重的并发症是骨折,严重影响患者生活质量。唑来膦酸是经美国和欧盟批准唯一一年滴注一次、降低关键部位骨质疏松骨折风险的治疗药物。研究发现唑来膦酸治疗 3 年间能较安慰剂减少骨质疏松症妇女 70% 的椎骨骨折和 41% 的髌部骨折的风险,可显著降低非椎骨骨折、任何临床骨折、多次椎骨骨折和身高降低的发生率^[9]。此外,唑来膦酸是唯一被证实能降低近期骨折患者再发骨折风险和全因死亡率(死亡率下降 28%)的治疗药物^[10]。本研究发现所有患者滴注后 6 月内未再出现骨质疏松引起的骨折,生活质量均有所提高。

骨质疏松症最常见的临床症状为疼痛。研究发现阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症疼痛缓解有效率为 87%^[11],降钙素治疗骨质疏松症疼痛缓解有效率为 78.3%^[12]。本研究发现滴注唑来膦酸后 92.0% 的患者于 6 月内疼痛有所缓解,与既往研究类似,说明唑来膦酸治疗骨质疏松有效性高于阿仑膦酸盐和降钙素。

使用唑来膦酸后多出现急性上呼吸道感染样不良反应。本研究 50 例患者治疗后 23 例患者出现发热,但均为一过性,且均可耐受。所有治疗患者均未

出现严重不良反应,如脏器功能损害、过敏等;且治疗六个月后复查心电图、肝功能、肾功能,均无明显变化。说明唑来膦酸近期及远期的不良反应均较小。而阿仑膦酸盐和降钙素多出现恶心呕吐、食道炎等严重消化道不良反应,患者耐受性差。故唑来膦酸较小的不良反应使患者有更好的治疗依从性。

总之,静脉应用唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症是一种给药方便、依从性好、安全性高、起效快、疗效优的治疗方法,值得临床推广^[9]。唑来膦酸对骨质疏松症长期获益情况目前报道不多,本研究观察时间也仅为 6 个月,目前仍在进一步随访。

【参 考 文 献】

- [1] 文天林,孙天胜,王玲. 骨质疏松症的流行病学、病因和分类. 人民军医,2010,53(9):662-663.
 - [2] 丁远远,崔健君,周风华. 静脉应用双膦酸盐治疗原发骨质疏松痛. 实用药物与临床,2010,13(2):109-110.
 - [3] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int, 1994, 4(6): 368-381.
 - [4] Ahn Y, Lee HY, Lee SH, et al. Dural tears in percutaneous endoscopic lumbar discectomy. Eur Spine J, 2011, 20(1): 58-64.
 - [5] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int, 2008, 19(6): 733-759.
 - [6] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther, 2003, 25(11): 2669-2708.
 - [7] Cramer JA, Cold DT, Silverman SL, et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. Osteoporos Int, 2007, 18(8): 1023-1031.
 - [8] Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 511-517.
 - [9] Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1809-1822.
 - [10] 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(18): 1799-1809.
 - [11] 周爱珍,柴栖晨,文晓林,等. 新规格阿仑膦酸钠治疗老年骨质疏松症疼痛的观察及护理. 现代中西医结合杂志,2008,17(22):3529-3530.
 - [12] 任少海,李绍祥,李运海,等. 仙灵骨葆与鲑鱼降钙素合用治疗骨质疏松疼痛的临床观察. 昆明医学院学报,2007,28(3):90-92.
- (收稿日期: 2011-06-30)
-
- (上接第 1106 页)
- [30] Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al. Secreted Frizzled-Related Protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bonemass. J Endocrinology, 2005, 146(5):2415-2423.
 - [31] Wang FS, Ko JY, Yeh DW, et al. Modulation of Dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bonemass loss. J Endocrinology, 2008, 149(4):1793-80.
 - [32] Ichiro Takadal, Alexander P Kouzmenkol, Shigeaki Kato. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. J Expert Opinion on Therapeutic Targets May, 2009, 13(5):593-603.
 - [33] 张锦芳,谢伟东,张雅鸥,等. 淫羊藿黄酮诱导的骨髓间充质干细胞成骨分化中 WNT 信号通路的研究. 现代生物医学进展,2010,10(6):1006-1008.
 - [34] Liu Z, Tang Y, Qiu T, et al. A disheveled-1/SMAD1 interaction couples WNT and bone morphogenetic protein signaling pathways in uncommitted bone marrow stromal cells. J Biol Chem, 2006, 281(25):17156-17163.
 - [35] Chang J, Sonoyama W, Wang Z, et al. Noncanonical Wnt-4 signaling enhances bone regeneration of mesenchymal stem cells in craniofacial defects through activation of p38 MAPK. J Biol Chem, 2007, 282(42):30938-30948.
- (收稿日期: 2011-05-26)

唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症50例的疼痛缓解及安全性观察



作者：[王利](#)，[杨毅](#)，[张学军](#)，[鲜杨](#)，[吴冀川](#)，[杨艳](#)，[包明晶](#)，[张磊](#)，[朱显军](#)，[曹旭](#)，[刘丽梅](#)，[李蓬秋](#)

作者单位：[四川省人民医院内分泌科, 成都, 610072](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：2011, 17(12)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112015.aspx