

· 药物研究 ·

唑来膦酸治疗 35 例原发性骨质疏松症的疗效及观察

甄东 邱冰

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)02-0166-03

摘要: 目的 观察唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症的临床疗效及安全性。方法 应用唑来膦酸注射液治疗 35 例 57~85 岁原发性骨质疏松症患者, 分别观察治疗前后患者骨痛的缓解情况、血钙、磷、碱性磷酸酶、骨钙素、尿 DPD/Cr 变化情况。采用双能 X 线骨密度仪测定患者治疗前后骨密度。观察患者治疗后不良反应的发生情况。结果 全部患者骨痛症状明显改善, 总优良率达 100%。血钙、磷、碱性磷酸酶、骨钙素无显著变化, 尿 DPD/Cr 较治疗前显著降低 ($P < 0.01$)。骨密度较治疗前显著增加 ($P < 0.01$), 35 例患者均无明显不良反应发生。结论 唑来膦酸是治疗原发性骨质疏松症的安全有效性药物。

关键词: 唑来膦酸; 原发性骨质疏松症; 骨密度

Efficacy of zoledronic acid for the treatment of 35 primary osteoporosis patients ZHEN Dong, QIU Bing. Department of Orthopedics, People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Corresponding author: QIU Bing, Email: qb1964@163.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of zoledronic acid for the treatment of primary osteoporosis. **Methods** Thirty-five primary osteoporosis patients aged from 57 to 85 years old were treated with 5mg zoledronic acid. The mitigation of pains and the variation of serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase, and urine DPD/Cr were observed before and after the treatment. BMD was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA). The incidence of adverse reactions after the treatment was observed. **Results** Pain was significantly ameliorated in all patients and the total excellent and good rate was 100%. The result of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and BCP showed no significant change. The result of urinary DPD/Cr after the treatment was significantly lower than that before the treatment ($P < 0.01$). BMD was significantly lower than that before the treatment ($P < 0.01$). No obvious adverse reactions happened in all 35 patients. **Conclusion** Zoledronic acid is an effective and safe drug for the treatment of primary osteoporosis.

Key words: Zoledronic acid; Primary osteoporosis; Bone mineral density (BMD)

唑来膦酸是一种特异性的作用于骨的双膦酸化合物, 它能抑制因破骨细胞活性增加而导致的骨吸收。作为最新一代的双膦酸类药物, 动物模型显示它对高血钙的作用比目前临床代表药物帕米膦酸二钠强 850 倍^[1]。我院自 2005 年 5 月开始使用唑来膦酸治疗临床确诊的原发性骨质疏松病例, 获得了满意的疗效。

1 材料和方法

1.1 临床资料

35 例患者为我科 2005 年 5 月~2010 年 9 月门诊和住院病人, 男性 3 例, 女性 32 例, 年龄 57~85 岁, 平均 73.5 岁。全部病例均采用 GE LUNAR Prodigy 型双能 X 线骨密度测定仪进行骨密度 (BMD) 测定, 其 BMD 测量值均符合 WHO 骨质疏松诊断标准 (低于峰值的 2.5 个标准差或以下)。排除肝、肾、甲状腺、甲状旁腺疾病; 排除前列腺癌、多发性骨髓瘤; 无胃肠手术史。入选前半个月内未用激

作者单位: 550001 贵阳, 贵州省人民医院骨科

通讯作者: 邱冰, Email: qb1964@163.com

素、钙、磷、维生素 D、降钙素等药物史。

1.2 用药方法

唑来膦酸注射液 5mg, 用 100mL 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注, 滴注时间应不少于 15min。

1.3 评估方法

治疗前及治疗后 3 月均做如下各项检查及评估。

1.3.1 骨痛症状评价:以腰背部为主。按 4 级评分法^[2]: 3 分: 疼痛剧烈难以忍受; 2 分: 疼痛明显尚可忍受; 1 分: 有明确痛感, 不影响日常生活; 0 分: 无或极轻微痛感。经治疗后下降 2 分者为优, 下降 1 分者为良好, 无改变或甚至疼痛加剧者为无效。

1.3.2 实验室检查:全部受检者均于治疗前后清晨空腹静脉抽血, 采用全自动生化分析仪测定肝功能, 肾功能, 血常规。

骨形成指标: 血钙(Ca), 血磷(P), 碱性磷酸酶(ALP), 放射免疫法(RIA)测定骨钙素(bone gla protein, BGP)。

骨吸收指标: 尿 DPD/Cr 是反映骨吸收活性的特异性生化指标。留取当日晨尿置 -20℃ 冰箱待测尿脱氧吡啶(DPD), 尿肌酐(Cr)。尿 DPD 采用美国 METRA 公司酶联免疫吸附试验(ELISA)药盒测定, 苦味酸法测定 Cr, 用以校正尿 DPD。

1.3.3 骨密度检查:治疗前及治疗后 1 年均用双能 X 线骨密度测量仪(GELUNAR Prodigy 型)测定腰椎(L₁₋₃)和髋部(股骨颈、大转子、Ward 三角)骨密度。

1.3.4 不良反应观察:重点观察有无发烧、肌痛等类流感样症状, 以及恶心、呕吐、乏力等症状。

2 结果

在治疗前, 35 例患者均存在不同程度的骨痛, 治疗后全部患者骨痛症状明显改善, 且无 1 例表现出骨痛加重。疼痛评分下降 1 分者 11 人, 下降 2 分者 24 人, 总优良率 100%。35 例患者均无明显不良反应, 均可良好的耐受治疗。尿 DPD/Cr 较治疗前显著降低($P < 0.01$), 表明唑来膦酸能够强有力地抑制骨吸收活性。BGP、ALP 降低, 但差异无显著性($P > 0.05$); Ca、P 差异均无显著性($P > 0.05$), 血、尿、便常规、肝、肾功能, 心电图均未见异常变化。治疗 1 年后骨密度检查结果较治疗前明显增加。各项结果见下列各表。

表 1 35 例患者治疗前后疼痛分布

项目	疼痛分级			
	0	1	2	3
治疗前	0	5	13	17
治疗 3 月后	15	17	3	0

表 2 35 例患者治疗前后骨转换指标及血钙、磷的变化

项目	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	ALP (U/L)	BGP (ng/mL)	尿 DPD/Cr (10 ⁻³)
治疗前	2.2	1.9	64.2	8.4	8.3
治疗 3 月后	2.1	2.1	63.3	8.2	5.5

表 3 35 例患者治疗前后骨密度(BMD)变化(g/cm²)

项目	腰椎	股骨颈	大转子	Ward 三角
治疗前	0.535	0.697	0.598	0.703
治疗 1 年后	0.687	0.718	0.621	0.716

注: 与治疗前比较 $P < 0.01$

3 讨论

骨质疏松是一种以骨量减低、骨微结构破坏为特征的全身性疾病。骨质疏松症患者脆性增加, 易于发生骨折, 60 岁以上老年性骨质疏松症发病率高达 55%, 骨折发生率约为 10%^[3]。

双膦酸盐类药物是近二十年发展起来的一类新药, 对老年性骨质疏松的防治在国外已引起重视, 其用于临床有如下特点^[4]: ①不仅能抑制骨吸收, 还能增加骨量, 使丧失的骨组织恢复; ②能促进骨小梁的重建, 也能减少吸收陷窝深度; ③短期用药, 长期显效。另外, 双膦酸盐还是恶性肿瘤及佩吉特骨病引起的高钙血症的一线治疗药物。

唑来膦酸是新一代的含有氮原子的双膦酸盐类药物, 其治疗骨质疏松症的安全性和有效性已经被证实, 国内近年才开始应用于临床, 国外为期较长的研究已达 7 年^[5]。本研究使用唑来膦酸治疗 35 例原发性骨质疏松患者, 多数患者在接受治疗 3 月后骨痛症状就得到明显改善, 临床优良率达到 100%。治疗 1 年后骨密度检查结果表明唑来膦酸能够显著增加腰椎、股骨颈、大转子、Ward 三角部位骨密度。Eidtmann 等^[6]采用与本研究相同剂量的唑来膦酸治疗 51 例绝经后骨质疏松症白人妇女, 治疗 6 个月, 腰椎、股骨颈、Ward 三角和大转子部位的骨密度分别增加 4.4%、2.1%、3.1% 和 1.2%, 且患者的活动能力明显增加, 骨痛评分显著下降, 此结果与本研究接近。

本研究观察了与骨代谢密切相关的生化指标

Ca、P、ALP、BGP 及尿 DPD/Cr 的改变,结果表明治疗前后,患者血 Ca、P、ALP、BGP 水平无明显改变,尿 DPD/Cr 显著下降。血 P、ALP、BGP 是反映骨形成活性的指标,尿 DPD/Cr 是反映骨吸收活性的特异性生化指标,本研究表明唑来膦酸是通过快速、显著降低骨转换水平,尤其是降低骨吸收水平来增加骨密度,而对骨形成的过程影响不显著。Hines 等^[7]研究表明应用唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症 3、6 及 12 个月,尿 DPD/Cr 水平分别下降 34%、44% 及 43%,提示唑来膦酸能够有效降低骨转换,与本研究结论一致。

双膦酸盐类药物主要的不良反应是发烧、肌痛等类流感样症状以及上消化道反应,包括返酸、烧心、上腹部不适等症状。据 Diel 等^[8]报道,唑来膦酸导致的胃或十二指肠溃疡、穿孔、出血等严重不良反应发生率为 1.6%。参加本研究的患者服药依从性良好,患者服药前后的血、尿、便常规及肝肾功能、电解质检查结果均在正常范围内波动。本研究仅 1 例患者出现了与药物可能有关的不良反应,表现为轻度发热不适,未发现消化道溃疡、出血或穿孔等严重不良反应,也初步表明唑来膦酸治疗的安全性良好。

由此可见,唑来膦酸能降低骨转换,抑制骨吸收,减少骨量丢失,增加骨密度,降低骨质疏松性骨折发生率。唑来膦酸应用方便,副作用小,安全且耐

受性好,见效快且疗效肯定,特别适合于不愿或不适合使用激素替代治疗的患者,是目前治疗骨质疏松症的一种较理想的药物。

【参 考 文 献】

- [1] Drugs of Future, 2000, 25(3):259-268.
- [2] 余传林,陈卫民,徐伟,等. 国产羟乙膦酸钠治疗骨质疏松症 180 例临床验证报告. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(2):52-55.
- [3] 伍汉文,孟迅吾. 应重视骨质疏松症的研究. 中华医学杂志, 1992, 72:959.
- [4] 邱贵兴,赵宇. 双膦酸盐在骨质疏松症中的应用. 见:郭世绶,罗先正,邱贵兴,主编. 骨质疏松基础与临床. 第 1 版. 天津:天津科学技术出版社, 2001:503-512.
- [5] Katamura Y, Aikata H, Hashimoto Y, et al. Zoledronic acid delays disease progression of bone metastases from hepatocellular carcinoma. Hepatol Res, 2010, 7(10):1195-1203.
- [6] Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. Ann Oncol, 2010, 21(11):2188-2194.
- [7] Hines SL, Sloan JA, Atherton PJ, et al. Zoledronic acid for treatment of osteopenia and osteoporosis in women with primary breast cancer undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. Breast, 2010, 19(2):92-96.
- [8] Diel IJ, Bergner R, Grotz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol, 2007, 5(10):475-482.

(收稿日期: 2011-08-02)

(上接第 170 页)

研究表明:熟地、黄芪、山药、杜仲有明显调节骨代谢,提高骨质量的作用。另外,从化学角度看,龙骨、牡蛎富含有机钙,容易被人体吸收,可以有效的补充骨钙,黄芪、山药、甘草健脾和胃,共奏补肾健脾、强精壮骨之效。从而达到治疗骨质疏松症的目的。

【参 考 文 献】

- [1] Xu ST, Ge BF, Xu YK. Practical orthopedics. 3rd Edition. People's Medical Publishing House. 1198-1207.
- [2] Liu ZH, Yang DZ, Zhu HM, et al. Chinese primary osteoporosis disease diagnosis standard (for trial implementation). Chinese J Osteoporosis, 1999, 5(1):1.

- [3] Kin MJ, Zheng HX, Zhu H. The kidney medicine to osteoporosis rat head issueing grave BMP-4, Smad6 mRNA and the influence of the protein expression. Chinese J Osteoporosis, 2008, 14(8):556.
- [4] Yang AW. Senile osteoporosis TCM pathogenesis and TCM prevention mechanism discuss TCM. Journal of Traditional Chinese Medicine of Shanxi, 2004, 25(3):237-239.
- [5] Zhang M, He SH, Zhang XF, et al. Spleen and kidney and treatments for osteoporosis. Journal of Traditional Chinese Medicine of Shanxi, 2009, 30(2):244-246.
- [6] Chen WZ, Feng WX. Acupuncture treatment and research progress of osteoporosis. Journal of Traditional Chinese Medicine of Shanxi, 2010, 31(8):748-751.

(收稿日期: 2011-06-20)

唑来膦酸治疗35例原发性骨质疏松症的疗效及观察

作者: [甄东](#), [邱冰](#), [ZHEN Dong](#), [QIU Bing](#)
作者单位: [贵州省人民医院骨科](#), [贵阳](#), 550001
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2012, 18(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201202017.aspx