

利塞膦酸钠治疗糖皮质激素相关骨质疏松临床疗效及安全性研究

张彦 孔晓丹 袁亮 王红江 刘海燕 隋晓燕

中图分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)06-0552-04

摘要: **目的** 观察利塞膦酸钠治疗糖皮质激素相关骨质疏松(GIOP)的近期疗效及安全性。**方法** 将59例糖皮质激素相关骨质疏松症随机分成2组,治疗组29例,对照组30例,2组均应用碳酸钙600mg/d口服,阿法骨化醇0.25 μ g每日2次口服。治疗组加利塞膦酸钠每日10mg口服,疗程6个月。各组用药前后分别检测骨密度、血钙磷、同时比较2组疼痛评分。**结果** 治疗组治疗后骨密度、疼痛评分较治疗前均明显改善($P < 0.05$),对照组治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。治疗组骨密度、疼痛评分较对照组明显改善($P < 0.05$)。二组治疗前后血钙、磷变化均无统计学差异($P > 0.05$)。安全性方面二组均未发现明显不良反应。**结论** 利塞膦酸钠是治疗糖皮质激素相关骨质疏松安全有效的药物。

关键词: 利塞膦酸钠; 糖皮质激素; 骨质疏松症

Study of the efficacy and safety of risedronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis ZHANG Yan, KONG Xiaodan, YUAN Liang, et al. Department of Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116027, China

Corresponding author: ZHANG Yan, Email: zhangy1971@163.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of risedronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP). **Methods** Fifty-nine GIOP patients were randomly divided into the two groups, 29 patients in the test group and 30 patients in the control group. Patients in two groups were all treated with calcium carbonate (1.5g/d) and alfacalcidol (0.25 μ g/d). Patients in the test group were treated with risedronate (10mg/d) for 6 months. Bone mineral density (BMD) and serum calcium and phosphorus of all patients were measured before and after the treatment. The spontaneous pain score was measured and compared. **Results** BMD and the spontaneous pain score of patients in the test group were significantly ameliorated after the treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences of BMD and the spontaneous pain score of patients in the control group ($P > 0.05$). BMD and the spontaneous pain score of patients in the test group ameliorated more obvious than those of the control group ($P < 0.05$). The changes of serum level of calcium and phosphorus had no difference between two groups before and after the treatment ($P > 0.05$). There was no obvious side-effect in two groups. **Conclusion** Risedronate is a safe and effective drug for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

Key words: Risedronate; Glucocorticoid-induced osteoporosis; Efficacy; Safety

糖皮质激素发挥强大的抗炎及免疫抑制作用,许多风湿免疫病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、皮肌炎等往往应用剂量较大,尤其有严重脏器损害者,有时需要激素冲击治疗。然而,糖皮质激素是一把

双刃剑,在发挥强大的抗炎、免疫抑制作用的同时,带来许多副作用,其中最受关注的是糖皮质激素引起骨质疏松症。骨质疏松症是一种以骨量低下,骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类,糖皮质激素相关骨质疏松症(GIOP)是继发性骨质疏松症最常见的原因。双膦酸盐是近30多年发

作者单位: 116027 大连,大连医科大学附属第二医院风湿免疫科

通讯作者: 张彦 Email: zhangy1971@163.com

展起来的一类骨质疏松防治药物。第三代双膦酸盐利塞膦酸钠能够与骨中羟磷灰石结合,具有抑制骨吸收的作用^[1],国内研究多基于女性绝经后骨松患者,对 GIOP 报道甚少。本研究旨在观察利塞膦酸钠治疗 GIOP 的临床疗效以及临床安全性。

1 材料和方法

本试验为随机、单盲、组间相互对照临床试验。

1.1 研究对象

选择 2010 年 1 月至 2011 年 6 月在我院就诊的 GIOP 患者 59 例,均符合世界卫生组织(WHO)骨质疏松症诊断标准,其中男 11 例,女 48 例,年龄 19~70 岁,类风湿关节炎患者 8 例,系统性红斑狼疮患者 29 例,干燥综合征 16 例,系统性血管炎 6 例。均有长期大剂量应用糖皮质激素病史和腰背痛史。纳入标准:上述患者使用糖皮质激素治疗 3 个月以上,强的松剂量≥7.5mg/d,经骨密度仪测定为骨质疏松。排除标准:绝经后骨质疏松症及有严重肾功能损害、有代谢性骨病、在过去 5 年里有肾结石、特发性高血钙及高尿钙、妊娠或哺乳期女性、有上消化道疾病、在过去 12 个月内使用过激素替代治疗,正在服用降钙素及双膦酸盐的患者不能入选。所有受试对象均必须签署知情同意书。

1.2 治疗方法

治疗组服用利塞膦酸钠每日 10mg,清晨空腹用 200mL 温水送服,服药后至少 30min 内不能平卧并保持空腹状态,治疗组及对照组每日口服阿法骨化醇 0.25μg 每日 2 次,每晚口服钙尔奇 D600mg,连服 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 骨痛临床症状

将患者的骨痛症状进行量化(由同一医师评定),采用语言描述评分法^[2](verbal rating scale, VRS)评价治疗前后的骨痛症状,即患者描述自身所感受的疼痛状态,依据文献^[3]将疼痛分为 4 级,1 级为不痛或痛感不易觉察,评为 0 分。2 级为有明确痛感但不影响日常生活,评为 1 分。3 级为疼痛明显尚可忍受,评为 2 分。4 级为疼痛难以忍受,评为 3 分。依照该评分法对患者治疗前后进行评分。

1.3.2 骨密度测定

采用法国 Challenge-DSM 双能 X 线骨密度仪,测量腰椎 1-4、股骨颈及大转子的骨密度。参数以骨矿密度表示。

1.3.3 生化指标的变化

治疗前后患者均测定血常规、肝肾功、血钙磷。

1.3.4 不良反应

详细记录治疗过程中出现的各种不良反应,包括胃肠道症状等不良反应及其持续时间和缓解方法等。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善情况

治疗组治疗前疼痛评分为 1.83 ± 0.39 ,治疗 6 个月后为 0.89 ± 0.24 ,疼痛明显缓解($P < 0.05$)。对照组治疗前疼痛评分为 1.72 ± 0.36 ,治疗 6 个月后为 1.68 ± 0.42 ,疼痛无明显缓解($P > 0.05$)。

2.2 骨密度变化

治疗组治疗 6 个月后骨密度明显增加($P < 0.05$),对照组治疗 6 个月后骨密度略有增加,但无统计学差异($P > 0.05$)。治疗 6 个月后治疗组骨密度明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 二组治疗前后骨密度测定结果(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腰椎	股骨颈
治疗组	29		
治疗前		0.819 ± 0.127	0.751 ± 0.125
治疗 6 个月		0.893 ± 0.102a, b	0.780 ± 0.118a, b
对照组	30		
治疗前		0.821 ± 0.104	0.749 ± 0.098
治疗 6 个月		0.828 ± 0.132	0.753 ± 0.101

注:同组治疗前后自身比较,^a $P < 0.05$;治疗前后组间比较,^b $P < 0.05$

2.3 治疗前后生化指标变化(见表 2)

表 2 二组治疗前后生化指标变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

治疗	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	ALP(U/L)
治疗前	2.39 ± 0.11	1.07 ± 0.13	62.3 ± 11.2
治疗后	2.33 ± 0.12a	1.02 ± 0.15a	59.1 ± 13.9a

注:同组治疗前后自身比较,^a $P > 0.05$

2.4 不良反应

治疗前和治疗后 6 个月化验血常规、肝肾功、血钙磷等均无明显改变,均在正常范围内波动;治疗组有 2 例出现轻微胃肠道不适、轻度反酸、恶心,经过抑酸保胃治疗后均明显好转,均坚持用药,未停药,无严重不良事件发生。

3 讨论

骨质疏松症的基本病理生理是骨的吸收多于生

成。GIOP 属于继发性骨质疏松。1932 年 Harvey Cushing 医生首次描述了皮质醇增多症与骨量丢失的相关性^[4]。随着糖皮质激素 (Glucocorticoids, GC) 在临床的广泛应用, 由此造成的骨量丢失、骨质疏松症、骨质疏松性骨折、股骨头坏死等不良反应不但严重威胁患者的身心健康, 给社会带来巨大负担。GC 可抑制原始骨细胞增生和成骨细胞活性, 抑制骨胶原生成, 促进成骨细胞的凋亡, 增加破骨细胞的生成, 促进破骨细胞的活性, 减少骨形成, 增加骨吸收, 使骨强度和硬度下降^[5]。GIOP 可致腰背痛甚至骨折等, 据报道美国有 0.12% ~ 0.15% 的患者使用糖皮质激素, 有超过 50% 的糖皮质激素患者合并骨量丢失和骨折^[6]。因此探索安全有效的治疗药物尤为重要。

目前公认钙剂与维生素 D 制剂为预防与治疗 GIOP 的基础补充药物, 双膦酸盐为一线用药^[7]。国内外研究表明, 应用双膦酸盐类药物可使骨密度明显改善并能有效预防骨折的发生^[8]。Wallach 等^[9]用利塞膦酸钠治疗 GIOP1 年后, 影像学确诊的骨折绝对和相对风险均显著降低 (11% 和 7%)。利塞膦酸钠主要通过以下两个方面发挥作用^[10], 首先对抗成熟破骨细胞的功能, 另外该药物能够直接影响破骨细胞活化后启动的细胞间过程, 改变体内破骨细胞活化的性质。利塞膦酸钠作为新一代的双膦酸盐, 对抗骨吸收的作用主要发生在骨小梁, 通过抑制破骨细胞的活动和骨羟基磷灰石晶体的溶解, 使骨转换率降低, 而且对于高转换型的骨质疏松更加有效^[11]。

本组 29 例 GIOP 患者经利塞膦酸钠联合碳酸钙及骨化醇治疗 6 个月后, 患者腰椎、股骨颈、大转子骨密度与治疗前相比明显增加, 对照组治疗前后相比骨密度略有增加, 治疗 6 个月后治疗组骨密度明显高于对照组。另外, 本结果还表明, 利塞膦酸钠对于改善患者疼痛有效, 治疗组应用利塞膦酸钠治疗 6 个月后骨痛明显好转, 而对照组无明显变化, 治疗组对疼痛的缓解明显优于对照组。提示在利塞膦酸钠存在情况下, 同时给予活性维生素 D 及钙剂, 经过 6 个月的治疗后, 可使 GIOP 患者疼痛程度及骨密度明显改善, 而去除利塞膦酸钠, 仅给予活性维生素 D 及钙剂, 上述作用则不明显, 这说明利塞膦酸钠与活性维生素 D 及钙剂联合应用, 对 GIOP 的疗效优于单用活性维生素 D 及钙剂。本结果还显示, 治疗前和治疗后 6 个月化验血尿常规、肝肾功、血钙磷等均无明显改变, 均在正常范围波动, 治疗过程中治疗组 2 例出现轻微胃肠

道不适, 均对症治疗后均可自行缓解, 无严重不良事件发生。人群对该药耐受性好, 少部分患者服药后出现消化不良反应, 可通过改进服药方法来减轻不良反应。严重肾功不全者适当调整药物剂量, 并进行必要的药物监测。综上所述, 本结果表明, 利塞膦酸钠治疗 GIOP 安全有效。

由于糖皮质激素引起的骨量丢失程度与使用剂量和时间密切相关, 在治疗开始的 3 ~ 6 个月, 骨量丢失最为严重 (10% ~ 15%), 以后每年以 2% ~ 5% 的速率丢失, 松质骨比皮质骨受累更为明显^[12]。随着骨量丢失, 骨折的风险显著增加^[13]。骨折的发生率与激素剂量呈依赖性关系, 在停用糖皮质激素 2 年后与对照组的发生率相同。所以, 目前提倡在大剂量应用糖皮质激素早期即给予碳酸钙、阿法骨化醇及利塞膦酸钠联合治疗, 可有效预防骨质疏松性骨折的发生。

【 参 考 文 献 】

[1] Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-section survey. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 1638-1644.

[2] 吴在德, 吴肇汉. 外科学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 129.

[3] 胡新永, 吕原, 杨华清, 等. 糖皮质激素对膝关节周围成骨细胞一氧化氮合酶和骨重建的影响. *中华损伤与修复杂志 (电子版)*, 2008, 3: 439-444.

[4] Vanstaa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 (6): 993-1000.

[5] Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep*, 2005, 3(3): 98-102.

[6] 李洪涛, 于雪峰, 李登宇, 等. 糖皮质激素性骨质疏松症发病机理研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 2: 711-715.

[7] Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(2): 82-88.

[8] Choi HJ, Im JA, Kim SH. Changes in bone markers after once weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss. *Maturitas*, 2008, 60(2): 170-176.

[9] Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*, 2000, 67(40): 277-285.

[10] Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest*, 1996, 97(12): 2692-2696.

[11] Compston JE. The therapeutic use of bisphosphonates. *BMJ*, 1994, 309(6956): 711-715.

[12] Suzuki Y, Sato S. Secondary osteoporosis UPDATE. *Clinical*

[3] Muller A, Jakob K, Hein GE. Evaluation of free and peptide bound collagen crosslink excretion in different skeletal diseases. *Ann Rheum Dis*,2003,62(1) :65-67.

[4] Hashimoto J, Garnero P, Heijde D, et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol*, 2009, 19 (3) :273-282.

[5] Christgau S, Garnero P, Fledelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone*, 2001, 29(3) :209-215.

[6] Garnero P, Landewe R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis; the COBRA study. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (11) : 2847-2856.

[7] Landewe R, Geusens P, Boers M, et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*,2004,50(5) :1390-1399.

[8] Young-Min S, Cawston T, Marshall N, et al. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum*,2007,56 (10) : 3236-3247.

[9] 宋淑菊,马骥良. 类风湿关节炎患者的骨质疏松分析. *中华内科杂志*,2002,41(2) :128-129.

[10] Oelzner P, Franke S, Lehmann G, et al. Soluble receptor activator of NFkappa B-ligand and osteoprotegerin in rheumatoid arthritis-relationship with bone mineral density, disease activity and bone turnover. *Clin Rheumatol*,2007,26(12) :2127-2135.

[11] Kaufmann J, Mueller A, Voigt A, et al. Hydroxypyridinium collagen crosslinks in serum, urine, synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*,2003,42(2) :314-320.

[12] Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis-focus on denosumab. *Clin Interv Aging*,2009,4:241-250.

[13] Fonseca JE, Cortez-Dias EN, Francisco A, et al. Inflammatory cell infiltrate and RANKL/OPG expression in rheumatoid synovium: comparison with other inflammatory arthropathies and correlation with outcome. *Clin Exp Rheumatol*,2005,23(2) :185-192.

[14] Stolina M, Adamu S, Ominsky M, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (10) : 1756-1765.

[15] Mori H, Kitazawa R, Mizuki S, et al. RANK ligand, RANK, and OPG expression in type II collagen-induced arthritis mouse. *Histochem Cell Biol*,2002,117(3) :283-292.

[16] Gravallese EM, Manning MC, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*,2000,43(2) :250-258.

[17] Kamiya S, Nakamura C, Fukawa T, et al. Effects of IL-23 and IL-27 on osteoblasts and osteoclasts; inhibitory effects on osteoclast differentiation. *J Bone Miner Metab*,2007,25(5) :277-285.

[18] Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, et al. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem*,2009,108(4) :947-955.

[19] Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/ osteoprotegerin balance. *J Immunol*,2003,170(5) :2655-2662.

[20] Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(5) :R96.

[21] Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(4) :1566-1571.

[22] Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, et al. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol*,2002,168(1) :450-457.

(收稿日期:2011-12-03)

(上接第 554 页)

significance of glucocorticoid -induced osteoporosis. *Clin Calcium*, 2010, 20(5) :645-653.

[13] Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low dose

prednisone on bone metabolism . *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (3) :464-470.

(收稿日期:2011-12-22, 修回日期:2012-03-09)