

唑来膦酸治疗类风湿关节炎继发骨质疏松患者的临床分析

王倩* 陈昉 王暖凤 贾会欣

大庆油田总医院, 中医风湿科 163000

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 10-1056-03

摘要: **目的** 通过对类风湿关节炎继发骨质疏松患者, 给予唑来膦酸的治疗, 观察及分析治疗后的临床指标, 评价唑来膦酸的疗效及安全性。 **方法** 所有患者均静脉输注 5 mg 唑来膦酸注射液, 第 6、12 个月回访, 复查 DXA、ESR、血清 RF、CRP, 以及通过 FRAX 计算未来 10 年的髋部骨折概率。 **结果** 腰 3、Ward 区、大转子、股骨颈 12 个月时 BMD 与治疗前相比存在统计学差异, 其余虽无统计学意义, 但存在提高的趋势。未口服激素的 RA 病人在 12 个月时髋骨骨折概率与治疗前相比存在统计学差异。合并 OP 的 RA 病人在应用唑来膦酸后, 随着治疗的进行, 炎症指标下降, 病情活动评分下降, 血沉和 C 反应蛋白与治疗前对比有统计学意义。 **结论** 唑来膦酸能在短期内有效改善类风湿关节炎继发骨质疏松的骨质量, 提高骨密度, 减低骨折概率, 并对类风湿病情活动有一定的抑制作用。

关键词: 唑来膦酸; 类风湿关节炎; 骨质疏松症; FRAX

Clinical analysis of the effect of zoledronic acid for the treatment of secondary osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis

WANG Qian, CHEN Fang, WANG Nuanfeng, JIA Huixin

Department of Rheumatism and TCM, the General Hospital of Daqing Oilfield, Daqing 163000 China

Corresponding author: WANG Qian, Email: rockyview@126. com

Abstract: **Objectives** By using zoledronic acid for the treatment of secondary osteoporosis (OP) in patients with rheumatoid arthritis (RA), to observe and analyze the clinic indexes of patients after the treatment, and to evaluate the clinical efficacy and safety of zoledronic acid. **Methods** All the patients were given an intravenous infusion of 5mg zoledronic acid. The follow-ups were performed at the 6th month and the 12th month after the treatment. DXA, ESR, serum RF, and CRP was detected. The probability of the hip fractures in the next 10 years was calculated using FRAX. **Result** BMD of L3, zone Ward, trochanter, femoral neck at 12 months compared with those before treatment is significant. The rest had no significant difference, but there is an increasing trend. In without oral hormone group with RA, hip fracture probability of 12 months compared with those before treatment is significant. For OP patients with RA zoledronic acid treatment would decrease disease activity score28, ESR and CRP, and it is significant compared with before treatment. **Conclusion** Zoledronic acid can significantly improve the bone quality, improve bone mineral density, and reduce the probability of fractures in RA patients with secondary OP in a short term. It also has certain inhibiting effect on the activity of rheumatoid.

Key words: Zoledronic acid; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; FRAX

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是一种进行性系统性骨病,以骨量减少和骨组织微结构变质为特征,使得脆性增加,易于发生骨折。类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)患者中的 OP 是普遍存在的,与年龄、绝经、关节炎的严重程度和是否服用糖皮质激素等因素有关^[1]。这也提醒我们要重视类

风湿关节炎患者的骨质疏松的预防和治疗,最大程度地改善 RA 患者的关节功能和生活状况,减少骨折发生的危险。临床研究已经证明含氮的双膦酸盐可以抑制骨吸收,预防骨量减少和减少骨质疏松性骨折风险。2011 年 EULAR 骨质疏松诊治指南,也把双膦酸盐作为一线药物推荐。唑来膦酸是第三代含氮的双膦酸盐,12 个月接受 1 次静脉输注,患者依从性好,生物利用度高。本课题选择近 2 年以来

*通讯作者: 王倩, Email: rockyview@126. com

在我院风湿科明确诊断类风湿关节炎继发骨质疏松患者,给予唑来膦酸的治疗,观察及分析治疗 1 年后的临床指标,长期的观察仍在进行当中。

1 材料和方法

1.1 研究人群

符合 2010 年 EULAR 和 ACR 新的 RA 分类标准,均为大庆油田总医院中医风湿科住院病人,经双能 X 线骨密度测定仪测量,双髋及双侧股骨颈 T 值 < -2.5 ,符合骨质疏松诊断的 35 例患者,其中男 3 例,女 32 例,年龄 50 ~ 72 岁,平均(57. 3 $\pm$ 12. 8)岁,类风湿病程 2 ~ 36 年,平均(5. 7 $\pm$ 3. 8)年,平均体重指数为(22. 5 $\pm$ 4. 3) kg / m²。如患者有长期服用甲状旁腺激素、抗凝剂及影响骨代谢的药物史将被排除;无严重肾功能损害、甲状腺、甲状旁腺等疾病。

1.2 治疗

所有患者均静脉输注 5 mg 唑来膦酸注射液,由北京诺华公司提供。使用前对患者进行适当补水,静脉注射过程中维持恒定滴数,时间不少于 15 min,通常以 30 ~ 45 min 为宜。所有患者每日给予补充 1000 ~ 1500 mg 的钙剂和 400 ~ 1200 IU 的维生素 D,其余免疫抑制剂治疗不变,口服激素者继续服用。第 6、12 个月回访,复查 DXA、ESR、血清 RF、CRP,以及通过 FRAX 计算未来 10 年的髋部骨折概率。

1.3 主要仪器与方法

1. 3. 1 BMD 测定: 采用 GE Lunar Prodigy 双能 X 线骨密度仪,测量腰椎 2 ~ 4 以及股骨颈、Ward 区和大转子(GT) 的 BMD,以 g / cm²表示。

表 1 治疗前后不同部位的 BMD 变化

Table 1 BMD changing in different parts before and after treatment

BMD(g / cm ²)	lumbar2	lumbar 3	lumbar4	Ward area	big rotor	femoral neck
Before treatment	0. 49 $\pm$ 0. 21	0. 75 $\pm$ 0. 14	0. 79 $\pm$ 0. 12	0. 86 $\pm$ 0. 17	0. 74 $\pm$ 0. 13	0. 61 $\pm$ 0. 16
6 months	0. 52 $\pm$ 0. 15	0. 76 $\pm$ 0. 20	0. 82 $\pm$ 0. 11	0. 89 $\pm$ 0. 30	0. 76 $\pm$ 0. 14	0. 80 $\pm$ 0. 15 *
12 months	0. 58 $\pm$ 0. 18	0. 80 $\pm$ 0. 19 *	0. 83 $\pm$ 0. 15	0. 91 $\pm$ 0. 23 *	0. 81 $\pm$ 0. 15 *	0. 79 $\pm$ 0. 21 *

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0. 05$

表 2 应用 FRAX 评估髋部骨折概率的分析

Table 2 Analysis of the probability of the hip fractures with FRAX

FRAX(%)(with BMD)		
Items	Oral hormone group	Without oral hormone group
n	12	23
Before treatment	5. 76 $\pm$ 1. 45	4. 86 $\pm$ 1. 74
6 months	4. 98 $\pm$ 2. 17	3. 98 $\pm$ 1. 41
12 months	4. 44 $\pm$ 1. 78	3. 22 $\pm$ 1. 68 *

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0. 05$

1. 3. 2 FRAX:采集骨折危险因素数据并记录。进入 FRAX 界面 (FRAX <http://www. shef. ac. uk/FRAX/>),输入各项数据并计算出未来 10 年髋部骨折概率。

1. 3. 3 实验测定:血沉(ESR)采用魏氏法,血清类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)等均采用全自动生化分析仪检测,DAS28 采用 ESR 和 CRP 计算方法。

1.4 疗效和安全性评价

安全性方面:不良事件发生情况与既往文献描述类似^[2],多在用药后 3 d 内出现,多表现为发热、关节痛、肌痛、胃肠道不适,没有发生炎性眼部疾病,颌骨坏死和房颤的发生,亦没有显著的血液和生化参数异常,也无血清肌酐和肌酐清除率的异常。

1.5 统计学处理

数据均为计量资料,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用治疗前后组内自身对照和组间对照的方法,计数资料组间两两对照用 F 检验,组内自身前后对照用配对 T 检验,以 SPSS14. 0 统计软件进行统计。以 $P < 0. 05$ 有统计学差异。

2 结果

腰 3、Ward 区、大转子、股骨颈 12 个月时 BMD 与治疗前相比存在统计学差异,其余虽无统计学意义,但存在提高的趋势。未口服激素的 RA 病人在 12 个月时髋骨骨折概率与治疗前相比存在统计学差异。合并 OP 的 RA 病人在应用唑来膦酸后,随着治疗的进行,炎性指标下降,病情活动评分下降,血沉和 C 反应蛋白与治疗前对比有统计学意义。见表 1、2、3。

表 3

治疗前后病情活动指数的变化

Table 3 The changes of disease activity index before and after the treatment

Time	ESR(mm/h)	CRP(mg/dL)	RF(IU/mL)	DAS28
Before treatment	38. 93 $\pm$ 17. 85	30. 10 $\pm$ 19. 10	56. 8 $\pm$ 10. 05	3. 26 $\pm$ 0. 78
6 months	28. 12 $\pm$ 12. 30	15. 36 $\pm$ 6. 75	54. 4 $\pm$ 9. 78	3. 01 $\pm$ 1. 32
12 months	10. 87 $\pm$ 5. 93 *	8. 37 $\pm$ 5. 91 *	44. 26 $\pm$ 8. 25	2. 86 $\pm$ 0. 97 *

Note: Compared with before treatment, * $P < 0. 05$

3 讨论

骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 是类风湿性关节炎 (RA) 的骨侵犯的一种早期表现, 国外的研究早已证实 RA 患者中存在较高的 OP 的发生率, Haugeberg [3] 等首次进行大样本的研究, 报道 RA 患者中 OP 的发生率是正常人的 2 倍。类风湿因子、抗 CCP、C 反应蛋白高水平的 RA 患者更应注重骨质疏松的防治 [4]。

唑来膦酸可以减轻有骨质疏松的 RA 患者的骨折风险, 减轻骨痛, 及提高生活质量, 对于病情活动也有一定协同抑制作用。Le Goff 等 [5] 在对胶原 RA 模型大鼠的研究中发现, 甲氨蝶呤与唑来膦酸的联合可以预防骨破坏, 唑来膦酸直接作用于炎性关节的破骨细胞, 使其调节能力下降。近年来类风湿关节炎骨代谢研究进展提示: 在 RA 发生发展过程中, 骨代谢异常可导致不同程度的骨量丢失和骨破坏: 骨代谢的相关指标可以间接反映骨量丢失的严重程度 [6]。甄东等 [7] 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。我们的研究也证实, 应用唑来膦酸后, RA 的病情活动, 不同程度下降。如在早期类风湿关节炎中应用唑来膦酸是否可以起到预防骨质疏松的作用值得探讨。而且, 唑来膦酸每年静脉输注 1 次, 患者依从性好, 而骨质疏松治疗的关键是患者依从性和药物的持续性, RA 患者口服控制病情药物较多, 更愿意接受静脉输注的剂型, 提高了用药的可行性, 用药过程中发生不适反应比例较低, 安全性好, 值得注意的是, 输注当日, 大量饮水有利于减轻发热等现象的发生, 在输注之后, 仍需补充充足的钙剂及维生素 D, 以减轻不适。

用 FRAX 评估 RA 患者骨质疏松性骨折风险是一种新的切实可行的方法, 若联合 BMD 可更准确地评估 RA 的骨折风险。本课题通过应用唑来膦酸的阶段性数据分析, 得出以下结论: 唑来膦酸能在短

期内有效改善类风湿关节炎继发骨质疏松的骨质量, 提高骨密度, 减低骨折概率, 并对类风湿病情活动有一定的抑制作用。口服激素的 RA 患者比未口服激素治疗的患者, 骨质疏松程度较重, 经过双磷酸盐治疗后, 二者结果无明显差异, 说明唑来膦酸有利于激素后骨质疏松患者提高骨密度, 降低骨折风险。

当前我们只是针对应用 1 年的 RA 继发 OP 的患者进行评估, 长期的评价骨折风险还需进一步研究。

【参 考 文 献】

[1] 陆竞秋, 等. 类风湿关节炎患者的骨质疏松及其相关影响因素. 临床军医杂志, 2008, 36(4): 499.
Lu Jingqiu, et al. Factors in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis related effects. Journal of Clinical Military Med, 2008, 36(4): 499. (in Chinese)

[2] Jawl-Shan Hwang, et al. Intravenous infusion of zoledronic acid in the treatment of Chinese women with postmenopausal osteoporosis patients J Bone Miner Metab, 2011, 29: 328-333.

[3] Haugeberg G, Uhlig T, f ilch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis is; result from 394 patient s in the Olso County rheumatoid arthrit is register. Arthritis Rheum, 2000, 43(3): 522-530.

[4] 郭锐, 等. FRAX 评估类风湿关节炎患者骨质疏松性骨折风险的临床应用. 实用临床医药杂志, 2011, 15(1): 33.
Wu Rui, et al. Clinical application of FRAX evaluation of risk in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis fracture. Practical Journal of Clinical Medicine, 2011, 15(1): 33. (in Chinese)

[5] Le Goff B, Soltner E, Charrier C, et al. A combination of methotrexate and zoledronic acid prevents bone erosions and systemic bone mass loss in collagen induced arthritis Arthritis Res Ther, 2009, 11(6): R185. Epub 2009 Dec 10.

[6] 吕伟, 历小梅. 类风湿关节炎骨代谢研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(6): 579-582.
Lv Wei, Li Xiaomei Research progress of bone metabolism in rheumatoid arthritis Chinese Journal of Osteoporosis 2012, 18(6): 579-582. (in Chinese)

[7] 甄东, 邱冰. 唑来膦酸治疗 35 例原发性骨质疏松症的疗效及观察. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(2): 166-168.
Zhen Dong, Qiu Bing. Zoledronic acid in the treatment of 35 cases of primary osteoporosis efficacy. Chinese Journal of Osteoporosis, 2012 18(2): 166-168. (in Chinese)

(收稿日期: 2012-12-12)