

· 药物研究 ·

唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松性腰背痛的临床疗效观察

蒋元斌* 史政康 张伟中 全海祥 计小东 晋存 黄凯
江苏省苏州市吴江区中医医院骨科, 江苏苏州 215200

中图分类号: R453.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 02-0185-04

摘要: **目的** 观察唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松性腰背痛患者的临床疗效。**方法** 将我院自 2011.09 ~ 2012.05 月收治的 61 例老年骨质疏松性腰背痛患者随机分为对照组和治疗组, 治疗组 29 例, 对照组 32 例, 治疗组给予唑来膦酸注射液 5 mg 静脉滴注, 1 年 1 次, 用药期间充分补充水分, 并予服用非甾体类消炎镇痛药物。对照组静脉滴注 250 mL 生理盐水, 两组患者均长期服用钙尔奇 D600 mg, 1 日 2 次; 骨化三醇 0.25 μ g 1 日 1 次, 通过患者自我 VAS 疼痛评分评估, 医师检查疼痛评估及骨密度测定评定功能。**结果** 61 例中除了对照组 1 例因心脏疾病于随访期死亡外, 其余 60 例均获得了 6 ~ 9 月临床随访, 平均随访 7.8 月, 与对照组比较治疗组腰背痛症状评分明显改善 ($P < 0.05$), 且骨密度亦明显增加 ($P < 0.05$)。**结论** 唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松性腰背痛近期及中期疗效明显, 可明显缓解疼痛, 值得临床推广应用, 但对 I 型骨质疏松性腰背痛患者使用时需谨慎。

关键词: 唑来膦酸; 治疗; 老年骨质疏松性; 腰背痛; 疗效

Clinical efficacy of zoledronic acid injection in the treatment of senile osteoporotic low back pain

JIANG Yuanbin, SHI Zhengkang, ZHANG Weizhong, QUAN Haixiang, JI Xiaodong, JIN Cun, HUANG Kai

Department of Orthopedics, Wujiang District Medicine Hospital, Suzhou 215200, China

Corresponding author: JIANG Yuanbin, Email: jsjybing@sina.com.cn

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of zoledronic acid injection in the treatment of senile osteoporosis patients with low back pain. **Methods** Sixty-one senile osteoporosis patients with low back pain, who were treated in our hospital from September 2011 to May 2012, were selected. All the patients were randomly divided into control group and treatment group. The treatment group had 29 patients, and the control group had 32 patients. Patients in the treatment group received an intravenous drip of 5mg zoledronic acid injection once a year. Sufficient supplementation of water during the treatment was performed, and the medication of non-steroidal anti-inflammatory drugs was also performed simultaneously. Patients in the control group received an intravenous drip of 250ml normal saline instead. All the patients took a long-term oral medication of 600mg Caltrate D twice a day and 0.25 ug calcitriol once a day. VAS pain scores were evaluated through patients' self-assessment. The function was evaluated through pain assessment, physical examination assessment, and bone mineral density (BMD) detection. **Results** All the 61 patients, except for 1 patient in the control group died of heart disease during the follow-up period, received 6-9-month follow-up, with an average of 7.8 months. Compared with that in the control group, the VAS scores of low back pain in the treatment group improved significantly ($P < 0.05$), and BMD also increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The short-term and long-term efficacy of zoledronic acid injection in the treatment of senile osteoporotic low back pain is obvious. The treatment can significantly relieve the pain. Therefore, it is worthy of recommendation in clinical application, but should be used with caution in the treatment of type I osteoporotic patients with low back pain.

Key words: Zoledronic acid, Treatment; Senile osteoporotic low back pain; Efficacy

随着社会的进步, 人口的老龄化, 骨质疏松引起的脆性骨折已成为与心脑血管疾病、乳腺癌并列的

3 大威胁人类健康的疾病之一。骨质疏松已受到越来越多的国内外学者的关注, WHO 确认为每年的 10 月 20 为国际骨质疏松日。骨质疏松的临床表现包括驼背、疼痛、骨折, 腰背部疼痛往往是患者就诊

*通讯作者: 蒋元斌, Email: jsjybing@sina.com.cn

的主要原因。我院自 2011.09 ~ 2012.05 月将收治的 61 例老年骨质疏松性腰背痛患者随机分为对照组和治疗组,研究唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松性腰背痛的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 一般资料

本组 61 例,其中男性 17 例,女性 44 例,年龄 65 ~ 86 岁,平均 74.78 岁,所有患者随机分为治疗组及对照组,治疗组 29 例,对照组 32 例。61 例中除了对照组 1 例因心脏疾病于随访期死亡外,其余 60 例均获得了 6 ~ 9 月临床随访,平均随访 7.8 月,治疗组 29 例,对照组 31 例。所有患者均以腰背部明显疼痛来诊,门诊经过 X 线片初步筛查有明显骨质疏松表现,按照刘忠厚等^[1]制定的国人老年性骨质疏松症的诊断标准中的脊椎、髌骨密度估计,属 II、III 度者,依据李鉴等^[2]的骨质疏松性腰背痛临床分型标准分型。治疗组:I 型 5 例,II 型 14 例,III 型 10 例,合计 29 例;对照组:I 型 8 例,II 型 17 例,III 型 7 例,合计 32 例。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准:患者主要以腰背部疼痛来院就诊,年龄 65 岁以上,按照中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组制定的国人原发性骨质疏松症诊断标准^[1],依据患者临床表现,体征,实验室检查及骨密度测定确诊为老年性骨质疏松症者。

1.2.2 排除标准:入院后经过生化、肿瘤标记物、影像学检查后,排除药物,如激素及其他各种疾病如甲状旁腺机能亢进及肾性骨病等引起的继发性骨质疏松及腰椎管狭窄、椎间盘突出症、肿瘤等可并发腰背疼痛的疾病。

1.3 治疗方法

两组病人入院均查肝肾功能及电解质等,治疗组:患者用药前测算血肌酐清除率,血钙调节至正常者,使用唑来膦酸注射液 100 mL:5 mg (诺华制药公司提供),静脉滴注,滴注时间大于 30 min,250 mL 生理盐水使用前冲管,使用前 1 天嘱多饮水,服用布洛芬缓释片 1# 1 天 2 次,使用前肌注鲑鱼降钙素 50 IU/d,1 天 1 次,共 3 次,给药周期每年 1 次。同时患者服用钙尔奇 D600 mg 每天 2 次;骨化三醇 0.25 μ g 每天 1 次。对照组:静脉滴注 250 mL 生理盐水,同时口服钙尔奇 D600 mg 每天 2 次;骨化三醇 0.25 μ g 每天 1 次。治疗组使用

后 1 月左右复查肝肾功能及电解质,两组患者均建议均衡高钙膳食,适量运动,多晒太阳。

1.4 观察项目及疗效评定

1.4.1 患者疼痛 VAS 评分:治疗前、治疗后 1 周,1 月,6 月评价患者静息性腰背痛、翻身痛、前屈后伸痛评分改善情况。对比治疗前后疼痛的缓解效果,分为 4 级做出评价。优:改善 $\geq 80\%$;良:改善 $\geq 60\% \sim 79\%$;中:改善 $40\% \sim 59\%$;差:改善 $< 40\%$ 。达到优、良 2 项合计为有效率。

1.4.2 医生检查疼痛评分 分别在治疗前及治疗后 1 w,1 月,6 月检查患者的椎体压痛及季肋部压痛。轻压患处即痛为重度(3 分);重压患处即痛且退缩为中度(2 分);重压患处即痛但无退缩为轻痛(1 分);重压无痛(0 分)。显效:疼痛完全缓解;有效:疼痛缓解 2 分;无效:疼痛缓解 < 1 分;显效率和有效率合计为总有效率。

1.4.3 骨密度测定:采用美国 Hologic 双能 X 线骨密度仪(型号 Discovery A)测定患者腰椎 L₁₋₄及股骨近端骨密度值。

1.5 统计学处理

计量资料采用 SPSS13.0 软件包进行分析,定量数据以均值 $\pm$ 标准差表示, $P < 0.05$ 为差异有显著性。治疗前后数值采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 疗效评定结果

治疗前后治疗组患者腰背痛症状及体征评分明显下降,腰背痛缓解与对照组比较差异有统计学意义。所有患者对治疗反应的总体评价和医师对疾病状态的评价均明显改善,自我评分的疼痛指数(VAS)见表 1。患者腰背痛缓解评价的优良率达 86.7%,医师评价总有效率达 82.5%。对照组 6 个月时 VAS 评分也有所改善,证明坚持服用足量钙片及骨化三醇对腰背痛改善亦有效。其中 1 例 I 型腰背痛患者初次外院摄片椎体无明显骨折未引起重视,3w 后疼痛明显摄片示椎体压缩约 1/2,经过使用唑来膦酸后疼痛明显缓解,但患者 6w 后出现截瘫症状,摄片示椎体压缩至 80% 以上,椎管狭窄,手术治疗行椎弓根钉内固定 + 椎管减压术,术后 1 年仍遗留排尿功能障碍。

2.2 骨密度改变

对照组和治疗组在使用唑来膦酸治疗前骨密度无明显差异($P > 0.05$),治疗后 6 月治疗组骨密度比对照组明显增加($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 治疗前后患者的 VAS 评分

时 间	静息痛		前屈后伸痛		翻身痛	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
治疗前	6.48 ± 1.36	6.39 ± 1.27	5.4 ± 2.34	5.2 ± 1.98	5.7 ± 2.11	5.6 ± 1.87
治疗后 1 周	1.81 ± 2.16 *	6.28 ± 1.15	0.82 ± 0.56 *	5.1 ± 1.78	0.9 ± 1.42 *	5.4 ± 1.64
治疗后 1 月	1.9 ± 2.01 *	5.8 ± 1.01	1.1 ± 0.87 *	4.7 ± 1.54	1.31 ± 1.24 *	4.9 ± 1.54
治疗后 6 月	1.7 ± 1.65 *	4.7 ± 1.27	0.9 ± 0.74 *	4.2 ± 1.36	1.24 ± 1.38 *	3.8 ± 1.65

注:与治疗前比较, $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后骨密度比较($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BMD before and after the treatment ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)				
部位	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
n	31	31	29	29
L_{1-4}	0.938 ± 0.054	0.90 ± 0.053	0.929 ± 0.052	0.764 ± 0.06
Ward 三角	0.436 ± 0.027	$0.402 \pm 0.028 *$	0.440 ± 0.026	$0.365 \pm 0.01 *$

2.3 用药安全性

治疗组 3 例出现发热,体温高时达 39.6℃;1 例出现恶心、呕吐等胃肠道反应,2 例出现肌肉酸痛不适,症状均发生在用药后 1~3 d,经过对症等处理,3 d 后患者症状基本缓解,无其他明显不适及后遗症。3 例 1 月时复查电解质示血钙低,介于 1.72~1.99 mmol/L 之间,无特别不适,予增加补钙量等后复查血钙恢复正常。

3 讨论

骨质疏松症是以骨量减少、骨组织显微结构退化为特征,以致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身性骨病^[3]。腰背痛是老年性骨质疏松患者常见症状,是患者就诊的主要原因,骨质疏松产生腰背痛的原因主要是骨的形态和结构受到破坏,影响骨骼的内环境,波及到周围的软组织,骨内压增高,微循环产生淤血,骨膜应力增加致张力性疼痛;椎体的压缩变形,脊柱失去原有的稳定性,为了维持稳定,肌肉张力代偿性地增加,加上变形椎体对肌肉的直接刺激,从而致痉挛性疼痛。老年骨质疏松性腰背痛,一般非甾体类消炎镇痛药往往效果不佳,且易反复,其关键还是骨质疏松的治疗,治疗骨质疏松的药物包括骨吸收抑制剂,骨形成促进剂等,但临床常用的为骨吸收抑制剂,包括双磷酸盐、降钙素等。降钙素治疗骨质疏松性腰背痛的短期疗效已被临床和实践证实^[4,5],但长期疗效不佳,且给药欠方便。唑来膦酸是近年来新研制的双磷酸盐注射剂型^[6-8],1 年 1 次,给药方便。唑来膦酸是

第三代含氮双磷酸盐类药物,早期主要用在骨肿瘤及肿瘤骨转移患者,镇痛效果明显,其作用机制^[9,10]表现在如下方面:①选择性聚集在破骨细胞周围,抑制破骨细胞活性及破骨细胞的合成,促进其凋亡,逆转骨溶解病变的进展,从而减少破骨细胞的数量,减少前列腺素等疼痛和炎症介质的释放,缓解骨痛。②作用于成骨细胞,抑制破骨细胞对成骨细胞的刺激。③与羟基磷灰石结晶强力结合,对抗酶的消化。在体内唑来膦酸可以通过抑制破骨细胞对骨骼表面的吸附能力,抑制其在骨表面的生物活性,降低破骨细胞的寿命促进其凋亡,进而达到抗骨吸收的作用。

本组治疗患者使用唑来膦酸注射液后腰背部疼痛近期及中期效果均较明显,且患者用药半年后骨密度明显增加,可能与唑来膦酸的止痛及抑制破骨细胞活性等作用机制有关。骨密度的增加是否与腰背痛缓解有相关性,目前不明。本组 1 例 I 型骨质疏松性腰背痛患者使用唑来膦酸后腰背痛明显缓解,但 6w 后出现截瘫症状,提示唑来膦酸有缓解骨质疏松性腰背痛的作用,对骨强度的增加是否有效尚不明。因此骨质疏松性腰背痛治疗时需明确分型,对于 I 型骨质疏松性腰背痛患者需慎重,并非使用唑来膦酸后患者椎体强度就增加,不会进一步压缩,如患者不愿意行 PKP(经皮球囊扩张椎体后凸成形术等治疗,至少需卧床休息一段时间,并在腰围保护下活动,避免灾难性的后果发生。本组病例使用唑来膦酸后出现发热、肌肉关节酸痛等不良反应较少可能与用药前使用降钙素及非甾体类消炎镇痛药物有关,说明可以通过调整用药来减轻唑来膦酸用药期间的不良反应,提高安全性。

总之,唑来膦酸注射液为我们提供了一种新的治疗老年骨质疏松性腰背痛的方法,由于其依从性好,给药途径方便,一年使用一次,近期及中期效果明显,且能提高骨密度,减少骨折发生的风险,值得临床推广应用,但其价格昂贵,有一定的用药风险及副反应^[6,11],一定程度上限制了其广泛使用,临床可权衡利弊,酌情应用。

【 参 考 文 献 】

[1] Liu ZH, Yang DZ. Chinese people diagnostic criteria for primary osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 1999, 5 (1) : 1-3.

[2] Li J, Chang M, Wu JK. Osteoporotic clinical type of back pain treatment [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13 (11) : 794-796.

[3] Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch of Osteoporosis Treatment Guidelines (2011) [J]. China Osteoporosis and Bone Mineral Diseases, 2011, 4 (1) : 1 -17.

[4] Ding Y, Liu SL, Huang DS. Calcitonin joint Caltrate D treatment of osteoporotic back pain short-term efficacy evaluation [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2005, 14 (10) : 1224-1226.

[5] Wang HW. An observation salmon calcitonin treatment of senile osteoporosis study [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2003, 22 (6) : 345-347.

[6] Liu X. Aclasta —— whole new generation bisphosphonate drugs. China Osteoporosis and Bone Mineral Diseases, 2008, 12 : 160.

[7] Zhao F, Cong BH, Song F. Aclasta treatment of women with postmenopausal and senile osteoporosis efficacy analysis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17 (10) : 915-917.

[8] Deeks ED, Perry CM. Zoledronic acid: a review of its use in the theatment of osteoperosis [J]. Drugs Aging, 2008, 25 (11) : 963-986.

[9] Guo SZ, Zhao B, Xie ZH. Zoledronic acid treatment of primary osteoporosis efficacy [J]. Chinese Journal of Bone and Joint Surgery, 2012, 27 (11) : 1037-1038.

[10] Reid IR. Zoledronate: efficacy and safety [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21 : 83-87.

[11] Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoprosis [J]. J bone Miner Res, 2009, 24 (9) : 1544-1551.

(收稿日期: 2013-01-14; 修回日期: 2013-08-10)

(上接第 144 页)

【 参 考 文 献 】

[1] Dominguez CC, Sosa HM, Traba ML, et al. Biochemical markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 1998, 8 : 147-151.

[2] 邢学农, 任安, 杨静, 等. PINP 在诊断骨质疏松症中的应用 [J]. 临床中老年保健医学, 1999, 2 (3) : 121-124.

Xing XN Ren A, Yang J, et al. Application of PINP in the Diagnosis of Osteoporosis [J]. Clin Healthcare, 1999, 2 (3) : 121-124. (in Chinese)

[3] 刘刚, 卢光琇. β -Crosslaps 和 PINP 在绝经后妇女骨质疏松诊断中的效能评价 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31 (8) : 801-802.

Liu G, Lu GX. Diagnostic efficacy of serum β -Crosslaps and amino terminal procollagen extension propeptide (PINP) measurements for identifying postmenopausal women with osteoporosis [J]. Int Lab Med, 2010, 31 (8) : 801-802. (in Chinese)

[4] 王抒, 张军宁, 乔田奎. 血清 I 型前胶原氨基端前肽、I 型前胶原羧基端前肽、I 型胶原羧基端肽在骨转移性癌诊断中的应用 [J]. 中国临床医学, 2011, 18 (4) : 456-458.

Wang, Zhang JN, Qiao TK. Diagnostic Clinical Value of Serum PINP, PICP and ICTP Contents in Cancer Patients with Bone Metastases [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2011, 18 (4) : 456-458. (in Chinese)

[5] 肖静, 丛琳, 张文娟, 等. 多发性骨髓瘤治疗前后血清 NTX-I 和 BALP 及 OPG 变化临床意义分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19 (14) : 1112-1114.

Xiao J, Cong L, Zhang Wen-juan, et al. Expressions and

clinical significance of NTX-I, OPG and BALP in serum of MM patients [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19 (14) : 1112-1114. (in Chinese)

[6] Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone [J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12 (3) : 549-583.

[7] Jae Ho Chung, Moo Suk Park, Young Sam Kim, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer [J]. Yonsei Med J, 2005, 46 (3) : 388-393.

[8] Zhao YY, Xue C, Hou X, et al. Changes of bone resorption marker (NTx) in chemotherapy plus zoledronic acid versus chemotherapy alone for nasopharyngeal cancer patients with bone metastases [J]. Eur J Cancer, 2011, 47 (6) : 848-853.

[9] 徐涛, 张振强. SLE 患者血清 B-ALP、PINP、NTX、CTX 水平的研究 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3 (20) : 42-43.

Xu T, Zhang ZQ. The research of the serum level of B-ALP、PINP、NTX、CTX in patients with system ic lupus erythem atosus [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2009, 3 (20) : 42-43. (in Chinese)

[10] 刘俊恒, 潘继承, 倪黎刚, 等. 骨质疏松患者部分骨代谢指标测定的临床意义 [J]. 实用老年医学, 2012, 26 (3) : 213-214.

Liu JH, Pan JC, Ni LG, et al. Clinical value of the determination of bone metabolism parameters in patients with osteoporosis [J]. Practical Geriatrics, 2012, 26 (3) : 213-214. (in Chinese)

(收稿日期: 2013-07-26)

唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松性腰背痛的临床疗效观察



作者：蒋元斌，史政康，张伟中，全海祥，计小东，晋存，黄凯，JIANG Yuanbin，SHI Zhengkang，ZHANG Weizhong，QUAN Haixiang，JI Xiaodong，JIN Cun，HUANG Kai

作者单位：江苏省苏州市吴江区中医医院骨科, 江苏苏州, 215200

刊名：中国骨质疏松杂志  Chinese Journal of Osteoporosis

英文刊名：Chinese Journal of Osteoporosis

年，卷(期)：2014(2)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201402017.aspx