

唑来膦酸治疗老年女性骨质疏松性骨折的研究

李祖涛 孙俊刚 徐万龙 缪晓刚 徐江波 袁宏*
新疆维吾尔自治区人民医院骨一科, 乌鲁木齐 830001

中图分类号: R45 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1233-04

摘要: **目的** 研究唑来膦酸治疗老年女性骨质疏松性骨折的疗效。**方法** 选择 2009 年至 2010 年住院的 60 岁以上女性长骨折患者 192 例检测 BMD, 分为治疗组和对照组, 两组均在治疗骨折同时给予钙剂和骨化三醇治疗, 治疗组于术后 1~2w 给予唑来膦酸 5 mg 静脉滴注。术后每 12 个月复查并记录腰椎部骨密度变化, 同时观察术后骨折愈合情况、3 年内再骨折率的差异。**结果** 在治疗 3 年后治疗组骨密度较对照组均有所提高, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 3 年内治疗组再骨折率低于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在骨折愈合方面两组随访 3 月骨折均愈合良好, 结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 唑来膦酸可以有效降低老年女性骨质疏松性骨折患者的再骨折率、提高骨密度, 且并不影响骨折愈合。**关键词:** 唑来膦酸; 骨质疏松性骨折; 骨密度; 疗效

Efficacy of zoledronic acid in the treatment of elderly women with osteoporotic fractures

LI Zutao, SUN Jungang, XV Wanlong, MIAO Xiaogang, XV Jiangbo, YUAN Hong
First Department of Orthopaedic, People's Hospital of Xinjiang, Urumqi 830001, China
Corresponding author: YUAN Hong, Email: 15739579385@139.com

Abstract: Objective To study the curative effect of zoledronic acid on osteoporotic fractures in elder women. **Methods** A total of 192 patients, aging over 60 years, with osteoporotic fractures were enrolled and assigned into 2 groups from 2009 to 2010. Patients in both groups received Caltrate D and Calcitriol while receiving fracture treatment. Patients in the treatment group received 5 mg zoledronic acid infusion 1-2 weeks after the operation. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine was measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) every 12 months after the operation. Fracture healing and the rate of second fractures in 3 years were also observed. **Results** The BMD in treatment group was significantly higher than in control group ($P < 0.05$) in the 3-year treatment period. The rate of second fractures in treatment group was obviously lower than in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). And the fractures healed well in both groups within 3-month follow-up. **Conclusion** Zoledronic acid can significantly reduce the rate of second fractures, improve BMD in elderly women, with no influence in the fracture healing. **Key words:** Zoledronic acid; Osteoporotic fracture; Bone mineral density; Efficacy

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是由于人体骨代谢异常所致的骨矿物含量减少、骨骼显微结构退变, 导致脆性增加, 骨折危险性明显增加的一种疾病^[1], 随着人口老龄化社会的到来, 骨质疏松症已呈高发态势, 预计至 2050 年全球 65 岁以上患骨质疏松症的人数将达 15.55 亿^[2], 骨质疏松性骨折作为本病最严重的并发症之一, 其治疗骨折的同时还需要治疗骨质疏松, 所以比普通骨折更为复杂^[3]。唑来膦酸为双膦酸盐类最新的一种抗骨质疏松药物, 具有经静脉给药, 不受体位限制, 患者依从性好等特点, 近年来受到越来越多的关注, 然而因存在影

响长骨骨折骨痂塑形, 增加长骨不典型骨折和应力性骨折等风险, 在应用于骨质疏松性骨折方面仍存在较多争议。本研究通过对比唑来膦酸联合钙剂、骨化三醇与单纯使用钙剂加骨化三醇的治疗老年骨质疏松性骨折疗效差异及骨密度改善情况。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取我院 2009 年至 2010 年住院治疗的女性 60 岁以上长骨骨折患者, 术前采用双能 X 线骨密度仪 (DXA) 进行骨密度 (BMD) 测定, 根据 WHO 骨质疏松诊断标准 BMD 测量值低于峰值的 2.5 个标准差或以下定为骨质疏松。根据以上标准纳入骨质疏松

*通讯作者: 袁宏, Email: 15739579385@139.com

性骨折病例 192 例,平均年龄(68.8 ± 7.6)岁,排除合并内分泌、心血管、消化、血液系统疾病以及需要长期治疗的慢性疾病以及近半年使用过影响骨代谢的药物的病例。根据使用唑来膦酸与否,将病例分为治疗组和对照组两组。其中治疗组 95 例,平均年龄(68.8 ± 7.6)岁,对照组 97 例,平均年龄(68.1 ± 6.8)岁。

1.2 治疗方法

两组患者由同一名医生行骨折切开复位内固定术,治疗组于术后 1~2w 给予唑来膦酸(密固达,北京诺华制药有限公司) 5 mg 静脉滴注,时间大于 30 min,1 次/年,唑来膦酸使用前后分别给予 0.9% 生理盐水 500 mL 和 250 mL 静脉滴注;骨化三醇 0.25 μ g (罗盖全,上海罗氏制药有限公司),2 次/d 和碳酸钙 D₃(钙尔奇,辉瑞中国健康药物部),1 次/d,口服,连续使用 3 年;对照组单纯使用骨化三醇 0.25 μ g (罗盖全,上海罗氏制药有限公司) 2 次/d 和碳酸钙 D₃1 次/d,口服,连续使用 3 年。

1.3 评价指标

1.3.1 骨密度测定:分别于治疗前和治疗后 12、24、36 个月测量采用双能 X 线骨密度仪(DXA)测定腰椎的骨密度,(考虑下肢骨折骨折患者髌部骨密度可能因活动受限而受到影响,故本研究未常规进行髌部骨密度的测定。)

1.3.2 骨折愈合:分别于新鲜骨折术后 2w、1 月、3 个月、6 个月、12 个月摄 X 线片评价骨痂塑型及骨折愈合情况。

1.3.3 再骨折率:随访两组病人术后 3 年内再次发生骨质疏松性骨折的情况。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS17.0 进行统计分析,其中骨密度值经正态性检验符合后使用 *t* 检验,再骨折率使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组一般资料及术前腰椎部位的骨密度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between treatment group and control group

组别	例数(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体质指数	术前腰椎骨密度值
治疗组(92 例)	95	68.8 ± 7.6	167.3 ± 8.7	23.7 ± 3.7	0.735 ± 0.193
对照组(94 例)	97	68.1 ± 6.8	169.4 ± 7.9	22.9 ± 3.2	0.731 ± 0.189
P 值	0.083	0.063	0.091	0.121	0.093

2.1 两组治疗前后骨密度变化情况

通过电话及门诊随访,两组患者至骨折术后服药起开始,随访 36 月。其中治疗组失访 2 例,一例因车祸死亡,一例因更换联系方式未能完成随访;对

照组有 3 例未能坚持服药而终止随访。最终治疗组完成随访 92 例,对照组完成随访 94 例。随访结果详见表 2。

表 2 两组治疗前后腰椎骨密度变化情况

Table 2 Comparison of BMD of the lumbar vertebrae before and after the treatment between treatment group and control group

组别	治疗前	治疗后 12 月	治疗后 24 月	治疗后 36 月
治疗组(92 例)	0.735 ± 0.193	0.743 ± 0.201	0.755 ± 0.181	0.769 ± 0.165
对照组(94 例)	0.731 ± 0.189	0.739 ± 0.193	0.735 ± 0.192	0.739 ± 0.197
<i>t</i> 值	0.734	2.041	2.621	2.871
P 值	0.093	0.041	0.032	0.026

结果显示,在治疗前骨密度相比无统计学差异的情况下,分别于治疗后 12 月、24 月、36 月测量两组患者腰椎骨密度,结果显示治疗组骨密度较对照组增加,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。而对照组骨密度改善较治疗前改变不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组术后骨折愈合情况及再骨折率的比较

入组患者于骨折术后 2w、1 月、3 个月、6 个月、12 个月检查普通 X 光或螺旋 CT,结果在骨痂形成及塑型过程中均无差异;其中治疗组与对照组均未出现骨折延迟愈合或不愈合。术后 3 年内再骨折率治疗组 1.08% 低于对照组 3.19% ($\chi^2 = 19.3, P < 0.05$),差异有统计学意义。结果详见表 3。

表 3 两组随访三年再次出现骨质疏松性骨折
发生概率(及例数)

Table 3 Comparison of the occurrence and probability of osteoporotic refractures in 3-year follow-up between treatment group and control group			
	12 月	24 月	36 月
治疗组(92 例)	1.08% (1)	1.08% (1)	1.08% (1)
对照组(94 例)	1.06% (1)	1.06% (1)	3.19% (3)
χ^2	0.532	0.532	19.3
P 值	0.613	0.613	0.013

3 讨论

双膦酸盐预防及治疗骨质疏松症疗效肯定,但治疗骨质疏松性骨折尚存在争议。迄今为止,双膦酸盐是骨质疏松治疗循证医学研究最全面、临床应用最广泛的抗骨吸收类药物^[4]。Widler 等通过研究^[5-9]证明,双膦酸盐可以有效的促进破骨细胞凋亡,提高骨密度,并且证实其可以有效预防骨丢失、增加骨密度、降低骨转换指标、减低新发骨折或骨折后再发骨折的风险,且以唑来膦酸效果最佳。本研究考虑下肢骨折可能对髋部骨密度造成影响,故所测骨密度均选择腰椎部位,结果提示用药后骨密度腰椎部骨密度较对照组有所提高,同时观察到对照组,即单纯使用骨质疏松基础用药患者腰椎骨密度较治疗前无明显改善,说明单纯应用骨质疏松基础用药治疗严重骨质疏松疗效欠佳。

唑来膦酸对骨折愈合的影响、增加长骨不典型骨折及应力性骨折的风险一直备受关注。动物实验研究^[10,11]证实其他双膦酸盐(伊卡膦酸钠)对大鼠非骨质疏松性骨折愈合有延迟作用,虽然最终骨折处会愈合;另外 1 项大型队列研究观察了纳入的 19731 例平均年龄近 80 岁的白种人骨折不愈合情况,结果显示,虽然骨折不愈合少见,发生率仅为 1/250,但口服双膦酸盐组骨折不愈合率较对照组几乎高了 1 倍^[12];而 Horizon 等^[13]通过随机对照试验,纳入了 23 个国家的 2127 例 >50 岁的髋部骨折患者,结果却证实使用唑来膦酸与否以与骨折愈合无关,也不会增加骨折延迟愈合风险。本研究通过 3 年随访同样得出使用唑来膦酸后骨折愈合未受到影响,同时发现用药后再次骨折概率的下降,研究并未观察到不典型骨折及应力性骨折的发生,可能与纳入样本量较少,观察时间相对较短有关,因此尚需纳入样本量更大的多中心 RCT 实验来得出更为准确可靠的结果。

由于唑来膦酸使用时急性期并发症的存在,加之使用后患者短期内无法深切感受骨密度提高所带来的益处,很多患者仍单纯使用骨质疏松基础用药而拒接受使用唑来膦酸治疗;但鉴于急性期并发症相对较轻、非典型骨折等并发症非常罕见,而骨质疏松性骨折本身存在巨大的风险,因此,我们建议更多骨质疏松性骨折患者可以接受正规的抗骨质疏松治疗,走出骨折术后单纯使用骨质疏松基础用药治疗骨质疏松性骨折的误区。

【参考文献】

[1] 宣森,杨军,李颖,等,唑来膦酸与替勃龙对绝经后骨质疏松症骨密度、骨代谢指标及骨折影响的临床研究,中华内分泌代谢杂志 2013,29(6):504-508.

Xuan M, Yang J, Li Y, et al. Effects of Zoledronic acid and tibolone on bone mineral density, indexes of bone metabolism, and the risk of fracture in patients with postmenopausal osteoporosis. Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29(6): 504-508.

[2] Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology Of osteoporosis, Rheum Dis Clin North Am, 2006, 32(4): 617-629.

[3] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos International, 2006. 17: 1726-1733.

[4] 林华,徐天舒,范璐,等,5mg 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松及其骨折,中华创伤骨科杂志 2012, 14(1): 31-35.

Lin H, Xu TS, Fan L, et al. 5 mg zoledronic acid for treatment of postmenopausal women with osteoporosis and osteoporotic fracture. China J Orthop Trauma, 2012, 14(1): 31-35.

[5] Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, et al. Highly potent germinal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). J Med Chem, 2002, 45: 3721-3738.

[6] Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 296: 235-242.

[7] Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. Oncologist, 2004, 9 Suppl 4: 3-13.

[8] 聂海,彭超,郝杰,等,唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的 meta 分析,第二军医大学学报 2011, 32(9): 985-990.

Nie H, Peng C, Hao J, et al. Zoledronic acid in preventing fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a meta analysis. Academic Journal of Second Military Medical University, 2011, 32(9): 985-990.

[9] 徐江波,樊勤学,王浩,等,新疆地区女性绝经后原发性骨质疏松患者联合用药治疗的临床研究,中国骨质疏松杂志 2013, 19(01) 34-38.

[21] Li JY, Dong J. Research progress on PPAR γ & its ligand and osteoporosis[J], Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13(12): 892-896.

[22] Xu ZW, Zhang JX, Tan GQ, et al. Influence of “gusuibu” (drynaria baronii)-extracted liquid on *in-vitro* osteogenetic differentiation of rabbit marrow stromal cells[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2006;18(6): 15-16.

[23] Zhang X, Cai JP, Zhang YH, et al. Expression of osteogenesis- and adipogenesis-related transcription factors during osteogenic differentiation of rat mesenchymal stem cells induced by eucommia bark [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(19): 3523-3526.

[24] Wu T, Xu JC, Nan KH, et al. Icarin enhances proliferation and osteogenic differentiation of goat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(19): 3725-3729.

[25] Zhang JF, Li G, Meng CL, et al. Total flavonoids of HerbaEpimedii improves osteogenesis and inhibits osteoclastogenesis of human mesenchymal stem cells[J]. Phytomedicine, 2009, 16(6-7): 521-529.

[26] Wu H, Zha ZG, Yao P, et al. Experimental Study of Icarin in Inducing Bone Marrow Mesenchymal stem Cell Differentiation [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2010, 30(4): 410-415.

[27] Xu CJ, Yi XC, Cheng HQ, et al. Astragalus on the Proliferation of Rabbit Bone Marrow Stromal Cells and Osteoblastic Differentiation [J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2004, 29(4): 489-491.

[28] Li G, Zhang XA, Zhang JF, et al. Ethanol extract of Fructus LigustriLucidi promotes osteogenesis of mesenchymal stem cells [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2009, 17(5): 1294-1300.

[29] Yang L, Zhu XF, Zhang RH. Time-effect and dose-effect relationships study on the effect of tonifying kidney and activating blood formulas contained serum on mscs proliferation and osteogenic differentiation [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2012, 35(2): 259-263.

[30] Wu YG, Zhang ZP, You GY. Containing serum on human bone marrow stromal stem cells differentiate into osteoblasts influence [J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2006, 37(7): 57-58.

[31] Yan DW, Li HY, Wu QP, et al. Serum containing experimental recipe-gsb enhances proliferation and differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells *in vitro* [J]. Chin J Osteoporos, 2007, 13(7): 481-485.

[32] Hu LP, Zhou JM, Tu PS, et al. Effect of Bushenfang antagonistic dexamethasone on MSCs to experiment on the adipogenic differentiation [J]. Chin J Osteoporos, 2007, 13(8): 576-579.

[33] Liu HJ. Effects of drug-containing serum of Gukang on expression in the progress of the osteoporotic MSCs adipogenic differentiation [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2011.

[34] Wang B, Luo YW, Hu NH. The experimental study on the drug serum of Gukang induced MSCs osteogenic cells differentiation in rats [J]. China Journal of Traumatology, 2007, 15(11): 32-36.

[35] Yu XH, Effect of the serum containing Gushukang on proliferation and cells cycle [J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 12(29): 953-955.

(收稿日期: 2014-03-05; 修回日期: 2014-06-27)

(上接第 1235 页)

Xu JB, Fan QX, Wang H, et al. Clinical study of drug combination treatment for postmenopausal primary osteoporosis in Xinjiang area. China J Osteoporos, 2013, 19, (1): 34-38.

[10] Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Concentration of bisphosphonate (ineadronate) in calls area and its effects on fracture healing in rats[J]. Bone Miner Res, 2000, 15(10): 2042-2051.

[11] Li C, Mori S, Li J, et al. Long-term effect of ineadronate disodium (YM2175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. [J] Bone Miner Res, 2001, 16(3): 429-436.

[12] Solomon DH, Hoehberg MC, Mogun H, et al. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humeri in older adults [J]. Osteoporos International, 2009, 20: 895-901.

[13] Horizon EC, Nordsletten L, Olson S, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing [J]. Osteoporos Int, 2011, 22: 2329-2336.

(收稿日期: 2014-01-04; 修回日期: 2014-02-14)

唑来膦酸治疗老年女性骨质疏松性骨折的研究

作者：[李祖涛](#)，[孙俊刚](#)，[徐万龙](#)，[缪晓刚](#)，[徐江波](#)，[袁宏](#)，[LI Zutao](#)，[SUN Jungang](#)，[XV](#)
[Wanlong](#)，[MIAO Xiaogang](#)，[XV Jiangbo](#)，[YUAN Hong](#)
作者单位：[新疆维吾尔自治区人民医院骨一科, 乌鲁木齐, 830001](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年，卷(期)：2014(10)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201410021.aspx