

唑来膦酸对骨质疏松骨含量的影响

高雷 任艳 高华增

吉林省人民医院创伤骨科, 长春 130021

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 01-0072-03

摘要: **目的** 探讨双膦酸盐对骨质疏松骨量的影响。**方法** 选绝经后骨质疏松症患者 59 例, 随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组(30 例), 一次性静脉滴注唑来膦酸注射液 5 mg, 后次日始日一次静点 0.9% 生理盐水 100 ml + 葡萄糖酸钙 10 ml(1g)3 ~5 天, 同时碳酸钙 600 mg/d, 活性维生素 D3 400IU/d 口服; 对照组(29 例), 给予同剂量的碳酸钙及活性维生素 D3 口服, 6 个月后复查评价疗效。**结果** 患者临床疗效比较, 治疗后患者 BMD 值有不同程度增高, 其中骨含量一项升高明显, 疼痛感明显下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 随访期间无一例骨质疏松性骨折发生。**结论** 双膦酸盐联合钙剂治疗绝经后骨质疏松, 能显著改善患者的疼痛症状, 有效的改善及维持 BMD 水平, 增加骨量降低了骨质疏松骨折的发生率。是治疗绝经后骨质疏松症的安全有效方法。

关键词: 密固达; 骨密度; 骨量; 钙剂; 活性维生素 D; 骨质疏松骨折

Effect of zoledronic acid on bone mass in osteoporotic patients

GAO Lei, REN Yan, GAO Huazeng

Department of Orthopedics and Traumatology, People's Hospital of Jinlin Province, Changchun 130021

Corresponding author: GAO Lei, Email: jlsyyl@126.com

Abstract: **Objective** To explore the influence of bisphosphonates in bone mass in osteoporosis. **Methods** Fifty-nine patients with postmenopausal osteoporosis were selected and were randomly divided into treatment group ($n = 30$) and control group ($n = 29$). In treatment group, patients received intravenous 5mg zoledronic acid (Aclasta) injection once, and continued with 0.9% normal saline 100ml and calcium gluconate 10 ml (1g) once a day for 3 - 5 days. They also took calcium carbonate 600mg/d and active vitamin D3 400 iu/d. In control group, patients were given oral calcium 600 mg/d and active vitamin D3 400 iu/d. The efficacy was evaluated after 6 months. **Results** After the treatment, BMD of patients increased in varying degree. Bone mineral content was elevated significantly. The pain decreased significantly. The difference was statistically significant ($P < 0.05$) compared with that before treatment. No osteoporotic fractures occurred during the follow-up. **Conclusion** Bisphosphonates combining with calcium can significantly relieve the pain symptom, improve and maintain the BMD level, increase bone mass and reduce the incidence of osteoporotic fractures in the treatment of postmenopausal osteoporosis. It is a safe and effective method for treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Aclasta; Bone mineral density; Bone mass; Calcium; Activated vitamin D; Osteoporotic fracture

骨质疏松最严重的后果就是低能量创伤引起的脆性骨折, 危害严重的是脊柱和髋部的骨折, 这种骨折发病率高, 致残率高, 且手术治疗的费用都很高, 并严重的影响病人的生活质量, 因此, 骨质疏松的治疗是降低骨折风险和骨折康复的保障。双膦酸盐是目前各国指南认可的一线治疗药物, 其通过抑制破骨细胞活性起到抗骨质疏松作用, 循症医学证明, 唑来膦酸具有增加骨密度、降低骨折风险等作用^[1]。

现临床上双膦酸盐已广泛应用于治疗绝经后女性骨质疏松症。本研究通过探讨唑来膦酸对绝经后骨质疏松症患者骨量的影响, 旨在为绝经后骨质疏松患者的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料及治疗方法

选绝经后骨质疏松症患者共计 59 例, 其中治疗组(30 例), 一次性静脉滴注唑来膦酸注射液 5 mg, 后次日始日一次静点 0.9% 生理盐水 100 ml + 葡萄

*通讯作者: 高雷, Email: jlsyyl@126.com

糖酸钙 10 ml(1 g)3~5 天,同时碳酸钙 600 mg/d,活性维生素 D3 400IU/d 口服;对照组(29 例),给予同剂量的碳酸钙及活性维生素 D3 口服,6 个月后复查评价疗效。

1.2 入选标准

①绝经后骨质疏松 双能 X 线发测量 BMD T < -2.0 或 T < -1.0 既往有脆性骨折病史。②肝功、肾功无异常。③对钙尔奇及阿发骨化醇不过敏。并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①既往(治疗前 6 个月)使用过雌激素、糖皮质激素、降钙素以及其他双膦酸盐等可能影响骨代谢的药物。②有糖尿病、甲状腺或甲状旁腺疾病、肾上腺及性腺等内分泌疾病。③继发性骨质疏松症。④对唑来膦酸过敏者。

1.4 疗效指标

1.4.1 疼痛:用 VAS 来评价患者的疼痛程度。VAS 评分 1、不痛;2、轻度疼痛(睡眠不受影响);3、中度疼痛(可以忍受,对睡眠有影响,但可以入睡)4、重度疼痛(无法忍受,无法入睡)。

1.4.2 骨密度(BMD):采用双能 X 线骨密度测量仪,测量部位,全髋。随访期间是否合并骨质疏松骨折。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。治疗前后比较采用配对 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为显著性差异,有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

入组与基线比较:本研究入组 59 例患者,治疗组入组 30 人,对照组 29 人,两组年龄、体重指数等一般指标的比较,以及 VAS 评分、髋关节 BMD 的比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),表明两组患者一般情况的构成是有可比性的。见表 1。

表 1 用药前两组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of general data between the 2 groups before the treatment ($\bar{x} \pm s$).

	治疗组(30 人)	对照组(29 人)
年龄(岁)	70.8 ± 5.6	71.2 ± 4.9
体重指数(kg/cm ²)	23.6 ± 2.0	23.8 ± 1.8
VAS 评分	5.57 ± 0.66	5.66 ± 0.42
髋关节 BMD(g/cm ³)	0.193 ± 0.072	0.201 ± 0.088

2.2 治疗 6 个月后 VAS 评分及 BMD

经过 6 个月治疗后,治疗组患者治疗后 VAS 评分较治疗前有明显下降,有统计学意义(*P* < 0.05),较对照组治疗后下降明显,有统计学意义(*P* < 0.05)。同时治疗组患者治疗后骨含量较治疗前有明显增加,有统计学意义(*P* < 0.05),较对照组治疗后增加明显,有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 治疗前后 VAS 评分及髋关节 BMD 比较
Table 2 Comparison of VAS score and BMD of the hip before and after the treatment

组别		VAS 评分	髋关节 BMD	骨含量(g)
治疗组	治疗前	5.57 ± 0.66	0.193 ± 0.072	1.213 ± 0.069
	治疗后	3.12 ± 0.44 ^{*△}	0.236 ± 0.089 ^{*△}	1.701 ± 0.075 ^{*△}
对照组	治疗前	5.66 ± 0.42	0.201 ± 0.088	1.226 ± 0.057
	治疗后	5.01 ± 0.78	0.196 ± 0.097	1.204 ± 0.054

* 治疗后治疗组与对照组相比 *P* < 0.05, △ 治疗组治疗前后相比 *P* < 0.05

2.3 药物不良反应

治疗组中有 17 例患者流感样症状(56.7%)。均给予对症处理后症状均于 24~72 h 内明显缓解。治疗后 6 个月内随诊尚未发现上述不良反应。无一例出现肾损害、消化道不适、下颌骨坏死等严重不良反应。

2.4 30 例患者用药后随诊期间有 3 例有过明显外伤史,且受伤程度严重(致牙齿松动、手部外伤后缝合),而未发生任何部位骨折。

3 讨论

3.1 骨质疏松是一个复杂的病理生理改变。又分为绝经后骨质疏松(I 型),老年性骨质疏松(II 型)及特发性骨质疏松(包括青少年型)三种^[3]。其中又以老年人以及绝经后妇女为多见。骨质疏松症的患病率正逐年增加^[4]。目前在世界常见病、多发病中居第 7 位,病人总数超过 2 亿人。骨质疏松的临床表现主要为腰背酸痛或周身酸痛,负荷增加时疼痛加重或活动受限,伴翻身、起坐及行走有困难,严重时并发骨质疏松性骨折。

3.2 预防及治疗由于 OP 成因复杂,预防及治疗缺乏单一有效方法,临床上较多主张联合用药综合治疗。钙剂和维生素 D3 是治疗骨质疏松的基本药物。双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)是临床广泛应用的骨质疏松症一线防治药物,其通过抑制破骨细胞活性和增高骨密度来降低骨折风险^[1]。目前 BPs 已广泛用于治疗绝经后女性骨质疏松症、男性骨质疏松症及糖皮质激素诱发骨质疏松症等^[2-5]。双膦酸盐是由 2 个磷酸根与 1 个碳原子接连形成的 P-C-

P 基本结构,其与骨基质焦磷酸盐的 P-O-P 结构类似,与羟磷灰石晶体有高亲和力,能够结合在骨矿物质表面。含氮 BPs 如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸等,通过焦磷酸法尼基合酶抑制蛋白质异戊二烯化,影响破骨细胞微骨架形成,抑制破骨细胞释放酸性物质及酶类,诱导破骨细胞凋亡,降低破骨细胞骨吸收活性,因而增加骨密度^[6-7]。唑来膦酸注射液(密固达)属于第三代双膦酸盐化合物,主要作用于人体骨骼,通过对破骨细胞的抑制,从而抑制骨吸收。双膦酸化合物对矿化骨具有高度亲和力,可以选择性地作用于骨骼^[8]。在美国骨与骨矿研究协会 2006 年年会上的一项研究报告显示,与空白对照组相比,唑来膦酸若每年给药 1 次、连续给药 3 年,能降低 70% 的脊柱骨折、40% 的髌骨骨折,骨折总发生率减少 24%。钙剂和维生素 D3 联合应用唑来膦酸治疗 OP 从理论上兼顾了钙剂摄入,减少钙流失及抑制骨吸收等多个环节,具有临床应用的可行性^[11]。

3.3 双膦酸盐在提高骨量的同时改善骨质量。众多的研究证明双膦酸盐类药物能抑制骨吸收,降低骨转换率,从而使骨矿盐密度增加,骨折危险性降低。双膦酸盐主要通过以下途径抑制破骨细胞介导的骨吸收:抑制破骨细胞前体的分化和募集,抑制破骨细胞形成;破骨细胞吞噬双膦酸盐,导致破骨细胞凋亡;附着于骨表面,影响破骨细胞活性;干扰破骨细胞从基质接受骨吸收信号;通过成骨细胞介导,降低破骨细胞活性。

3.4 唑来膦酸联合钙剂

治疗 OP 的临床研究结果表明,该方法能显著改善患者的疼痛症状,VAS 结果显示,治疗后 6 个月的疗效优良率可达 75%,明显优于单一用钙剂治疗骨质疏松;随访期间无一例骨质疏松性骨折发生;唑来膦酸联合钙剂治疗后及随访期间未见严重药物不良反应,流感样症状的发生率较高,主要为唑来膦酸所致,对症处置后均可缓解,无症状性低钙血症经口服或静脉补钙等处理后,随诊无明显异常。补液及适量口服或静脉补钙能显著减少用药后不良反应。

总之,唑来膦酸注射液联合钙剂 是治疗绝经后骨质疏松症的安全有效方法,且在缓解疼痛,改善及维持 BMD 水平,增加骨量预防骨质疏松性骨折发生方面较单一服用钙剂 为优,值得临床上进一步应用和研究。

【 参 考 文 献 】

[1] Baron R. Osteoporosis in 2011 : Osteoporosis therapy-dawn of the post-bisphosphonate era[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011,8:76-78.

[2] 中华医学会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,04(1): 2-17. Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research,2011, 3(4): 2-17(in Chinese).

[3] 柏立群,李运海. 原发性骨质疏松症相关基因多态性研究进展[J]. 中华中医药杂志,2011,03(10): 2348-2350. Bai Liqun,Li Yunhai. Progress of the study on the genes related to osteoporosis [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 03 (10): 2348-2350 (in Chinese).

[4] 毛文晴,田甜. 原发性骨质疏松的病因及发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(10): 937-940. Mao Wenqing, Tian Tian. The etiology and pathogenesis of primary osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(10): 937-940(in Chinese).

[5] 张娜,曹艳,史亦丽. 骨质疏松症治疗药物应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2006,6(5): 286-290. Zhang Na,Cao Yan,Shi Yili. Analysis of treatment drugs used for osteoporosis [J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China,2006,6(5): 286-290(in Chinese).

[6] 方岩,范辉,王燕慧. 钙剂,维生素 D 与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(8): 723-726. Fang Yan, Fan Hui, Wang Yanhui. Calcium, vitamin D, and osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011,17(8): 723-726(in Chinese).

[7] Heaney RP. Thinking straight about calcium[J]. N Engl J Med, 1993,328(7): 503-505.

[8] 管玉涛,蔡莲莲,丁红香,等. 不同方案联合用药治疗围绝经期及绝经后期骨质疏松症的疗效观察[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(8): 571-574. Guan Yutao,Cai Lianlian,Ding Hongxiang, et al. The effect of premarin and medroxyprogesterone acetate (MPA) on patients with osteoporosis of peimenopausal period. [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, 45 (8): 571-574 (in Chinese).

[9] 赵虹云,左顺英,胡军,等. 唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 中国实用医药,2012,7(1): 24-26. Zhao Hongyun,Zuo Shunying, Hu Jun, et al. Zoledronic acid treatment of primary osteoporosis[J]. China Practical Medicine, 2012,7(1): 24-26(in Chinese).

[10] 邵建国. 抗骨质疏松新药层出不穷[N]. 医药经济报,2007-07-18[04]. Shao Jianguo. Anti osteoporosis drug emerge in endlessly [N]. Medicine economic news, 2007- 07-18[04] (in Chinese).

[11] 张耿明,李浩瑜. 钙剂联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松 43 例分析[J]. 中国实用医药,2011,6(36): 154-155. Zhang Gengming, Li Haoyu. Calcium combined Allen phosphonic acid sodium treatment of postmenopausal osteoporosis 43 cases analysis[J]. China Practical Medicine, 2011,6 (36): 154-155 (in Chinese).

(收稿日期:2014-10-25)

唑来膦酸对骨质疏松骨含量的影响

作者: [高雷](#), [任艳](#), [高华增](#), [GAO Lei](#), [REN Yan](#), [GAO Huazeng](#)
作者单位: [吉林省人民医院创伤骨科, 长春, 130021](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2015(1)

引用本文格式: [高雷](#). [任艳](#). [高华增](#). [GAO Lei](#). [REN Yan](#). [GAO Huazeng](#) [唑来膦酸对骨质疏松骨含量的影响](#)[期刊论文]-
[中国骨质疏松杂志](#) 2015(1)