

· 药物研究 ·

唑来膦酸治疗绝经后女性骨质疏松症的临床效果和生
活质量调查

王军 李旭* 边磊 王立国 杜张珍 白希壮

中国医科大学附属第一医院运动医学关节外科, 沈阳 110001

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 04-0614-05

摘要: 目的 探讨和分析唑来膦酸治疗 20 例绝经后女性骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 的疗效。方法 回顾性分析 2012 年 9 月至 2015 年 1 月在我院门诊诊治的 PMO 患者 20 例, 首次给予唑来膦酸 5mg 静脉滴注, 复查并记录治疗前后骨密度、骨转化标志物、血钙、肾功, 以及 VAS 疼痛指数和健康状况调查问卷 (SF-36) 评分变化。应用 FRAX 软件联合骨密度评估 20 例 PMO 患者用药前未来 10 年内主要部位的骨折概率值。结果 治疗 6 个月后患者腰椎和全髋关节的骨密度 (bone mineral density, BMD) 有所提高 ($P > 0.05$), 治疗 12 个月, 患者腰椎、全髋和股骨颈的 BMD 分别较治疗前明显提高 ($P < 0.05$)。治疗后 3 个月, 血清 β -I 型胶原交联羧基末端肽 (β -CTX)、I 型胶原原氨基端前肽 (PINP) 均显著下降 ($P < 0.05$), 治疗 6 个月和 12 个月均保持在较低水平, 与治疗前比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗前后血钙、肾功能无明显变化 ($P > 0.05$)。治疗后 VAS 得分明显增高, 疼痛指数大有改善, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后 2 周 VAS 指数已有明显的下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。应用 FRAX 软件联合骨密度评估 20 例 PMO 患者用药前未来 10 年内主要部位的骨折概率值。治疗后的 SF-36 量表中各维度得分较治疗前明显提高 ($P < 0.05$), 生理总评分 (physical component summary, PCS) 和心理总评分 (mental component summary, MCS) 得分较治疗前均有不同程度提高 ($P < 0.05$)。结论 唑来膦酸治疗绝经后女性骨质疏松症, 能有效改善患者的疼痛, 增加骨密度, 改善骨代谢相关指标。用 FRAX 评分联合应用骨密度一起评估骨质疏松症干预治疗, 且有效地预测未来 10 年发生主要部位骨质疏松骨折概率, 可有效改善 PMO 患者的生活质量。

关键词: 唑来膦酸; 骨质疏松; 绝经后; 骨密度; 骨转化生化标志物; 疼痛指数

Clinical observation of the effect of zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis

WANG Jun, LI Xu, BIAN Lei, WANG Ligu, DU Zhangzhen, BAI Xizhuang

Department of Joint Surgery, Sport Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: LI Xu, Email: likyoku@aliyun.com

Abstract: **Objective** To study the curative effect of zoledronic acid on the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMO). **Methods** Twenty patients with PMO were retrospectively studied from September 2012 to January 2015. The patients received 5 mg of zoledronic acid intravenously. The changes of bone mineral density (BMD), biochemical markers of bone turnover, serum calcium, renal function, VAS pain score, and health survey score (SF-36) were examined and recorded. The fracture probability in the next decade was evaluated using FRAX software and in combination with BMD. **Results** BMD increased slightly after a 6-month treatment ($P > 0.05$). BMD increased significantly in the experimental group after 12 months ($P < 0.05$). The levels of β -C-terminal crosslink of type I collagen (β -CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) decreased significantly at 3 months ($P < 0.05$), and remained at low levels at 6 and 12 months, showing significant difference compared with those before the treatment ($P < 0.05$). There were no obvious changes in the levels of serum calcium and renal function ($P > 0.05$). The VAS improved after the treatment significantly ($P < 0.05$). The VAS scores declined more rapidly after 2-week treatment ($P < 0.05$). FRAX software was used to evaluate the fracture probability in the next decade in combination with BMD. The SF-36 analysis showed that the scores of PCS and MCS improved after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Treatment with zoledronic acid

*通讯作者: 李旭, Email: likyoku@aliyun.com

can effectively relieve pain in patients with the PMO, increase BMD, and improve bone metabolism related indicators. FRAX combined with BMD can effectively evaluate the treatment of PMO and the fracture probability in the next decade, and improve the quality of life in PMO patients.

Key words: Zoledronic acid; Osteoporosis; Postmenopausal; Bone mineral density; Biochemical markers of bone turnover; Pain index

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨量减少, 骨微结构破坏为特征、导致骨脆性增加、容易发生骨折的一种全身性代谢性骨病。主要罹患于绝经后骨质疏松和老年男性^[1]。女性绝经后前 10 年骨量丢失最严重, 尤其在绝经后 3~5 年期间骨量丢失更显著。绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是一种与衰老有关的常见病, 临床上主要变现为腰背疼痛、身长缩短、驼背、脆性骨折及呼吸功能下降等。由于绝经后女性患者体内雌激素缺乏导致骨量减少及骨微组织结构改变, 导致骨的脆性增加, 使患者易于骨折, 以及由骨折引起的疼痛、骨骼变形、出现的合并症等严重地影响老年人的身体健康和生活质量, 甚至使患者的寿命缩短。目前治疗骨质疏松的药物中大部分都是抑制骨吸收的药物, 双磷酸盐类药物的应用越来越广泛^[2], 唑来磷酸 (密固达) 作为含咪唑环的第三代双磷酸盐药物是临床应用中具有强效的骨组织结合能力及抗骨吸收药物, 被用于骨质疏松症的治疗^[3]。笔者对 2012 年 9 月至 2015 年 1 月在我院骨科门诊诊治的 20 例绝经后骨质疏松症患者的相关资料进行回顾性分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准: 选取我院骨科门诊自 2012 年 9 月至 2015 年 1 月就诊的绝经后骨质疏松症患者共 20 例, 入选标准: (1) 诊断明确的绝经后原发性骨质疏松患者, 诊断标准参照 WHO 骨质疏松诊断标准, 至少有一部位骨密度低于同性别峰值骨量-2.5 标准差或以上, 或参照中国老年学学会骨质疏松委员会 (Osteoporosis Committee of China Gerontological Society, OCCGS) 骨质疏松诊断标准, 低于峰值骨量-2.0 标准差或骨量下降 25%。(2) 至少长期接受钙剂+维生素 D 治疗。(3) 不愿或不能接受口服双磷酸盐治疗。(4) 血钙正常 (2.17~2.57 mmol/L) 及肾功能正常 (Cr=45~84 mmol/L)。(5) 患者本人及家属知情同意。(6) 临床表现骨质疏松骨痛, 伴日常活动受限。排除标准: (1) 对双磷酸盐或药

品成分中任何一种辅料过敏。(2) 高钙血症患者 (<2.1 mmol/L)。(3) 患者有高血钙, 肾功能不全者。(4) 除骨质疏松外的其他代谢性骨病。(5) 不提供知情同意。

1.1.2 基线情况: 20 例患者年龄 (69.1 ± 9.032) 岁, 绝经年龄 (51.15 ± 2.996) 岁, 身高 (151.6 ± 7.776) cm, 体重 (53.075 ± 9.183) kg, 体质指数 (body mass index, BMI) 为 (23.086 ± 3.723) kg/m²。其中手腕部骨折 1 例, 腰椎压缩骨折 3 例, 未见明显异常者 16 例。20 例患者全部获得随访。

1.2 方法

药品为唑来磷酸注射液, 商品名: 密固达, 诺华公司生产, 规格 (100 ml: 5 mg) 瓶, 无色澄明液体。治疗方案: (1) 给药前适当补水, 特别是接受利尿剂患者; (2) 让患者自备乐松; (3) 唑来磷酸注射液 5 mg 静脉滴注一次, 流速每分钟 50 滴, 维持输注速度恒定, 30 min 滴完; (4) 每日口服碳酸钙 D3 片 (calcium carbonate and vitamin D3 tablets, 商品名: 钙尔奇 D, 每片含钙 600 mg 和维生素 D3 125IU, 惠氏制药有限公司), 每日一片, 连续一年; (5) 观察体温、小便量; (6) 治疗后 2 周~1 年随访。

1.3 试验观察

1.3.1 一般情况: 收集所有患者年龄、绝经年龄、身高、体重和 BMI。

1.3.2 骨密度治疗前后比较: 采用 MEDI LINK 双能 X 线骨密度仪, 测量 L1-4 和全髋关节骨密度。测定所有的样本治疗前 BMD 值, 并在治疗后 6 个月、12 个月再分别测定其骨密度值, 分析治疗前后骨密度变化情况。

1.3.3 骨代谢相关指标治疗前后比较: 治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、12 个月血钙 (Ca)、血磷 (P)、 β -CTX、I 型原胶原氨基端前肽 (PINP) 等骨代谢指标, 比较治疗前后差异。

1.3.4 评估 VAS 疼痛指数: 治疗前、治疗后 2 周、2 个月、7 个月、1 年评估 VAS 疼痛指数评价骨痛改善情况。

1.3.5 FRAX 系统: FRAX 联合骨密度可对老年患者的骨折风险进行个体化评估, 计算出未来 10

年内主要部位骨折概率^[4-7]。采用 FRAX 评分工具来评估治疗前未来 10 年内全身部位及髋部骨折概率值。

1.3.6 健康状况问卷调查(SF-36):包括 8 个领域, 36 个项目, 分别为生理功能(physical functioning, PF)、生理职能(role physical, RP)、躯体疼痛(bodily pain, BP)、总体健康(general health, GH)、精力(vitality, VT)、社会职能(social functioning, SF)、情感职能(role emotional, RE)、心理健康(mental health, MH)。其中 BP、RP、PF 主要针对体力方面, MH、RE、SF 的研究内容主要针对精神方面, 而 VT 和 GH 同时包括精神和体力方面。依据 Hays 的科学计分法对不同领域进行评分及计算^[8]。患者依据自身情况填写, 最终计算出每位患者治疗前后各维度得分值及生理总评分(physical component summary, PCS)和心理总评分(mental component summary, MCS)。比较用药前后各维度变化以及 PCS、MCS 的差异。

1.4 统计处理

用 SPSS 17.0 统计学软件对结果进行处理, 计量资料以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。治疗前后采用配对 *t* 检验比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

表 2 不同用药时间患者骨代谢相关指标比较

Table 2 Comparison of the bone metabolism related indexes in patients with different medication time

时间	β-CTX	T-PINP	Ca	Cr
治疗前	505.650 ± 195.527	61.538 ± 9.394	2.348 ± 0.103	54.000 ± 8.974
治疗后 3 个月	112.940 ± 36.577	18.693 ± 4.012	2.334 ± 0.075	53.900 ± 9.147
治疗后 6 个月	110.424 ± 32.959	18.929 ± 4.049	2.219 ± 0.434	53.450 ± 8.587
治疗后 12 个月	110.256 ± 34.768	19.719 ± 5.085	2.236 ± 0.443	52.750 ± 8.207

注:与治疗前相比,治疗后 3 个月、6 个月、12 个月,β-CTX、T-PINP 的 P 值 < 0.05 ;Ca、Cr 无明显变化

2.3 治疗前后患者 VAS 疼痛指数的变化比较

VAS 疼痛评分标准(0~10),0 分:无痛;<3 分,患者可忍受的轻微疼痛;4~6 分患者疼痛并且患者睡眠受到影响,但尚可忍受;7~10 分:患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍。治疗后评分,评分减少≥4 分为效果显著;评分结果减少 2~3 分为有效;减少<2 分甚至出现增加为无效;总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。20 例患者经治疗后 VAS 疼痛指数均得到改善,在第 2 周时患者 VAS 疼痛指数较前有明显降低,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 治疗前后 FRAX 评分的变化比较(表 4)

2 结果

2.1 治疗前后患者 BMD 的比较

治疗后 6 个月,腰椎和左侧全髋部位的 BMD 均较治疗前有所提高,但 $P > 0.05$,治疗 12 个月后,腰椎和左侧全髋部位的 BMD 均较治疗前有显著性提高($P < 0.05$)。且有 2 名已注射 2 年的患者 24 个月后,腰椎、髋关节 BMD 仍有所提高。总体上,治疗 1 年后各部位 BMD 均较治疗前显著提高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同部位治疗前后骨密度 T 值的变化($n = 20$)

Table 1 Comparison of BMD T value in different parts before and after the treatment ($n = 20$)

部位	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
左侧髋关节	-2.185 ± 0.680	-2.100 ± 0.724	-1.750 ± 0.701
腰椎 L1-4	-3.390 ± 0.912	-3.260 ± 0.964	-2.950 ± 0.996

注:与治疗前相比,经 *t* 检验,治疗后 6 个月 $P > 0.05$,治疗后 12 个月 $P < 0.05$

2.2 治疗前后患者骨代谢相关指标的比较

治疗后 3 个月,骨代谢相关指标较治疗前显著下降,治疗后 6 个月、12 个月骨代谢相关指标均保持在较低水平,与治疗前相比无明显下降,见表 2。

2.5 治疗前后 SF-36 生活质量调查(见表 5)

表 3 治疗前后患者 VAS 疼痛指数变化

Table 3 The changes of VAS index in patients before and after the treatment

时间	VAS	显效 (<i>n</i>)	有效 (<i>n</i>)	有效率 (%)
治疗前	7.550 ± 1.847	—	—	—
治疗后 2 周	5.800 ± 1.005 ^Δ	—	10	50
治疗后 2 个月	4.350 ± 0.945 ^Δ	11	7	90
治疗后 7 个月	3.400 ± 0.716 ^Δ	15	4	95
治疗后 12 个月	2.500 ± 0.745 ^Δ	19	1	100

注:与治疗前比较,^Δ $P < 0.05$

表 4 不同年龄段 FRAX 数据分析结果

Table 4 The analysis of FRAX in different age division

年龄 (岁)	人数	危险因子平均数 (CRFs)	股骨颈 BMD 值 (g/cm ²)	10 年内主要骨质疏松骨折概率 (%)	10 年内髌部骨折概率 (%)
50 ~	5	0.200	0.676 ± 0.036	5.420 ± 2.222	2.080 ± 1.281
60 ~	4	0	0.725 ± 0.077	3.775 ± 0.737	0.800 ± 0.374
70 ~	8	0.125	0.686 ± 0.093	6.450 ± 4.528	2.013 ± 1.138
80 ~	3	0.333	0.547 ± 5.943	9.200 ± 5.943	3.667 ± 3.723

表 5 治疗前后 SF-36 得分情况

Table 5 Comparison of the SF-36 scores before and after the treatment

时间	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
治疗前	27.25 ± 15.60	0	14.50 ± 15.85	14.50 ± 10.38	17.50 ± 11.53	16.88 ± 9.31	0	14.95 ± 11.56	14.09 ± 8.15	15.36 ± 8.65
治疗后 12 个月	88.75 ± 15.88	93.75 ± 11.11	70.95 ± 9.50	75.75 ± 12.30	78.30 ± 15.22	96.25 ± 8.21	100.00 ± 0.00	67.79 ± 12.25	79.05 ± 13.85	85.94 ± 5.71

注:与治疗前相比,经 t 检验, $P < 0.05$

3 讨论

骨质疏松症严重危害老年人健康,影响患者生活质量,其严重性仅次于心血管疾病,在我国老年人群中发病率与日俱增^[9],据估算我国在 50 岁以上人群中约有 6900 万患有 OP,尤其是绝经后女性,由于雌激素降低而导致的骨折严重威胁着 PMO 的生活质量。骨质疏松症是一种长期的慢性疾病,需要长期治疗^[10],通过长期治疗可以增强骨密度,降低全身骨折风险概率。第三代唑来膦酸盐具有强大的抗骨吸收作用^[11],唑来膦酸主要适应症是绝经后骨质疏松,2012 年法国国家卫生管理局制定的药物治疗骨质疏松指南中将唑来膦酸盐作为骨质疏松的首选药物^[12],它可迅速降低骨重建标志物,提高骨密度,并能降低绝经后骨质疏松骨折和轻微暴力所致的髌部骨折的风险^[13],从而提高 PMO 患者的生活质量。

本研究采用 DXA 检测骨密度,DXA 不仅可用于骨质疏松的诊断,还可用于疾病的随访及疗效的评价,故用唑来膦酸干扰治疗后建议患者半年复查一次,骨代谢生化指标 3 个月复查一次。

本研究中,治疗 6 个月后腰椎和全髌关节骨密度值有所增加,但 $P > 0.05$,差异无统计学意义,治疗 12 个月后腰椎和全髌关节骨密度值显著增加, $P < 0.05$,差异有统计学意义,而且有 2 名已注射 2 年的患者其腰椎、髌关节骨密度仍有所增高,这可能与骨代谢周期时间较长,需要药物长期治疗才能发挥更强的药物作用有关^[14]。

骨标志物可反映全身性的骨代谢变化,国际骨质疏松基金会 (IOF) 推荐使用骨标志物作为监测和

随访的指标,且目前被 IOF PINP 检测适用于绝经后女性骨质疏松的患者和 Paget's 骨病患者的疗效评估, β -ctx 检测适用于绝经后妇女和骨量减少个体抗骨重吸收治疗。本研究中, β -ctx、PINP 均在治疗后 3 个月明显下降,随后在治疗 6 个月和 12 个月后均稳定在降低水平,这一结果与姜振凯等人的研究结果一致^[15]。这些均说明唑来膦酸钠在 3 ~ 6 个月能反映疗效和患者治疗依从性,并在降低骨转化作用较快且持续稳定,并能使骨转换维持在绝经后正常范围内^[15]。用药前后血钙、肌酐均无明显变化,提示一年一次注射唑来膦酸 5mg 可完全耐受,且无长期毒性^[15]。

因 DXA 检查采用 T 值进行诊断,而国内目前使用的 DXA 仪以进口产品为主,故因为每个厂家所设定的参考数据库不同,得出的 T 值也有所不同。再者,因被测部位骨折、骨外组织钙化、位置旋转和骨质增生,DXA 所测量的面积骨密度也有所不同,尤其是老年骨质疏松患者。因 FRAX 将骨密度、年龄、身高、体重和骨质疏松危险因子等系数综合考虑在内,又鉴于上述 DXA 的局限性,国际专家提出了骨折风险评价 (FRAX) 方法。

本研究引用 FRAX 联合应用骨密度一起评估,能有效评估哪些患者真正需要进行骨质疏松干预治疗。该评价软件能够有效预测未来 10 年发生主要部位骨质疏松骨折概率,本研究随访期间没有患者再次发生骨折,值得临床推广。

SF-36 量表是目前国际上最为常用的生活质量标准化测量工具之一,包括 8 个维度,36 项条目,对精神健康和躯体健康两方面进行综合测量^[16],国际通用的研究生存质量的 SF-36 量表全面概括了生

理、心理、功能及主观感受等方面的健康概念。早在2000年邵敏等^[17]应用SF-36量表调查研究后就认为,SF-36量表用于绝经后骨质疏松症患者生存质量的调查研究有一定可信度。因此,SF-36量表可用于绝经后骨质疏松症患者的生存质量评估。

SF-36量表显示,用药后各维度得分及PCS和MCS较用药前均有所提高,尤其是用药后12个月得分显著提高。因部分患者对疾病的认识水平较低,且因骨质疏松的临床表现给患者带来了巨大的生理和心理压力,包括抑郁、忧郁、焦虑、恐惧等,一年一次注射唑来膦酸5 mg,患者躯体、心理、经济和社会功能多方面都明显改善,显著提高了PMO患者生活质量。

本研究证明,唑来膦酸治疗绝经后女性骨质疏松症,能有效改善患者的疼痛,增加骨密度,改善骨代谢相关指标。用FRAX评分联合应用骨密度一起评估骨质疏松症干预治疗,且有效预测未来10年发生主要部位骨质疏松骨折概率,有效改善PMO患者的生活质量。唑来膦酸5 mg一年一次静脉注射,治疗PMO是一种很好的方法,但长期临床疗效有待进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] NIH consensus development panel on osteoporosis prevention diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA, 2001, 285(6): 785-795.
- [2] Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biophosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. J Bone Miner Res, 2006(2): 340-349.
- [3] Zhou PQ. The clinical observation of zoledronic acid for the treatment of osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 19(6): 36.
- [4] Ma L, Lv G, Lv FM, et al. Risk assessment of patients with fracture of the brittle fracture in Urumqi area (FRAX) analysis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2009, 15(8): 602-605.
- [5] Zhao HY, Liu JM. Clinical application of fracture risk assessment tool FRAX. The theory and practice of diagnostics, 2012, 11(1): 21-24.
- [6] Tang ST, Liu AY, Zhang Q, et al. Application of FRAX to study the method for screening high risk population of osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(11): 984-988.
- [7] Wu R, Cheng J, Long WB, et al. Evaluation of clinical application of FRAX risk in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis fracture. Journal of clinical medicine, 2011, 15(1): 33-35.
- [8] Liu ZH. Bone mineral and clinical. BeiJing: China science & technology press, 2006: 2-3.
- [9] Zhou PQ, Shen L, Yang YP, et al. The clinical observation of zoledronic acid for the treatment of osteoporosis. Chinese Journal of orthopedics, 2011, 17(6): 36-37.
- [10] Bai MH. Effect of osteocalcin, bone density and serum alkaline phosphatase, of Alendronate on postmenopausal osteoporosis. British Medical Journal, 2012, 33(3): 248-250.
- [11] Sclar DA. Improving medication compliance: a review of selected issues. Clin Ther, 1991, 13(4): 436-440.
- [12] Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine, 2012, 79(3): 304-313.
- [13] R  kel A, Boucher A, Ste-Marie LG. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis. Clin Interv Aging, 2011(6): 89-99.
- [14] Yao J. Analysis of the clinical effect of the treatment of osteoporosis. Drugs and clinic, 2014(1): 128.
- [15] Lou ZK. Zoledronic Acid for Injection treatment of postmenopausal osteoporosis in 36 cases. The Journal of new drugs and clinical China, 2012, 31(5): 247.
- [16] Wang XH. Dense solid in ovariectomized rats with osteoporotic fracture healing experimental study. Wuhan: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2008: 2-3.
- [17] Shao M, Liu QS. Investigation of osteoporosis quality of life after menopause. Chinese Journal of Osteoporosis, 2000, 6(3): 59.

(收稿日期: 2015-05-02)