Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2016.12.027

·综述·

从药物假期谈双膦酸盐在老年骨质疏松症患者中的合理应用

边平达[1*] 寿张轩[2] 陈锦平[1]
1. 浙江省人民医院骨质疏松诊疗中心,浙江 杭州 310024
2. 浙江省人民医院药学部,浙江 杭州 310014

中图分类号: R681 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2016)12-1632-05

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病。双膦酸盐是目前最常用的抗OP药物,它能有效降低OP患者椎体、非椎体和髋部骨折的风险。但是长期使用双膦酸盐类药物会出现疗效下降,并诱发不典型骨折和下颌骨坏死等严重并发症。目前一般建议连续使用双膦酸盐药物3~5年后,就进入药物假期。在药物假期期间,应注意定期检测骨密度(bone mineral density,BMD)和骨转换标志物(bone turnover markers,BTMs),并根据两者的变化,来决定下一步治疗方案。一般来说,如BTMs水平较低、BMD稳定,则药物假期继续;如BTMs水平增高、BMD下降,应重新接受抗骨吸收治疗;如BTMs水平较低、BMD下降,则应考虑改用特立帕肽成骨治疗。

关键词: 骨质疏松;双膦酸盐;药物假期;骨密度;骨转换标志物;老年人

Reasonable application of bisphosphonates in elderly osteoporosis patients from the perspective of drug holiday

BIAN Pingda[1*], SHOU Zhangxuan[2], CHEN Jinping[1]
1. Center for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310024
2. Department of Pharmaceutical Science, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China
Corresponding author: BIAN Pingda, Email: bianpingda@hotmail.com

Abstract: Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, which leads to increased bone fragility and consequent increased risk of fracture. Bisphosphonates (BPs), the most widely used anti-osteoporosis drugs, can reduce the risk for vertebral, non-vertebral and hip fractures effectively. Following the long-term use of BPs, their effectiveness decreases, while serious complications, for example, atypical femur fractures and osteonecrosis of the jaw increase. In general, the recommended course of treatment using BPs is 3-5 years, followed by drug holiday. During the drug holiday, attention should be paid to detect the changes in bone mineral density (BMD) and bone turnover markers (BTMs) regularly, in order to determine the subsequent treatment. In general, for patients who have low BTMs levels and stable BMD, drug holiday should continue, for patients who have increased BTMs and decreased BMD, antiresorptive drugs should be given, and for those who have low BTMs and decreased BMD, osteoanabolic treatment should be considered.

Key words: Osteoporosis; Bisphosphonate; Drug holiday; Bone mineral density; Bone turnover marker; Aged

骨质疏松症(osteoporpsis,OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病,它可发生于不同性别和年龄,但多见于绝经后女性和老年男性[1]。有研究表明,中国大陆地区40岁以上OP发病率约为20%,估计共有1.12亿患者人群[2]。OP的严重后果是发生脆性骨折,不仅严重影响患者的生活质量,而且给患者及其家庭带来沉重的经济负担。髋部骨折是所有骨折中致死、致残的最主要原因,发生髋部骨折后1年之内,死于各种并发症者达20%,而在存活者中约50%致残,生活不能自理,生命质量明显下降[1]。

双膦酸盐类(bisphosphonates,BPs)是目前临床

基金项目: 浙江省医药卫生平台重点资助项目(2016ZDA002);浙江省人民医院优秀青年人员科研启动基金(zry2015C002)

* 通讯作者: 边平达,Email:bianpingda@hotmail.com

万方数据

上最常用的抗 OP 药物，它不仅能特异性地结合到骨转换活跃的骨表面，抑制破骨细胞的功能，减少骨吸收，而且可促进钙在骨骼中的沉积，提高骨密度（bone mineral density，BMD），进而降低椎体、髋部和其他部位骨折的风险[3-4]。但近年来的一些研究发现，随着使用时间的延长，BPs 的临床疗效逐渐下降，并可诱发不典型骨折等严重并发症，因此目前一般建议 BPs 连续使用 3～5 年后，就进入药物假期[5]。本文主要介绍 BPs 药物假期提出的背景、常见 BPs 治疗和药物假期方案，并提出 BPs 在老年 OP 患者中的合理应用流程。

1 BPs 药物假期提出的背景

近年来，医学界之所以提出 BPs 药物假期概念，首先是因为随着其使用时间的延长，BPs 的疗效逐渐下降。Reid 等[6]研究表明，连续使用阿仑膦酸钠 3 年后，或连续使用唑来膦酸注射液 5 年后，髋部 BMD 不再增加，反而逐渐下降。可见，BPs 的临床疗效最好是在前 3～5 年。

其次，随着 BPs 持续使用时间的延长，BPs 相关的严重并发症（包括不典型骨折和下颌骨坏死）逐渐增多。Brown 等[7]的研究表明，BPs 连续使用 2 年，不典型骨折的发生率仅为 2/100000，而连续使用 8 年，不典型骨折的发生率上升至 78/100000。Adler 等[5]的研究表明，BPs 连续使用 5 年，不典型骨折的发生率为 16/100000，而连续使用 10 年，不典型骨折的发生率增加至 113/100000。

上述 BPs 相关严重并发症的发生，主要是由于长期持续使用 BPs，导致其骨重建受到持续抑制、微损伤聚集有关。有研究表明，阿仑膦酸钠在骨表面的半衰期可达 10 年，因而具有一定的残留效应。据估计，每日口服阿仑膦酸钠 10 mg，连续服用 10 年后，其后续的数月至数年时间内，从骨释放的阿仑膦酸钠相当于口服 2.5 mg/d[8]。因此，长期连续使用 BPs，可导致药物蓄积，进而影响骨骼重建，甚至诱发严重并发症。

尽管如此，BPs 的使用对 OP 患者来说还是利大于弊。Wang 等[9]报道了 522287 例在 2006-2010 年期间开始使用 BPs 患者的数据，发现服药依从性高的患者其转子下/股骨干骨折（即不典型骨折）发生率高，且服药依从性越高相对危险越大，并随服药时间延长而增加，但服药依从性高的患者其转子间/股骨颈骨折的相对风险小。据统计，使用 4 年 BPs 降低转子间/股骨颈骨折风险为 312/100000，而增加转子下/股骨干骨折风险为 76/100000，因此，研究者认为 BPs 使用 3～5 年总体获益大于风险。

2 常见的 BPs 治疗和药物假期方案

目前对 BPs 治疗和药物假期的设计有多种方案[5]，其中最常见的是根据骨折风险高低来定[10]（见图 1）。

在上述方案中，以骨折风险高低来制定相应的治疗方案，是其可取之处。但也至少存在以下欠缺之处：（1）上述方案过于理想化，轻度、中度、高度骨折风险的患者，接受 BPs 的疗程差距过大；（2）轻度、中度、高度骨折风险之间的评定，缺乏一个明确的标准，从而导致临床上难以操作；（3）没有根据 BTMs 水平的高低及其变化，来指导抗 OP 药物的选择和调整；（4）虽然减少骨折发生率是抗 OP 药物临床试验的重要参考指标，但对一个患者来说，骨折的发生有其偶然性，因而不应将骨折发生作为 BPs 药物假期终止的依据。

3 确定 BPs 药物假期应考虑的问题

首先，要考虑提出 BPs 药物假期的目的。BPs 药物假期是指在连续使用 BPs 一段时间后，应该暂时停用，待观察一段时间后，再考虑是否继续接受 BPs 治疗，因此在选择 BPs 治疗 OP 时，应注意避免“毕其功于一役”的心态，盲目延长 BPs 治疗的疗程。另外，在 BPs 治疗过程中，要注意定期评估治疗方案的获益和风险，做到个体化治疗。

其次，要准确认识双能 X 线吸收法（dual energy X-ray absorptiometry，DXA）测定的局限性。尽管 DXA 测定值是目前 OP 诊断的金标准，但是也有局限性。这主要表现在 DXA 不能区分皮质骨和松质骨，也不能区分新生骨和陈旧骨，而且不能完全反映骨强度，因此不能完全根据 BMD 的变化来指导治疗。另外，要注意老年人不同部位 BMD 的自然变化不一致，其中股骨颈和总髋部 BMD 每年下降 0.15% 左右，而腰椎 BMD 每年增加 1.2% 左右[11]。

第三，要重视骨转换标志物（bone turnover markers，BTMs）在老年 OP 防治中的应用。BTMs 是骨组织在其代谢过程中的产物，通过检测 BTMs，可以判断骨丢失速率、了解 OP 的病情进展、指导治疗方法的选择和调整[1]。目前国际上一般以 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列（C-telopeptide of type 1 collagen，CTX）作为主要参考指标[12-13]。参考国内外文献，可将老年人的骨转换水平分成以下 3 个水

万方数据

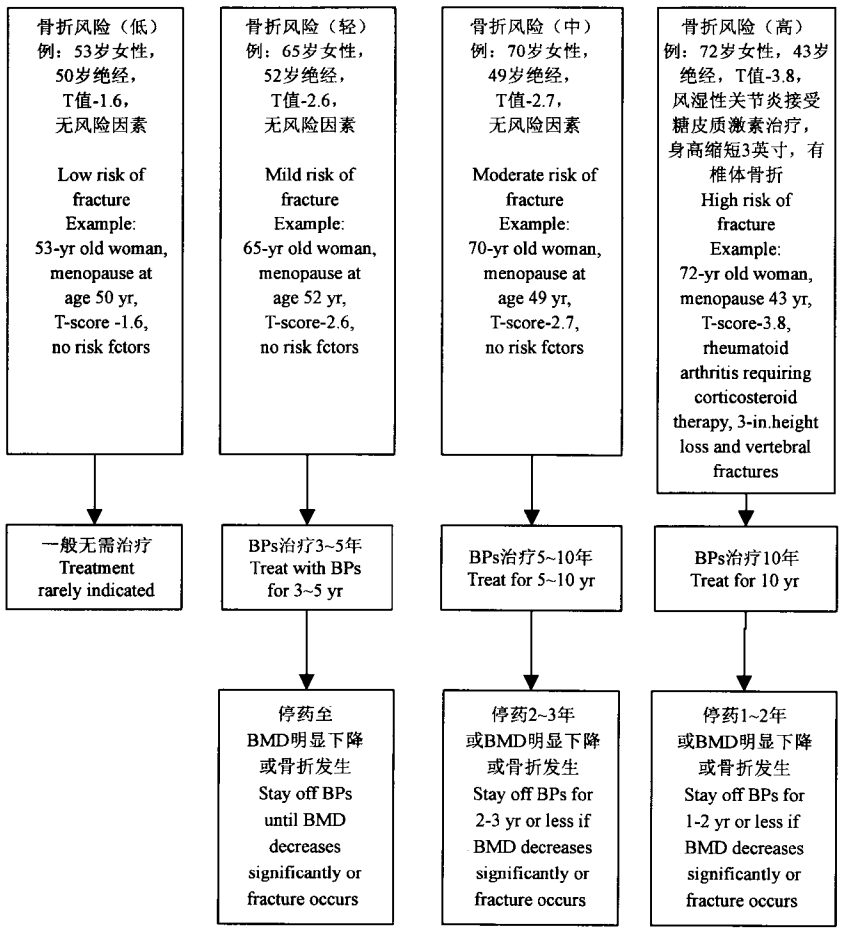

图 1 BPs 治疗和药物假期的常见方案

Fig. 1 A well-accepted scheme for bisphosphonates treatment and drug holiday

平：低转换：CTX < 200 pg/ml；中转换：200 ≤ CTX < 450 pg/ml；高转换：CTX ≥450 pg/ml[14-15]。

一般来说，对 BTMs 较高（即中、高转换）的 OP 或骨量减少患者，应及时选择使用抗骨吸收药物。中转换的老年人，之所以需要接受抗骨吸收治疗，主要是因为老年人的 BTMs 有自然增加的趋势，常伴骨质丢失加快[12]，而尽早使用 BPs，有助于迅速抑制 BTMs 的增高，延缓骨质丢失。对 BTMs 较低（即低转换）的 OP 患者，可暂不治疗，或选择使用促骨形成药物特立帕肽[16]。需要注意的是，在接受特立帕肽成骨治疗后，一定要及时加用 BPs 或雌激素受体调节剂（SERMs）来促进钙的沉积，从而巩固特立帕肽的成骨效果[17]。

4 BPs 在老年 OP 患者中的合理应用

参考近年来国内外的一些相关文献，笔者制定了以下 BPs 在老年 OP 患者中的合理应用流程（见图 2），供参考。

在接受 BPs 治疗 3 ~ 5 年后，应注意定期监测 BTMs。如 BTMs 水平仍处在中、高转换水平，常提示患者治疗依从性不佳（即未坚持治疗），此时应督促患者继续接受治疗，或调整治疗方案，如对口服阿仑膦酸钠依从性不高的患者，可改用每年静脉滴注 1 次唑来膦酸针。如患者的 BTMs 水平持续处于低转换水平，则表明患者治疗依从性较高，应考虑进入药物假期。

在药物假期期间，一般 3 ~ 6 月复查 BTMs 和 BMD。如 BTMs 水平较低、BMD 稳定，则药物假期继续；如 BTMs 水平增高、BMD 下降，则提示破骨细胞功能再度活跃，应重新接受抗骨吸收治疗；如 BTMs 水平较低、BMD 下降，此时再接受抗骨吸收治疗疗效常常不佳，应考虑改用特立帕肽成骨治疗[18]。每个患者药物假期的长短应注意个体化，药物假期时间长短受多种因素的影响，如患者的年龄、接受 BPs 种类和持续使用时间、BTMs 基础水平和变化趋势，以及在药物假期期间的患病情况（如风

万方数据

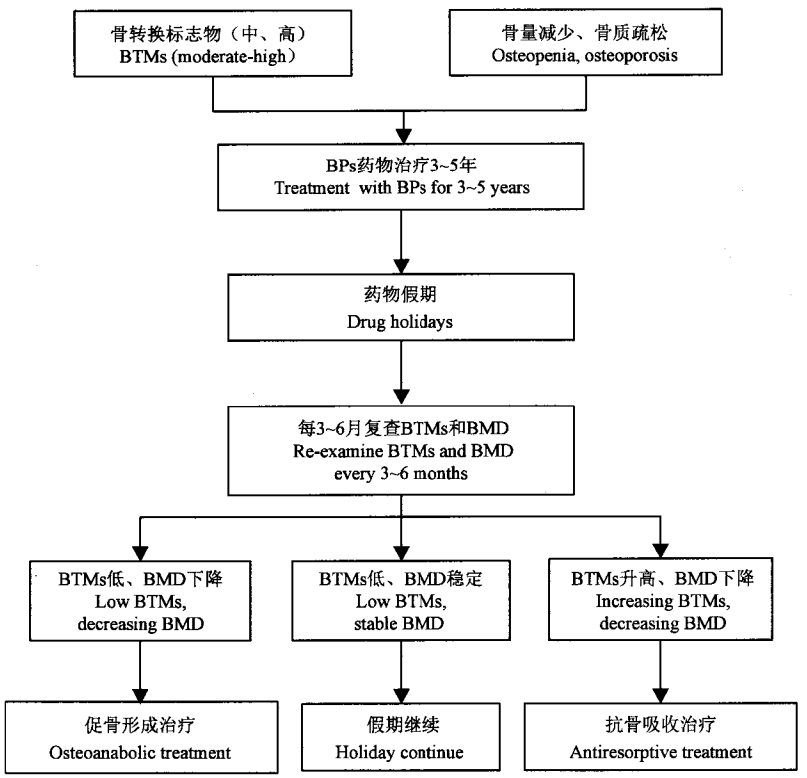

图 2 双膦酸盐类在老年骨质疏松症患者中的应用流程

Fig. 2 Flow chart of bisphosphonat treatment in elderly osteoporosis patients

湿热、类风湿关节炎、脑卒中等）[19-20]。

5 结语

OP 是一种严重威胁老年人健康的常见疾病，而 BPs 是目前最常用的抗 OP 药物。鉴于长期使用 BPs 疗效下降、严重不良反应增加的事实，目前一般建议 BPs 连续使用 3～5 年后，进入药物假期。在药物假期期间，应注意定期检测 BMD 和 BTMs，并根据两者的变化，来决定下一步治疗方案。

【参考文献】

[1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1):2-15.
The Chinese medical association of osteoporosis and bone mineral salt disease branch. Diagnosis and treatment of primary osteoporosis guide in 2011. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011, 4(1):2-15. (in Chinese)

[2] 张智海, 刘忠厚, 石少辉, 等. 中国大陆地区以-2.5 SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1):1-7.
Zhang ZH, Liu ZH, Shi SH, et al. A retrospective literature study of osteoporosis incidence based on -2.5 SD criteria in mainland China. Chin J Osteoporos, 2015, 21(1):1-7. (in Chinese)

[3] Bossini M, Adami G, Adami S, et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(3):321-332.

[4] Gatti D, Adami S, Viapiana O, et al. The use of bisphosphonates in women. Expert Opin harmacother, 2015, 16(16):2409-2421.

[5] Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res, 2016, 31(1):16-35.

[6] Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(7):418-428.

[7] Brown JP, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonate for treatment of Osteonecrosis. Can Fam Physician, 2014, 60(4):324-333.

[8] Rodan G, Reszka A, Golub E, et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. Curr Med Res Opin, 2004, 20(8):1291-1300.

[9] Wang Z, Ward MM, Chan L, et al. Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric and femoral shaft fractures among female medicare beneficiaries. Osteoporos Int, 2014, 25(8):2109-2116.

[10] Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4):1555-1565.

[11] 边平达, 李秀央, 应奇峰, 等. 不同性别高龄老人每年骨密度变化的比较分析. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(12):1473-1475.
Bian PD, Li XY, Ying QF, et al. Comparison of yearly variance of bone mineral density in the elderly. Chin J Osteoporos, 2015,

万方数据

21(12):1473-1475. (in Chinese)

[12] 边平达,应奇峰,李秀央,等. 80 岁以上高龄老人骨密度与骨转换标志物的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(3):206-209.
Bian PD, Ying QF, Li XY, et al. On the relationship between bone mineral density and bone turnover markers in subjects aged 80 and above. Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30(3):206-209. (in Chinese)

[13] Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res, 2010, 25(2):393-403.

[14] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int, 2011, 22(2):391-420.

[15] Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of trerapy and the incorporation of a drug holiday. HSSJ, 2016, 12(1):66-73.

[16] 边平达,陈锦平. 80 岁以上的高龄老年骨质疏松症的规范诊治及其注意事项. 中国骨质疏松杂志,2015,21(6):757-760.
Bian PD, Chen JP. Standard diagnosis and treatment and attentions in elder osteoporosis patients of 80-year and over. Chin J Osteoporos, 2015, 21(6):757-760. (in Chinese)

[17] Kyriakos G, Vidal-Casariego A, Femandez-Martinez MN, et al. Impact of NOGG and NOF guidelines on the indication fo bone mineral density in routine clinical practice. J Clin Densitom, 2015, 18(4):533-538.

[18] 边平达,寿张轩. 特立帕肽在绝经后骨质疏松症患者中的选择性应用. 中国新药与临床杂志,2016,35(3):77-78.
Bian PD, Shou ZX. Selection of subjects on teriparatide in postmenopausal osteoporosis; a review. Chin J New Drugs Clin Rem, 2016, 35(3):158-162. (in Chinese)

[19] Suzuki Y, Wakabayashi T. Management of osteoporosis associated with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Calcium, 2015, 25(12):1825-1834.

[20] Lam FM, Pang MY. Correlation between tibial measurements using peripheral quantitative computed tomography and hip areal bone density measurements in ambulatory chronic stroke patients. Brain Jnj, 2016, 30(2):199-207.

(收稿日期: 2016-06-14;修回日期:2016-09-04)

(上接第 1622 页)

[39] Massry SG, Coburn JW, Lee DB, et al. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. Ann Intern Med, 1973, 78(3):357-364.

[40] Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. Bone, 2005, 37(2):148-158.

[41] Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone, 2007, 40(6):1434-1446.

[42] Kulkarni NH, Halladay DL, Miles RR, et al. Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone. J Cell Biochem, 2005, 95(6):1178-1190.

[43] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. Nat Med, 2013, 19(2):179-192.

[44] Guo X, Wang XF. Signaling cross-talk between TGF-beta/BMP and other pathways. Cell Res, 2009, 19(1):71-88.

[45] Duarte ME, Carvalho EF, Cruz EA, et al. Cytokine accumulation in osteitis fibrosa of renal osteodystrophy. Braz J Med Biol Res, 2002, 35(1):25-29.

[46] Liu S, Song W, Boulanger JH, et al. Role of TGF-β in a mouse model of high turnover renal osteodystrophy. J Bone Miner Res, 2014, 29(5):1141-1157.

[47] Dalfino G, Simone S, Porreca S, et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease. Atherosclerosis, 2010, 211(2):418-423.

[48] Papathanasiou I, Malizos KN, Tsezou A. Bone morphogenetic protein-2-induced Wnt/β-catenin signaling pathway activation through enhanced low-density-lipoprotein receptor-related protein 5 catabolic activity contributes to hypertrophy in osteoarthritic-chondrocytes. Arthritis Res Ther, 2012, 14(2):82.

[49] Wetzel P, Haag J, Câmpean V, et al. Bone morphogenetic protein-7 expression and activity in the human adult normal kidney is predominantly localized to the distal nephron. Kidney Int, 2006, 70(4):717-723.

[50] Bramlage CP, Müller GA, Tampe B, et al. The role of bone morphogenetic protein-5 (BMP-5) in human nephrosclerosis. J Nephrol, 2011, 24(5):647-655.

[51] Soltanoff CS, Yang S, Chen W, et al. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009, 19(1):1-46.

(收稿日期: 2016-08-28;修回日期:2016-10-23)

万方数据