

唑来膦酸对女性骨质疏松症的疗效及其对骨标志物的影响

孔瑞娜 高洁 张菊 吉连梅 徐美娟 徐霞 张兰玲 赵东宝*

第二军医大学附属长海医院风湿免疫科, 上海 200433

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0496-06

摘要: **目的** 探讨唑来膦酸注射液(密固达)对女性不同原因所致骨质疏松的临床疗效及其对骨代谢标志物的影响。**方法** 回顾性分析 2012 年 4 月至 2016 年 7 月在长海医院风湿免疫科接受唑来膦酸治疗的 119 例女性骨质疏松症患者,根据病情分为原发性骨质疏松组和继发性骨质疏松组,其中原发性骨质疏松组 66 例,年龄 52~87 岁,平均 69.8 ± 9.6 岁;继发性骨质疏松组 53 例,年龄 51~82 岁,平均 66.1 ± 8.4 岁;原发性骨质疏松组患者发病年龄高于继发性骨质疏松组患者($P < 0.05$),两组患者在陈旧性骨折史、血钙、血磷、BUN、Cr、骨代谢标志物、骨密度等方面差异均无统计学意义。所有患者均接受每年 1 次 5 mg 唑来膦酸,联合骨化三醇 $0.25 \mu\text{g}/\text{日}$ 和 600 mg 碳酸钙 D_3 片/日治疗 1 年。比较两组患者治疗前和治疗 1 年后腰椎和髋部骨密度及骨代谢相关指标,观察患者药物不良反应和新发骨折情况。**结果** 与治疗前比较,原发性骨质疏松组患者治疗 1 年后腰椎和髋部骨密度值均明显增加($P < 0.05$ 或 0.01);骨代谢标志物 P1NP、 β -CTX、N-MID 水平均明显下降($P < 0.01$),25 羟基维生素 D 水平明显升高($P < 0.01$)。继发性骨质疏松组患者治疗 1 年后腰椎(L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_{1-4})、髋部大粗隆和髋部平均骨密度值均明显增加($P < 0.05$ 或 0.01),骨代谢标志物 P1NP、 β -CTX、N-MID 水平均明显下降($P < 0.01$)。治疗 1 年后,继发性骨质疏松组患者 N-MID 明显低于原发性骨质疏松组($P < 0.01$),两组间腰椎、髋部骨密度值及骨代谢标志物 P1NP、 β -CTX、25 羟基维生素 D、PTH 水平无明显差异。两组患者治疗前后的血钙、血磷、BUN、Cr 水平均无明显变化。治疗期间两组均无新发骨折。原发性骨质疏松组患者出现 2 例发热,继发性骨质疏松组 3 例发热,两组患者不良反应发生率无差异。**结论** 唑来膦酸治疗不同原因导致的女性骨质疏松患者能够有效改善骨代谢标志物水平,降低骨吸收,显著提高腰椎、髋部的骨密度,降低骨折风险,不良反应少。

关键词: 唑来膦酸;骨质疏松症;骨密度;骨代谢标志物

Efficacy of zoledronic acid in treating osteoporosis in women and its effects on the indicators of bone metabolism

KONG Ruina, GAO Jie, ZHANG Ju, JI Lianmei, XU Meijuan, XU Xia, ZHANG Lanling, ZHAO Dongbao*

Department of Rheumatology, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zhao Dongbao, Email: dongbaozhao@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of zoledronic acid injection (Aclasta) in the treatment of osteoporosis of different causes in women, and its influence on the indicators of bone metabolism. **Methods** 119 female osteoporosis patients attended to the Department of Rheumatology in our hospital from April 2012 to July 2016 were retrospectively analyzed and divided into two groups. There were 66 cases of primary osteoporosis, including 22 cases with previous fracture, in group A. They aged from 52 to 87 years, with an average age of 69.8 ± 9.6 years. There were 53 cases of secondary osteoporosis, including 19 cases with previous fracture, in group B. The average age of the primary osteoporosis group was significantly higher than that of the secondary osteoporosis group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the percentage of participants with previous fracture, levels of serum Ca, P, BUN, Cr and indicators of bone metabolism and bone mineral density (BMD) between the primary osteoporosis group and secondary osteoporosis group. Patients in both groups were treated with intravenous injection of 5 mg zoledronic acid once a year, combined with 1,25-dihydroxyvitamin D of $0.25 \mu\text{g}$ and calcium of 600 mg with VitD 125IU daily. The treatment course was 12 months in both groups. BMD at the lumbar spine and left hip, indicators of bone metabolism, adverse events and incidences of refracture were measured at baseline and one year after the treatment, and comparisons were made between

*通讯作者: 赵东宝, Email: dongbaozhao@163.com

the two groups. **Results** After one-year treatment, BMD and serum 25(OH)D level increased significantly, and serum P1NP, β -CTX and N-MID levels decreased significantly in the primary osteoporosis group compared with before the treatment ($P < 0.05$ or 0.01). BMD of lumbar spine (L_2, L_3, L_4, L_{1-4}) and hip (greater trochanter and hip average) increased significantly, and serum P1NP, β -CTX and N-MID levels decreased significantly in the secondary osteoporosis group compared with before the treatment ($P < 0.05$ or 0.01). Serum N-MID level in the secondary osteoporosis group was significantly lower than that in the primary osteoporosis group after the treatment ($P < 0.01$). BMD and Serum P1NP, β -CTX, 25(OH)D and PTH levels after the treatment were not significantly different between the groups. There were no significant differences in serum Ca, P, BUN and Cr levels before and after the treatment in both groups. No osteoporotic fractures occurred during the treatment course. In the primary osteoporosis group, fever occurred 2 times, and in the secondary osteoporosis group, fever occurred 3 times, indicating that the two groups were not significantly different in the incidence of adverse events. **Conclusion** In women with osteoporosis of different causes, zoledronic acid can significantly improve the indicators of bone metabolism, inhibit bone loss, increase BMD of lumbar spine and hip, reduce fracture risk, and has few adverse reactions.

Key words: Zoledronic acid; Osteoporosis; Bone mineral density; Indicators of bone metabolism

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量下降, 骨微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。骨质疏松症分为原发性和继发性 2 大类。原发性骨质疏松症主要包括绝经后骨质疏松症 (I 型)、老年骨质疏松症 (II 型)。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病和 (或) 药物导致的骨质疏松。骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松性骨折 (脆性骨折), 从而导致患者病死率和死亡率增加。如发生髌部骨折后 1 年之内, 死于各种并发症者达 20%, 而存活者中约 50% 致残。2003 年至 2006 年一次全国性大规模流行病学调查显示 50 岁以上女性骨质疏松症总患病率为 20.7%。北京等地区 50 岁以上妇女脊椎骨折的患病率为 15%, 髌部骨折率为 229/10 万。女性一生发生骨质疏松性骨折的危险性 (40%) 高于乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的总和。因此骨质疏松的预防和治疗显得尤为重要。

唑来膦酸 (zoledronic acid) 作为第三代双膦酸盐类抗骨质疏松药物, 已被广泛用于治疗不同类型的骨质疏松症, 而有关其对不同类型骨质疏松临床疗效方面的比较, 报道较少。本研究通过观察原发性和继发性女性骨质疏松患者应用唑来膦酸治疗后骨密度和骨代谢标志物的变化, 评价该药物对不同病因的女性骨质疏松患者的临床疗效和骨代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 4 月至 2016 年 7 月在长海医院风湿免疫科行唑来膦酸治疗的有完整随访资料的女性 OP 患者 119 例, 根据病情分成 A、B 两组, A 组 (原

发性骨质疏松患者): 66 例, 年龄 52 ~ 87 岁, 平均 69.8 ± 9.6 岁; 其中陈旧性骨折患者 22 例。B 组 (继发性骨质疏松患者): 53 例, 年龄 51 ~ 82 岁, 平均 66.1 ± 8.4 岁; 其中陈旧性骨折患者 19 例, 同时伴发类风湿关节炎 9 例、风湿性多肌痛 6 例、干燥综合征 6 例、强直性脊柱炎 4 例、糖皮质激素性骨质疏松症 5 例、乳腺癌术后 7 例、子宫切除术后 8 例、甲状腺功能减退症 5 例、炎症性肠病 3 例。原发性骨质疏松组患者发病年龄高于原发性骨质疏松组患者 ($P < 0.05$), 两组患者在陈旧性骨折史、血钙、血磷、BUN、Cr、腰椎和髌部骨密度值、骨代谢指标等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者均予告知, 并签署知情同意书。病例纳入标准: 参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的骨质疏松诊断标准, 双能 X 线骨密度仪 (DXA) 检测骨密度 T 值 ≤ -2.5 及/或发生脆性骨折的女性骨质疏松患者。病例排除标准: 严重的血液系统疾病、骨髓增生性疾病 (如多发性骨髓瘤) 和恶性肿瘤转移者; 严重肾功能不全患者 (肌酐清除率 < 35 mL/min); 低钙血症未纠正患者。

1.2 研究方法

材料: 唑来膦酸注射液 (密固达, 北京诺华制药有限公司, 规格 5 mg/100 mL); 碳酸钙 D₃ 片 (钙尔奇 D, 美国惠氏制药有限公司, 规格为元素钙 600 mg + 维生素 D 125IU/片); 骨化三醇胶丸 (罗盖全, 上海罗氏制药有限公司, 规格 0.25 μ g/丸); 双能 X 线骨密度仪 (DXA) (Lunar Prodigy Advance, GE 公司, 美国); 骨代谢标志物试剂盒为德国罗氏诊断公司提供。

治疗方法: 原发性骨质疏松组和继发性骨质疏松组患者的治疗方案相同, 在联合骨化三醇 0.25

$\mu\text{g}/\text{日}$ 和碳酸钙 D_3 1 片/日连续治疗 1 年的基础上,均给予唑来膦酸 5 mg 静脉滴注,时间大于 30 min,1 次/年,唑来膦酸使用前给予生理盐水 500 mL 静滴,以及地塞米松 2.5 mg 静推预防抗过敏;使用后给予生理盐水 100 mL 静滴,洛索洛芬钠 60 mg 3/日 口服治疗 1 天;用药前及用药后嘱患者多饮水以促进药物排泄、减少肾脏毒性的发生。12 个月后进行相关指标的测定并进行比较。

1.3 观察及评价指标

1.3.1 骨密度测定:采用双能 X 线骨密度仪测定治疗前和治疗 1 年后两组患者腰椎 L_{1-4} 和左髌部(股骨颈、大粗隆、股骨干)的骨密度值。继发性骨质疏松组只有 35 例患者进行了髌部骨密度检测。

1.3.2 骨代谢标志物水平的检测:采用德国罗氏诊断公司提供的骨代谢检测试剂盒,应用电化学发光免疫分析技术检测两组患者治疗前和治疗 1 年后的血清骨代谢指标总 I 型胶原氨基端延长肽(P1NP)、甲状旁腺素(PTH)、25 羟基维生素 D、 β -胶原降解产物测定(β -CTX)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)的水平,以肝素抗凝真空采血管取患者空腹外周静脉血 5 mL,所有血样标本送我院检验科进行检测分析。

1.3.3 血钙、血磷、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)测定:分别于治疗前和治疗 1 年后检测,所有血样标本送

我院检验科进行检测分析。

1.3.4 观察患者不良反应:主要包括发热、骨关节疼痛、肌肉软组织疼痛等流感样症状,恶心、呕吐、乏力及心律失常等症状。

1.3.5 观察新发骨折情况:于治疗前和治疗后 1 年行胸腰椎正侧位 X 线检查,判断有无新椎体骨折。

1.4 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计学软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后骨密度、骨代谢指标比较采用配对样本 t 检验,组间骨密度、骨代谢指标比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后骨密度值比较

与治疗前比较,治疗 1 年后原发性骨质疏松组患者腰椎和髌部骨密度值均明显增加($P < 0.05$ 或 0.01),见表 1;治疗 1 年后继发性骨质疏松组患者腰椎(L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_{1-4})、髌部大粗隆和全髌骨密度值均明显增加($P < 0.05$ 或 0.01),腰椎 L_1 、股骨颈和股骨干骨密度值无明显变化($P > 0.05$),见表 2。治疗 1 年后两组间腰椎和髌部骨密度值均无明显差异($P > 0.05$),见表 3。

表 1 A 组患者治疗前、后骨密度值的比较($\bar{x} \pm s, n = 66$)

Table 1 Comparison of bone mineral density before and after treatment in group A($\bar{x} \pm s, n = 66$)

时间	腰椎(g/cm^3)					髌部(g/cm^3)			
	L_1	L_2	L_3	L_4	L_{1-4}	股骨颈	大粗隆	股骨干	髌部均值
治疗前	0.785 ± 0.140	0.803 ± 0.154	0.874 ± 0.161	0.890 ± 0.165	0.841 ± 0.146	0.672 ± 0.104	0.547 ± 0.117	0.863 ± 0.160	0.707 ± 0.124
1 年后	0.826 ± 0.148	0.835 ± 0.145	0.935 ± 0.163	0.944 ± 0.191	0.902 ± 0.174	0.694 ± 0.110	0.581 ± 0.120	0.880 ± 0.168	0.730 ± 0.134
t 值	4.27	4.208	6.469	5.042	4.974	3.799	4.779	2.234	3.029
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.029	0.004

表 2 B 组患者治疗前、后骨密度值的比较($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 2 Comparison of bone mineral density before and after treatment in group B($\bar{x} \pm s, n = 53$)

时间	腰椎(g/cm^3)					髌部($\text{g}/\text{cm}^3, n = 35$)			
	L_1	L_2	L_3	L_4	L_{1-4}	股骨颈	大粗隆	股骨干	髌部均值
治疗前	0.804 ± 0.154	0.816 ± 0.137	0.880 ± 0.149	0.865 ± 0.157	0.844 ± 0.138	0.671 ± 0.123	0.538 ± 0.111	0.855 ± 0.158	0.712 ± 0.120
1 年后	0.828 ± 0.195	0.845 ± 0.159	0.916 ± 0.190	0.925 ± 0.180	0.888 ± 0.172	0.680 ± 0.113	0.567 ± 0.123	0.872 ± 0.147	0.725 ± 0.125
t 值	1.834	3.203	2.697	6.602	4.894	1.153	3.183	1.131	2.230
P 值	0.072	0.002	0.009	0.000	0.000	0.257	0.003	0.266	0.032

2.2 两组患者治疗前后骨代谢标志物水平的比较

与治疗前比较,原发性骨质疏松组患者治疗 1 年后 P1NP、 β -CTX、N-MID 水平均明显下降($P <$

0.01),25 羟基维生素 D 水平明显升高($P < 0.01$),PTH 水平无明显变化($P > 0.05$),见表 4。与治疗前比较,继发性骨质疏松组患者治疗 1 年后 P1NP、

β -CTX、N-MID 水平均明显下降($P < 0.01$), 25 羟基维生素 D、PTH 水平无明显变化($P > 0.05$), 见表 5。治疗 1 年后, 继发性骨质疏松组患者 N-MID 水平明显低于原发性骨质疏松组($P < 0.01$), 两组之间 P1NP、 β -CTX、25 羟基维生素 D、PTH 水平无明显差异($P > 0.05$), 见表 6。

表 3 A、B 两组患者治疗 1 年后骨密度值的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone mineral density after 1-year treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	腰椎(g/cm^3 , B 组 $n=53$)					髋部(g/cm^3 , B 组 $n=35$)			
		L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₁₋₄	股骨颈	大粗隆	股骨干	髋部均值
A 组治疗后	66	0.826 $\pm$ 0.148	0.835 $\pm$ 0.145	0.935 $\pm$ 0.163	0.944 $\pm$ 0.191	0.902 $\pm$ 0.174	0.694 $\pm$ 0.110	0.581 $\pm$ 0.120	0.880 $\pm$ 0.168	0.730 $\pm$ 0.134
B 组治疗后	53	0.828 $\pm$ 0.195	0.845 $\pm$ 0.159	0.916 $\pm$ 0.190	0.925 $\pm$ 0.180	0.888 $\pm$ 0.172	0.680 $\pm$ 0.113	0.567 $\pm$ 0.123	0.872 $\pm$ 0.147	0.725 $\pm$ 0.125
t 值		0.053	0.354	-0.580	-0.567	-0.427	-0.570	-0.529	-0.243	-0.185
P 值		0.957	0.724	0.563	0.572	0.670	0.570	0.598	0.808	0.9854

表 4 A 组治疗前、后骨代谢标志物水平的比较($\bar{x} \pm s, n=66$)

Table 4 Comparison of indicators of bone metabolism before and after treatment in group A($\bar{x} \pm s, n=66$)

时间	骨代谢标志物				
	P1NP(ng/mL)	PTH(pg/mL)	25 羟基维生素 D(ng/mL)	β -CTX(ng/mL)	N-MID(ng/mL)
治疗前	42.174 $\pm$ 24.422	41.716 $\pm$ 21.781	15.376 $\pm$ 8.415	0.364 $\pm$ 0.268	17.214 $\pm$ 8.184
1 年后	30.097 $\pm$ 15.881	43.579 $\pm$ 23.586	17.609 $\pm$ 8.324	0.229 $\pm$ 0.118	13.128 $\pm$ 4.501
t 值	-3.879	0.611	2.724	-4.122	-4.111
P 值	0.000	0.544	0.008	0.000	0.000

表 5 B 组治疗前、后骨代谢水平的比较($\bar{x} \pm s, n=53$)

Table 5 Comparison of the indicator of bone metabolism before and after the treatment in group B($\bar{x} \pm s, n=53$)

时间	骨代谢标志物				
	P1NP(ng/mL)	PTH(pg/mL)	25 羟基维生素 D(ng/mL)	β -CTX(ng/mL)	N-MID(ng/mL)
治疗前	47.963 $\pm$ 26.791	42.373 $\pm$ 25.189	17.844 $\pm$ 8.601	0.393 $\pm$ 0.277	16.785 $\pm$ 11.191
1 年后	27.975 $\pm$ 15.783	43.520 $\pm$ 20.825	19.379 $\pm$ 9.001	0.208 $\pm$ 0.969	10.524 $\pm$ 5.608
t 值	-4.782	0.376	1.394	-4.724	-4.676
P 值	0.000	0.709	0.169	0.000	0.000

表 6 A、B 两组患者治疗 1 年后骨代谢标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of indicators of bone metabolism after 1-year treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	骨代谢标志物				
		P1NP(ng/mL)	PTH(pg/mL)	25 羟基维生素 D(ng/mL)	β -CTX(ng/mL)	N-MID(ng/mL)
A 组治疗后	66	30.097 $\pm$ 15.881	43.579 $\pm$ 23.586	17.609 $\pm$ 8.324	0.229 $\pm$ 0.118	13.128 $\pm$ 4.501
B 组治疗后	53	27.975 $\pm$ 15.783	43.520 $\pm$ 20.825	19.379 $\pm$ 9.001	0.208 $\pm$ 0.969	10.524 $\pm$ 5.608
t 值		-0.727	-0.014	1.111	-1.070	-2.811
P 值		0.469	0.989	0.269	0.287	0.006

2.3 两组患者治疗前后血钙、血磷、BUN、Cr 水平比较

与治疗前比较, 两组患者治疗 1 年后血钙、血磷、BUN、Cr 水平均无明显变化($P > 0.05$)。治疗 1 年后, 原发性骨质疏松组患者血磷水平明显高于继发性骨质疏松组($P < 0.05$), 两组之间血钙、BUN、

Cr 水平无明显差异($P > 0.05$)。

2.4 两组患者输注唑来磷酸后不良反应发生情况

原发性骨质疏松组 2 例发热(3%), 继发性骨质疏松组 3 例发热(5.7%); 两组间不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。以上不良反应均在药物使用后 3d 内出现, 症状出现 2~3 d 后消失, 未见

不适症状反复出现的患者。治疗期间所有患者未出现下颌骨坏死、肾衰竭、恶性心律失常、休克等严重并发症。

2.5 两组新发骨折情况研究期间原发性骨质疏松组和继发性骨质疏松组均无新发骨折。

3 讨论

无论是原发性还是继发性骨质疏松,均表现为骨量减少,骨密度下降,易发生骨折。原发性骨质疏松中,绝经后 OP 的发生机制主要是以绝经后妇女的雌激素分泌明显减少而引起的骨吸收大于骨形成的高转换型的 OP;老年性 OP 又称退行性 OP,它是生理衰老在骨骼方面的一种特殊表现,一般认为老年性 OP 发生的细胞学基础是由于破骨细胞的吸收增加及成骨细胞功能的衰减,为低转换型的 OP^[2-3]。而继发性骨质疏松发病机制主要是通过产生大量炎症细胞因子抑制成骨细胞活性,增强破骨细胞功能而参与骨质重建,最终导致骨吸收大于骨形成,而使骨量丢失^[4]。

所以不论是原发性还是继发性骨质疏松,针对破骨细胞活性增强这一骨质疏松发生的关键机制,双膦酸盐类无疑是目前循证医学研究最全面、临床应用最广泛的抗骨重吸收类药物^[5-6]。其中唑来膦酸是经静脉应用的第 3 代双膦酸盐,研究显示其防治骨质疏松疗效显著。

对于原发性骨质疏松,国外多项研究均表明唑来膦酸能显著提高绝经后女性腰椎和髌部骨密度^[7]。一项超过 7700 名患者参加的唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松及其骨折研究表明,5 mg 唑来膦酸每年 1 次连续治疗 3 年后,与安慰剂比较,能降低 70% 腰椎骨折和 40% 髌部骨折,特别是首次髌部骨折后应用唑来膦酸可以降低再发骨折风险和死亡率^[8]。本研究显示唑来膦酸治疗 1 年能显著提高原发性骨质疏松女性患者腰椎及髌部的骨量,降低新发骨折风险,这与国外相关研究结论一致。双膦酸盐对不同原因所致的继发性骨质疏松治疗也有较多报道^[9]。但关于唑来膦酸治疗原发性骨质疏松和继发性骨质疏松疗效比较的研究目前还没有报道。本研究是原创性工作,结合骨密度和骨标志物评价指标,比较了唑来膦酸治疗原发性骨质疏松和继发性骨质疏松的临床疗效差别,为进一步深入研究二者的治疗作用机制提供临床依据。本研究结果表明,对于继发于类风湿关节炎、风湿性多肌痛、干燥综合征、强直性脊柱炎、乳腺癌术后、子宫切除术后、

炎症性肠病等疾病,及长期使用糖皮质激素的女性骨质疏松患者,经唑来膦酸 5 mg 治疗 1 年后,腰椎和髌部平均骨密度也显著提高,与原发性骨质疏松组比较无明显差异。所以,唑来膦酸对原发性和继发性骨质疏松女性患者具有同样的抗骨质疏松效果。进一步分析两组各部位骨密度变化,我们发现对于继发性女性骨质疏松患者,相比髌部骨密度,唑来膦酸更能明显改善其腰椎骨密度。提示我们应用唑来膦酸抗骨质疏松对于降低腰椎骨折风险的作用更为确定。

BMD 是诊断原发性 OP 的“金标准”^[10]。但骨密度在治疗后短期内难以得到改善,而骨代谢标志物常能在短期内反映治疗效果。所以骨转换指标被认为是应用抑制骨吸收药物双膦酸盐治疗 OP 患者最佳的短期监测标志物。骨代谢标志物中, β -CTX 作为 I 型胶原蛋白的羧基端降解产物,在破骨细胞吸收骨基质的过程中释放入血循环,是较好的反映骨吸收活跃程度的检测指标;P1NP 是骨形成标志物,反映了新合成的 I 型胶原蛋白的变化;N-MID 是骨基质中含量最丰富的一种特异性非胶原蛋白,由成骨细胞合成分泌,反应成骨细胞活性。有研究证实,应用抑制骨吸收药物 6 个月即能明显影响骨转换指标, β -CTX、P1NP、N-MID 会显著下降^[11-14]。本研究回顾性分析了不同原因所致的女性骨质疏松患者应用唑来膦酸抗骨质疏松治疗后骨代谢标志物的变化情况。显示唑来膦酸治疗 1 年后原发性骨质疏松组和继发性骨质疏松组 P1NP、 β -CTX、N-MID 水平平均明显下降;治疗后继发性骨质疏松组 N-MID 水平低于原发性骨质疏松组,P1NP、 β -CTX 水平无明显差异。 β -CTX 水平下降提示唑来膦酸作为骨吸收抑制剂,在治疗后较长时间内,药物作用稳定,能够有效抑制破骨细胞的活性,减少骨吸收,降低骨转化。P1NP、N-MID 水平较治疗前降低,提示唑来膦酸除抑制破骨细胞、降低骨吸收标志物水平外,可同时抑制成骨细胞活性,即全面抑制骨代谢指标。唑来膦酸抑制骨吸收作用在原发性骨质疏松患者和继发性骨质疏松患者之间无明显差异,而在抑制骨形成指标方面对两组患者的影响程度可能存在差异。从我们的研究可以看出,治疗前原发性骨质疏松组和继发性骨质疏松组 N-MID 水平无差异,接受治疗后继发性骨质疏松组 N-MID 水平明显低于原发性骨质疏松组。这可能与不同原因骨质疏松发病机制中成骨细胞活性不同有关。

本研究应用唑来膦酸治疗 1 年后显示,原发性

骨质疏松组 25 羟基维生素 D 水平较治疗前明显升高,继发性骨质疏松组 25 羟基维生素 D 水平较治疗前无明显差异,治疗后两组比较无明显差异。而两组无论是治疗前后比较或治疗后两组间比较,PTH 水平均无明显变化。25 羟基维生素 D 水平变化考虑可能与维生素 D 在原发性 OP 发病机制中起更重要的作用有关^[15-16],维生素 D 缺乏在原发性 OP 中表现更明显。而 PTH 信号通路主要与钙吸收相关,只是间接参与了骨质疏松发病^[17]。本研究在治疗前无原发性和继发性甲旁亢情况,在唑来膦酸治疗过程中两组都加强了补充钙剂和活性维生素 D₃,所以治疗后两组的 25 羟基维生素 D 和 PTH 水平无明显变化。

本研究患者总体耐受性良好,不良反应发生率明显低于国内外报道^[18-19],未出现严重并发症,表明唑来膦酸作为抗骨质疏松药物具有良好的安全性,而且与本研究加强用药前的预防措施、强调水化、预防抗过敏药物应用有关。随访一年未发现新发骨折,也提示唑来膦酸降低骨折风险疗效显著。

总之,5 mg 唑来膦酸治疗不同原因所致的女性骨质疏松,能够显著增加腰椎及髋部骨密度,降低骨代谢标志物的水平,显著降低骨折风险,且总体耐受性较好。相对于其它双膦酸盐的给药形式,唑来膦酸每年 1 次静脉注射给药方式和无上消化道副作用等优势,特别是对于伴有多种疾病且服药种类较多的继发性骨质疏松患者,更容易被接受,依从性较好。

【 参 考 文 献 】

- [1] Drake M T, Clarke B L, Lewiecki E M. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis[J]. Clinical Therapeutics, 2015, 37(8):1837-1850.
- [2] Sun L A, Chines A. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2015, 142(5):155-170.
- [3] Ruza I, Mirfakhraee S, Orwoll E, et al. Clinical experience with intravenous zoledronic acid in the treatment of male osteoporosis: evidence and opinions [J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2013, 5(4): 182-198.
- [4] Suzuki Y, Wakabayashi T. Management of osteoporosis associated with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Clinical Calcium, 2015, 25(12): 1825- 1834.
- [5] Rybkin A. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis[J]. Clinical Interventions in Aging, 2010, 6(1):89-99.
- [6] Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy [J]. International Journal of Womens Health, 2012, 4(1):455-469.
- [7] Raef H, Frayha H H, El-Shaker M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective [J]. Annals of Saudi Medicine, 2010, 24(4):242-252.
- [8] Kanis J A, McCloskey E V, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2008, 19(4):399-428.
- [9] Cepa M, Vaz C. Management of bone loss in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors[J]. Acta Reumatologica Portuguesa, 2015, 40(4):323-330.
- [10] Cosman F, Beur S J, Leboff M S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [J]. Osteoporosis International, 2014, 25(10):2359-2381.
- [11] Bell K J, Hayen A, Glasziou P, et al. Potential Usefulness of BMD and Bone Turnover Monitoring of Zoledronic Acid Therapy Among Women With Osteoporosis: Secondary Analysis of Randomized Controlled Trial Data [J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2016, 31(9):1767-1773.
- [12] Tan W, Sun J, Zhou L, et al. Randomized trial comparing efficacies of zoledronate and alendronate for improving bone mineral density and inhibiting bone remodelling in women with post-menopausal osteoporosis [J]. Clin Pharm Ther, 2016, 41(5):519-523.
- [13] Lipton A, Smith MR, Fizazi K, et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients With Advanced Cancer and Bone Metastases Treated With Bone Antiresorptive Agents [J]. Clin Cancer Res, 2016 May 2.
- [14] Nishimukai A, Higuchi T, Ozawa H, et al. Different patterns of change in bone turnover markers during treatment with bone-modifying agents for breast cancer patients with bone metastases [J]. Breast Cancer, 2016;1-9.
- [15] Bener A, Saleh N M. Low vitamin D, and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women [J]. Journal of Mid-life-Health, 2015, 6(3): S323-S323.
- [16] Carmeliet G, Dermauw V, Bouillon R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis; A delicate balance [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(4):621-31.
- [17] 查小云, 胡子. 骨质疏松相关信号通路研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, (2):205-209.
ZHA XY, HU Y. Research progress of signaling pathways in osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, (2): 205-209. (In Chinese)
- [18] Adrian P Noriega Aldave, Shikha Jaiswal. Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration: a case report [J]. Med Case Rep, 2014, 8(1): 1-3.
- [19] Kmetec A, Hajdinjak T. Evaluation of safety and analgesic consumption in patients with advanced cancer treated with zoledronic acid [J]. Radiol Oncol, 2013, 47(3):289-295.

(收稿日期: 2016-10-15, 修回日期: 2016-11-23)