

唑来膦酸治疗老年女性骨质疏松症所致急性期反应的临床分析

李大刚* 高大伟 陈世忠 吴俊哲

广东省中山市中医院骨一科, 广东 中山 528401

中图分类号: R589.5, R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0516-03

摘要: 目的 分析唑来膦酸治疗老年女性骨质疏松症所致急性期反应的影响因素。方法 采用前瞻性队列研究方法, 观察 2014 年 12 月至 2016 年 1 月在我科首次使用静脉唑来膦酸治疗的老年女性骨质疏松症患者, 共 96 例, 记录患者发生急性期反应的发生率。按是否出现急性期反应分为有急性期反应组和无急性期反应组, 比较分析两组的年龄、腰椎骨密度 T 值、是否口服双膦酸盐、是否口服他汀类药物、是否口服激素、甲状旁腺激素 (PTH)、体重指数 (BMI)、碱性磷酸酶 (ALP)、睾酮、血钙及白细胞的差异。结果 96 例患者中共观察到 52 例出现急性期反应, 发生率高达 54.17%。有急性期反应组与无急性期反应组比较, 腰椎骨密度 T 值和 BMI 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而年龄、是否口服双膦酸盐、是否口服他汀类药物、是否口服激素、PTH、ALP、睾酮、血钙及白细胞两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 老年女性骨质疏松症患者首次应用唑来膦酸治疗时出现急性期反应非常常见。BMD 和 BMI 与急性期反应的发生具有相关性。

关键词: 骨质疏松; 唑来膦酸; 急性期反应; 前瞻性队列研究; 老年女性

Analysis of acute-phase responses in elderly women receiving Zoledronic acid for osteoporosis

LI Dagang*, GAO Dawei, CHEN Shizhong, WU Junzhe

Department of Orthopedic Surgery, Zhongshan Hospital of Chinese Medicine, Zhongshan 528401, China

Corresponding author: LI Dagang, Email: zsortho@163.com

Abstract: **Objective** To analyze factors associated with acute-phase responses (APR) in elderly women receiving Zoledronic acid for osteoporosis. **Methods** From December 2014 to January 2016, we conducted a prospective cohort study in 96 elderly women with diagnosed osteoporosis. The patients were treated with Zoledronic acid for the first time. The incidence of APR was recorded. All the patients were divided into APR group and non-APR group according to whether having APR. Age, BMD, oral bisphosphonate intake, oral statins intake, oral corticosteroid intake, PTH, BMI, ALP, testosterone, serum calcium and WBC were compared between the two groups. **Results** Fifty-two patients had APR (54.17%). BMD and BMI were significant different between the two groups, but age, oral bisphosphonate intake, oral statins intake, oral corticosteroid intake, PTH, ALP, testosterone, serum calcium and WBC showed no significant differences. **Conclusion** APR is common in elderly women receiving Zoledronic acid for osteoporosis for the first time. BMD and BMI are associated with the incidence of APR.

Key words: Osteoporosis; Zoledronic acid; Acute-phase response; Prospective cohort study; Elderly women

静脉用唑来膦酸是新一代的双膦酸盐类药物, 每年静滴一次, 与口服双膦酸盐类药物相比, 具有一定的应用优势。但是唑来膦酸也有一定的副作用, 最常见的就是以发热、肌痛为主要表现的急性期反应 (acute-phase response, APR)^[1-2], 国外有报道应用唑来膦酸后 APR 高达 42.4%^[3], 在一定程度上影

响了其应用, 特别是一些合并慢性阻塞性肺病或身体瘦弱的老年患者对 APR 比较恐惧。目前国内针对唑来膦酸所致的 APR 的研究多为回顾性分析, 因此笔者特别设计了前瞻性队列研究, 旨在探讨 APR 的发生率及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用前瞻性队列研究方法, 观察 2014 年 12 月

基金项目: 广东省中山市卫生计生局基金项目 (2014J083)

* 通讯作者: 李大刚, Email: zsortho@163.com

至 2016 年 1 月在我科首次使用静脉唑来膦酸治疗的老年女性骨质疏松症患者,共 96 例,全部患者均根据 2005 年《中国骨质疏松症指南》诊断标准确诊。经检查排除严重肝肾、心脏疾病患者。年龄 52~88 岁,平均年龄(69.79 ± 7.92)岁。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入病例符合以下标准:①年龄大于 50 岁的女性患者;②骨密度检查符合骨质疏松症的诊断标准;③有或无疲劳骨折史;④首次静滴唑来膦酸的患者。病例排除标准:①内分泌疾病,如甲状腺机能亢进症、糖尿病、骨软化症、多发性骨髓瘤及其他继发性骨质疏松症患者;②合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。

1.3 研究方法

所有患者均完善血常规、肝肾功能、骨代谢指标、骨密度等基础检查后,静滴唑来膦酸(诺华制药,5 mg)治疗,并配合口服维生素 D 咀嚼钙(安士制药,每片含钙 300 mg,维生素 D 100 国际单位),每次 2 粒,每天 1 次。记录患者发生 APR 的例数。按是否出现 APR 分为有 APR 组和无 APR 组,比较分析两组的年龄、腰椎骨密度 T 值、是否口服双膦酸盐、是否口服他汀类药物、是否口服激素、甲状旁腺激素(PTH)、体重指数(body mass index, BMI)、碱

性磷酸酶(ALP)、睾酮、血钙及白细胞的差异。

1.4 统计方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,进行独立样本的 *t* 检验。计数资料比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

96 例患者静滴唑来膦酸后观察到 52 例出现 APR,其中 47 例存在发热,5 例患者无发热,仅表现为腰背痛、周身酸痛、头痛等疼痛症状,发热的患者中 3 例合并呕吐。发热反应发生率为 48.96%,总体 APR 发生率高达 54.17%。

有 APR 组与无 APR 组比较,腰椎骨密度 T 值和 BMI 差异具有统计学意义($P < 0.05$),有 APR 组的腰椎骨密度 T 值和 BMI 均高于 APR 组。而年龄、PTH、ALP、睾酮、血钙及白细胞两组比较差异无统计学意义。两组患者在是否口服双膦酸盐、是否口服他汀类药物及是否口服激素方面差异也无统计学意义,因本研究排除了继发性骨质疏松症,口服激素患者较少,而且口服双膦酸盐和他汀类药物的患者两组均非常少,对上述口服药物的影响难以评价。见表 1。

表 1 有 APR 组与无 APR 组各项目比较

Table 1 Comparisons of each index between APR group and non-APR group

分组	年龄 (岁)	腰椎骨 密度 T 值	口服 双膦 酸盐	口服 他汀类 药物	口服 激素	PTH (pg/mL)	BMI (kg/m ²)	ALP (U/L)	睾酮 (nmol/L)	血钙 (mmol/L)	白细胞 (10 ⁹ /L)
有 APR 组 (52 例)	69.06 $\pm$ 7.89	-3.47 $\pm$ 1.05	0	3	1	31.43 $\pm$ 15.66	24.27 $\pm$ 3.38	69.35 $\pm$ 20.22	1.81 $\pm$ 6.73	2.17 $\pm$ 0.09	6.55 $\pm$ 2.23
无 APR 组 (44 例)	70.66 $\pm$ 7.95	-4.03 $\pm$ 1.17	0	0	0	38.91 $\pm$ 16.54	22.14 $\pm$ 3.58	74.78 $\pm$ 34.51	0.40 $\pm$ 0.40	2.17 $\pm$ 0.11	6.52 $\pm$ 2.00
P 值	0.326	0.014	-	0.155	0.542	0.094	0.016	0.490	0.310	0.802	0.935

3 讨论

双膦酸盐类药物是近 20 年发展起来的一类药物,其治疗骨质疏松症的安全性和有效性已经被明确证实^[4,6]。唑来膦酸作为新一代的含有氮原子的双膦酸盐类药物,与口服双膦酸盐相比,每年 1 次静脉滴注唑来膦酸治疗骨质疏松症的依从性更好,而且降低了长期口服双膦酸盐类药物导致的返酸、烧心、上腹部不适等症状^[7]。但是,静脉滴注唑来膦酸也有新的问题出现,最主要的问题就是以发热、肌痛为主要表现的 APR^[1,2],部分患者因对 APR 的恐

惧而拒绝应用本药物。

对于 APR 发生的机制,Dicuonzo 等^[8]的研究认为可能是由于唑来膦酸抑制了法尼基焦磷酸合成酶,导致其上游香叶基焦磷酸(IPP)和二甲基丙烯焦磷酸酯(DMPP)堆积,从而刺激 T 细胞, T 细胞活化、增殖,释放肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白介素 6(IL-6)。体内 TNF- α 及 IL-6 一过性、急性升高,从而出现发热、肌痛等 APR。对于 APR 发生的影响因素, Bertoldo 等^[9]的研究显示 APR 与体内 25 羟维生素 D 水平有关,国内邓海鸥^[10]、杨毅^[11]等的研究显示 APR 与 PTH 水平相关,本研究却显示 APR 与

PTH水平无明显相关性,既往的研究^[10-11]病例数量较少,本研究虽然病例数量较多,也可能存在其他混杂影响因素,APR是否与PTH有关尚需要进一步研究。张佳楠等^[12]的研究显示高BMI可减少APR的发生,高BMI患者发生APR的机会更少,本研究也发现BMI与APR的发生相关,但统计结果显示高BMI患者发生APR的机会更大,这与本研究发现APR组的BMD更高可能相关,老年高BMI患者的BMD一般更高。该研究还显示既往口服双膦酸盐可减少APR的发生,因本研究纳入的病例既往均未口服双膦酸盐,对口服双膦酸盐的影响难以评价。吴蕊等^[13]的研究显示接受激素治疗可降低不良反应发生的风险,该研究纳入的是风湿病合并骨质疏松症患者,接受激素治疗患者较多,而本研究纳入时排除了继发性骨质疏松症患者,96例患者中仅有1例因近期新发肾病口服激素,对激素的影响难以评价。罗政等^[14]的研究显示ALP、血钙与APR有关,但本研究显示ALP、血钙与APR的发生无明显相关性,这与张佳楠等^[12]的研究结果类似;本研究也显示BMD与APR的发生相关,但结果与罗政等人的研究相反,他们研究发现APR组的BMD更低,而本研究发现发生APR组的BMD更高;因罗政等人的研究年龄相对较年轻,而且他们研究的APR组的血钙较低,可能导致研究结果不一致。

通过本研究发现,APR的影响因素错综复杂,研究初步提示BMD和BMI与APR的发生具有相关性。

【参 考 文 献】

- [1] Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(2): 117-122.
- [2] Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug - drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2011, 89(2): 91-104.
- [3] Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and Risk Factors for the Acute-Phase Response after Zoledronic Acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4380-4387.
- [4] Eastell R, Walsh JS, Watts NB, et al. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2011, 49(1): 82-88.
- [5] Eekman DA, Bultink IEM, Heijboer AC, et al. Bone turnover is adequately suppressed in osteoporotic patients treated with bisphosphonates in daily practice. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2011, 12(1): 167.
- [6] Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*, 2013, 75(4): 392-396.
- [7] Hollick RJ, Reid DM. Role of bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis: an update on recent safety anxieties. *Menopause International*, 2011, 17(2): 66-72.
- [8] Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res*, 2003, 23(11): 649-654.
- [9] Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(3): 447-454.
- [10] 邓海鹰, 李东风, 张伟杰, 等. 静脉用唑来膦酸治疗老年骨质疏松患者时引起的急性期发热反应分析. *南方医科大学学报*, 2011, 31(12): 2076-2078.
Deng HO, Li DF, Zhang WJ, et al. Factors associated with acute febrile reaction in elderly patients receiving intravenous zoledronic acid for osteoporosis. *J South Med Univ*, 2011, 31(12): 2076-2078. (in Chinese)
- [11] 杨毅, 李蓬秋, 鲜杨, 等. 唑来膦酸治疗女性绝经后骨质疏松所致急性发热临床分析. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(1): 58-60.
Yang Y, Li PQ, Xian Y, et al. Analysis of acute fever reaction in postmenopausal women with zoledronic acid treatment for osteoporosis. *Chin J Osteoporosis*, 2013, 19(1): 58-60. (in Chinese)
- [12] 张佳楠, 张丽侠, 李冲. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松急性期不良反应影响因素的相关分析. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(5): 538-541.
Zhang JN, Zhang LX, Li C. Correlation analysis of the influential factors of acute phase response after intravenous zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis. *Chin J Osteoporosis*, 2014, 20(5): 538-541. (in Chinese)
- [13] 吴蕊, 赵义, 李小霞. 唑来膦酸治疗风湿病合并骨质疏松症的不利反应及危险因素分析. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(3): 170-174.
Wu R, Zhao Y, Li XX. Adverse reactions and risk factors of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis combined with rheumatic diseases. *ADRJ*, 2015, 17(3): 170-174. (in Chinese)
- [14] 罗政, 吴炜戎, 蔡晓燕. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症后急性发热反应的临床特点. *广东医学*, 2014, 35(6): 928-930.
Luo Z, Wu WR, Cai XY. Clinical features of acute phase response after zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis. *Guangdong Medical Journal*, 2014, 35(6): 928-930. (in Chinese)

(收稿日期: 2016-09-05; 修回日期: 2016-10-13)