

· 临床研究 ·

两种唑来膦酸钠注射液治疗骨质疏松患者的临床研究

郑林 肖涟波*

上海市光华中西医结合医院关节外科, 上海 200052

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 07-0908-04

摘要: **目的** 探讨两种不同的唑来膦酸钠注射液对骨质疏松症患者疗效差异。**方法** 回顾性分析我院从 2013 年 1 月至 2015 年 5 月收治入院 100 例骨质疏松患者, 并将其随机分为国产组和进口组, 每组各 50 例, 分别使用唑来膦酸钠注射液(国产)和唑来膦酸钠注射液(进口)进行静脉点滴治疗。观察两组患者治疗前及治疗一年后疼痛 VAS 评分、骨代谢指标、骨密度(BMD)变化及使用后 3 天内不良反应发生情况。**结果** ①VAS 评分: 两组骨质疏松症患者经过 1 年治疗以后, 无论是国产组还是进口组, VAS 评分有显著下降($P < 0.05$), 但进口组 VAS 下降幅度要优于国产组($P < 0.05$); ②骨代谢指标: 两组血清中 25 羟基维生素 D 较 1 年之前明显升高($P < 0.05$), 而两组血清中 I-CTX 较之前明显下降($P < 0.05$), 两组血清中骨钙素、25 羟基维生素 D、I-CTX、PINP 相比没有差异($P > 0.05$); ③骨密度: 两组骨密度中 L_1-L_4 、Torch 值较治疗之前明显上升($P < 0.05$), 而两组中 L_1-L_4 、Neck、Torch 相比较, 没有显著性差异($P > 0.05$); ④不良反应: 无论是国产组还是进口组, 不良反应以发热和肌肉酸痛为主, 而进口组发生发热不良反应要比国产组低($P < 0.05$), 其余不良反应, 两组之间没有差异($P > 0.05$)。**结论** 两种唑来膦酸钠注射液能缓解骨质疏松患者疼痛, 提高骨密度, 减低骨折概率, 但在副作用发生方面, 进口组要优于国产组。**关键词:** 骨质疏松症; 唑来膦酸钠注射液; VAS 评分; 骨代谢指标; 骨密度; 不良反应

The clinical study of two kinds of zoledronic acid injection in treating osteoporosis

ZHENG Lin, XIAO Lianbo*

Department of Orthopedics, Guang Hua Integrated Traditional Chinese And Western Medicine Hospital 200052, Shanghai China
Corresponding author: XIAO Lianbo, Email: XLB@medmail.com.cn

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of two kinds of zoledronic acid injection on osteoporosis. **Methods** Retrospective analysis of 100 osteoporosis patients attended our hospital from January 2013 to May 2015, and they were randomly divided into domestic and imported zoledronic acid groups, each with 50 cases, and respectively used zoledronate sodium injection (domestic) and zoledronate sodium injection (imported) for intravenous treatment. VAS score, bone metabolic index, bone mineral density (BMD) and the incidence of adverse reactions within 3 days after treatment were observed before treatment and one year after treatment. **Results** 1) VAS score: After one year of treatment, the VAS scores of the two groups of osteoporosis patients decreased significantly ($P < 0.05$), and the VAS scores of the imported group was lower than that of the domestic group ($P < 0.05$); 2) Bone metabolic index: At one year, in both groups serum levels of 25-hydroxyvitamin D increased significantly ($P < 0.05$), while serum I-CTX levels decreased significantly ($P < 0.05$) compared with before treatment, but there were no significant differences in the serum levels of osteocalcin, 25-hydroxyvitamin D, I-CTX and PINP between the two groups ($P > 0.05$); 3) BMD: BMD of L_1-L_4 and Torch in the two groups were significantly higher after one year compared with before treatment ($P < 0.05$), but there were no significant differences in L_1-L_4 , Neck and Torch BMD between the two groups ($P > 0.05$); 4) Adverse reactions: in both groups, the most common adverse reactions were fever and muscle soreness, but the incidence of fever in the imported group was lower than that of the domestic group ($P < 0.05$), and between the two groups, there were no significant differences for other adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** Both kinds of zoledronic acid injection can alleviate pain, increase bone density and reduce the probability of fracture in patients with osteoporosis, but in terms of side effects, the imported group was superior to the domestic group.

Key words: Osteoporosis; Zoledronic acid; VAS scores; Bone metabolic index; Bone mineral density; Adverse reactions

基金项目: 上海市科委资助项目(134119b1500)

* 通讯作者: 肖涟波, Email: XLB@medmail.com.cn

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种最为常见的骨骼疾病,它在男性和女性中都较易发病^[1]。它是一个进行性的骨骼疾病,其特点是低骨量和骨结构的破坏,最终导致骨质疏松和骨折风险增加^[2]。而在由OP引发的这些骨折当中,髌部骨折构成最严重,而后者会使增加死亡率的增加,限制患者活动,从而导致国家医疗负担的增加。在最近出版的全球研究中指出,绝经后妇女患骨质疏松症机率最大,随着年龄的增长,年龄在55岁至59岁之间的那些女性和年龄大于85岁女性相比,髌部发生骨折的比例从6.6%上升至34%,其发生骨折的比例超过了5倍^[3,4]。

目前药物治疗骨质疏松症以预防骨折为目标,其主要机制为通过抑制骨吸收和刺激骨质的生成^[5]。其中双膦酸盐是一种最为常见的治疗骨质疏松症的药物,其主要机制为抑制骨重塑,在随机试验中,无论口服给药还是静脉注射双膦酸盐均能降低骨折的风险^[6]。双膦酸盐家族中包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸钠,这些药物在抑制甲羟戊酸通路中表现出不同程度效力,前三者是通过口服来达到防治骨质疏松症的效果,而后者是通过每年静脉滴注来实现的,因此,唑来膦酸钠那些依从性差的骨质疏松症患者来说,有自身的优势,而且效果要优于口服的双膦酸盐类^[7]。本文采取随机分组来深入探讨唑来膦酸钠(国产组)与唑来膦酸钠(进口组)对骨质疏松症患者疗效差异,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2013年1月至2015年5月收治入院100例骨质疏松患者为研究对象,纳入标准:患者均有明显的腰痛伴生活功能受限症状,经入院后BMD测量 $L1-L4 \leq -2.5$ 诊断为OP。排除标准:有高血压、新鲜骨折、肝肾功能不全,使用唑来膦酸钠过敏,患有甲状腺相关疾病(如甲减、甲亢)及恶性肿瘤患者。将纳入标准的患者其随机分为国产组和进口组,每组各50例,国产组:年龄56~78岁,平均 (58.6 ± 4.8) 岁;进口组:年龄53~81岁,平均 (56.3 ± 4.5) 岁,两组患者年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

国产组予以静脉滴注唑来膦酸钠(依固,江苏正大天晴药业有限公司,5 mg),进口组予以静脉滴

注唑来膦酸钠(密骨达,瑞士诺华制药有限公司,5 mg),两组患者在用药之前均予以静滴0.9% NaCl 500 ml,在静滴唑来膦酸钠过程中控制好滴速,静滴时间 > 30 min,滴完后,两组患者分别予以静滴0.9% NaCl 100 ml,滴注完后,每日常规让两组患者口服钙剂(钙尔奇,600 mg,1片/日)。

1.3 观察指标

1.3.1 VAS评分:治疗前及治疗1年后,对两组患者的疼痛进行评分,比较两组治疗前后组内及两组间疗效差异。疼痛症状评分标准:无疼痛计0分;轻度疼痛,一般活动不受影响10~30分;中度疼痛,部分活动受到影响40~60分;重度疼痛,一般活动明显受到影响70~90分,极重度疼痛,静息情况下疼痛剧烈100分。

1.3.2 骨代谢指标:治疗前及治疗1年后,分别在空腹下采取两组患者血清,检测其血清中骨钙素、25羟基维生素D、I-胶原片段(I-CTX)及I型前胶原氨基端前肽(PINP)等骨代谢指标,比较两组治疗前后组内及两组间疗效差异。

1.3.3 骨密度检测:治疗前及治疗1年后,采用双能X线骨密度测量仪对两组患者的腰椎及髌部进行BMD检测,包括腰椎(L_1-L_4)、股骨颈(Neck)及粗隆(Torch)处骨密度进行测量,比较两组治疗前后组内及两组间疗效差异。

1.3.4 不良反应比较:观察两组患者滴注唑来膦酸钠之时及之后3天内,两组患者是否发生发热、剧烈骨痛、肌肉酸痛、腹泻、皮疹、心率失常、眼炎及肝肾损害等不良反应,比较两组间发生不良反应是否有差异。

1.4 统计学方法

采用SPSS18.0软件对本次研究的数据进行统计分析和数据管理。将两组患者的VAS评分、骨代谢指标、骨密度指标等相关计量资料,组内采用配对 t 检验,而两组间采用两独立样本的 t 检验,而两组中不良反应数据为计数资料,进行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者VAS评分及疗效差异

两组骨质疏松症患者在治疗前,VAS疼痛评分处于高水平,经过1年治疗以后,无论是国产组还是进口组,与各组治疗前相比,VAS评分都有显著下降($P < 0.05$);而从两组下降幅度来看,进口组VAS评分下降幅度要优于国产组($P < 0.05$)。见表1。

表 1 两组患者治疗前后 VAS 评分疗效差异

Table 1 The two groups' VAS scores before and after treatment

组别	n	VAS 评分($\bar{x} \pm s$)		差值(d)
		治疗前	治疗后	
国产组	50	77.4 ± 1.42	36.8 ± 1.52 [△]	40.6 ± 1.72
进口组	50	73.8 ± 1.31	25.0 ± 0.96 [△]	48.8 ± 1.36*

注:两组治疗前后比较, $\Delta P < 0.05$; 两组之间比较, * $P < 0.05$ 。Note: Within group comparison before and after treatment, $\Delta P < 0.05$; comparison between the two groups, * $P < 0.05$.表 2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Bone metabolic index before and after treatment in the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BGP	25 羟基维生素 D	I-CTX	PINP
国产组	50	治疗前	15.742 ± 7.144	41.198 ± 14.334	0.346 ± 0.229	30.076 ± 21.743
		治疗后	15.348 ± 9.928	47.894 ± 17.050 [△]	0.250 ± 1.778 [△]	31.878 ± 21.743
进口组	50	治疗前	17.228 ± 8.446	43.488 ± 14.962	0.617 ± 0.959	59.564 ± 47.126
		治疗后	15.348 ± 9.928	49.8780 ± 18.691 [△]	0.514 ± 0.955 [△]	44.344 ± 31.068

注:两组治疗前后比较, $\Delta P < 0.05$ 。Note: Within group comparison before and after treatment, $\Delta P < 0.05$.

2.3 两组患者治疗前后 BMD 指标比较

从数据显示得出,两组骨密度中 L_1-L_4 、Torch 值较各组治疗之前明显上升($P < 0.05$),其中以 L_1-L_4

2.2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

两组患者使用两种不同唑来膦酸钠治疗 1 年后,无论是国产组还是进口组,与各组治疗前相比,血清中 25 羟基维生素 D 含量较之前明显升高($P < 0.05$);而两组血清中 I-CTX 较之前明显下降($P < 0.05$),但两组间血清中骨钙素、25 羟基维生素 D、I-CTX、PINP 含量相比没有差异($P > 0.05$)。见表 2。

上升最为明显($P < 0.001$),而两组间中 L_1-L_4 、Neck、Torch 相比较,没有显著性差异($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后骨密度 T 值评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 BMD T-scores before and after treatment in the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	L_1-L_4	Neck	Torch
国产组	50	治疗前	-2.972 ± 0.106	-1.789 ± 1.173	-2.444 ± 1.185
		治疗后	-2.416 ± 0.131 ^{△△}	-1.914 ± 0.983	-2.088 ± 0.954 [△]
进口组	50	治疗前	-2.436 ± 0.141	-2.156 ± 1.020	-2.270 ± 1.116
		治疗后	-1.752 ± 0.180 ^{△△}	-2.414 ± 1.186	-1.832 ± 1.183 [△]

注:两组治疗前后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.001$ 。Note: Within group comparison before and after treatment, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.001$.

2.4 两组患者治疗后不良反应比较

统计结果显示,两组患者在使用唑来膦酸钠后,不良反应以发热和肌肉酸痛为主,其中 50 例国产组患者出现发热占 50%、肌肉酸痛占 22%、腹泻占 2%、心率失常占 2%;而在 50 例进口组患者中出现

发热占 20%,肌肉酸痛占 10%。两组均未出现剧烈骨痛、皮疹、眼炎及肝肾损害不良反应。进口组发生发热不良反应机率低于国产组($P = 0.002$),其余不良反应,两组之间没有统计学差异($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组密骨达治疗不良反应发生情况

Table 4 Adverse reactions in the two groups

组别	例数	不良反应例数	Fever n(%)	Severe bone pain n(%)	Muscle soreness n(%)	Diarrhea n(%)	Rash n(%)	Arrhythmia n(%)	Ophthalmia n(%)	Liver and kidney damagen n(%)
国产组	50	38	25 (50.0)	0 (0.0)	11 (22.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
进口组	50	15	10 (20.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
P			0.002*		0.086	0.500		0.500		
总数	100	53	35 (0.0)	0 (16.0)	16 (1.0)	1 (0.0)	0 (1.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注:两组治疗前后比较, $\Delta P < 0.05$ 。Note: Within group comparison before and after treatment, $\Delta P < 0.05$.

3 讨论

唑来膦酸钠是一种含氮的可以通过静脉滴注的双膦酸盐,它能够抑制骨吸收。目前在美国,它被用来治疗和预防女性绝经后的 OP 和治疗男性 OP 及湿疹样癌导致的骨病^[8]。与其他双膦酸盐相比,密固达通过静脉滴注给药后,不仅生物利用度较高,而且半衰期长,患者 1 年仅需使用 1 次,大大提高了患者对药物的依从性,因而对于那些医从性较差的患者来说,唑来膦酸钠会提高患者骨质,预防患者发生骨折的风险^[9]。已有研究表明,在绝经后 OP 试验中,每年静滴唑来膦酸钠 5 mg,可以使患者有关骨代谢指标恢复到绝经前水平,即可以使血清中 I-CTX 降低 55% 以上,血清中骨特异性碱性磷酸酶 (BSAP) 减少 29% 以上^[10]。除此之外,它还可以使患者 BMD 值增加 2.98 倍,从而减少患者骨折的发生^[11]。但已经有大量临床研究表明密固达在使用过程中,会发生不少不良反应,例如:出现发热、肌肉酸痛、皮疹、心率失常、肝肾功能损害等不良反应,其中治疗后 3 天内出现发热全身肌肉酸痛最为常见,这与文章中的结论一致^[12]。

本研究对 100 例骨质疏松症患者分别使用唑来膦酸钠注射液 (国产) 和唑来膦酸钠注射液 (进口) 进行静脉点滴治疗,滴注完后,每日常规让两组患者口服钙剂。观察两组患者治疗前及治疗一年后疼痛 VAS 评分、骨代谢指标、骨密度 (BMD) 变化及使用后 3 天内不良反应发生情况。结果显示:两组骨质疏松症患者经过 1 年治疗以后,无论是国产组还是进口组,VAS 评分有显著下降,但进口组 VAS 下降幅度要优于国产组;说明进口组的唑来膦酸钠在缓解由骨质疏松症引发的疼痛方面,更为明显;而在骨代谢指标方面,两组患者与各组治疗前相比,血清中 25 羟基维生素 D 含量较之前明显升高,而两组血清中 I-CTX 较之前明显下降,说明两种不同唑来膦酸钠是通过增加血清中 25 羟基维生素 D 和 I-CTX 来促进促进骨质的,而两者之间治疗效果没有差别;当在患者 BMD 方面,两组均能增加 L_1-L_4 、Torch 的骨密度,其中以 L_1-L_4 的骨量上升最为明显,而两组间中 L_1-L_4 、Neck、Torch 治疗效果没有差别。但在两组患者治疗后不良反应发生率上,进口组发生发热不良反应机率低于国产组,其余不良反应的发生,无论是进口的密固达还是国产的依固没有差别。由以上讨论表明,两种不同的唑来膦酸钠均能改善患者骨质,预防骨折的发生,结果和有关文

献报道的结果一致^[13-14],但在 VAS 评分和发热上,进口剂型的密固达要优于国产的依固。

【参考文献】

- [1] Cosman F, de Beur, SJ LeBoff, et al. MS. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [2] Cairoli E, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence. *Int J Womens Health*, 2015, 13(7): 833-839.
- [3] Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Osteoporos Int*, 2012, 23(8): 2179-2188.
- [4] Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*, 2003, 32(2): 120-126.
- [5] Soen S. Drug therapy for primary osteoporosis in men. *Clin Calcium*, 2016, 26(7): 1047-1052.
- [6] Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*, 2014, 161(10): 711-723.
- [7] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6): 733-759.
- [8] Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*, 2016, 374(3): 254-262.
- [9] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 243-254.
- [10] Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*, 2008, 19(4): 511-517.
- [11] Zhang J, Wang R, Zhao YL, et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(9): 743-748.
- [12] Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(11): 2084-2090.
- [13] Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(4): 211-219.
- [14] Bubbear JS, Gall A, Middleton FR, et al. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. *Osteoporos Int*, 2011, 22(1): 271-279.

(收稿日期: 2016-11-20; 修回日期: 2017-01-08)