

· 临床研究 ·

密固达治疗绝经后骨质疏松患者的 3 年临床分析

许士璐 王芳 李招霞 付正菊*

青岛大学附属医院内分泌科, 山东 青岛 266003

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1071-04

摘要: 目的 分析绝经后骨质疏松患者在 3 年间每年输注 1 次唑来膦酸(商品名:密固达)后的疗效、安全性。方法 回顾性分析 2011 年 2 月至 2016 年 6 月,青岛大学附属医院绝经后骨质疏松患者的住院或门诊诊疗记录,选取绝经后妇女、平均年龄 62.5 岁的骨质疏松患者入组。对照组 36 人,口服骨化醇及钙剂,研究组 36 人在服用骨化醇及钙剂的基础上分别在基线、12 个月和 24 个月时各接受 1 次 15 min 唑来膦酸(5 mg)静脉滴注。观察所有患者至第 36 个月。通过对比两组各时期腰椎 1-4、股骨颈、髌骨骨密度改变、疼痛评分、不良反应和新发骨折率,评价疗效及安全性。结果 两组入组患者年龄、骨密度相似。治疗后研究组各部位的骨密度较对照组同时期显著增加($P < 0.01$);研究组同部位骨密度高于前一时期的骨密度($P < 0.05$);研究组治疗后各时期疼痛评分下降明显多于对照组($P < 0.05$);研究组各时期疼痛评分低于前一时期($P < 0.05$);研究组有更多的不良反应,第 2、3 次输注后不良反应较第 1 次明显减少;新发骨折数较对照组少。结论 唑来膦酸注射液治疗能有效提升骨密度,且 3 次输注后骨密度呈递增趋势;不良反应多在每次治疗后前 3 天出现,但第 2、3 次治疗后不良反应明显少于第 1 次;输注 3 次唑来膦酸减少了新发骨折发生率。

关键词: 绝经后骨质疏松;唑来膦酸;长期;疗效

Analysis of the effects of three-year zoledronic acid treatment in patients with postmenopausal osteoporosis

XU Shilu, WANG Fang, LI Zhaoxia, FU Zhengju*

Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003

Corresponding author: FU Zhengju, Email: fuzhengju@126.com

Abstract: Objective To analyze the curative effects and safety of three-year zoledronic acid (Aclasta, injected yearly) treatment in patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods** The medical records of patients with postmenopausal osteoporosis, who were treated as inpatient or outpatient in the Affiliated Hospital of Qingdao University from February 2011 to June 2016, were retrospectively analyzed, and 72 patients with a mean age of 62.5 years were included in this study. 36 patients in the control group were given calcium and VitD daily, meanwhile 36 patients in the treatment group were given the same dose of calcium and VitD daily, and intravenous dripped with zoledronic acid (5 mg) each time for 15 minutes at baseline, 12 months and 24 months. All patients were observed to 36 months. Outcomes were the changes in bone mineral density at lumbar vertebrae 1-4, femoral neck and total hip, pain scores, adverse effects, and the occurrence of new fractures in the two groups of patients. **Results** Patients in both groups were similar with regards to age and BMD at baseline. After treatment, BMD of each site in the treatment group increased significantly compared with the control group at the same time point ($P < 0.01$). BMD at the same site in the treatment group was higher at each time point compared with the previous measurement ($P < 0.05$). Pain scores at each time point in the treatment group were significantly lower compared with the control group at the same time point ($P < 0.05$). Pain scores of each time point in the treatment group was lower than the previous measurement ($P < 0.05$). There were more adverse effects in the treatment group, which decreased significantly at the second and the third injections compare with the first injection. The occurrence of new fractures in the treatment group was less than that of the control group. **Conclusion** Zoledronic acid had significant effect on the increase of BMD, and during three years treatment, BMD had an increasing trend. Adverse effects mostly appeared within the first 3 days after injection, but at the second and the third injections, adverse effects were much less than the first injection. Using zoledronic acid three times can reduce the occurrence of new fracture.

*通讯作者: 付正菊, Email: fuzhengju@126.com

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Zoledronic acid; Long term; Curative effect

骨质疏松症在绝经后妇女中发病率高,所导致的骨折可带来患者长期卧床、并发感染、致残等危害,不仅增加患者的痛苦且治疗成本高,故骨质疏松需要长期治疗以降低骨折风险,提高生活质量。唑来膦酸(密固达)作为第三代双膦酸盐能够抑制破骨细胞介导的骨吸收,减少椎体骨折的风险^[1-2],已证实单次静脉注射唑来膦酸能够在用药后至少 12 个月内降低骨转换,增加骨密度^[3],提示其存在持久作用。在本研究中,观察连续治疗 3 年的患者 36 例,评价其治疗疗效、不良反应、疼痛缓解情况、新发骨折率等。

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入标准: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,伴或不伴病理性骨折。排除标准:患有慢性肾功能不全(血清肌酐清除率 < 30 mL/min)、严重消化系统疾病、甲状腺疾病(甲亢或甲减)、甲状旁腺功能亢进或减低、恶性肿瘤骨转移等可影响骨代谢的疾病,近 6 个月内曾服用过糖皮质激素类等影响骨代谢的药物。

研究组:选择 2011 年 2 月至 2016 年 6 月于我院就诊的使用唑来膦酸的绝经后骨质疏松女性 36 例,年龄 52 ~ 73 岁,平均 62.5 岁。

对照组:随机选择 36 例患者,在年龄、骨密度、VAS 疼痛评分方面与研究组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

对照组予以每天服用阿法骨化醇 1.0 μg 、钙尔奇 D 1 片。

研究组患者在每天服用同等剂量阿法骨化醇、钙尔奇 D 的基础上,在基线(第 0 天)、12 个月和 24 个月时各接受 1 次唑来膦酸 5 mg 静脉滴注,每次滴注时间不少于 15 min,注射完毕后给予生理盐水 100 mL 冲管。用药期间加强水化,并嘱患者多饮水以促进药物排泄。观察所有患者至第 36 个月。

1.3 检查方法

应用双能 X 线骨密度仪对每例患者分别在基线、第 12、24、36 个月时检测腰椎 1-4、左侧股骨颈、左侧全髋 3 个部位骨密度。

1.4 观察指标及评价标准

1.4.1 骨密度:每例患者在基线、第 12、24、36 个月时检测 L₁₋₄、股骨颈、全髋骨密度,并对骨密度值进行对比分析。

1.4.2 安全性指标:观察唑来膦酸输注后有无发热、流感样症状、骨痛、头痛、心悸等不良反应发生率、持续时间等。

1.4.3 疼痛缓解评估:采用视觉模拟疼痛评分法(visual analogue score, VAS)。在附有平均刻度 0 ~ 10 的横线上,刻度 0:无痛;刻度 1 ~ 3:有轻微疼痛,但不影响睡眠及日常工作、生活;刻度 4 ~ 6:疼痛影响睡眠,但尚可忍受;刻度 7 ~ 10:有较强烈的疼痛,难以忍受,影响睡眠。让患者根据自我感觉在横线上标明疼痛的程度。分别在基线、第 12、24、36 个月时对患者的疼痛程度进行评估。

1.4.4 统计两组患者应用药物 3 年内新发骨折的数量及类型。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料采用频数和百分比进行统计描述。

2 结果

2.1 骨密度变化情况

治疗前(0 月)两组腰椎 1-4、股骨颈及全髋骨密度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 12、24、36 个月以上部位的骨密度较对照组同时期显著增加($P < 0.01$);治疗后研究组的骨密度高于同部位前一时期的骨密度($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不良反应

对照组单纯使用骨化醇、钙剂口服,无用药后不良反应发生。

研究组第一次输注后出现不良反应的发生率为 62%,常见的症状依次为:发热 15 例(41.7%),流感样症状(包括头痛、乏力、咳嗽、流涕)2 例(5.6%),骨痛 4 例(11.1%)。1 例罕见不良反应为输注 1 d 后出现发热伴血小板下降($135 \times 10^9/\text{L}$ 降至 $97 \times 10^9/\text{L}$)。未出现肝、肾功能损害及心律失常、下颌关节坏死等不良反应。发热多于输注后约 24 小时左右出现,平均体温 38.3 $^{\circ}\text{C}$,最高体温可达

表 1 两组治疗前后骨密度 BMD 的变化 (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of bone mineral density between the two groups before and after the treatment (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗时间	L ₁₋₄	股骨颈	全髋
对照组 ($n=36$)	0 m	0.673 ± 0.057	0.676 ± 0.059	0.663 ± 0.060
	12 m	0.679 ± 0.062	0.683 ± 0.061	0.671 ± 0.061
	24 m	0.666 ± 0.057	0.678 ± 0.059	0.666 ± 0.063
	36 m	0.656 ± 0.056	0.658 ± 0.062	0.649 ± 0.062
研究组 ($n=36$)	0 m	0.682 ± 0.054	0.665 ± 0.048	0.674 ± 0.053
	12 m	$0.748 \pm 0.062^{\Delta*}$	$0.743 \pm 0.055^{\Delta*}$	$0.741 \pm 0.058^{\Delta*}$
	24 m	$0.786 \pm 0.066^{\Delta*}$	$0.786 \pm 0.063^{\Delta*}$	$0.791 \pm 0.060^{\Delta*}$
	36 m	$0.818 \pm 0.074^{\Delta*}$	$0.821 \pm 0.063^{\Delta*}$	$0.838 \pm 0.063^{\Delta*}$

注:与对照组同时期比较, $\Delta P < 0.01$; 与同部位前一时期比较, $* P < 0.05$ Note: Compared with the control group at the same time point, $\Delta P < 0.01$; Compared with the previous measurement at the same site, $* P < 0.05$

39.2 $^{\circ}\text{C}$, 给予非甾体类药物解热后多于发热后 1~2 天体温恢复正常; 骨痛多位于腰背部, 均在输注后第 1~2 天内发生, 给予葡萄糖酸钙静脉推注可明显改善。第 2 次输注后出现发热 5 例 (13.9%), 骨痛 1 例 (3%)。第 3 次输注后出现发热 2 例 (5.6%)。

2.3 疼痛缓解评估

治疗前 (0 m) 两组疼痛评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 研究组治疗第 12、24、36 个月后疼痛评分下降明显多于对照组同一时期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后研究组各时期疼痛评分低于前一时期 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组各时期 VAS 比较

Table 2 Comparison of VAS between the treatment group and the control group

组别	0	12 月	24 月	36 月
研究组 ($n=36$)	6.26 ± 1.72	$5.36 \pm 1.88^{\Delta*}$	$3.53 \pm 1.57^{\Delta*}$	$2.85 \pm 1.24^{\Delta*}$
对照组 ($n=36$)	6.28 ± 1.83	6.03 ± 1.34	6.15 ± 1.26	6.31 ± 1.43

注:与对照组同时期比较, $\Delta P < 0.05$; 与前一时期比较, $* P < 0.05$ Note: Compared with the control group at the same time point, $\Delta P < 0.05$; compared with the previous measurement, $* P < 0.05$

2.4 新发骨折情况

对照组共发生新发骨折 4 例, 骨折部位分别位于腰椎 (2 例)、肋骨、股骨颈, 其中 3 例行手术治疗。研究组新发骨折 1 例, 位于第 12 胸椎, 于输注第 1 次唑来膦酸后第 11 个月时发生。

3 讨论

随着中国老龄化形势的愈加严峻, 骨质疏松已成为不可忽视的疾病。骨质疏松引起的骨折具有高致病率、高致残率、高死亡率等特点, 使个人和社会付出高额医疗费用^[4], 髌部骨折后的一年里患者死亡率升高 20%^[5], 因此骨质疏松的预防和治疗显得尤为重要。口服双膦酸盐因其复杂的用药说明及潜在的副作用对许多患者不方便或适用, 且长期治疗的依从性差^[6,7], 对治疗骨质疏松药物不理想的依从性可降低抗骨折的效果^[8,9]。唑来膦酸是一种对矿化骨具有高度亲和力的氨基双膦酸盐, 在静脉滴注至少 15 分钟后会快速集中到骨组织, 通过甲戊二羟酸途径抑制法尼基焦磷酸合成酶 (FPP 合成酶)

的活性进而抑制破骨细胞的形成和破骨细胞介导的骨吸收。唑来膦酸这种相对长期的作用正是因为其对矿化骨的高度集中吸附能力^[10]。已证实一年一次静脉注射唑来膦酸可持续降低骨转换, 增加骨密度, 从而减少用药频率、实现更好的依从性^[11]。HORIZON-PFT 是一项随机、双盲、安慰剂对照的大型国际研究, 其指出接受唑来膦酸治疗 3 年后参试者椎体骨折减少 70%, 髌部骨折减少 41%, 非椎体骨折减少 25%, 所有临床骨折减少 33%, 临床椎体骨折减少 77%, 且腰椎、全髌和股骨颈的骨密度均显著高于对照组 ($P < 0.001$)^[11]。目前国内连续应用唑来膦酸的相关报道较少, 已有研究证实连续注射唑来膦酸两年治疗绝经后骨质疏松能有效提升 L₂₋₄、股骨颈、Wards 三角和大转子部位的骨密度^[12]。在本研究中进一步观察连续治疗 3 年的患者, 与国外各研究相似, 连续使用唑来膦酸能有效持续提升骨密度。

唑来膦酸具有良好的安全性和广泛的耐受性。用药后常出现的不良反应包括发热、骨痛、流感样症

状、头痛、关节疼痛等^[1,13]。本研究第 1 次输注后出现不良反应的发生率为 62%，多数为发热，给予解热镇痛药（如洛索洛芬钠）后多数患者可于发热后 1~2 天体温恢复正常；数例患者治疗后出现骨痛，临床中发现用药前、后预防性注射数次葡萄糖酸钙可明显减少骨痛的发生几率；研究中未出现房颤、下颌骨坏死、肾功能损伤等少见不良反应。与 HORIZON 研究相似，在第 2、3 次输注唑来膦酸后不良反应发生率明显减少，且不良反应症状明显减轻。

综上所述，连续 3 年应用密固达能够持续提升骨密度、明显改善疼痛症状，总体安全性高，相对于口服类双膦酸盐药物患者依从性好。

【参 考 文 献】

- [1] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356(18):1809-1822.
- [2] McClung MR, Geusens R, Miller PD, et al. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):333-340.
- [3] Reid IR, Brown JP, Burkhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 2002, 346(9):653-61.
- [4] Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7):1185-1194.
- [5] Catley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*, 2000, 11(7):556-

561.

- [6] Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(7):856-861.
- [7] Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int*, 2011, 22(1):21-26.
- [8] Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(10):1569-1575.
- [9] Kanis JA, Cooper C, Hilgsmann M, et al. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2011, 22(10):2565-2573.
- [10] Michael Lewiecki E. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: The evidence of its therapeutic effect. *Core Evidence*, 2009, 4:13-23.
- [11] Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet*, 2006, 368(9540):973-974.
- [12] 孙敬华, 徐晓峰, 迟晓飞, 等. 连续注射唑来膦酸两年治疗绝经后骨质疏松疗效观察. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6):619-640.
Sun JH, Xu XF, Chi XF, et al. Efficacy of 2-year continuous injection of zoledronic acid on postmenopausal osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(6):619-640. (in Chinese)
- [13] Nelson B, Watts NB, Dims L, et al. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *JCEM*, 2010, 95(4):1555-1565.

(收稿日期: 2016-10-21; 修回日期: 2016-12-04)

(上接第 1025 页)

- [13] Varma R, Aronow WS, Basis Y, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 2008, 101(8):1103-1104.
- [14] 李洁, 杨希立, 郭晋爱, 等. 老年冠心病与骨质疏松的相关性研究. *中国实用内科杂志*, 2010, (S1):20-23.
Li J, Yang XL, Guo JA, et al. Research on relationship of coronary heart disease and osteoporosis in elderly people. *Chinese Journal of Practical Internal*, 2010, (S1):20-23. (in Chinese)

- [15] Geusens P, Dinant G. Integrating a gender dimension into osteoporosis and fracture risk research. *Gend Med*, 2007, 4 Suppl B: p. S147-161.
- [16] Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(2):61-76.

(收稿日期: 2016-07-04; 修回日期: 2016-09-04)