

· 药物研究 ·

利塞膦酸钠和阿仑膦酸钠治疗对股骨粗隆下侧皮质骨密度变化的影响对比研究

钟亚春 陆璇* 徐立

武汉市第一医院,湖北 武汉 430022

中图分类号: R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0842-05

摘要: **目的** 回顾性评估利塞膦酸钠和阿仑膦酸钠治疗对股骨粗隆下侧皮质(subtrochanteric lateral cortex, STLC)骨密度(bone mineral density, BMD)变化的影响。**方法** 共有 168 例受试者,使用双能 X 线骨密度仪(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)对其 BMD 进行 2~4 年间隔随访,纳入本次回顾性研究,分为 3 组:46 例未服用任何抗骨质疏松药物(对照组),69 例使用阿仑膦酸钠(阿仑膦酸钠组),53 例使用利塞膦酸盐(利塞膦酸盐组)。通过在骨皮质上绘制矩形感兴趣区,在每位患者的 STLC 和转子下内侧皮质(subtrochanteric medial cortex, STMC)中测量 BMD。通过使用协方差模型控制来分析 STLC 中 BMD 的百分比变化,以控制年龄、体质量指数、STMC 百分比变化、髌轴长度、DXA 检查之间的时间间隔的 5 个独立变量。**结果** 对照组、阿仑膦酸盐组和利塞膦酸盐组 BMD 的最小均数±标准差分别为 1.47 ± 1.51 、 2.24 ± 1.27 和 6.98 ± 1.23 。与对照组(调整后的 $P=0.010$)或阿仑膦酸盐组(调整后的 $P=0.011$)相比,利塞膦酸盐组的 STLC 显示出更高的 BMD 百分比变化。**结论** 利塞膦酸盐组中 STLC 的 BMD 变化百分比大于阿仑膦酸盐组和对照组。

关键词: 阿仑膦酸钠;骨密度;股骨;利塞膦酸盐;骨质疏松

Comparative study on the effects of risedronate and alendronate on bone mineral density in the femoral subtrochanteric lateral cortex

ZHONG Yachun, LU Xuan*, XU Li

Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China

* Corresponding author; LU Xuan, Email: L_xuan1977@126.com

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of risedronate and alendronate on bone mineral density (BMD) changes in the femoral subtrochanteric lateral cortex (STLC). **Methods** A total of 168 subjects, who had BMD follow-up at 2- to 4-year interval using dual energy X-ray absorptiometry (DXA), were included in this retrospective study and were divided into the following 3 groups: 46 patients did not take any anti-osteoporosis drugs (control group), 69 patients received alendronate (alendronate group), and 53 patients received risedronate (risedronate group). BMD was measured at the STLC and subtrochanteric medial cortex (STMC) in each patient by drawing rectangular ROIs at the bone cortices. The percent change of BMD at the STLC were compared between the aforementioned 3 groups by using analysis of covariance model adjusted for five independent variables including age, body mass index, percent change of STMC, hip axis length, and time interval between DXA examinations. **Results** The least square mean value± standard deviation of the percent change of BMD in the control, alendronate, and risedronate groups were 1.47 ± 1.51 , 2.24 ± 1.27 and 6.98 ± 1.23 , respectively. The risedronate group showed significantly greater BMD percentage change compared with the control (adjusted $P=0.010$) or alendronate (adjusted $P=0.011$) groups. **Conclusion** The percent change of BMD at the STLC in the risedronate user group was greater than the alendronate and control groups.

Key words: alendronate; bone mineral density; femur; risedronate; osteoporosis

双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)是目前最常用于治疗骨质疏松症并降低骨质疏松相关骨折风险的

药物。自从这类药物开发和临床应用以来,腰椎和髌部(全髌或颈部)的骨密度(bone mineral density, BMD)增加一直是评估其有效性以及降低脆性骨折风险的主要焦点^[1]。尽管 BPs 药物在预防骨质疏松性骨折中起到显著的作用,但是最近报道了

* 通信作者: 陆璇, E-mail: L_xuan1977@126.com

它们在长期给药后与非典型股骨骨折 (atypical femoral fracture, AFF) 的强烈关联^[2]。长期摄入 BPs 后过度抑制骨重建被认为是导致骨质恶化并导致骨折前病变。股骨外侧皮质受到影响,而不是内侧股骨皮质,表现为骨膜组织的损伤和影像学检测出现黑线^[3-4]。在局部应力作用中,股骨粗隆下区的外侧股骨皮质处于相当大的拉伸应力下,而该区域的内侧皮质处于压缩应力下。皮层骨在拉伸应力下比在压应力下更弱,这意味着外侧皮质更容易受到结构损伤和修复^[5]。另一方面,阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐的药代动力学的差异会导致骨矿物质沉积的差异^[6]。此外,最近的文章报道了不同的 BPs 导致不同的 AFF 风险^[7-8]。在这种情况下,笔者推测特定于每种 BPs 剂的药代动力学差异可能对转子下侧皮质 (subtrochanteric lateral cortex, STLC) 引起不同的皮质反应。这可能是 BPs 治疗患者之间 AFF 风险差异的合理解释之一。因此,本研究通过使用连续双能 X 射线吸收测定 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 追踪检查 BMD 的变化,回顾性地评估两种 BPs 药物对 STLC 的反应是否不同。

1 材料和方法

1.1 临床资料

本研究纳入从 2014 年 1 月至 2016 年 7 月在武汉市第一医院门诊进行 BPs 抗骨质疏松症治疗并定期使用骨密度仪进行骨密度评估的患者。纳入标准:这些受试者在服用 BPs (阿仑膦酸盐或利塞膦酸盐) 作为初次使用者或仅仅进行健康检查后的两年或更长时间内进行了连续 DXA 检查。排除标准:在第 1 次 DXA 检查时已经服用血压药的受试者被排除在外。仅接受一次 DXA 检查或使用 BPs 后间隔少于 2 年的连续 DXA 检查的受试者也被排除在外。另外,排除了可能影响 BMD 内分泌疾病,服用类固醇类激素或肝肾功能异常出现的内分泌异常的受试者。最后,包括了第 1 次和随访 DXA 检查间隔 2~4 年的 168 例受试者。其中 46 例未服用任何抗骨质疏松药物 (对照组), 69 例使用阿仑膦酸钠 (阿仑膦酸钠组), 53 例使用利塞膦酸盐 (利塞膦酸盐组)。根据病历记录每组的基线特征,包括平均年龄、DXA 检查之间的时间间隔和体质量指数 (body mass index, BMI)。药物组中患者的药物治疗持续时间被视为 DXA 检查之间的时间间隔,因为所包括的患者是初始患者并且在第 1 次 DXA 检查时开始服药。

在不改变 DXA 扫描仪的软件或硬件的情况下,技术人员使用相同的 Lunar Prodigy 扫描仪 (GE Lunar, Madison, WI, USA) 对每个患者中进行连续 DXA 检查。在研究间隔期间没有发生可能导致基本扫描技能发生任何变化的事件。腰椎 (L1-L4) 后外侧 (PA) 和单侧髋关节 (所有患者均为右侧髋关节) 进行 DXA 检查。根据供应商推荐的扫描方法和患者定位协议进行 DXA 检查。整个扫描数据源备份在单独存储设备上。在本研究中,源扫描数据用于测量 BMD。在阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐组中测量腰椎 (L1-L4) 和右髋部在药物治疗前后的骨密度;随后通过放置供应商提供的感兴趣区域 (region of interest, ROI), 在全髋、颈、转子和 Ward 区域测量髋部 BMD。使用 GE-Lunar Encore 软件 (版本 13.6) 对检测部位的 BMD 进行测量。腰椎和股骨颈的精度分别为 1.6% 和 1.9%。所有测量的 BMD 数据记录为 g/cm^2 。上述技术人员进一步测量转子下皮质骨的 BMD。对于每位患者位于小转子远端水平,在 STLC 和转子下内侧皮质 (subtrochanteric medial cortex, STMC) 测量 BMD。皮质上绘制了矩形 ROI。ROI 的近端到远端长度统一为 1 cm (图 1)。所有测量的 BMD 数据记录为 g/cm^2 。髋轴长度 (hip axis length, HAL) 反映了髋关节力臂,笔者推测该值将反映股骨转子下皮质的负荷和最大应力并且可能影响 STLC 的 BMD 变化^[9]。沿着延伸的股骨颈轴测量 HAL,直到每个方向上的骨边缘 (图 1),将平均值记录为 cm。

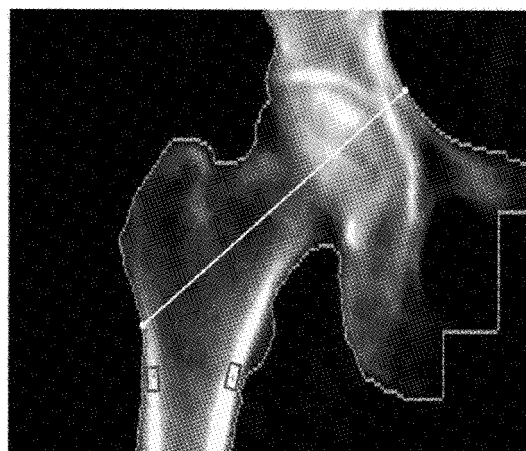


图 1 股骨粗隆皮质的骨密度测量和髋轴长度的测量

Fig.1 Bone mineral density measurement and hip axis length measurement of femoral trochanter cortex

为了测试第 1 次和第 2 次 DXA 检查之间 BMD

变化的差异,需要标准化 BMD 变化,因为当基线 BMD 不同时,相同数量的 BMD 变化不能被认为是相同的。因此,笔者以变化百分比表示。计算 STLC、STMC、腰椎和全髋的百分比变化,并在下面考虑两个方面进行统计评估:比较药物组和对照组之间髋部和腰椎 BMD 的百分比变化以及根据所使用药物来测试外侧皮质百分比变化的差异。

1.2 统计学分析

所有计量数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,其中连续变量的范围以及分类变量使用计数和百分比表示。使用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估转子下皮质的 BMD 测量的结果一致性。为了评估对照组,阿仑膦酸盐组或利塞膦酸盐组中髋、腰椎或 STLC 中 BMD 的百分比变化是否存在差异,采用协方差分析(ANCOVA)模型来控制 5 个独立变量。变量是 STMC 的年龄、BMI、BMD 百分比变化、HAL 以及 DXA 检查之间的时间间隔。同时,本研究评估了除药物(无阿仑膦酸盐或利塞膦酸盐)之外的任何变量是否都会影响 BMD 的变化百分比。HAL 被包括作为要评估的变量之

一,以控制可能影响 BMD 变化的 STLC 的几何形状,如上所述^[9]。使用 ANCOVA 模型获得每组的髋部 BMD、脊柱 BMD 和 STLC BMD 的百分比变化的最小二乘平均值,并且进行多重比较以评估组间差异;随后使用 Bonferroni 校正的 t 检验进行事后成对比较。使用 SPSS 19.0 软件进行所有统计学分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

表 1 总结了受试者的年龄、第 1 次和第 2 次 DXA 检查之间的间隔、BMI 和 HAL。其中在转子下区域的皮质 BMD 测量两次,在第 1 次和第 2 次测量的内侧皮质的平均 BMD 值分别是 $(2.13 \pm 0.25) \text{ g/cm}^2$ (范围:1.59~2.80) 和 $(2.14 \pm 0.27) \text{ g/cm}^2$ (范围:1.55~2.78)。外侧皮质的平均 BMD 值分别为 $(1.83 \pm 0.33) \text{ g/cm}^2$ (范围:1.22~2.55) 和 $(1.80 \pm 0.34) \text{ g/cm}^2$ (范围:1.25~2.52)。从转子下区域的皮质 BMD 的两个单独测量获得的总 ICC 值是 0.89,其在近似完全一致的范围内。

表 1 三组患者的有关特征比较

Table 1 Comparison of relevant characteristics among the three groups

组别	第 1 次 DXA 的年龄(年)	检查 DXA 间隔时间(月)	体质量指数	髋轴长度
对照组($n=46$)	67.8 $\pm$ 3.1(64~76)	42.4 $\pm$ 9.5(26~69)	24.7 $\pm$ 2.5(20.1~31.1)	10.1 $\pm$ 0.6(9.3~11.0)
利塞膦酸钠组($n=53$)	69.7 $\pm$ 2.9(63~77)	43.2 $\pm$ 11.3(24~72)	22.7 $\pm$ 3.3(16.5~30.8)	10.0 $\pm$ 0.7(8.9~11.2)
阿仑膦酸钠组($n=69$)	69.5 $\pm$ 3.2(64~75)	41.0 $\pm$ 12.3(20~70)	23.5 $\pm$ 3.3(17.6~33.3)	10.0 $\pm$ 0.6(9.2~11.5)

在 ANCOVA 分析中,腰椎 BMD 的百分比变化受药物($P < 0.001$)和 DXA 检查之间的时间间隔($P < 0.05$)影响。在该分析中,DXA 间隔的每月腰椎 BMD 的百分比变化为 0.12 ± 0.07 。此外,在 ANCOVA 分析中,髋部 BMD 百分比变化也受药物影响($P < 0.001$)和 DXA 检查之间的时间间隔($P < 0.05$)影响。每个月 DXA 间隔的髋部 BMD 百分比变化增加 0.07 ± 0.02 。在控制因变量后评估药物组中腰椎的 BMD 百分比变化差异时,对照组、阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐组中腰椎 BMD 百分比变化分别为 -0.17 ± 1.13 、 6.14 ± 1.05 和 4.95 ± 0.93 。在多重比较分析中,利塞膦酸盐(调整后的 $P = 0.001$)和阿仑膦酸盐(调整后的 $P < 0.001$)组显著高于对照组的百分比变化(图 2A)。在控制因变量后,利塞膦酸盐和阿仑膦酸盐组中髋部 BMD 百分比变化差异的评估中,对照组、阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐组的髋部 BMD 百分比变化分别为 -1.82 ± 0.78 、 1.15 ± 0.67 和 1.88 ± 0.59 。在多重比较分析中,利塞膦酸盐(调

整后的 $P < 0.001$)和阿仑膦酸盐(调整后的 $P < 0.05$)组显著高于对照组的百分比变化(图 2B)。

在 ANCOVA 中,STLC 的 BMD($P = 0.004$)和 STMC 的 BMD($P = 0.002$)的百分比变化均受药物影响。在该分析中,STLC BMD 的百分比变化随 STMC BMD 每增加 1%而增加 0.22 ± 0.08 。对照组、阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐组 BMD 百分比变化分别为 1.47 ± 1.51 、 2.24 ± 1.27 和 6.98 ± 1.23 。利塞膦酸盐组的 BMD 百分比变化显著高于对照组(调整后的 $P = 0.010$)或阿仑膦酸盐组(调整后的 $P = 0.011$) (图 3)。

3 讨论

本研究中两种药物阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐均可以显著增加腰椎和髋部的 BMD,在控制年龄、BMI、STMC 百分比变化、HAL 和 DXA 检查之间的时间间隔等因变量后,观察到利塞膦酸盐组的 STLC BMD 的增加显著高于阿仑膦酸盐组。有研究表明,

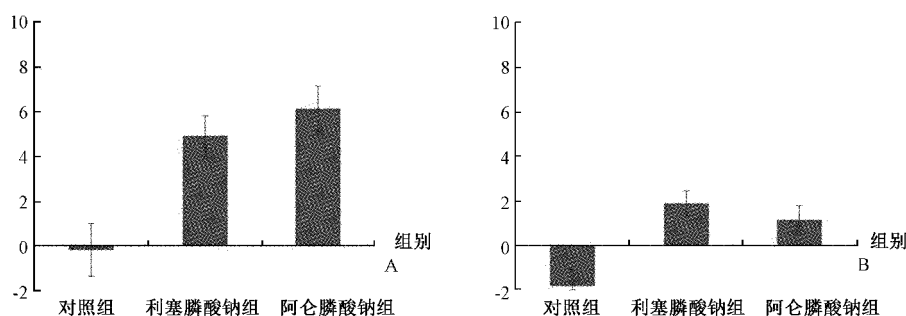


图 2 组间比较脊柱 (A) 和髋部 (B) 骨密度的百分比变化

Fig.2 Percentage changes of bone mineral density at spine (A) and hip (B) between groups

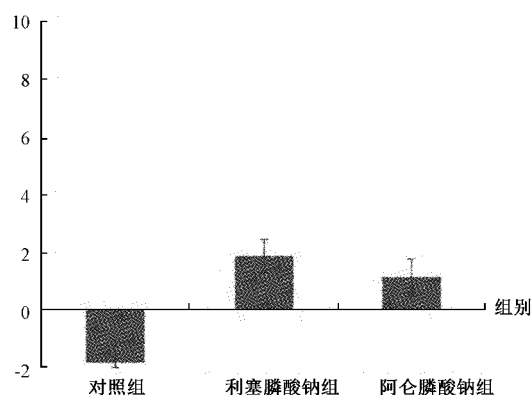


图 3 转子下侧皮质的骨密度评估

Fig.3 Bone mineral density assessment of the subtrochanteric lateral cortex (STLC)

阿仑膦酸盐对腰椎和髋部的 BMD 改善效果较利塞膦酸盐更加显著^[10]。然而,虽然没有关于阿仑膦酸盐对利塞膦酸盐在骨小梁和骨密度增加方面优势的争论,但仍然存在关于皮质骨的这种优势的争论^[11]。另外,在患者下肢具有正常机械轴的基础上,股骨干 STLC 上的张力应变在转子下区域中最高。预计 STLC 中拉伸应力下的皮质骨受到高代谢和重塑需求的影响;尽管一些研究者提出异议,但 STLC 的增厚曾被认为是长期 BPs 患者 AFF 发展的重要因素^[12-13]。笔者认为阿仑膦酸盐与利塞膦酸盐的药代动力学差异如上所述,STLC 对代谢和重塑需求的影响可能会对 BMD 的增加产生不同的影响,这种差异支持本研究结果^[14]。

先前文章报道,矿物质结合亲和力显著影响椎体和肋骨的骨小梁中新形成的皮质骨周围的 BPs 分布^[15]。对羟基磷灰石具有较低结合亲和力的 BPs,例如利塞膦酸盐,具有更大的能力到达骨骼深处的这些区域,其中最脆弱的骨细胞存在其中;即使不影响骨细胞,这些药物在整个皮质中的更广泛分

布也可以使重塑更均匀地降低^[15]。根据本研究结果和上述关于这两种 BPs 药物动力学的文章,笔者认为这种广泛的矿物质 STLC 中的分布和法呢基焦磷酸合成酶的强抑制导致利塞膦酸盐组中 STLC 的 BMD 增加大于阿仑膦酸盐组。笔者认为,利塞膦酸盐和阿仑膦酸盐在本研究中 BMD 增加的差异可能对这些 BPs 药物之间 AFF 风险的差异有一个合理的解释。

长期使用 BPs 被认为可能与 AFF 和颌骨坏死有关^[16]。大多数报道的 AFF 病例是阿仑膦酸盐使用者,这可能与阿仑膦酸盐被引入的时间有关。1995 年在市场上使用阿仑膦酸盐与 2005 年引入的利塞膦酸盐相比使用的时间更长。2007 年,新加坡报告了第一个与 BPs 相关的 AFF 综合病例系列。该病例系列报道,在 13 例持续 AFF 的患者中,9 例患者服用阿仑膦酸盐数年^[17]。至于比较不同 BPs 用户群之间 AFF 风险的大型调查,研究者小组分析了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统和 BPs 和 AFF 国际安全工作的数据。研究表明,阿仑膦酸盐使用者的比例报告率和比值比大约是利塞膦酸盐使用者的两倍^[8]。另一方面,Schilcher 等^[2]分析了 59 例 AFF 患者,发现阿仑膦酸钠和利塞膦酸盐使用者的 AFF 风险没有差异。然而,他们最近报道,阿仑膦酸盐使用者的多变量调整奇数比率几乎是利塞膦酸盐使用者的 3 倍^[18]。虽然需要进一步研究以确定 BMD 增加的差异是否是解释为什么阿仑膦酸盐组显示出比利塞膦酸盐组更大的 AFF 风险的唯一参数,本研究结果证明 STLC 的 BMD 值治疗后差异作为原因之一。

STLC 作为通过使用各种成像模式监测 AFF 发生的位置而引起关注。XLC 射线照片的局部骨膜或骨内增厚在此之前被定义为 2010 年美国骨与矿物研究协会特别工作组发布的上一份报告的一个次

要特征^[19]。然而,最近 STLC 的变化已经升级为第 2 次报告中的一个主要特征,在 AFF 的 5 个主要特征中,有 3 个与外侧皮质有关,已经仔细检查了 STLC 的细微变化是否可以用作 AFF 发生的预测因子^[20]。

本研究结果表明,不仅基于图像的形态学变化,而且 STLC 的 BMD 测量是可行的,并且可以用作与 AFF 发生相关的调查的监测工具。没有开发供应商提供的软件来自动检查 STLC 和 STMC 的 BMD,因此担心在顺序捕获的 DXA 中重复测量 BMD 的错误。尽管如此,测量皮质骨密度的整体 ICC 值仍接近完全一致。本研究有几个局限性。首先,登记患者的数量和随访年数不够大,由于研究的回顾性,这是不可避免的。其次,直接评估受试者的股骨的机械强度和压力是不可能的,这预期会影响 STLC 上 BMD 的变化。第三,STLC 和 STMC 的 BMD 测量不是公认的方法,但是,笔者认为这个问题已经通过本研究中的测量重复性测试得到了解决。总之,本研究观察到利塞膦酸盐使用者组中 STLC 的 BMD 百分比变化与阿仑膦酸盐使用者和对照组相比更为显著。

【参 考 文 献】

- [1] Kubo T, Shimose S, Matsuo T, et al. Minodronate for the treatment of osteoporosis [J]. *Drugs of Today*, 2010, 46(1):33.
- [2] Schilcher J. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(18):1728-1737.
- [3] Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, et al. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy[J]. *Bone*, 2013, 56(2):426-431.
- [4] Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the american society for bone and mineral Research [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11):2267-2294.
- [5] Hart N, Nimphius S, Rantalainen T, et al. Mechanical basis of bone strength: Influence of bone material, bone structure and muscle action[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017, 17(3):114-139.
- [6] Zhao X, Hu D, Qin J, et al. Effect of bisphosphonates in preventing femoral periprosthetic bone resorption after primary cementless total hip arthroplasty: a meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10(1):65.
- [7] Stern R. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(172):930-936.
- [8] Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(4):297-307.
- [9] Claudio P, Lloyd DG, Barrett RS, et al. Bioinspired technologies to connect musculoskeletal mechanobiology to the person for training and rehabilitation [J]. *Front Comput Neurosci*, 2017, 11:96.
- [10] Reid DM, Hosking D, Kendler D, et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24 month results from FACTS international [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 62(4):575-584.
- [11] Yano T, Yamada M, Konda T, et al. Risedronate improves bone architecture and strength faster than alendronate in ovariectomized rats on a low-calcium diet[J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6):653-659.
- [12] Koeppen VA, Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fractures do not have a thicker cortex[J]. *Osteopor Int*, 2012, 23(12):2893-2896.
- [13] Napoli N, Jin J, Peters K, et al. Are women with thicker cortices in the femoral shaft at higher risk of subtrochanteric/diaphyseal fractures? The study of osteoporotic fractures [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7):2414-2422.
- [14] Ebtino FH, Hogan AML, Sun S, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates[J]. *Bone*, 2011, 49(1):13-33.
- [15] Roelofs AJ, Stewart CA, Sun S, et al. Influence of bone affinity on the skeletal distribution of fluorescently labeled bisphosphonates in vivo[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(4):835-847.
- [16] Zanchetta MB, Diehl M, Buttazzoni M, et al. Assessment of bone microarchitecture in postmenopausal women on long-term bisphosphonate therapy with atypical fractures of the femur[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4):999-1004.
- [17] Goh SK, Yang KY, Koh JSB, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: A CAUTION [J]. *Bone Joint J*, 2007, 89(3):349-353.
- [18] Jörg Schilcher, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use [J]. *Acta Orthopaedica*, 2015, 371(10):100-107.
- [19] Burr DB, Diab T, Koivunemi A, et al. Effects of 1 to 3 years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: Implications for subtrochanteric femoral fracture risk [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(10):1288-1292.
- [20] Kim S, Yang KH, Lim H, et al. Detection of prefracture hip lesions in atypical subtrochanteric fracture with dual-energy X-ray absorptiometry images [J]. *Radiology*, 2014, 270(2):487.

(收稿日期: 2018-11-16; 修回日期: 2018-12-11)