

## · 论 著 ·

## 唑来膦酸治疗骨质疏松症对心电影响的研究

庄华烽 李毅中\* 王培文 林金矿 姚学东 俞海明 张荣谋 许昊

福建医科大学附属第二医院骨科, 福建 泉州 362000

中图分类号: R969; R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1410-04

**摘要:** **目的** 观察使用唑来膦酸治疗骨质疏松是否对患者的心电产生影响。**方法** 采用前瞻性自身治疗前后的对照研究, 观察 90 例原发性骨质疏松患者, 年龄 52~92 岁, 平均 (68.3±9.7) 岁, 其中男性 6 例, 女性 84 例。使用唑来膦酸前行血清生化学及常规心电图检查, 静滴唑来膦酸 (5 mg/100 mL) 后再查常规心电图。比较使用唑来膦酸前后的电参数, 记录有意义心电图报告的改变。**结果** 受试者心脏的房率、室率在使用唑来膦酸后显著增快 ( $P<0.05$ ); QT 间期使用唑来膦酸后显著缩短 ( $P<0.05$ ); P 波时限、P-R 间期、QRS 波时限、QRS 电轴、RV5+SV1、QTc 使用唑来膦酸后的改变均没有统计学意义 ( $P>0.05$ )。由心律失常转变为无心律失常的良性变化病例 2 例 (2.2%); 心电图提示不良变化 8 例 (8.8%), 其中房颤 1 例 (1.1%)。**结论** 使用唑来膦酸治疗骨质疏松时发生严重心律失常如房颤的概率相对较小, 总体来说在心电方面的安全性较高。

**关键词:** 骨质疏松; 唑来膦酸; 电参数**The study on the effect of zoledronic acid on electrocardiogram in the treatment of osteoporosis**ZHUANG Huafeng, LI Yizhong\*, WANG Peiwen, LIN Jinkuang, YAO Xuedong, YU Haiming, ZHANG Rongmou, XU Hao  
Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

\* Corresponding author: LI Yizhong, Email: doctorlyz@ sina.com

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of zoledronic acid (ZA) on electrocardiographic parameters in osteoporosis patients. **Methods** A prospective self-control study was conducted to observe 90 patients with primary osteoporosis before and after treatment. Patients aged 52-92 years, with an average age of 68.3±9.7 years (6 males and 84 females). Serum biochemical examination and routine electrocardiogram (ECG) were performed before using intravenous zoledronic acid and routine electrocardiogram was examined after using intravenous zoledronic acid (5 mg/100 mL). ECG parameters were compared before and after intravenous ZA, and meaningful changes in ECG reports were recorded. **Results** The atrial rate and ventricular rate increased significantly after ZA infusion ( $P<0.05$ ). The QT interval was significantly shortened after ZA infusion ( $P<0.05$ ). There were no statistical differences in the variation of P wave duration, PR interval, QRS wave duration, QRS axis, RV5+SV1 and QTc ( $P>0.05$ ). There were 2 cases with benign changes from arrhythmia to non-arrhythmia (2.2%). The ECG reports showed 8 cases of adverse changes (8.8%), including 1 case of atrial fibrillation (1.1%). **Conclusion** The probability of serious arrhythmias such as atrial fibrillation in the treatment of osteoporosis with zoledronic acid is relatively small, and the overall safety of zoledronic acid in electrocardiogram is relatively high.

**Key words:** osteoporosis; zoledronic acid; electrocardiogram

随着中国人口老龄化进程的加剧, 骨质疏松患病人群将越来越多。伴随着骨质疏松健康宣教工作的逐步开展, 越来越多的患者开始重视骨质疏松治疗。唑来膦酸是《2017 年原发性骨质疏松症诊疗指南》<sup>[1]</sup>推荐的具有较广抗骨折谱的骨吸收抑制剂, 使用 3 年后椎体骨密度提高了 6.71%、髌部骨密度

提高了 6.02%, 同时新发椎体骨折发生率降低了 70%、髌部骨折发生率降低了 40%、任何临床非骨折发生率降低了 25%<sup>[2]</sup>, 使用 3 年后再连续使用 3 年还能再提高椎体骨密度 2.06%、提高髌部骨密度 1.47%, 同时椎体形态骨折的发生率降低 49%<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4-6]</sup>指出唑来膦酸还可以降低骨质疏松性髌部骨折患者的死亡率及提高生存率。但有报告<sup>[3,7]</sup>指出使用唑来膦酸后有心率失常事件, 如房颤的发生。也有研究<sup>[8-13]</sup>显示使用双膦酸盐并不会引起房

基金项目: 福建省卫生计生委项目 (2016-1-64); 福建省教育厅项目 (JAT160205)

\* 通信作者: 李毅中, Email: doctorlyz@ sina.com

颤等心律失常事件的增加。目前尚不清楚使用唑来膦酸是否与心房颤动有关,因此有必要对使用唑来膦酸后是否对心电产生影响进行研究。本研究的目的是通过观察输注唑来膦酸前后的心电图指标变化,了解其导致心律失常的发生率及可能的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例收集

本研究属前瞻性自身治疗前后的对照研究,已获福建医科大学附属第二医院伦理委员会批准。选取 2018 年 3 月至 2018 年 8 月福建医科大学附属第二医院骨科收治的 90 例原发性骨质疏松症患者。入选标准:绝经后女性;经双能 X 线骨密度仪测量的中轴骨骨密度或桡骨远端 1/3 处骨密度的 T 值  $\leq -2.5$  或者既往有髌部、椎体脆性骨折病史。排除标准:房颤患者、有心脏瓣膜病史、慢性肾功能衰竭、严重的电解质紊乱、甲状腺疾病、接受抗心律失常治疗。患者年龄 52~92 岁,平均  $(68.3 \pm 9.7)$  岁(其中男性 6 名,女性 84 名)。体质量指数为  $16.0 \sim 27.8 \text{ kg/m}^2$ ,平均  $(21.5 \pm 2.8) \text{ kg/m}^2$ 。

### 1.2 试验方法

纳入研究的患者均进行血清生化学检查,包括血钙、血镁、血钾、血钠、血磷、血肌酐、血尿素氮等。静脉输注唑来膦酸之前行常规 12 导联心电图检查,静滴唑来膦酸后 24~48 h 内再次行常规 12 导联心电图检查(机器规格:aECG-18U),心电图纸走纸速度为  $25 \text{ mm/s}$ ,标准电压为  $0.1 \text{ mV/mm}$ 。观察常规心电图参数:房率、室率、P 波时限、P-R 间期、QRS 波时限、QRS 电轴、RV5+SV1、QT 间期(心室除极和复极的全过程,即 QRS 波群的起点到 T 波终点的时程)、QTc 间期(排除心率影响的校正的 QT 间期)。比较输注唑来膦酸前后的心电参数改变。同时,定义以下情况为有意义的心电报告改变:房性或者室性早搏出现或消失;房颤的出现;室上性心动过速或

者室性心动过速的出现;ST 段抬高超过  $0.1 \text{ mV}$ 、压低超过  $0.05 \text{ mV}$ ;T 波与 QRS 主波相反或者 T 波振幅小于同导联 R 波的 1/10。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,对同一受试对象输注唑来膦酸前后的心电参数数据采用配对样本  $t$  检验(paired-samples  $t$  test);对于计数资料采用卡方检验;所有连续变量以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,检验标准  $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般情况

患者静滴唑来膦酸前血钙、血钾、血钠、血镁、血磷、血肌酐、血尿素氮均在正常范围之内(见表 1)。

表 1 患者的一般情况

Table 1 General conditions of patients

| 项目                       | 数值                |
|--------------------------|-------------------|
| 年龄/岁                     | $68.3 \pm 9.7$    |
| 人数/(男/女)                 | 6/84              |
| 体质量指数/ $(\text{kg/m}^2)$ | $21.5 \pm 2.8$    |
| 血钙/ $(\text{mmol/L})$    | $2.22 \pm 0.13$   |
| 血钾/ $(\text{mmol/L})$    | $4.15 \pm 0.63$   |
| 血钠/ $(\text{mmol/L})$    | $139.5 \pm 2.9$   |
| 血镁/ $(\text{mmol/L})$    | $0.93 \pm 0.12$   |
| 血磷/ $(\text{mmol/L})$    | $1.05 \pm 0.21$   |
| 血肌酐/ $(\mu\text{mol/L})$ | $64.10 \pm 15.54$ |
| 血尿素氮/ $(\text{mmol/L})$  | $5.92 \pm 1.99$   |

### 2.2 使用唑来膦酸前后心电图参数的变化情况

受试者的房率、室率在使用唑来膦酸后较使用前增快,前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );QT 间期使用唑来膦酸后较使用前缩短,前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );P 波时限、P-R 间期、QRS 波时限、QRS 电轴、RV5+SV1、QTc 间期使用前后比较差异均没有统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。其中有 1 例患者使用唑来膦酸后发生房颤,故退出使用唑来膦酸前后心电参数的自身配对比较。

表 2 患者治疗前后心电参数比较

Table 2 Comparison of ECG parameters before and after treatment

| 时间    | 房率<br>(bpm)     | 室率<br>(bpm)     | P 波时限<br>(ms)   | P-R 间期<br>(ms)   | QRS 波<br>时限/ms  | QRS 电轴<br>(度)   | RV5<br>(mV)     | SV1<br>(mV)     | RV5+SV1<br>(mV) | QT<br>(ms)       | QTc<br>(ms)      |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 治疗前   | $72.7 \pm 11.5$ | $72.7 \pm 11.5$ | $98.5 \pm 8.2$  | $156.7 \pm 16.9$ | $88.2 \pm 11.5$ | $35.3 \pm 31.4$ | $1.71 \pm 0.61$ | $0.70 \pm 0.40$ | $2.41 \pm 0.76$ | $387.4 \pm 27.5$ | $419.1 \pm 22.1$ |
| 治疗后   | $79.1 \pm 11.4$ | $79.1 \pm 11.4$ | $98.1 \pm 10.9$ | $157.6 \pm 16.5$ | $88.5 \pm 11.6$ | $36.1 \pm 33.1$ | $1.66 \pm 0.56$ | $0.72 \pm 0.41$ | $2.39 \pm 0.71$ | $375.5 \pm 30.9$ | $415.1 \pm 45.3$ |
| $t$ 值 | 5.654           | 5.654           | 0.340           | 0.608            | 0.386           | 0.514           | 0.845           | 0.573           | 0.372           | 3.759            | 0.831            |
| $P$ 值 | 0.000           | 0.000           | 0.734           | 0.545            | 0.701           | 0.609           | 0.400           | 0.568           | 0.710           | 0.000            | 0.408            |

### 2.3 使用唑来膦酸后有意义心电图改变的报告

在该研究中,有 10 例(11.1%)患者的心电图报告出现有意义的改变;2 例(2.2%)患者使用唑来膦酸后频发房性早搏消失;1 例(1.1%)患者由房性早搏转变为房颤;2 例(2.2%)患者由正常心电图转变为室性早搏;5 例(5.5%)患者由正常心电图转变为 ST 段或 T 波的改变。其中由心律失常转变为无心律失常的良性变化病例 2 例(2.2%);心电图提示不良变化的为 8 例(8.8%)。

## 3 讨论

本研究结果显示,使用唑来膦酸后 24~48 h,受试者的房率和室率有所增加,唑来膦酸使用前后比较差异有统计学意义,这可能与使用唑来膦酸后一部分患者会出现体温升高引起整体平均心率增加有关。有研究<sup>[14]</sup>显示体温升高的原因可能与使用唑来膦酸后引起的急性期反应有关,其主要机制是由于被间接激发  $\gamma\delta$ -T 细胞释放  $\gamma$ -干扰素和肿瘤坏死因子(TNF)导致的炎症反应。QT 间期在使用后有所缩短,前后比较差异有统计学意义,但 QTc 使用前后的改变没有统计学意义。QT 间期是反映心脏除极和复极作用的指标,而 QTc 间期是按心率校正的 QT 间期。QTc 如果延迟,心律失常敏感性可能增高。本研究显示使用唑来膦酸后 QT 缩短,QTc 无显著改变,这可能与平均心率增快有关。因此,笔者认为使用唑来膦酸对于早期心律失常的发生没有明显的影响。这与 Demirtas 等<sup>[15]</sup>在使用唑来膦酸治疗 37 例骨转移癌的研究中得出的结果相似。Aktas 等<sup>[16]</sup>对 100 例骨质疏松患者使用唑来膦酸滴前、滴后早期及一个月后的心电图参数的研究显示,唑来膦酸在使用后的早期及晚期并不影响心电图。

对于心电图的结果报告,本研究显示有 2 例频发房性早搏的患者在使用唑来膦酸后变为正常。Rhee 等<sup>[17]</sup>在对韩国骨质疏松症妇女的一项队列研究中发现,使用双膦酸盐的房颤发生率降低。本研究中有 1 例患者由频发房性早搏转变为房颤(发生率为 1.1%)。这种严重心律失常的发生率与其它研究<sup>[7]</sup>相近(唑来膦酸 1.5%、阿仑膦酸 1.3%),但在其它研究中房颤发生率和安慰剂组相比差异没有统计学意义。本研究也显示有 2 例患者心电图由正常变为室性早搏,一般的心律失常的发生率为 2.2%;在其他研究<sup>[2]</sup>中一般心律失常发生率比安慰剂组高,两组比较差异有统计学意义。本研究中有

5 例患者的心电图由正常转变为 ST 段改变及 T 波改变,但是都没有任何的临床症状,考虑可能为一过性的心肌缺血改变。

综上所述,对于使用唑来膦酸的骨质疏松患者来说,发生严重心律失常如房颤的概率相对较小,在心电方面的安全性较高。当然,如果患者在使用前存在严重的心血管疾病,应当慎用唑来膦酸或者在严密的心电监护下使用唑来膦酸。

## 【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [2] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(18):1809-1822.
- [3] Dennis MB, Ian RR, Steven B, 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]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2):243-254.
- [4] Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(7):1308-1313.
- [5] Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(1):91-97.
- [6] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. N Engl J Med, 2007, 357(18):1799-1809.
- [7] Ozan Yi, Sercan A, Ozgul U, et al. Arrhythmias during and after zoledronic acid infusion patients with bone metastasis[J]. Med Oncol, 2013, 30: 609.
- [8] Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, et al. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(1):233-245.
- [9] Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, et al. Zoledronic acid and atrial fibrillation in cancer patients[J]. Support Care Cancer, 2011, 19: 425-430.
- [10] John-Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis [J]. Clin Ther, 2010, 32: 426-436.
- [11] Pazianas M, Compston J, Huang CL, et al. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(1):2-10.
- [12] Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis [J]. Drug Saf, 2009, 32(3):219-228.
- [13] Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, et al. Bisphosphonates and risk

- of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(1):R30.
- [14] Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. Circulating gammadelta t cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(1):227-230.
- [15] Demirtas D, Bilir C, Demirtas AO, et al. The effects of zoledronic acid on ECG: a prospective study on patients with bone metastatic cancer[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(1):35-39.
- [16] Aktas I, Nazikoglu C, Kepez A, et al. Effect of intravenous zoledronic acid infusion on electrocardiographic parameters in patients with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(12):3543-3547.
- [17] Rhee CW, Lee J, Oh S, et al. Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(1):247-254.
- (收稿日期: 2018-11-29; 修回日期: 2018-12-18)

## (上接第 1409 页)

- [13] Mohammad A, Lohan D, Bergin D, et al. The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(9): 821-827.
- [14] Meng J, Li Y, Yuan X, et al. Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18):e6677.
- [15] Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(5): 2582-2589.
- [16] Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(10): 177-182.
- [17] Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: a clinical and imaging comparative study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(13): 1915-1922.
- [18] Liu T, Pei BW, Xu SQ, et al. Clinical study of bone mineral density at site of proximal femur and lumbar vertebrae in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*, 2011, 5(3): 6231-6234.
- [19] Korczowska I, Olewicz-Gawlik A, Trefler J, et al. Does low-dose and short-term glucocorticoids treatment increase the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis female patients [J]. *Clin Rheum*, 2008, 27(3): 565-572.
- [20] Silva AM, Vodopivec D, Christakis, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism [J]. *Surgery*, 2017, 161(3):107-115.
- [21] Lequerré T, Richez C. Pathophysiology of rheumatoid arthritis [J]. *Rev Prat*, 2012, 62(2): 1085-1093.
- [22] Zhou HQ, Yao RY, Will RK, et al. Correlation between osteoporosis and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2007, 13(6): 419-423.
- [23] Haugeberg G, Starand A, Kvien TK, et al. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10): 1293-1297.
- [24] 姚志强, 洪晓华. 全程动态疾病管理模式对慢性心力衰竭患者预后的影响[J]. *中国医药科学*, 2016, 23(6): 12-14.
- [25] 梁燕玲, 庞宇容. 全程疾病管理主体强化模式在胃癌化疗中的应用[J]. *牡丹江医学院学报*, 2018, 39(6): 120-146.
- [26] 曹顺明. 全程动态疾病管理在社区慢性病管理中的应用[J]. *医院管理*, 2017(6): 277.
- (收稿日期: 2019-04-09; 修回日期: 2019-06-03)