

· 临床研究 ·

阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者骨强度的影响

荆楠¹ 刘力畅¹ 野炳钊¹ 张炜悦² 宋会平^{1*}

1.华北理工大学附属医院,河北 唐山 063000

2.华北理工大学研究生院,河北 唐山 063210

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0119-04

摘要: 目的 探讨阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)合并骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者骨强度的影响。方法 选取华北理工大学附属医院骨质疏松门诊 2016 年 5 月至 2019 年 10 月诊治的 144 例患者,根据其诊断分为 OP+OA 组(73 例)和 OP 组(71 例)。两组患者口服阿仑膦酸钠(1 次/周),连续治疗 12 个月。比较两组患者治疗前后股骨颈截面积(CSA)、股骨颈截面转动惯量(CSMI)、股骨颈截面模量(Z)、股骨颈皮质厚度(CT)、股骨颈屈曲应力比(BR)、骨密度、疼痛视觉模拟评分(VAS)、Lysholm 膝关节评分、生化指标变化。结果 两组患者治疗后 CSA、CSMI、Z、腰椎和股骨颈骨密度、Lysholm 膝关节评分高于治疗前($P<0.05$),而在治疗 12 个月后 OP+OA 组患者腰椎、股骨颈骨密度高于 OP 组($P<0.05$)。两组患者治疗后 BR、VAS 评分低于治疗前($P<0.05$),而在治疗后 12 个月 OP+OA 组患者 BR、VAS 评分低于 OP 组($P<0.05$)。结论 阿仑膦酸钠应用于绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者治疗,不仅可以提高骨密度、改善关节症状,还能提高髋部骨强度。

关键词: 阿仑膦酸钠;绝经后女性;骨质疏松;骨关节炎;骨强度

Clinical effect of alendronate on bone strength in postmenopausal women with osteoporosis and osteoarthritis

JING Nan¹, LIU Lichang¹, YE Bingzhao¹, ZHANG Weiyue², SONG Huiping^{1*}

1.The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000

2. North China University of Science and Technology OGY, Tangshan 063210, China

* Corresponding author: SONG Huiping, Email: songhuiping@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of alendronate on bone strength in postmenopausal osteoporosis (OP) patients with osteoarthritis (OA). **Methods** One hundred and forty-four patients diagnosed and treated in osteoporosis clinic of the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from May 2016 to October 2019 were selected. They were divided into OP+OA group (73 cases) and OP group (71 cases) according to the diagnosis. The patients in the two groups received alendronate once a week for 12 months. The changes of CSA, CSMI, Z, CT, BR, BMD, VAS, Lysholm knee joint scores, and biochemical indexes were compared before and after the treatment. **Results** After the treatment, CSA, CSMI, Z, BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck, and Lysholm knee joint scores in the two groups were higher than those before the treatment ($P<0.05$). BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck in OP+OA group was higher than that in OP group after 12 months of the treatment ($P<0.05$). After the treatment, BR and VAS were lower than those before treatment in the two groups ($P<0.05$). BR and VAS in the OP+OA group were lower than those in the OP group after 12 months of the treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Alendronate not only improves BMD and relieves joint symptoms, but also increases bone strength of the hip.

Key words: alendronate; postmenopausal women; osteoporosis; osteoarthritis; bone strength

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病,其以骨量

基金项目:2018 年河北省政府资助专科带头人项目;河北省卫生健康委医学科学研究项目(20191136)

* 通信作者:宋会平,Email:songhuiping@163.com

减少和骨微观结构退化为特征,最终致骨折风险增加^[1]。近年来,大量临床研究发现骨质疏松患者常合并骨关节炎,随着骨密度下降,骨关节炎病情加重^[2]。阿仑膦酸钠是治疗骨质疏松的一线用药,具

有疗效确切、副作用少等特点。然而,随着骨关节炎的进展,绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者的骨密度逐渐升高,提示不能仅根据骨密度评价阿仑膦酸钠对此类患者骨骼质量的改善。

双能 X 线吸收仪 (DXA) 除了测定骨密度外,还可以通过自带的髋部骨强度分析系统 (HSA), 对研究对象检测髋部几何结构参数。本研究主要通过 DXA 测定患者髋部几何参数, 探讨阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者骨强度的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性分析, 选取 2016 年 5 月至 2019 年 10 月于华北理工大学附属医院骨质疏松门诊就诊的绝经后骨质疏松女性患者 144 例, 随访时间 ≥ 12 个月, 年龄 60~85 岁, 平均 (67.6 ± 6.9) 岁。所有患者同意并签署知情同意书。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②随访时间 ≥ 12 个月; ③骨质疏松症诊断: T 值 $\leq -2.5SD$; ④绝经定义: 自然停经时间 >12 个月; ⑤无长期激素服用史。

排除标准: ①有其他抗骨质疏松药物服用史; ②影响骨代谢疾病 (如甲状腺和甲状旁腺功能异常、柯兴氏病、Paget's 病、糖尿病、成骨不全等); ③排除慢性肝肾疾病、慢性胃肠道疾病、血液系统肿瘤等; ④随访时间 <12 个月; ⑤因不良反应等原因中断用药。

1.3 研究方法

治疗方案: 口服阿仑膦酸钠 (福善美), 70 mg/ (周·次), 所有患者均口服骨化三醇 (罗盖全, 0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$) 和钙尔奇 D (600 mg/d) 作为基础补充。

收集指标: 年龄、BMI、绝经年龄、股骨颈截面面积 (CSA)、股骨颈截面转动力矩 (CSMI)、股骨颈截面模量 (Z)、股骨颈皮质厚度 (CT)、股骨颈屈曲应力比 (BR)、骨密度、VAS、Lysholm 评分、生化指标、不良反应等临床资料。

骨密度及髋部几何参数测定: 记录两组患者治疗前、治疗后 6 个月、12 个月骨密度和髋部骨强度参数。采用 Discovery-Wi 型双能 X 线吸收仪 (Hologic 公司, 美国) 测量所有研究对象的 L_1-L_4 、左侧股骨颈骨密度值。采用双能 X 线吸收仪自带的髋部骨强度分析系统 (HSA), 对研究对象检测左髋部股骨颈 CSA、CSMI、Z、CT、BR 等指标。CSA 代表骨骼粗细, CSMI 代表骨骼刚度, Z 代表骨骼抗弯曲

强度, CT 代表骨皮质厚薄, BR 代表骨骼几何机构的不稳定性。

所有负责测量的技术人员均经过正规培训。每日检查前对骨密度测量仪进行检查维护、开机质控和校准、精确度变异系数 $<1\%$ 。受试者进行骨密度测量时, 将随身的金属物品 (项链、腰带、手镯等) 移除, 且近期末进行钡剂造影等检查。

疼痛强度评估: 对两组患者治疗前、治疗后 6 个月、12 个月骨痛评价。采用视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评估患者疼痛程度 (0~10 分)。0 分为无痛, 5 分为中等程度疼痛, 10 分为难以忍受疼痛。

膝关节功能评估: 对两组患者治疗前、治疗后 6 个月、12 个月膝关节功能评价。采用 Lysholm 评分评估患者膝关节功能, 包括疼痛、跛行、蹲姿等 8 项问题, 分值为 0~100 分, 膝关节功能越高分值越高。

常规化验及不良反应记录: 治疗期间定期取空腹血测定患者骨代谢指标如血钙、磷、碱性磷酸酶。记录随访期间患者出现的胃部不适、呕吐等不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验对骨密度、髋部几何结构参数、VAS 等进行分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基础资料比较

根据患者是否合并骨关节炎分为 2 组, 即 OP+OA 组 (骨质疏松合并骨关节炎组, $n=73$)、OP 组 (骨质疏松组, $n=71$)。骨关节炎诊断标准参考 2018 版《骨关节炎诊疗指南》, 结合患者临床表现和影像学资料进行诊断^[3]。2 组患者的基础资料比较见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 Lysholm 膝关节评分比较

两组患者治疗后 Lysholm 膝关节评分均高于治疗前 ($P < 0.05$), 而在治疗后 12 个月, OP+OA 组和 OP 组患者的 Lysholm 膝关节评分无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 VAS 评分比较

两组患者治疗后 VAS 评分低于治疗前 ($P < 0.05$), 而在治疗后 6 个月、12 个月, OP+OA 组患者 VAS 评分低于 OP 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者的基础资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of basic data of between patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	体重 (kg)	身高 (cm)	BMI (kg/m ²)	绝经 年龄/岁	腰椎 BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)	CSA/cm ²	CSMI/cm ²	Z/cm ³	CT/cm	BR
OP+OA 组	68.7±6.6	58.5±8.1	157.7±4.7	23.5±3.2	48.6±3.6	0.691±0.067	0.544±0.095	2.12±0.35	1.90±0.46	1.02±0.22	0.13±0.03	15.65±5.40
OP 组	67.0±6.3	59.8±8.3	158.6±5.2	23.7±3.0	48.3±4.3	0.701±0.093	0.560±0.093	2.22±0.35	1.97±0.53	1.07±0.23	0.14±0.03	14.48±5.74
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者治疗前后 Lysholm 膝关节评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of Lysholm knee joint scores between patients in the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
OP 组	54.86±3.55	60.31±3.53 *	66.93±3.39 *
OP+OA 组	46.01±3.95	58.16±3.76 *	65.97±3.25 *
t 值	14.121	3.527	1.729
P 值	0.000	0.001	0.086

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$ 。表 3 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of VAS scores between patients in the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
OP 组	5.408±1.008	4.296±0.947 *	3.099±0.943 *
OP+OA 组	5.534±1.107	3.973±0.866 *	2.616±0.775 *
t 值	0.713	2.136	3.355
P 值	0.477	0.034	0.001

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后骨密度、股骨颈骨强度比较

表 4 两组患者治疗前后骨密度、股骨颈骨强度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of bone mineral density and femoral neck bone strength between patients in the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	腰椎 BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)	CSA/cm ²	CSMI/cm ²	Z/cm ³	CT/cm	BR
OP 组 (n=73)							
治疗前	0.701±0.093	0.560±0.093	2.21±0.35	1.96±0.53	1.07±0.23	0.14±0.03	14.48±5.74
治疗后 6 个月	0.738±0.0941	0.595±0.0901	2.33±0.341	2.15±0.521	1.26±0.221	0.14±0.03	12.49±4.171
治疗后 12 个月	0.772±0.09012	0.616±0.08812	2.48±0.3612	2.32±0.5212	1.48±0.2312	0.14±0.03	10.79±3.6512
OP+OA 组 (n=71)							
治疗前	0.691±0.067	0.544±0.095	2.12±0.35	1.89±0.45	1.01±0.22	0.13±0.03	15.65±5.40
治疗后 6 个月	0.764±0.05413	0.597±0.0841	2.29±0.331	2.12±0.431	1.22±0.211	0.14±0.03	11.86±4.321
治疗后 12 个月	0.796±0.480124	0.643±0.076124	2.41±0.3412	2.36±0.4012	1.42±1.9912	0.14±0.03	9.21±3.47124

注:与同组治疗前相比,¹ $P < 0.05$;与同组治疗后 6 个月相比,² $P < 0.05$;与 OP 组治疗后 6 个月相比,³ $P < 0.05$;与 OP 组治疗后 12 个月相比,⁴ $P < 0.05$ 。

3 讨论

骨质疏松症是与增龄相关的全身性骨病,绝经后妇女为高危群体,主要与雌激素缺乏相关^[4]。骨关节炎是一种关节退行性疾病,常与骨质疏松并发,严重影响老年人的生活质量,甚至可能与死亡风险增加相

关^[5]。李秀霞等^[6]研究发现,随年龄的增长,骨质疏松症合并膝关节炎发生率显著升高,给患者带来疼痛、丧失劳动力和骨折风险增加等危害。因此,充分认识并发骨关节炎对骨质疏松患者的影响,并根据疾病特点制定有效干预措施,以期改善绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者生活质量,对临床治疗有重要意

2.5 安全性

两组患者中有 4 例(OP+OA 组 3 例,OP 组 1 例)胃部不适,2 例(OP+OA 组 1 例,OP 组 1 例)肌肉疼痛,患者均可忍受,继续服用药物后症状缓解,无严重药物不良反应。治疗期间定期检测血钙、磷、碱性磷酸酶等指标,均处于正常范围之内。

关^[5]。李秀霞等^[6]研究发现,随年龄的增长,骨质疏松症合并膝关节炎发生率显著升高,给患者带来疼痛、丧失劳动力和骨折风险增加等危害。因此,充分认识并发骨关节炎对骨质疏松患者的影响,并根据疾病特点制定有效干预措施,以期改善绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者生活质量,对临床治疗有重要意

义。阿仑膦酸钠作为一种骨代谢调节剂,通过抑制骨吸收,有效缓解骨痛,提高骨密度^[7]。近年来,研究发现骨关节炎早期阶段,软骨下骨破骨细胞活性增加,最终导致软骨受损,也为抗骨质疏松药物治疗骨质疏松合并骨关节炎奠定理论基础^[8]。

日前,临床医师在骨质疏松治疗的过程中,常以骨密度作为评价指标,而对绝经后妇女骨质疏松合并骨关节炎患者而言,这显然是片面的。随着骨关节炎的发展,局部反应性骨质增生、硬化和骨赘形成,使患者表现骨密度升高,但骨折风险并没有降低。髌部骨几何参数是目前评估骨强度最佳方法,因其无创性被越来越多学者认可。Ha 等^[9]回顾性分析 HF 组(髌部骨折组)和非 HF 组(非髌部骨折组)差异,发现 HF 组股骨颈($P=0.005$)和股骨干($P=0.01$)的 CSA 以及股骨颈($P=0.031$)和股骨干($P=0.031$)的 CT(分别为 1.93 ± 0.44 、 3.18 ± 0.83 、 0.11 ± 0.02 和 0.38 ± 0.09)显著低于非 HF 组(分别为 2.12 ± 0.46 、 3.57 ± 0.78 、 0.13 ± 0.03 和 0.47 ± 0.11);HSA 在预测髌部骨折发生有良好的灵敏度(82.4%~90.2%)。国内外也均有支持这一观点的研究^[10-13]。因此,评价绝经后妇女骨质疏松合并骨关节炎患者的骨骼质量,可从骨密度和骨强度两方面综合进行判断。

本研究选取患者主要为早期骨关节炎(病程<3 年),在补充维生素 D 和钙剂基础上加用阿仑膦酸钠。此次研究结果显示,接受阿仑膦酸钠治疗之后,两组患者腰椎、股骨颈骨密度改善明显;在连续治疗后,OP+OA 组患者腰椎骨密度有更高的提升趋势,这可能是腰椎增生造成的。Knorasani 等^[14]研究发现,高剂量阿仑膦酸钠在 OA 大鼠造模后 14 d 内有效阻止骨量丢失,改善关节情况,但 56 d 后发展到骨关节炎晚期,说明阿仑膦酸钠只能延缓骨关节炎进展。而且早期骨质增生易发生松质骨丰富的腰椎,因此腰椎骨密度提升更显著^[15]。在髌部几何参数方面,阿仑膦酸钠能够有效提高股骨颈骨强度,这之前研究^[16]结果一致,连续服用阿仑膦酸钠 2 年,显著改善髌部几何参数,有效降低骨折风险;与 OP 组患者相比,仅在治疗后 12 个月,OP+OA 组患者 BR 值更低,表明阿仑膦酸钠能提高骨强度,可以长期服用。另外,OP+OA 组 VAS 评分、Lysholm 膝关节评分较治疗前明显改善。这与国外研究结果类似,骨关节炎患者连续使用双膦酸盐 3 个月后,关节功能及疼痛均显著改善,且非甾体药物的用量明显减少,说明双膦酸盐可有效提高骨密度、改善关节情

况,在骨关节炎治疗上有巨大潜力^[17]。

综上所述,阿仑膦酸钠应用于绝经后骨质疏松合并骨关节炎患者治疗,不仅可以提高骨密度,改善关节症状,还能提高髌部骨强度。

【参 考 文 献】

- [1] Fu SH, Wang CY, Yang RS, et al. Bisphosphonate use and the risk of undergoing total knee arthroplasty in osteoporotic patients with osteoarthritis: A nationwide cohort study in Taiwan[J]. J Bone Joint Surg Am, 2017, 99(11): 938-946.
- [2] Rizou S, Chronopoulos E, Ballas M, et al. Clinical manifestations of osteoarthritis in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2018, 18(2): 208-214.
- [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [4] 张海林, 孙惠清, 倪卓民, 等. 绝经后妇女膝关节骨性关节炎和骨质疏松症发生率关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 463-465, 506.
- [5] Kasai T, Hasegawa Y, Imagama S, et al. The impact of musculoskeletal diseases on mortality - comparison with internal diseases: A 15-year longitudinal study[J]. J Orthop Sci, 2017, 22(6): 1126-1131.
- [6] 李秀霞, 宋志雪, 陈长香. 骨质疏松患者营养状况及影响因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 894-898.
- [7] Watts NB. Long-term risks of bisphosphonate therapy[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014, 58(5): 523-529.
- [8] Sharma AR, Jagga S, Lee SS, et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(10): 19805-19830.
- [9] Ha YC, Yoo JI, Yoo J, et al. Effects of Hip Structure Analysis Variables on Hip Fracture: A Propensity Score Matching Study[J]. J Clinical Med, 2019, 8(10): 1507.
- [10] Broy SB, Cauley JA, Lewiecki ME, et al. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions part 1: hip geometry[J]. J Clin Densitom, 2015, 18(3): 287-308.
- [11] Fajar JK, Taufan T, Syarif M, et al. Hip geometry and femoral neck fractures: A meta-analysis[J]. J Orthopaedic Translation, 2018, 13: 1-6.
- [12] 弓健, 李艳霞, 黎颖昕, 等. 双能 X 线吸收法在分析髌部骨折患者股骨颈结构强度中的应用[J]. 广东医学, 2017, 38(15): 2295-2300.
- [13] 靳延利, 苗强, 刘涛, 等. 女性髌部骨质疏松性骨折患者股骨近端几何结构对患者骨折危险的影响[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(3): 194-197.
- [14] Khorasani MS, Diko S, Hsia AW, et al. Effect of alendronate on post-traumatic osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament rupture in mice[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 30.
- [15] Minami A, Ogino M, Nakano N, et al. Roles of oncogenes and tumor-suppressor genes in osteoclastogenesis (Review)[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(2): 261-267.
- [16] Bonnick SL, Beck TJ, Cosman F, et al. DXA-based hip structural analysis of once-weekly bisphosphonate-treated postmenopausal women with low bone mass[J]. Osteoporos Int, 2009, 20(6): 911-921.
- [17] Davis AJ, Smith TO, Hing CB, et al. Are bisphosphonates effective in the treatment of osteoarthritis pain? A Meta-analysis and systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e72714.

(收稿日期: 2020-01-07; 修回日期: 2020-03-23)