

唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松 发生脆性骨折的临床研究

刘伟¹ 傅光涛¹ 胡旭民¹ 李长川¹ 李春海¹ 叶艳芳² 丁悦¹

【摘要】 目的 比较绝经后骨质疏松症患者在使用唑来膦酸治疗过程中是否发生脆性骨折的临床研究。方法 本研究回顾性分析2010年1月至2017年1月于中山大学孙逸仙纪念医院就诊的绝经后骨质疏松症且已行一次及以上唑来膦酸治疗的患者270例。根据使用唑来膦酸治疗过程中是否出现脆性骨折分为脆性骨折组($n=10$)及无脆性骨折组($n=260$),比较两组既往脆性骨折史、年龄、基线BMI、基线骨密度、ALP、 $25(\text{OH})_2\text{VitD}$ 。结果 270例患者获得满意随访,随访率100%,平均治疗时间(2.4 ± 0.5)年。与无脆性骨折组相比,脆性骨折组合并既往骨折史的比例更高($\chi^2=79.286, P<0.05$),脆性骨折组患者基线腰椎、股骨颈区域骨密度、T值更低($t=-2.736, t=-2.170, t=-3.030, t=-2.271, P<0.05$)。但组间基线BMI、ALP、 $25(\text{OH})_2\text{VitD}$ 水平无显著性差异。结论 绝经后骨质疏松患者在钙、维生素D摄入充分,治疗依从性良好的情况下,使用唑来膦酸进行治疗时,脆性骨折患者合并既往骨折史的比例更高,基线腰椎、股骨颈区域骨密度、T值更低。

【关键词】 骨质疏松症, 绝经后; 唑来膦酸; 脆性骨折

Analysis in postmenopausal osteoporosis patients with fragility fracture during zoledronic acid treatment Liu Wei¹, Fu Guangtao¹, Hu Xumin¹, Li Changchuan¹, Li Chunhai¹, Ye Yanfang², Ding Yue¹.

¹Department of Orthopaedics, ²Department of Clinical trial design, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China

Correspondence author: Ding Yue, Email: dingyue36@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze possible factors of fragility fracture during zoledronic acid (ZOL) treatment in postmenopausal osteoporosis patients (PMOP). **Methods** A retrospective study of 270 cases that received at least one ZOL treatment after confirmed PMOP from January 2010 to January 2017 in Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University were included. All patients were divided into two groups based on the presence of fragility fracture during ZOL treatment, fragility fracture group had 10 cases and the non-fragility fracture group had 260 cases. Previous fragility fracture history, age, BMI, bone mineral density (BMD), ALP, $25(\text{OH})_2\text{VitD}$ at baseline were compared between two groups. **Results** Forty-eight patients combined with previous fragility fracture history. Ten patients experienced fragility fracture during ZOL treatment. The proportion of the cases combined with previous fragility fracture history in fragility fracture group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=79.286, P<0.05$). The baseline of BMD and T-score of the fragility fracture group was significantly lower than that of the control group ($t=-2.736, t=-2.170, t=-3.030, t=-2.271, P<0.05$). While there were no significant difference of age, BMI, ALP, 25-hydroxy vitamin D at the baseline between two groups. **Conclusion** Under the condition of adequate intake of calcium, vitamin D and good compliance, The proportion of the cases combined with previous fragility fracture history in the fragility fracture group was significantly higher than that of the control group. The baseline of BMD and T-score of the fragility fracture group was significantly lower than that of the control group.

【Key words】 Osteoporosis, postmenopausal; Zoledronic acid; Fragility fracture

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2017.06.007

基金项目: 广东省公益研究及能力建设重大专项(2014B020212004); 中山大学孙逸仙纪念医院逸仙临床研究培育项目(2014年)

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院骨科¹, 临床试验设计部²

通信作者: 丁悦, Email: dingyue36@126.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少,骨微结构破坏为特征、导致骨脆性增加、容易发生骨折的全身性代谢性骨病^[1]。OP按病因可分为原发性和继发性两类,其中原发性OP占90%,且其中绝大部分为绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)^[2]。绝经后骨质疏松症是指绝经后妇女由于卵巢功能减退,雌激素水平下降,导致骨吸收大于骨形成,出现以低骨量和骨组织显微结构退变为特征,骨脆性和骨折易感性增加的一种全身性疾病^[3]。PMOP可显著增加患者的骨折风险,中国中老年人群骨质疏松性椎体骨折每年新发病例181万,新发髌部骨折23万。骨质疏松性髌部骨折患者1年内的致残率高达50%,死亡率高达15%~33%,显著地增加了社会公共医疗负担,降低了患者的生活质量^[4]。

双膦酸盐类药物已应用于临床近20年,双膦酸盐与骨骼羟磷灰石有较高亲和力,能够特异性结合至骨转换活跃的骨表面上,从而抑制破骨细胞功能及骨吸收。目前各国指南均推荐唑来膦酸(zoledronate, ZOL)作为抗骨质疏松治疗的一线药物。HORIZON^[5]试验显示:连续使用唑来膦酸3年可使患者发生骨折的风险减少70%,连续使用6年后较使用3年的骨折风险降低52%。此外,由于1年仅需用药1次,极大地提高了患者治疗的依从性。然而,近期Prieto-Alhambra等^[6]、Diez-Pérez等^[7]的研究发现,在患者依从性良好、钙剂及维生素D摄入足够的情况下,仍有9.5%~42.4%的患者对唑来膦酸治疗的反应不佳,即在治疗过程中出现骨密度显著下降、甚至出现脆性骨折,但其确切机制以及相关影响因素尚无统一结论。

本研究根据患者是否在唑来膦酸治疗中出现脆性骨折将其分为两组,比较两组间年龄、既往合并脆性骨折史的病例数、基线BMI、基线骨密度及相关骨转换生化指标,探讨在钙、维生素D摄入充分、患者治疗依从性良好的情况下,脆性骨折的发生情况。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析2010年1月至2017年1月期间于中山大学孙逸仙纪念医院就诊,并于1次及以上唑来膦酸治疗,且符合纳入标准的绝经后骨质疏松患者共270例,平均年龄(68±10)岁,平均治疗时间为(2.4±0.5)年。

根据绝经后骨质疏松患者在使用唑来膦酸治疗过程中是否发生脆性骨折分为骨折组和无脆性骨折组,两组患者术前一般情况比较差异无统计学意义,见表1。

表1 两组绝经后骨质疏松患者一般情况比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均治疗时间 (年, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)
无脆性骨折组	260	68±9	2.5±0.9	23.1±3.6
骨折组	10	68±9	2.0±0.9	25.4±2.6
统计值		$t=0.029$	$t=-1.315$	$t=2.688$
P值		0.956	0.970	0.581

二、纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国人群骨质疏松症防治手册2015版》发布诊断骨质疏松症的诊断标准,汉族妇女双能X线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)测量峰值骨量为正常参考值, $T < -2.5$ SD以上,伴有一处或多处脆性骨折,严重骨质疏松症;(2)肝、肾功能均正常;(3)接受长期阿法D₃、钙剂治疗。

排除标准:(1)甲状腺机能亢进、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等其他影响钙磷代谢疾病;(2)肾功能不全(血清肌酐清除率 <30 ml/min);(3)低钙血症;(4)癌症或骨折活动期(<3 个月);(5)对本药物成分过敏者;(6)有非脆性骨折史、予唑来膦酸后非典型股骨骨折、病理性骨折;(7)治疗过程中使用其它影响骨代谢的药物、不遵医嘱补充钙剂及维生素D。

三、治疗方案

所有患者均接受每年一次的唑来膦酸治疗(冻干粉针,5 mg/支,静脉滴注),使用方法为:5 mg溶于100 ml生理盐水,滴注时间超过30 min,并且在滴注前、后均予500 ml生理盐水水化。同时根据2016版骨质疏松症诊疗指南的推荐^[8],予口服钙尔奇D片(惠氏制药,600 mg/片),每晚一片,阿法骨化醇软胶囊(商品名:阿法迪三,以色列梯瓦制药,0.25 ug/丸),每晚一片。

四、观察指标

采用身高体质量仪测量身高、体质量,并计算身高体重指数(body mass index, BMI)。参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[9]标准, $\text{BMI} \leq 18.4 \text{ kg}/\text{m}^2$ 为体质量过低, $18.5 \leq \text{BMI} \leq 23.9 \text{ kg}/\text{m}^2$

为体质量正常, $24.0 \leq \text{BMI} \leq 27.9 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $28.0 \leq \text{BMI} \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖, $\text{BMI} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 为重度肥胖。

于治疗后随访患者在唑来膦酸治疗过程中有无发生脆性骨折(脆性骨折判断方法:定期电话随访患者,对怀疑脆性骨折患者嘱返院行X线检查确诊)。

骨密度测定:双能X线骨密度仪(Lunar DPX-IQ, GE公司,美国)测定腰椎、股骨颈骨密度T值及绝对值。

血骨生化指标测定:于我院检验科测定骨生化指标(碱性磷酸酶(ALP)和25-羟维生素D[$25(\text{OH})_2\text{VitD}$])。

患者不良反应:包括发热、流感样症状、骨痛、呕吐、腹泻、过敏反应等。

五、统计学处理:

采用SPSS 17.0(SPSS公司,美国)统计软件进行数据分析。使用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验,对于符合正态分布的年龄、BMI的组间比较采用两独立样本的 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。不符合正态分布的腰椎T值、股骨颈T值、腰椎BMD、股骨颈BMD、ALP、 $25(\text{OH})_2\text{VitD}$ 的组间比较采用秩和检验,以 $M(Q_R)$ 表示。合并既往骨折史采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、一般情况

270例患者获得随访,随访率100%。平均接受治疗时间(2.4 ± 0.5)年。合并既往脆性骨折史的患者共48例(单一腰椎骨折18例,单一胸椎骨折15例,胸腰椎多发骨折11例,粗隆间骨折1例,股骨颈骨折1例,肋骨骨折1例,胫腓骨骨折1例)。唑来膦酸治疗过程中发生脆性骨折10例(单一胸椎压缩性骨折5例,单一腰椎压缩性骨折4例,胸腰椎多发压缩性骨折1例,其中有3例有既往骨折史),治疗过程中骨折的总发生率为3.7%,患者发生骨折距基线的时间为(7.9 ± 2.1)个月。

二、两组骨密度及骨生化指标比较

脆性骨折组(3/10, 30%)合并既往骨折史的比例显著高于无脆性骨折组(45/260, 17.3%, $\chi^2=79.286$, $P<0.01$),两组基线BMI相比,差异无统计学意义。脆性骨折组患者基线腰椎、股骨颈区域T值及骨密度值均显著低于无脆性骨折组,但两组的基线骨碱性磷酸酶、血浆25羟维生素D水平无统计学差异,见表2。

三、副反应

在记录有无副反应的绝经后骨质疏松患者中,第1次予唑来膦酸后副反应发生率为10%,第2次予唑来膦酸后副反应发生率为3.6%。其中唑来膦酸治疗后发生脆性骨折患者中第1次给药副反应发生率为20%,第2次给药未出现副反应。唑来膦酸治疗后未发生脆性骨折患者中第1次给药副反应发生率为9.23%,第2次给药副反应发生率为2.38%,见表3、表4。

讨 论

一、唑来膦酸治疗骨质疏松症后脆性骨折的发生率

唑来膦酸是目前临床治疗骨质疏松症最常用的药物之一。HORIZON研究^[5]显示,与安慰剂相比较,唑来膦酸注射液连续治疗3年可以使绝经后骨质疏松患者的椎体骨折风险降低70%,髌部骨折的风险降低41%,非椎体骨折的风险降低25%。此外,唑来膦酸注射液1年1次的给药方式提高了患者长期用药治疗的依从性。但近年来有学者发现,在依从性良好,钙剂及维生素D充足的情况下,仍有部分患者在予唑来膦酸治疗的过程中发生脆性骨折, Prieto-Alhambra等^[6]的研究发现约有9.5%的患者出现治疗后骨折。Cairolì等^[10]的研究发现,予唑来膦酸或阿仑膦酸治疗后,有25.8%的绝经后骨质疏松症患者出现治疗失败(研究者将治疗失败定义为:发生临床或亚临床脆性骨折、骨密度不提高等)。Díez-Pérez等^[7]观察到,在予双磷酸盐治疗超过12个月但未满5年的179例骨质疏松患者中,有76例(42.4%)发生治疗过程中脆性骨折。本研究的结果则发现,治疗过程中出现脆性骨折率为3.7%,低于已有文献报道的治疗后脆性骨折发生率。这可能与本研究观察时间(2.4年)较既往报道观察时间(接近5年)短,出现骨折的例数较少有关。

本研究结果显示脆性骨折组合并既往骨折史的比例显著高于无脆性骨折组,提示既往脆性骨折史可能是发生治疗过程中骨折的危险因素。Ferrari等^[11]的结果提示,既往骨折史是发生骨质疏松脆性骨折的危险因素之一。Prieto-Alhambra等^[6]提出双磷酸盐治疗过程中脆性骨折与既往骨折史有显著相关性。但由于本研究纳入骨折组病例数不足,统计结果可能有一定偏倚,需增加样本量进一步行回归分析。

表2 两组绝经后骨质疏松患者基线骨密度及骨生化指标对比[M(Q_R)]

组别	腰椎T值 (骨折组=6,无脆性骨折组=214)	股骨颈T值 (骨折组=6,无脆性骨折组=201)	腰椎BMD(g/cm ² , 骨折组=5,无脆性骨折组=161)	股骨颈BMD(g/cm ² , 骨折组=4,无脆性骨折组=160)	ALP(ug/L,骨折组=4,无脆性骨折组=64)	25(OH) ₂ VitD (nmol/L,骨折组=4,无脆性骨折组=65)
无脆性骨折组	-2.9(1.60)	-2.5(1.43)	0.79(0.23)	0.64(0.16)	18(9.50)	48(18.25)
骨折组	-5.2(3.26)	-3.55(1.82)	0.40(0.28)	0.50(0.14)	10(14)	49.45(16.77)
Z值	-2.736	-2.170	-3.030	-2.271	-0.939	-0.607
P值	0.006	0.030	0.002	0.023	0.363	0.566

表3 绝经后骨质疏松患者第一次唑来膦酸治疗后出现的不良反应[例(%)]

不良反应	绝经后骨质疏松患者(n=140)	治疗后发生脆性骨折患者(n=10)	治疗后未发生脆性骨折患者(n=130)
发热	5(4)	1(10)	4(3)
流感样反应	3(2)	0(0)	3(2)
骨痛	4(3)	1(10)	3(2)
头痛	0(0)	0(0)	0(0)
腹泻、呕吐	1(1)	0(0)	1(1)
过敏反应	1(1)	0(0)	1(1)
合计	14(10)	2(20)	12(9)

表4 绝经后骨质疏松患者第二次唑来膦酸治疗后出现的不良反应[例(%)]

不良反应	绝经后骨质疏松患者(n=136)	治疗后发生脆性骨折患者(n=10)	治疗后未发生脆性骨折患者(n=126)
发热	1(0.7)	0(0)	1(0.8)
流感样反应	1(0.7)	0(0)	1(0.8)
骨痛	0(0)	0(0)	0(0)
头痛	1(0.7)	0(0)	1(0.8)
腹泻、呕吐	0(0)	0(0)	0(0)
过敏反应	0(0)	0(0)	0(0)
合计	3(2.2)	0(0)	3(2.4)

二、骨密度与脆性骨折的相关性

骨质疏松症患者发生脆性骨折的风险与骨密度密切相关,FRAX也将骨密度纳为重要的骨折风险预测因子之一。Curtis等^[12]的研究也认为,骨密度可用于预测脆性骨折风险。而本研究的结果显示与无脆性骨折组相比,脆性骨折组基线腰椎、股骨颈区域骨密度T值更低,提示脆性骨折的发生可能与基线骨密度较低有关。此外,HORIZON试验^[9]的结果提示,唑来膦酸可显著增加骨矿物含量,提高骨密度;连续使用唑来膦酸3年可使患者骨折风险降低70%,连续使用6年后较使用3年的骨折风险降低52%。本研究也得出了类似的结果,使用唑来膦酸治疗2年后,骨折组患者的腰椎骨密度较基线值有

显著上升。此外,我们还发现,骨折组的患者在平均2.4年的随访期间均仅发生了1次骨折,且骨折发生的时间距治疗开始均小于1年(平均7.9个月)。目前,大多数研究者将唑来膦酸治疗失败定义为:治疗后出现大于等于2次的脆性骨折,和/或出现显著的骨密度下降^[10,13]。根据本研究的结果,笔者认为目前尚不能认为唑来膦酸治疗期间出现单次骨折患者就判断其疗效不佳。

三、本研究的局限性及展望

由于本研究为回顾性研究,且在治疗当时部分患者拒绝做相关检查,故导致部分数据缺失。本研究随访时间较短,且使用唑来膦酸治疗后发生骨折的病例数较少,结果可能存在一定偏倚,未来仍需要

开展大样本量,长随访时间的研究。

本研究通过比较脆性骨折组及无脆性骨折组年龄、既往合并脆性骨折史的患者数、基线BMI、基线骨密度及相关骨转换生化指标,发现在钙、维生素D摄入充分、患者治疗依从性良好的情况下,在绝经后骨质疏松患者使用唑来膦酸治疗过程中,脆性骨折组合并既往骨折史的比例显著高于无脆性骨折组,与无脆性骨折组相比,脆性骨折组基线腰椎、股骨颈区域骨密度T值更低。故推测既往骨折史、基线骨密度可能是绝经后骨质疏松患者在使用唑来膦酸治疗过程中发生脆性骨折的危险因素。

参 考 文 献

- 1 Ellis AG, Reginster JY, Luo X, et al. Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the Prevention of Nonvertebral Fractures in postmenopausal women with Osteoporosis at higher risk of fracture: a network meta-analysis [J]. *Value Health*, 2014, 17(4): 424-432.
- 2 黎慧萍,余寿益,刘继洪. BMD、OSTA 和 FRAX 对绝经后骨质疏松症患者骨折的预测价值分析 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(2): 48-49.
- 3 北京协和医院. 老年医学诊疗常规 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 103-108.
- 4 《骨质疏松症中国蓝皮书》,中国老年学学会骨质疏松委员会, 2013.11.24 <http://www.cqvip.com/QK/91449X/201319/47796102.html>
- 5 Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years

- of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(5): 934-944.
- 6 Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1): 268-274.
- 7 Díez- Pérez A, Olmos JM, Nogués X, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 817-824.
- 8 J. Compston, A. Cooper, C. Cooper, N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017; 12(1): 43.
- 9 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南, 中华人民共和国卫生部疾病控制司,《营养学报》2004年 第1期 <http://www.cqvip.com/QK/95640X/200401/9215804.html>
- 10 Cairoli E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(4): 1401-1410.
- 11 Ferrari S, Reginster JY, Brandi ML, et al. Unmet needs and current and future approaches for osteoporotic patients at high risk of hip fracture [J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11(1): 37.
- 12 Curtis EM, Harvey NC, S D'angelo,CS cooper,KA ward,P taylor,G pearson,C cooper, bone mineral content and areal density, but not bone area, predict incident fracture risk: a comparative study in a UK prospective cohort [J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11(1): 39.
- 13 Vestergaard P. Bone diseases. Incident fractures during treatment for osteoporosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(9): 508-510.

(收稿日期:2017-04-06)

(本文编辑:吕红芝)

刘伟,傅光涛,胡旭民,等. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松发生脆性骨折的临床研究 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(6): 351-355.