

唑来磷酸钠联合骨化三醇治疗原发性骨质疏松症的疗效观察

刘宇航 张永明 王建华

【摘要】 目的 探讨唑来磷酸钠联合骨化三醇治疗骨质疏松症的临床效果。方法 前瞻性收集2012年10月至2017年10月天津市泰达医院收治的203例骨质疏松症患者,采用随机数字表法将其分为唑来磷酸钠组(A组)和唑来磷酸钠联合骨化三醇(B组),A组102例,B组101例,比较两组患者治疗前后的骨密度变化、骨代谢情况、不良反应等情况。结果 203例患者均获得完整随访,随访率100%,随访时间3~5年,平均(3.9±0.5)年。治疗前两组患者的髋部骨密度[A组(0.557±0.052)g/cm³,B组(0.554±0.056)g/cm³]、腰椎骨密度[A组(0.669±0.047)g/cm³,B组(0.670±0.047)g/cm³]无明显差异,治疗后腰椎骨密度水平[A组(0.863±0.023)g/cm³,B组(0.870±0.021)g/cm³]均有显著改善,与治疗前相比,差异均有统计学意义($t=38.661$, $t=38.152$, $P<0.05$),髋部骨密度水平均有改善[A组(0.720±0.023)g/cm³,B组(0.750±0.044)g/cm³],与治疗前相比,差异均有统计学意义($t=28.653$, $t=32.533$, $P<0.05$),治疗后组间差异有统计学意义($t=2.001$, $t=5.921$, $P<0.05$);两组患者治疗前血钙指标[A组(2.200±0.059)mmol/L,B组(2.201±0.054)mmol/L]无明显差异,治疗后[A组(2.211±0.060)mmol/L,B组(2.323±0.044)mmol/L]B组血钙变化明显,与A组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B组(15.8%)的不良反应发生率低于A组(33.3%),两组患者均无严重药物不良反应发生。结论 唑来磷酸钠联合骨化三醇可提高骨质疏松患者骨密度,改善骨代谢状态,并且降低药物不良反应的发生率。

【关键词】 骨质疏松症; 唑来磷酸钠; 骨化三醇

Observation of curative effect of zolai sodium phosphate combined with trialcohol in treatment of primary osteoporosis Liu Yuhang, Zhang Yongming, Wang Jianhua. Department of Orthopedic, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: WangJianhua, Email: wangJianhua2010201@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of sodium zoledronate combined with calcitriol in the treatment of osteoporosis. **Methods** A prospective study of 203 patients with osteoporosis admitted to Tianjin TEDA Hospital from October 2012 to October 2017 was divided into three groups: the sodium zoledronate group (group A) and the combination of sodium zoledronate. Calcitriol (group B), 102 patients in group A and 101 patients in group B. The changes of bone mineral density, bone metabolism and adverse reactions were observed before and after treatment. All the 203 patients had been followed, The rate was 100% and lasted 3-5 years (3.891±0.501 on average). There was no significant difference in bone mineral density of the hip [group A (0.557±0.052) g/cm³, group B (0.554±0.056) g/cm³] and the lumbar vertebrae [group A (0.669±0.047) g/cm³, group B (0.670±0.047) g/cm³] between the two groups before treatment. The bone mineral density of the lumbar vertebrae improved after treatment [group A (0.863±0.023) g/cm³, group B (0.870±0.021) g/cm³], compared with before treatment, the difference was statistically significant ($t=38.661$, $t=38.152$, $P<0.05$). The hip bone mineral density level was improved [group A (0.720±0.023) g/cm³, group B (0.750±0.044) g/cm³], compared with before treatment, the difference was statistically significant ($t=28.653$, $t=32.533$, $P<0.05$). There was significant difference between the two groups after treatment ($t=2.001$, $t=5.921$, $P<0.05$), there was no significant difference in blood calcium index between the two groups before treatment [group A (2.200±0.059) mmol/L, group B (2.201±0.054) mmol/L]. The blood calcium in group B

was significantly changed after treatment [group A (2.211±0.060) mmol/L, group B (2.323±0.044) mmol/L], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in group B (15.8%) was lower than that in group A (33.3%), and no serious adverse drug reactions occurred in either group. **Conclusion** Sodium zoledronate combined with calcitriol can increase bone mineral density, improve bone metabolism and reduce the incidence of adverse drug reaction-s in patients with osteoporosis.

【Key words】 Osteoporosis; Zoledronic Acid; Calcitriol

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是由于骨吸收与骨形成出现不平衡,以全身骨量减低、骨内微小结构破坏和骨质强度下降,导致骨的脆性增加及骨折的发生概率增加的骨代谢疾病。OP一直得不到应有的重视,这使临床诊疗的困难增加。有效的预防和治疗骨质疏松十分重要,可降低骨质疏松性骨折的发生率,甚至死亡率。双膦酸盐类药物为目前用于治疗OP应用最广泛的骨吸收抑制剂。作用机制为抑制破骨细胞活性、并抑制破骨细胞的分化促进其凋亡;双膦酸盐类药物与骨基质表面产生极强的亲和力,缓慢释放,长期保持有效浓度,可持续抑制磷酸钙在体内的溶解,抑制骨基质重吸收^[1]。双膦酸盐类药物种类较多,唑来膦酸钠因其疗效确切、依从性好而临床使用广泛。补充足量维生素D是防治OP的基础措施,研究显示,联合钙和维生素D抗骨质疏松药物才能发挥更好的疗效^[2-4]。

本研究前瞻性比较了唑来膦酸钠联合骨化三醇与单纯使用唑来膦酸钠治疗OP的疗效,目的在于:(1)提高抗OP药物的疗效;(2)降低抗OP药物不良反应。(3)规范抗骨质疏松药物的用药方案。

资料与方法

一、纳入及排除标准

纳入标准:(1)OP,骨密度≤年轻人骨量峰值2.5个标准差^[5];(2)所有患者均知情同意相应的治疗方式;(3)年龄55~80岁原发性骨质疏松I型(绝经后OP)和II型(老年OP);(4)饮食正常,不额外补充钙剂;(5)随访过程中无失访。

排除标准:(1)3个月内服用影响骨代谢药物者;(2)其他影响骨质条件的疾病(如合并糖尿病、甲状腺疾病、高血压等)。

二、一般资料

前瞻性收集2012年10月至2017年10月天津市泰达医院收治的原发性OP患者203例,采用随机数字表法将患者随机分为单纯应用唑来膦酸钠组(A组)和唑来膦酸钠联合骨化三醇组(B组),A组男性25例(24.5%),女性77例(75.5%);年龄55~80岁,平均(67±7)岁;病程3~5年,平均(3.9±0.5)年。对照组男性26例(25.7%),女性75例(74.3%);年龄57~79岁,平均(67±6)岁;病程3~5年,平均(3.9±0.5)年。两组患者治疗前一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

本研究已获得本院伦理委员会和全部患者的知情同意。

三、治疗方法

两组患者入院后均接受常规检查,无明显禁忌证(肌酐无异常)后行静脉输注唑来膦酸钠100 ml(5 mg)/年,B组患者输注唑来膦酸钠100 ml(5 mg)/年,并持续口服骨化三醇0.5 μg/d。

四、观察指标与随访

骨密度的测定:采用双能X线骨密度测定仪(DXAGE Lunar Prodigy,美国)测定受试者腰椎(L₁₋₄)的BMD和全髌(TH)的BMD。

随访方法:记录A组和B组治疗前及治疗后1年髌部、腰椎骨密度、空腹晨血血钙及治疗过程中发生的不良反应。通过电话及门诊复查等方法进行随访。分别于术后3个月、6个月、12个月、24个月及

表1 两组骨质疏松患者治疗前一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
A组	102	25(24.5%)	77(75.5%)	67±7	3.9±0.5
B组	101	26(25.7%)	75(74.3%)	67±6	3.9±0.5
统计值		$\chi^2=0.157$		$t=0.068$	$t=0.403$
P值		0.500		0.946	0.688

36个月进行门诊随访,每年至少1次门诊检查。患者随访过程中指导患者用药、饮食及生活方式,指导患者进行适当肌肉功能锻炼,减少治疗过程中的骨折风险。

五、统计学方法

采用SPSS 22.0软件(SPSS公司,美国)进行统计学分析,计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的组间髌部治疗前后骨密度、腰椎治疗前后骨密度、血钙浓度等指标的比较采用独立样本 t 检验,组内髌部治疗前后骨密度、腰椎治疗前后骨密度、血钙浓度等指标的比较采用配对设计的 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间性别的比较采用pearson χ^2 检验,检验水准 α 值取双侧0.05。

结果

一、一般情况

203例患者均获得完整随访,随访率100%,随访时间3~5年,平均(3.9±0.5)年。其中A组随访时间3~5年,平均(3.9±0.5)年;B组随访时间3~5年,平均(3.9±0.5)年。

二、两组骨质疏松患者治疗前后骨密度比较情况

治疗前A组和B组髌部、腰椎骨密度无明显差异,治疗后A组骨密度低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组治疗后骨密度与治疗前相比,均有明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2、表3。

二、两组患者治疗前后空腹血钙比较

两组患者治疗前血钙无明显差异。A组患者治疗后较治疗前血钙未见明显改变,差异无统计学意义,B组患者治疗后较治疗前血钙升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且高于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

三、不良反应

患者治疗过程中,A组出现唑来磷酸副反应34例,发生率为33.3%;B组出现唑来磷酸副反应16例,发生率为15.8%。患者输注唑来磷酸治疗后多于输注后第1~3日出现发热、周身疼痛等症状,针对不同体温情况予以对症治疗,体温不高于38.5°C的患者予以多喝水、口服非甾体消炎止痛药治疗,患者体温升高超过38.5°C予以冰敷联合应用肌肉注射解热镇痛药或地塞米松治疗。不良反应的发生与患

表2 两组骨质疏松患者治疗前后腰椎骨密度对比

(g/cm ³ , $\bar{x} \pm s$)				
组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组	0.669±0.047	0.863±0.023	38.661	<0.05
B组	0.670±0.047	0.870±0.021	38.152	<0.05
t 值	0.193	2.001		
P 值	0.847	0.047		

表3 两组骨质疏松患者治疗前后髌部骨密度对比

(g/cm ³ , $\bar{x} \pm s$)				
组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组	0.557±0.052	0.720±0.023	$t=28.653$	0.000
B组	0.554±0.056	0.750±0.044	$t=32.533$	0.000
t 值	0.504	5.921		
P 值	0.615	<0.01		

表4 两组骨质疏松患者治疗前后血钙浓度对比

(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)				
组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组	2.200±0.059	2.211±0.060	1.639	>0.05
B组	2.201±0.054	2.323±0.044	15.279	<0.05
t 值	1.380	17.608		
P 值	0.169	<0.01		

者年龄与性别无明显相关性,与治疗前患者血钙浓度呈负相关性,即联合骨化三醇组的不良反应发生率明显低于单纯输注唑来磷酸钠组。所有患者经对症处理后无严重药物不良反应事件发生。

讨论

一、OP定义和流行病学特点

2001年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)认为骨质疏松是一种常见的单位体积内骨量及强度降低、骨脆性增加的全身性代谢性的退行性骨骼疾病^[6],常见于老年男性和绝经后女性患者。OP分为原发性骨质疏松和继发性骨质疏松,本文的研究对象为绝经后OP和老年OP。有关研究证明^[7],老年骨质疏松骨折给国家、家庭造成极大的经济负担,2002~2006年数据与1990~1992年数据相比,女性、男性髌部骨质疏松骨折分别增加了2.76倍和1.61倍。另有研究显示^[8],骨质疏松髌部骨折患者平均住院时间为34.5 d,平均住

院花费为15 737元。所以对骨质疏松的预防和治疗十分重要。

二、双磷酸盐类药物抗骨质疏松治疗机制和唑来磷酸钠的优势

双磷酸盐类药物目前已经广泛应用于治疗OP, 唑来磷酸钠可以快速扩散至骨表面, 与骨骼中羟磷灰石相结合, 特别是易于结合在骨骼代谢活跃度较高的破骨细胞表面, 降低破骨细胞寿命及功能, 减少骨小梁的溶解和破坏、降低骨吸收, 抑制溶骨性病变。双磷酸盐中含有P-C-P基团^[9], 法尼基焦磷酸合成酶与P-C-P基团靶点相结合, 因此唑来磷酸钠在骨内结合十分稳定, 使其能够持续产生作用^[10]。唑来磷酸钠还能阻断甲羟戊酸通路, 使破骨细胞凋亡得速度增快, 降低骨吸收, 从而相应的增加骨密度^[11]。部分学者通过体外实验研究证明^[12], 唑来磷酸钠可以作用于成骨细胞, 促进骨的合成代谢, 通过影响成骨细胞前体的分化与增殖, 促进成骨。有相关研究表明^[13], 连续3年应用唑来磷酸钠, 每年1次, 老年骨质疏松骨折发生率降低30%~50%。

三、维生素D对骨骼健康的作用

观察研究显示, 维生素D缺乏是骨质疏松骨折的危险因子, 血25-(OH)D水平与骨密度呈正相关^[14]。骨化三醇(1, 25-(OH)₂D₃类似物)已广泛应用于OP的治疗^[15]。维生素D缺乏会增加骨吸收, 继发引起或加重OP^[16]。维生素D对骨骼的作用十分复杂, 人体骨骼中含有大量的钙和磷, 骨化三醇可以改善骨骼中钙磷的活性状态, 对体液钙磷代谢保持平衡具有重要作用^[17], 活性维生素D能调节骨基质蛋白基因的转录, 加速成骨细胞的合成和骨钙素的分泌, 促进骨胶原的合成, 增加骨的矿化速度。活性维生素D通过活化成骨转录因子和抑制相关的破骨转录因子, 防止成骨细胞衰老, 调节成骨过程^[18-19]。维生素D可以调控钙的吸收和代谢, 从而影响到机体骨代谢平衡。当钙的吸收不足以维持血钙的正常水平时, 活性维生素D促进破骨细胞的成熟速度, 使破骨细胞的数量增加, 促进骨的吸收, 进而使血钙浓度升高^[17, 20]。摄入足量维生素D和钙是防治OP的基础措施, 是必要但不是唯一措施。对于已确诊为OP的患者必须联合抗骨质疏松药物一起治疗, 才能显著增加骨密度, 降低骨折风险。研究也提示, 联合钙和维生素D, 抗骨质疏松药物才能发挥更好的疗效^[2-4]。

四、本研究结果分析与联合用药的意义

本组研究入选的患者均为原发性骨质疏松患

者, 并除外应用骨代谢药物史, 为不影响本研究钙剂对血钙的影响, 故未予额外补钙。这些患者饮食正常, 食物中基本含有足够身体需求的钙质。只是不同患者对钙的吸收和利用度存在明显的差异, 这种差异的形成主要是患者体内的维生素D水平的差异。研究中发现两组治疗前后骨密度均有明显改善, 差异有统计学意义($P<0.05$), 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 证明唑来磷酸钠在治疗骨质疏松过程中疗效确切, 是提升骨密度的主要用药, 骨化三醇能更好的发挥其疗效。服用骨化三醇组患者血钙浓度较单纯应用唑来磷酸钠组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。说明骨化三醇对提升血钙、促进骨骼矿化起重要的作用。可以提高唑来磷酸钠治疗骨质疏松的临床效果。OP患者多合并维生素D缺乏, 在维生素D没有及时补充的情况下应用双磷酸盐类药物会出现骨饥饿现象, 药物的不良反应会明显增加, 而在应用一段时间骨化三醇后, 维生素D和血钙水平得到改善后再用双磷酸盐类药物不良反应就会明显降低^[21]。本研究中联合骨化三醇组不良反应发生率明显低于单纯输注唑来磷酸钠组也证实了这一现象。

五、本研究的局限性与展望

综述全文, 唑来磷酸钠联合骨化三醇治疗骨质疏松有明确的疗效, 单纯应用唑来磷酸钠和联合应用骨化三醇均能提高骨密度, 联合应用不但提升骨密度, 改善骨的代谢水平, 并且联合应用能降低不良反应。样本数量较小, 本研究可能存在一定的误差, 还需要更大量的临床病例进行验证。

参 考 文 献

- 1 Abe Y, Iba K, Sasaki K, et al. Inhibitory effect of bisphosphonate on osteoclast function contributes to improved skeletal pain in ovariectomized mice [J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(2): 125-134.
- 2 Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(2): 199-209.
- 3 Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(10): 2479-2487.
- 4 Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis [J]. *Bone*, 2012, 51(1): 54-58.
- 5 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group [J]. *Osteoporos Int*, 1994, 4(6): 368-381.
- 6 冯燕茹, 黄庆森. 老年性骨质疏松症诊断的进展 [J]. *中国骨伤*,

- 2001, 14(11): 42-44.
- 7 Xia WB, He SL, Xu L, et al. Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(1): 125-129.
- 8 Dai K, Zhang Q, Fan T, et al. Estimation of resource utilization associated with osteoporotic hip fracture and level of post-acute care in China [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(12): 2937-2943.
- 9 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 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 1994, 10(5): 51-52.
- 10 陆琳松, 孙俊刚, 钟惠琴, 等. 唑来膦酸对新疆哈萨克族老年男性骨质疏松患者的疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(11): 1553-1556.
- 11 张青, 赵蓓初, 李建力. 唑来膦酸钠的药理作用及临床应用 [J]. *实用临床医药杂志*, 2006, 10(4): 132-134.
- 12 Pan B, To LB, Farrugia AN, et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, increases mineralisation of human bone-derived cells in vitro [J]. *Bone*, 2004, 34(1): 112-123.
- 13 程义勇. 《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013 修订版简介 [J]. *营养学报*, 2014, 36(4): 313-317.
- 14 冯和林, 王进, 许建发, 等. 椎体后凸成形术联合唑来膦酸钠治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的临床疗效 [J]. *河北医药*, 2016, 38(13): 1953-1956.
- 15 翟翠云, 王洪光. 骨化三醇的临床应用与不良反应 [J]. *中国医药技术经济与管理*, 2008, 2(9): 69-72.
- 16 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]. *中国全科医学*, 2017, 20(32): 3963-3982.
- 17 付强, 刘源. 钙、磷与维生素 D 对动物骨代谢的影响研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(8): 502-505.
- 18 Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, et al. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage [J]. *FASEB J*, 2000, 14(13): 1908-1916.
- 19 Kveiborg M, Rattan SI, Clark BF, et al. Treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reduces impairment of human osteoblast functions during cellular aging in culture [J]. *J Cell Physiol*, 2001, 186(2): 298-306.
- 20 宁志伟. 维生素 D 与骨质疏松症 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2015, 7(10): 8-14.
- 21 Catalano A, Morabito N, Atteritano M, et al. Vitamin D reduces musculoskeletal pain after infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90(4): 279-285.

(收稿日期: 2019-01-28)

(本文编辑: 吕红芝)

刘宇航, 张永明, 王建华. 唑来膦酸钠联合骨化三醇治疗原发性骨质疏松症的疗效观察 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2019, 5(4): 206-210.