·临床研究·

唑来膦酸钠治疗老年严重骨质疏松症的临床试验研究

翟明玉[1]，刘传慧[2*]，司文腾[1]

（郑州市骨科医院: [1]脊柱外科中心, [2]内科, 郑州 450052）

【摘 要】目的 探讨唑来膦酸钠治疗老年严重骨质疏松症的临床效果。方法 临床收集老年严重骨质疏松症患者 120 例，随机分为治疗组（60 例，平均 67.6 岁），给予钙尔奇＋阿法 D_3＋唑来膦酸钠；对照组（60 例，平均 66.4 岁），给予钙尔奇＋阿法 D_3。对两组患者治疗前与治疗 2 周以后疼痛程度进行评判；测定治疗前和治疗 12 个月后两组患者髋部及腰椎骨密度、；检测治疗前后血钙、磷、碱性磷酸酶（AKP）水平；治疗过程中观察药物不良反应情况。结果 排除治疗中 3 例脱落患者后，治疗组（57 例）骨痛缓解快，骨密度改善程度也明显优于对照组（53 例）（P＜0.05）。治疗组 AKP 较治疗前明显下降[（95.2±11.2）*vs*（147.3±16.1）IU/L; P＜0.05]。两组血钙、血磷及对照组 AKP 治疗前后无明显改变（P＞0.05）。结论 唑来膦酸钠能显著缓解严重骨质疏松症患者骨痛，提高骨密度。

【关键词】唑来膦酸钠；骨质疏松症；骨密度；老年人

【中图分类号】 R274.9 【文献标识码】 A 【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00000

Zoledronic acid treatment in the aged with severe osteoporosis

ZHAI Mingyu[1], LIU Chuanhui[2*], SI Wenteng[1]

([1]Spinal Surgery Center, [2]Department of Internal Medicine, Spinal Surgery Center, Zhengzhou Orthopedic Hospital, Zhengzhou, 450052, China)

【**Abstract**】 **Objective** To discuss the curative effect of zoledronic acid in the aged with severe osteoporosis. **Methods** Totally 120 patients were randomly divided into treatment group(n=60, mean age: 67.6 years) receiving Caltrate D and Alpha D_3 plus zoledronic acid treatment for 24 weeks, and the control group(n=60, mean age: 66.4 years) receiving Caltrate D and Alpha D_3 treatment. Bone pain of patients in two groups before and two weeks after treatment was assessed and bone mineral density(BMD) of hip and lumbar vertebrae was examined before and 12 months after treatment. In addition, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase(AKP) in plasma were also assessed and adverse events were observed. **Results** After excluding the drop-out cases, bone pain eased faster in treatment group(n=57) than in control group(n=53), and improvement of BMD in treatment group was also significantly better than in control group(P＜0.05). AKP was decreased significantly in treatment group[(95.2±11.2) *vs* (147.3±16.1)IU/L; P＜0.05], while kept no change in control group after treatment. There were no significant differences between pre and post treatment on the levels of plasma calcium and phosphorus in both groups(P＞0.05). **Conclusion** Zoledronic acid can significantly relieve pain and other symptoms, and improve BMD of patients with severe osteoporosis.

【**Key words**】 zoledronic acid; osteoporosis; bone mineral density; aged

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨组织微观结构破坏导致骨强度降低、骨脆性增加为特征的全身性、骨骼系统退化性病变[1]。临床主要表现为骨骼疼痛和骨折，老年人骨折后长期卧床，褥疮、肺部感染、静脉血栓形成等一系列并发症严重威胁着生命安全。严重骨质疏松症常规治疗方法为口服钙剂、维生素 D_3、双膦酸盐类药物，而口服双膦酸盐类药物有局限性，需空腹，体位需坐位或站立位，否则对食管有不良作用。唑来膦酸钠（商品名：密固达，诺华制药）是静脉给药的双膦酸盐类，能使骨转换生化指标显著降低,而且骨密度显著增加。有研究显示，唑来膦酸钠治疗 12 个月腰椎骨密度大约增加 5%。唑来膦酸盐还可以降低椎体和非椎体骨折的发生率。该药应用方便，不受体位限制，患者依从性好[2,3]。本文观察我院近年来治疗的老年严重骨质疏松症患者，通过前瞻对照，疗效显著，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入标准如下：（1）符合 2011 年颁布的《原发性骨质疏松症诊治指南》[4]，汉族妇女双能 X 线

收稿日期：2011-08-31；修回日期：2011-12-09

通讯作者：刘传慧, Tel: 0371-67448625, E-mail: liuchuanhui55@126.com

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，为严重骨质疏松症；（2）年龄60岁以上；（3）能接受长期阿法D3、钙剂治疗；（4）肝、肾功能均正常；（5）签署知情同意书。

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＜30ml/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。

若中途患者停用药物、更换治疗方案或失随访，视为样本脱落，从试验中剔除。

根据以上标准，纳入2009年10月～2010年10月对郑州市骨科医院收治的经诊断为严重原发性骨质疏松症的60岁以上患者120例。通过随机数字表法对门诊及住院患者随机分组，治疗组60例，其中男性24例，女性36例，年龄60～82岁，平均67.6岁，病程2～13年，平均6.8年。对照组60例中，男性22例，女性38例，年龄60～85岁，平均66.4岁，病程2～15年，平均7.4年。

对照组合并高血压12例、糖尿病3例、心脏病10例。治疗组合并高血压10例、糖尿病4例、心脏病8例。

两组患者在性别构成、年龄构成、骨病史等方面无明显统计学差异。

1.2 治疗方案

治疗组：唑来膦酸钠（冻干粉针剂，每支5mg），5 mg溶于100 ml水溶液以输液管恒定速度滴注，滴注时间不少于15 min。同时服用阿法D_3胶丸（商品名：罗盖全，上海罗氏），每次1粒，每日1次，疗程为24周；钙尔奇D片（惠氏制药，600mg/片），每次1片，每日2次，疗程为24周。

对照组：服用阿法D3胶丸（罗盖全，上海罗氏，0.25 μg/粒），每次1粒，每日1次，疗程为24周；钙尔奇D片（惠氏制药，600mg/片），每次1片，每日2次，疗程为24周。

对患者进行随访，随访期12个月。用药期间不使用雄、雌激素及蛋白同化剂、镇痛剂以及其他影响缓解疼痛和骨代谢的中西药物。试验过程中，嘱患者每周复查病情，提高患者治疗的依从性。

1.3 疗效观察

1.3.1 疼痛缓解情况 对两组患者治疗前与治疗2周以后疼痛程度进行评判。疼痛评分采用视觉模拟评分法（visual analogue scale/score, VAS）：0分为无痛；1～3分为有轻微的疼痛，患者能忍受；4～6分为患者疼痛并影响睡眠，尚能忍受；7～10分为有渐强烈的疼痛，难以忍受。

1.3.2 骨密度（bone mineral density, BMD）测定及血钙、血磷、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, AKP）变化情况 分别测定治疗前和治疗12个月后两组患者髋部及腰椎BMD，（双能X-ray骨密度仪、GE）；检测治疗前后血钙、血磷、AKP，并在试验过程中观察药物不良反应情况。

1.4 统计学分析

统计学分析用SPSS13.0软件，计量资料用均数±标准差表示，均数比较用*t*检验，组间比较采用方差分析检验。BMD和骨生化指标采用平均值±标准差表示，组间比较及自身对照采用配对 *t* 验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

试验过程中，治疗组60例，有2例中途停药，1例更改治疗方案，符合试验要求57例；对照组60例，1例中途停药，5例更改治疗方案，1例因心血管事件死亡，符合试验要求53例。

2.1 治疗后骨痛症状改善情况

治疗后通过住院观察、门诊复查、电话回访等方式完成随访。采用VAS评分（满分10分）评估治疗前与治疗后两周患者疼痛的改变情况。VAS值0分代表无疼痛，10分代表最强烈疼痛。改善率75%～100%为优，50%～74%为良，25%～49%为可，小于25%为差。

结果表明，治疗组治疗后VAS评分显著低于治疗前[（0.62±0.36）*vs*（2.51±1.36），$P<0.05$]，而对照组治疗后VAS评分改善无统计学意义[（1.38±0.84）*vs*（2.81±1.33），$P>0.05$]。

2.2 治疗前后 BMD 测定情况

治疗组治疗后BMD值显著提高（$P<0.05$），对照组治疗后BMD值无显著增加（$P>0.05$；表1）。

表1 治疗前后BMD测定结果

Table 1 BMD of patients before and after treatment (g/cm^2, $\bar{x}\pm s$)

部位	治疗组(n=57)		对照组(n=53)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰椎	0.725±0.201	0.858±0.198*	0.723±0.176	0.752±0.163
髋部	0.621±0.171	0.769±0.156**	0.626±0.142	0.685±0.155

注：BMD：骨密度。与治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$。

2.3 治疗前后血钙、磷和 AKP 的变化

两组血钙、磷和对照组AKP在治疗前后无明显

改变（$P>0.05$），但是治疗组 AKP 较治疗前下降（$P<0.05$; 表 2）。

表2 2组治疗前后血钙，血磷和AKP的变化
Table 2 Plasma calcium, phosphorus and AKP of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(n=57)		对照组(n=53)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血钙 (mmol/L)	2.31±0.26	2.35±0.20	2.36±0.14	2.40±0.13
血磷 (mmol/L)	1.68±0.24	1.64±0.13	1.67±0.33	1.58±0.35
AKP (IU/L)	147.3±16.1	95.2±11.2*	157.10±14.60	152.60±13.70

注: AKP: 碱性磷酸酶。与治疗前比较, *$P<0.05$。

2.4 不良反应情况

治疗组 57 例患者中出现发热病例 18 例，肌肉痛或关节疼痛者 16 例，流感样症状（寒战、流涕、鼻塞）12 例，胸闷、心悸 3 例，除 1 例患者由于心悸不适至内科接受治疗外，其余大部分在 3d 以内缓解。

3 讨 论

骨质疏松症是以骨小梁变细、断裂、数量减少，皮质骨多孔、变薄为形态特征的骨病。它导致骨的脆性增高，骨折危险性增加[4]，甚至微小骨折，从而引起腰骶部等部位慢性、局限性的疼痛不适，活动受限，影响患者生活质量。另外，对于骨科手术患者，如果骨质疏松的问题得不到解决，术后可能发生二次骨折，因此骨质疏松症的防治非常重要。

目前治疗骨质疏松的药物很多，主要分为三大类: 促进骨生成类药物、促进骨矿化类药物和抑制骨吸收类药物。促进骨生成类药物主要包括甲状旁腺激素，胰岛素生长因子等。此类药物诱导成骨细胞活性，促进骨矿化，增强骨密度，有效减少脆性骨折发生概率。但有临床研究证明，患者临床应用甲状旁腺激素依从性差，且效果不明显。促进骨矿化类药物主要是指钙类制剂及维生素 D、维生素 B_{12} 和维生素 K 等。维生素类药物可促进钙吸收，改善骨结构，而钙制剂则为骨形成提供物质基础。抑制骨吸收类药物主要包括雌激素，降钙素及双膦酸盐等药物，主要通过抑制破骨细胞的生成及活性来达到增加骨强度目的。雌激素对绝经后骨质疏松症的治疗临床效果明确，但其副作用较大。降钙素可以有效抑制骨吸收，降低脆性骨折发生风险，且应用方便，但降钙素为肽类，有可能诱发免疫反应。双膦酸盐具有很强的骨吸附能力，干扰破骨细胞活性发挥。口服类双膦酸盐，服用后需至少 30 min 保持上身直立体位，且存在严重消化道并发症发生风险。

唑来膦酸化学名 2-（咪唑-1-基）-1-羟基乙烷-1,1-二磷酸一水合物,为第三代含氮双膦酸盐类药物。唑来膦酸钠通过影响甲羟戊酸通路，抑制破骨细胞形成及破骨细胞活性，诱导破骨细胞凋亡，恢复骨骼吸收和生成之间的平衡，从而增加骨密度和骨量，有效降低发生骨折的风险[5,6]。另外，唑来膦酸钠化学结构中的 P-O-P 基团，使其富集于骨骼中的羟基磷灰石，从而使药物进入体内分布代谢时具有高度骨亲和力，并以原型从肾脏排泄，不被降解，是目前药理活性最强的二膦酸盐。

通过本研究证明，唑来膦酸钠联合阿尔法 D_3 和钙剂治疗老年重度骨质疏松症，骨痛缓解快，治疗前后 BMD 值改善明显，同时也证明联合用药无论对骨密度值的增加还是对骨痛的缓解方面都明显优于单纯应用钙剂。

骨质疏松症的药物治疗过程中，依从性一直受到学术界极大关注。有研究数据表明，治疗 1 年后有 50%左右的患者未定时用药，由此导致患者骨折风险增加 20%、住院时间延长 37%、相关费用增加 76%。而患者口服双膦酸药物的依从性随着时间的延长会越来越低[7]。而唑来膦酸钠静脉滴注，1 年 1 次，使用方便，依从性好。在本组研究中，治疗组 95%的患者在首次应用唑来膦酸钠后坚持后续治疗，依从性好。

唑来膦酸钠临床应用过程中常有不良反应的报道。有研究显示[8,9]，最常见症状包括发热、肌肉疼痛、鼻塞流涕、头痛和关节痛，这些症状常发生在静脉输注后 3d 内, 3d 后一般自行缓解。在本实验治疗组中，发热病例 18 例（31.5%），肌肉痛或关节疼痛者 16 例（28.1%），流感样症状（寒战、流涕、鼻塞）12 例（21.1%），胸闷、心悸 3 例（5.2%），除 1 例患者由于心悸不适至内科接受治疗外，其余大部分在 3d 以内缓解，并未出现一些严重并发症，安全性好。

【参考文献】

[1] Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis[J]. J Endocrinol, 2000, 166(2): 235-245.

[2] Maricic M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(10): 1079-1084.

[3] Räkel A, Boucher A, Ste-Marie LG. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis[J]. Clin

Interv Aging, 2011, 6: 89-99.

[4] 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治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病分会杂志, 2011, 4(1): 2-17.

[5] Levine JP. Zoledronic acid reduces osteoporotic fractures and ensures medication compliance for 1 year[J]. Postgrad Med, 2010, 122(3): 248-250.

[6] Delmas PD, Munoz F, Black DM, *et al*. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(9): 1544-1551.

[7] 海燕. 骨质疏松治疗, 依从性需改善[J]. 中国处方药, 2010, 12(105): 17.

[8] 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.

[9] 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.

（编辑：任开环）