

· 病例报告 ·

唑来膦酸诱发老年人迟发性急性期反应一例

侯文丽,何秀婷,刘婷,何淑梅,李杰*

(吉林大学第一医院干部病房,长春 130021)

【关键词】 骨质疏松;急性期反应;唑来膦酸

【中图分类号】 R452

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.02.030

唑来膦酸是一种常用的抗骨质疏松药物,每年使用1次。该药使用后易出现急性期反应,表现为发热、关节痛、肌痛、流感样症状等,但多在3d内出现,且较轻。本文报道1例女性患者使用唑来膦酸9d后出现右侧躯干转移性剧烈疼痛,伴发热。入院后完善全身检查,排除呼吸道病毒感染、肋间神经痛、椎体骨折、风湿性疾病、退行性骨关节炎、腰椎间盘突出症等其他疾病,经过密切观察和随访,诊断为唑来膦酸诱发的迟发性急性期反应。患者经抗炎治疗和休息1周后症状逐渐缓解。文献提示,提前补充25-羟基维生素D、使用唑来膦酸后短时间内使用非甾体抗炎药,可能会降低急性期反应的发生率或程度。

1 临床资料

患者女性,67岁,因右侧躯干疼痛3d,加重伴发热1d于2019年5月18日入院治疗。患者2017年曾因骨质疏松症静脉注射唑来膦酸5mg,使用后3d内出现了发热和全身关节疼痛等急性期反应(acute phase response,APR),程度中等。本次入院9d前,患者再次静脉注射了唑来膦酸5mg治疗骨质疏松症,为了预防APR,在使用唑来膦酸之前和之后均口服250mg对乙酰氨基酚。患者静脉注射唑来膦酸后5d内均无任何不适,第6天自觉右侧季肋部疼痛,程度较轻,未

在意。然而,3d后,患者出现发热(38℃),口服300mg布洛芬后热退,但是出现剧烈的右侧躯干部游走性疼痛,初始时仅表现为右侧季肋部疼痛,3d后,剧痛位置转移至右侧髋部,再过3d,剧痛位置又转移至右侧腰部,如厕等日常生活均明显受限,左侧躯干和肢体关节均无疼痛和活动受限。

入院查体 血压120/70mmHg(1mmHg=0.133kPa),心肺腹部查体未见异常,右侧躯干部疼痛部位有明显压痛。数字评分量表(numerical rating scale,NRS)7~8分。

辅助检查 25-羟基维生素D15ng/mL,超敏C反应蛋白52.78mg/L,血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、离子、甲状腺功能、肿瘤标志物、自身免疫性疾病等相关指标均无异常。肺部CT、腹部超声未发现异常。髋关节核磁共振成像:右侧髋部皮下软组织可见斑片状长T1和长T2信号,边缘模糊(图1)。腰椎核磁共振成像:第2至第5腰椎水平处,皮下软组织可见长T1和长T2信号影,边界欠清(图2)。

诊断:唑来膦酸诱发APR;骨质疏松症。经过休息和口服布洛芬抗炎镇痛治疗,1周后患者右侧躯干部疼痛逐渐缓解。随访1年,未再出现类似症状。1年后(2020年春季),患者再次静脉注射唑来膦酸5mg,使用前提前补充1周25-羟基维生素D,患者仅出现轻微APR。

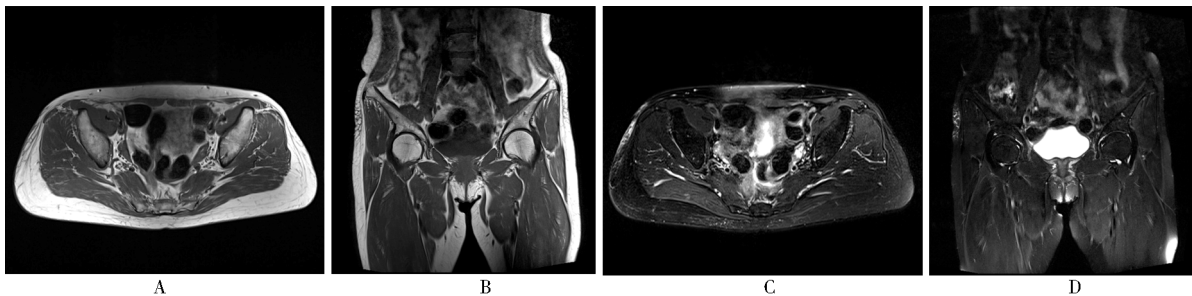


图1 患者髋关节核磁共振成像

Figure 1 Hip MRI of the patient

A: axial T1WI; B: coronal T1WI; C: axial T2WI; D: coronal T2WI. Long T1 and T2 signals with blurred edges can be seen in the subcutaneous fat layer of the right hip, indicating inflammatory exudation. MRI: magnetic resonance imaging; T1WI: T1-weighted imaging; T2WI: T2-weighted imaging.

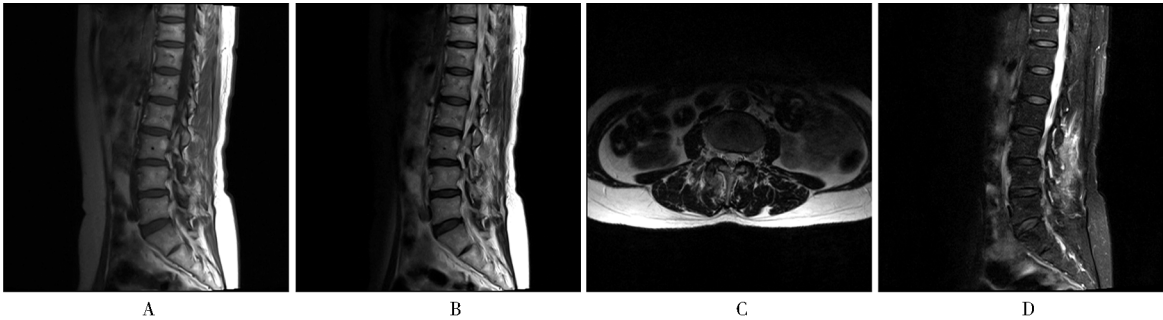


图2 患者腰椎核磁共振成像

Figure 2 Lumbar MRI of the patient

A: sagittal T1WI; B: sagittal T2WI; C: axial T2WI; D: sagittal fat-saturated T2WI. Blurred patchy long T1 and long T2 signals can be seen in the paraspinal muscle layers at the level of the 2nd to 5th lumbar spine, indicating inflammatory exudation.

MRI: magnetic resonance imaging; T1WI: T1-weighted imaging; T2WI: T2-weighted imaging.

2 讨论

据报道,APR 通常在静脉注射唑来膦酸后 3 d 内发生^[1-3],且症状多不严重,唑来膦酸诱发的迟发性转移性 APR 未见报道,该老年女性患者使用唑来膦酸第 9 天才出现典型的 APR。患者无咽痛、流涕,无咽充血,无扁桃体肿大,临床症状不支持呼吸道病毒感染;患者无咳嗽、腹痛、腹泻、尿频、尿痛,不支持其他系统感染诊断;患者游走性疼痛不符合肋间神经痛、神经炎的临床特点;患者无外伤史,游走性疼痛不符合椎体骨折临床表现,腰椎核磁共振成像也不支持椎体骨折(腰椎核磁扫描涵盖了下胸段、腰段及骶椎);患者起病急,病程短,既往无风湿性疾病病史,全套自身抗体均阴性,不支持风湿性疾病诊断;患者无关节疼痛、僵硬等退行性骨关节炎症状及既往史,且游走性疼痛也不支持退行性骨关节炎诊断;患者右侧躯干游走性疼痛,无下肢放射痛,查体无腰椎脊神经支配区感觉异常,无肌力减退和反射改变,结合腰椎核磁成像,不支持腰椎间盘突出症的诊断。结合症状、体征和各种辅助检查,排除上述诊断,并经过密切观察和随访,诊断为唑来膦酸诱发的迟发性 APR。

唑来膦酸是第 3 代双磷酸盐药物,具有杂环结构的含氮侧链,该药具有独特的结构优势,与骨质亲和力更高,骨结合时间更长^[4-6],因此可每年使用 1 次,临床中应用较为广泛^[7-9]。人体的甲羟戊酸途径是以乙酰辅酶 A 为原料合成异戊二烯焦磷酸(isopentenyl diphosphate,IPP)和二甲烯丙基焦磷酸(dimethylallyl pyrophosphate,DMPP)的一条代谢途径,该途径的产物是类固醇、类萜等生物分子的合成前体。唑来膦酸通过抑制法尼基焦磷酸酶(farnesyl diphosphate synthase,FPPS)的活性,干预蛋白质通过甲羟戊酸途径异戊二烯化,影响破骨细胞功能及结构完整,诱导破骨细胞凋亡,从而起到抗骨质疏松作用^[6,10-11]。有研究表明,唑来膦酸抑制 FPPS,导致其上游 IPP 和 DMPP 堆积,T 细胞活化、增殖,大量释放肿瘤坏死因子和白细胞介素-6 等炎症因子,从而出现发热、肌痛、关节痛等症状^[12]。

有研究显示,出现 APR 的患者血清 25-羟基维生素 D 水

平较低^[13,14],与没有出现 APR 的患者相比,低水平 25-羟基维生素 D 水平可能是 APR 严重程度的预测因素^[15,16]。Catalano 等^[17]报道,对 60 例绝经后骨质疏松症妇女补充维生素 D 可以减轻肌肉骨骼疼痛的程度,但不会降低 APR 发生的风险。本文患者在最后 1 次应用唑来膦酸前接受了医师建议(之前患者一直未依从医师建议规律补充钙剂和维生素 D),补充 25-羟基维生素 D,APR 轻微。

一项纳入 7765 例绝经后骨质疏松症妇女的研究报告显示,种族和 APR 有一定相关性,非日裔的亚洲女性较欧美女性更易出现 APR,与 78~89 岁年龄段的老年女性相比,64~67 岁相对年轻的老年女性 APR 发生率更高,而吸烟者和使用降钙素者 APR 发生率较低^[1,2]。如果在使用唑来膦酸后短时间内服用对乙酰氨基酚或布洛芬,APR 的发生率可降低约 50%。有研究报道,之前接受口服双膦酸盐治疗的患者 APR 发生率明显低于未使用双膦酸盐治疗的患者,但经过 25-羟基维生素 D 校正后,仅显示为弱关联^[14]。

本例患者出现迟发性和游走性关节疼痛的机制不明。Rossini 等^[18]观察到,在静脉输注唑来膦酸 1 年内出现 APR 的患者的 $\gamma\delta$ T 细胞、总淋巴细胞和嗜酸性粒细胞数显著减少。这项研究提示了唑来膦酸对白细胞的长期影响,因此我们推测患者的迟发性 APR 反应与 T 细胞的延迟和持续活化有关。

总之,唑来膦酸是临床确切有效的抗骨质疏松药物,但是仍有很多老年人因畏惧 APR 而拒绝使用唑来膦酸。提前补充 25-羟基维生素 D,使用唑来膦酸后短时间内服用对乙酰氨基酚或布洛芬等非甾体抗炎药,可能会降低 APR 的发生率或程度,但是如何确切有效地预防 APR 仍需进一步研究和探讨。

【参考文献】

[1] Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, *et al.* Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4380-4387. DOI: 10.1210/jc.2010-0597.
[2] Rossini M, Adami S, Viapiana O, *et al.* Circulating $\gamma\delta$ T cells

- and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(1): 227-230. DOI: 10.1002/jbmr.521.
- [3] 韩耕愚,李润庭,宋纯理. 静脉注射唑来膦酸所致急性期反应及他汀的预防作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1): 61-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.01.010.
Han GY, Li RT, Song CL. Intravenous zoledronic acid-induced acute phase responses and the preventive effects of statins[J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2020, 13(1): 61-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.01.010.
- [4] 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. DOI: 10.1002/jbmr.2442.
- [5] Dhillon S. Zoledronic acid (reclast, aclasta): a review in osteoporosis[J]. Drugs, 2016, 76(17): 1683-1697. DOI: 10.1007/s40265-016-0662-4.
- [6] Huang S, Zhu X, Xiao D, *et al.* Therapeutic effect of percutaneous kyphoplasty combined with anti-osteoporosis drug on postmenopausal women with osteoporotic vertebral compression fracture and analysis of postoperative bone cement leakage risk factors: a retrospective cohort study[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 452. DOI: 10.1186/s13018-019-1499-9.
- [7] 周震涛,白进玉,单冰晨,等. 经皮椎体后凸成形术后唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效[J]. 中华创伤杂志, 2020, 36(9): 804-809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2020.09.007.
Zhou ZT, Bai JY, Shan BC, *et al.* Effect of zoledronic acid for osteoporotic vertebral compression fracture after treatment with percutaneous kyphoplasty[J]. Chin J Trauma, 2020, 36(9): 804-809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2020.09.007.
- [8] 徐青青,许兵. 唑来膦酸联合髋关节置换治疗绝经后骨质疏松性股骨颈骨折临床效果分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(4): 327-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.115807-20200312-00077.
Xu QQ, Xu B. Analysis of the clinical effect of zoledronic acid combined with hip replacement in the treatment of postmenopausal osteoporotic femoral neck fractures[J]. Chin J Endocr Surg, 2020, 14(4): 327-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.115807-20200312-00077.
- [9] 刘小垒,周义钦,钱齐荣. 唑来膦酸对全髋置换术后假体周围骨密度的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2020, 14(2): 179-188. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2020.02.009.
Liu XL, Zhou YQ, Qian QR. Effect of zoledronic acid on periprosthetic bone mineral density in osteoporotic patients following total hip replacement[J]. Chin J Jt Surg(Electron Ed), 2020, 14(2): 179-188. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2020.02.009.
- [10] Xie J, Li S, Xiao L, *et al.* Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients [J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 421. DOI: 10.1186/s13018-019-1492-3.
- [11] Møller AMJ, Delaisse JM, Olesen JB, *et al.* Zoledronic acid is not equally potent on osteoclasts generated from different individuals[J]. JBMR Plus, 2020, 4(11): e10412. DOI: 10.1002/jbm4.10412.
- [12] Roelofs AJ, Jauhainen M, Mönkkönen H, *et al.* Peripheral blood monocytes are responsible for gammadelta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP[J]. VBr J Haematol, 2009, 144(2): 245-250. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07435.x.
- [13] Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(3): 447-454. DOI: 10.1359/jbmr.090819.
- [14] Crotti C, Watts NB, De Santis M, *et al.* Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy[J]. Endocr Pract, 2018, 24(5): 405-410. DOI: 10.4158/EP161638.OR.
- [15] Popp AW, Senn R, Curkovic I, *et al.* Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(6): 1995-2002. DOI: 10.1007/s00198-017-3992-5.
- [16] Chen J, Yu L, Chen L, *et al.* Surgical trauma and low-dose methylprednisolone modulate the severity of the acute-phase response induced by zoledronic acid infusion[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1802-1808. DOI: 10.3892/etm.2017.4646.
- [17] 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. DOI: 10.1007/s00223-012-9577-6.
- [18] Rossini M, Adami S, Viapiana O, *et al.* Acute phase response after zoledronic acid is associated with long-term effects on white blood cells[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(3): 249-252. DOI: 10.1007/s00223-013-9750-6.

(编辑:郑真真)