

唑来膦酸联合骨化三醇对骨质疏松症患者骨密度及骨代谢相关指标的影响

朱道信, 罗志环, 陈少健, 杨康华

(赣州市人民医院运动医学科, 江西 赣州 341000)

摘要:目的 研究唑来膦酸联合骨化三醇对骨质疏松症患者骨密度及骨代谢相关指标的影响。方法 选取2020年6月-2021年6月我院收治的82例骨质疏松症患者,依据随机数字表法分为对照组和观察组,每组41例。对照组给予骨化三醇治疗,观察组在对照组基础上联合唑来膦酸治疗,比较两组骨密度(腰椎、股骨颈、髌部)、骨代谢相关指标[血清骨钙素(BGP)、总1型前胶原氨基端延长肽(总P1NP)、 β -胶原特殊序列(β -CTX)]、疼痛模拟视觉评分量表(VAS)及不良反应发生情况。结果 观察组腰椎、股骨颈、髌部骨密度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组BGP、总P1NP、 β -CTX水平及VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 唑来膦酸联合骨化三醇可增加骨质疏松症患者骨密度,下调骨代谢指标,改善疼痛症状,且不增加不良反应发生风险。

关键词:骨质疏松症;骨化三醇;唑来膦酸;骨密度;骨代谢

中图分类号:R580

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.049

文章编号:1006-1959(2021)23-0162-03

Effect of Zoledronic Acid Combined with Calcitriol on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Patients with Osteoporosis

ZHU Dao-xin, LUO Zhi-huan, CHEN Shao-jian, YANG Kang-hua

(Department of Sports Medicine, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To study the effect of zoledronic acid combined with calcitriol on bone mineral density and bone metabolism related indexes in patients with osteoporosis. Methods A total of 82 patients with osteoporosis admitted to our hospital from June 2020 to June 2021 were randomly divided into control group and observation group, with 41 cases in each group. The control group was treated with calcitriol, and the observation group was treated with zoledronic acid on the basis of the control group. The bone mineral density (lumbar spine, femoral neck, hip), bone metabolism-related indicators [serum osteocalcin (BGP), total N-terminal propeptide of type 1 procollagen (total P1NP), β -crosslaps (β -CTX)], pain simulation visual score (VAS) and adverse reactions were compared between the two groups. Results The bone mineral density of lumbar spine, femoral neck and hip in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). BGP, total P1NP, β -CTX levels and VAS scores in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Conclusion Zoledronic acid combined with calcitriol can increase bone mineral density in patients with osteoporosis, reduce bone metabolism indexes, improve pain symptoms, and do not increase the risk of adverse reactions.

Key words: Osteoporosis; Calcitriol; Zoledronic acid; Bone density; Bone metabolism

骨质疏松症(osteoporosis)是由多种原因引起的代谢性骨病,可造成骨密度及骨质量下降,导致骨折风险增加^[1]。近年来钙平衡调节一直是该病的公认治疗方案,其中以骨化三醇这一药物最为常用,通过钙元素的补充与维持,刺激成骨细胞活性,进而增加骨密度,降低骨折风险^[2],但单一的钙调节方案的疗效有限。研究指出^[3,4],骨质疏松症的发生多与骨形成及骨吸收失衡有关,而破骨细胞活性则是导致骨吸收增加的重要原因。因此,针对骨代谢平衡实施相应的靶向治疗可提高临床治疗疗效。唑来膦酸是当前常用的磷酸盐类药物,可降低破骨细胞活性,抑制骨吸收,同时促进骨形成,在骨质疏松治疗中具有积极的应用价值^[5,6]。目前,关于唑来膦酸联合骨化三醇治疗骨质疏松症的临床研究相对较少,基于此,本研究结合2020年6月-2021年6月我院收治的82例骨质疏松症患者临床资料,观察唑来膦酸联合骨化三醇对骨质疏松症患者骨密度及骨代谢相关指

标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月-2021年6月赣州市人民医院收治的82例骨质疏松症患者作为研究对象,依据随机数字表法分为对照组和观察组,每组41例。对照组男25例,女16例;年龄68~83岁,平均年龄(67.28 \pm 5.39)岁;体质指数(BMI)21~31 kg/cm²,平均BMI(24.57 \pm 3.24)kg/cm²。观察组男26例,女15例;年龄63~84岁,平均年龄(67.35 \pm 5.41)岁;BMI 21~31 kg/cm²,平均BMI(24.61 \pm 3.32)kg/cm²。两组性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合骨质疏松症的相关诊断标准^[7];②无药物禁忌;③入组前1个月未接受相关治疗。排除标准:①合并肝肾功能障碍者;②骨缺失者;③合并骨折者;④恶性肿瘤者;⑤治疗依从性差者。

作者简介:朱道信(1970.8-),男,江西赣州人,硕士,主任医师,主要从事骨关节疾病的研究

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予骨化三醇软胶囊(正大制药<青岛>有限公司,国药准字 H20030491,规格:0.25 μg/粒)口服治疗,0.25 μg/次,2 次/d,持续治疗 1 年,期间监测血钙和血肌酐指标,若其超过正常范围,需减少剂量或中止治疗直至血钙正常。

1.3.2 观察组 在对照组基础联合唑来膦酸注射液(Presbius Kabi Austria GmbH,注册证号 H20181132,规格:100 ml:5 mg)静脉滴注治疗,5 mg/次,滴注时间 ≥ 15 min,4 周 1 次,持续治疗 1 年。

1.4 观察指标 比较两组骨密度(腰椎、股骨颈、髌部)、骨代谢相关指标[血清骨钙素(BGP)、总 1 型前胶原氨基端延长肽(总 P1NP)、β-胶原特殊序列(β-CTX)]、疼痛模拟视觉评分量表(VAS)及不良反应

(头痛、乏力、发热、恶心)。VAS:分数为 0~10 分,分数越高表示疼痛越严重。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨密度比较 两组治疗后腰椎、股骨颈、髌部骨密度高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组骨代谢相关指标比较 治疗后,两组 BGP、总 P1NP、β-CTX 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组腰椎、股骨颈、髌部骨密度比较($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	n	腰椎		股骨颈		髌部	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	0.77±0.12	0.91±0.18*	0.62±0.13	0.90±0.18*	0.75±0.12	0.87±0.16*
对照组	41	0.76±0.11	0.83±0.16*	0.61±0.11	0.81±0.17*	0.76±0.10	0.81±0.15*
<i>t</i>		0.393	2.428	0.376	2.328	0.410	2.044
<i>P</i>		0.695	0.017	0.708	0.023	0.683	0.044

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 2 两组骨代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BGP(μg/L)		总 P1NP(ng/ml)		β-CTX(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	12.15±2.14	9.56±1.35*	89.15±29.47	62.54±23.18*	0.62±0.16	0.45±0.12*
对照组	41	12.20±2.09	10.82±1.46*	90.09±28.56	74.48±20.09*	0.60±0.17	0.51±0.11*
<i>t</i>		0.107	4.057	0.147	2.492	0.549	2.360
<i>P</i>		0.915	0.000	0.884	0.015	0.585	0.021

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 两组疼痛程度比较 两组治疗后 VAS 评分低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	41	5.34±1.06	3.47±0.86*
对照组	41	5.29±1.11	4.12±0.94*
<i>t</i>		0.209	3.267
<i>P</i>		0.835	0.002

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

3 讨论

骨质疏松症的发病机制较为复杂,多与内分泌失调、营养障碍、免疫系统等因素有关^[9],可引起破骨细胞活性及骨脆性增加,进而导致骨吸收与骨形

表 4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	头痛	乏力	发热	恶心	总发生率
观察组	41	1(2.44)	1(2.44)	0	1(2.44)	3(7.32)*
对照组	41	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	5(12.20)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.554, P=0.457$

成平衡的破坏,由此增加了患者的骨折风险^[9,10]。对此,临床多以调节钙平衡作为骨质疏松症的基础治疗方案,通过钙含量的补充与维持,增加机体骨密度,进而降低骨折等不良事件的发生风险^[11]。骨化三醇是维生素 D₃ 经肝脏与肾脏羟化酶代谢而成的 1,25-二羟代谢物,可促进肠道钙吸收,同时刺激骨骼中成骨细胞活性,加速新成骨细胞的形成,并促使血中钙、磷向骨细胞转移,具有理想的钙平衡调节作用,可为骨质疏松症治疗提供充分的药理学基础^[12,13]。但据研究表明^[14],单一钙调节方案往往无法

阻止钙的继续流失,因而疗效有限,而给予针对性靶点治疗将是提升其临床疗效的重要方式。唑来膦酸属于第三代双膦酸盐类药物,可利用循环系统被转运至骨代谢活跃部位,通过破骨细胞的优先摄取,沉积于骨表面,以此阻碍矿物质骨与软骨的再吸收,同时减少骨基质生长因子的释放^[15,16]。此外,唑来膦酸还可干扰破骨细胞中甲羟戊酸(MVA)的代谢途径,诱导破骨细胞与单核细胞前体细胞的凋亡,降低破骨细胞活性,抑制骨吸收,达到抗骨质疏松目的^[17]。

本研究结果显示,两组治疗后腰椎、股骨颈、髌部骨密度高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.05$),提示唑来膦酸联合骨化三醇可促进骨密度增加,这与既往研究^[18-20]相符,分析认为唑来膦酸在吸收后可迅速与体内矿化骨基质结合,进而控制骨吸收,强化骨密度^[21]。骨代谢指标是反映机体骨转换状态的重要标志物,骨质疏松作为骨形成与骨流失失衡的典型疾病之一,其BGP、P1NP、 β -CTX等骨代谢指标多伴有升高表现^[22]。本研究中两组治疗后BGP、总P1NP、 β -CTX水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$),表明联合方案可改善患者骨代谢能力,分析原因为唑来膦酸可调节成骨细胞与破骨细胞的转录机制,降低破骨细胞活性,进而抑制骨吸收,更有助于骨转换状态的优化与维持^[23]。同时,观察组治疗后VAS评分低于对照组($P < 0.05$),提示联合方案对患者疼痛症状的改善效果更为显著,这与其抗骨质疏松效果的提升存在直接关联。此外,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明联合用药不会增加不良反应发生率,安全性高。

综上所述,唑来膦酸联合骨化三醇可增加骨质疏松症患者骨密度,下调骨代谢指标,改善疼痛症状,且不增加不良反应风险,安全可行。

参考文献:

- [1] 吴肖萍,廖君妃,梁东华,等.阿仑膦酸钠、骨化三醇联合阿托伐他汀治疗老年性骨质疏松伴高血脂症的临床观察[J].中国医学工程,2018,26(8):95-97.
- [2] 薛青,张礼超,周奕.骨化三醇对比普通维生素D₃治疗骨质疏松症的临床研究[J].广州医药,2019,50(4):62-65.
- [3] Lee WC, Guntur AR, Long F, et al. Energy Metabolism of the Osteoblast: Implications for Osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2017, 38(3):255-266.
- [4] 周影,潘卫民,孙雯,等.唑来膦酸及云克治疗骨质疏松症的疗效对比研究[J].海南医学院学报,2020,26(16):1237-1241,1249.
- [5] 刘颖,马风云.阿仑膦酸钠及唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症患者的临床疗效研究[J].河北医学,2016,22(1):25-29.
- [6] 沈追孟.唑来膦酸对骨质疏松症的疗效及其对骨代谢指标的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(4):74-76.
- [7] 程晓光,徐文坚,吴艳,等.骨质疏松的影像学及骨密度诊断专家共识[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(9):1249-1256.
- [8] 朴金龙,代彦丽,程团结,等.阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(5):1468-1472.
- [9] 陈岚,顾明君.伊班膦酸钠联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(4):1162-1166.
- [10] 卢广民,周生艳,徐剡.降钙素联合骨化三醇胶丸对糖尿病合并骨质疏松症的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):103-106.
- [11] 黄灿河.阿仑膦酸钠、阿法骨化三醇联合钙剂治疗老年性骨质疏松症的疗效分析[J].海峡药学,2018,30(12):132-133.
- [12] 王斌,李晶.骨化三醇联合降钙素对T2DM伴骨质疏松症患者糖代谢、骨代谢指标的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(16):74-76.
- [13] 戴蓉芳,冯月英,乔红梅,等.骨化三醇联合碳酸钙D₃片治疗老年女性骨质疏松症效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(7):678-680.
- [14] 王文婕,傅文贞,何进卫,等.阿仑膦酸钠与唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症疗效比较[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):445-449.
- [15] 杨志新,杨磊,钱阳晶.唑来膦酸对骨质疏松患者骨痛、骨密度和血清骨代谢标志物的影响[J].解放军医药杂志,2017,29(4):85-88.
- [16] 孔瑞娜,高洁,张菊,等.唑来膦酸对女性骨质疏松症的疗效及其对骨标志物的影响[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(4):496-501.
- [17] 郑博觉.唑来膦酸联合骨化三醇治疗绝经后骨质疏松症的疗效及对患者血清相关骨代谢标志物的影响[J].中国临床实用医学,2017,18(1):49-51.
- [18] 余筱燕,叶一,汤珂珂,等.唑来膦酸联合骨化三醇治疗原发性骨质疏松症的疗效及对骨代谢、胰岛素样生长因子1和瘦素的影响[J].中国临床药学杂志,2020,29(3):161-164.
- [19] 冼海庭,刘海亮,邹而标,等.阿法骨化醇联合唑来膦酸对骨质疏松症患者骨密度和血清骨代谢指标的影响[J].北方药学,2020,17(1):13-14.
- [20] 楚明.骨化三醇联合阿仑膦酸钠治疗老年糖尿病骨质疏松症临床效果观察[J].北方药学,2016,13(1):47.
- [21] 钟志鹏,黄静,陈秀珊,等.阿仑膦酸钠与骨化三醇对老年性骨质疏松症患者骨代谢指标的影响比较[J].云南医药,2021,42(1):33-34.
- [22] Strom O, Lauppe R, Junggren O, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis treatment in the oldest old[J]. Osteoporos Int, 2020, 31(8):1525-1533.
- [23] 陈清河,曾维铨,黄少辉,等.碳酸钙D₃、骨化三醇联合唑来膦酸对2型糖尿病合并原发性骨质疏松症患者骨密度和骨痛的影响[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(2):202-204,226.

收稿日期:2021-09-14;修回日期:2021-09-26

编辑/刘欢