【临床评价】

唑来膦酸联合阿法骨化醇治疗骨质疏松症的效果及其对骨转换、骨代谢功能的影响

刘学君[1]，杨媛芬[2]，柴明如[3]

1. 濮阳市中原油田濮东医院药剂科，河南 濮阳 457001
2. 濮阳市油田总医院药剂科，河南 濮阳 457001
3. 濮阳市中原油田濮东医院骨科，河南 濮阳 457001

摘　要：目的 研究唑来膦酸联合阿法骨化醇治疗骨质疏松症的效果及其对骨转换、骨代谢功能的影响。**方法** 选择2015年1月—2017年12月在濮阳市中原油田濮东医院进行诊治的95例骨质疏松症患者，随机分为两组。对照组口服阿法骨化醇治疗，0.5 μg/次，1次/d。观察组联合静脉滴注唑来膦酸，5 mL唑来膦酸溶于100 mL生理盐水中以恒定的速度进行静脉滴注。两组均治疗12个月。比较两组的临床治疗效果，检测两组骨转换指标、骨代谢指标，并统计两组不良反应情况。**结果** 观察组的有效率为91.48%，显著高于对照组的72.92%（P＜0.05）。两组治疗后的Ⅰ型胶原交联C-末端肽（CTX-1）均显著降低（P＜0.05），骨钙素（OC）显著升高（P＜0.05），且观察组较对照组变化更为显著（P＜0.05）。两组治疗后的血清碱性磷酸酶、甲状旁腺素以及骨特异碱性磷酸酶等骨代谢指标均显著降低（P＜0.05），且观察组较对照组降低地更为显著（P＜0.05）。观察组的不良反应发生率为6.38%，与对照组的4.17%相比无明显差异（P＜0.05）。**结论** 唑来膦酸联合阿法骨化醇治疗骨质疏松症的效果明显优于单独使用阿法骨化醇，可以有效改善患者的骨转换和骨代谢状态，具有较高的临床参考价值。

关键词： 唑来膦酸；阿法骨化醇；骨质疏松症；骨转换；骨代谢

中图分类号： R969　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1674-6376（2018）10-1827-04

DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.014

Effect of zoledronic acid combined with opialaciol in the treatment of osteoporosis and its effect on bone turnover and bone metabolism

LIU Xuejun[1], YANG Yuanfen[2], CHAI Mingru[3]

1. Orthopedics Department, Zhongyuan Oilfield Pudong Hospital of Puyang City in Henan Province, Puyang 457001, China
2. Pharmacy Department, Puyang Oilfield General Hospital in Henan Province, Puyang 457001, China
3. Pharmacy Department, Zhongyuan Oilfield Pudong Hospital of Puyang City in Henan Province, Puyang 457001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of zoledronic acid combined with opialaciol in the treatment of osteoporosis and its effect on bone turnover and bone metabolism. **Methods** Selected 95 cases of patients with opialaciol who were treated in our hospital from January 2015 to December 2016, divided into two groups randomly. The control group was treated with opialaciol, and the observation group combined zoledronic acid with intravenous drip. The clinical therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 91.48% (43/47), significantly higher than that of the control group 72.92%(35/48) (P < 0.05). The CTX-1 after treatment in the two groups was significantly decreased (P < 0.05), and the OC was significantly increased (P < 0.05), and the observation group was more obvious (P < 0.05). The serum alkaline phosphatase, parathyroid hormone and bone specific alkaline phosphatase were significantly decreased (P < 0.05), and the observation group decreased more significantly (P < 0.05). The incidence of adverse reactions in the observation group was 6.38% (3/47), and there was no significant difference compared with 4.17% (2/48) of the control group. **Conclusion** The effect of zoledronic acid combined with opialaciol on osteoporosis is significantly better than that of opialaciol alone, which can effectively improve bone turnover and bone metabolism status of patients, and has high clinical reference value.

收稿日期：2018-04-24

第一作者：刘学君（1976—），女，本科，副主任药师，研究方向为医院药学。E-mail：liuxuejun_1976@papmedline.com

Key words: Zoledronic acid; Opialaciol; Osteoporosis; Bone transformation; Bone metabolism

骨质疏松症作为常见的多发骨科疾病，腰背钝痛感及全身疼痛是其主要临床表现，严重影响老年人生活质量甚至导致其死亡[1-2]。该病主要由营养、内分泌、遗传以及免疫因素引起。继发性骨质疏松主要由酒精中毒、肝病、活动减少、生殖腺内分泌功能不足以及失重等引发。骨矿化物、骨吸收抑制剂以及骨形成促进剂是临床治疗骨质疏松的主要药物[3]。与激素类药物骨化三醇不同，阿法骨化醇是一种激素前体或激素原，可长时间服用且副作用低。唑来膦酸具有抑制骨吸收和促进骨形成的功能。但临床上关于二者联合使用的研究报道较为少见。鉴于此，本研究主要探讨了唑来膦酸联合阿法骨化醇治疗骨质疏松症的效果及其对骨转换、骨代谢功能的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选择2015年1月—2017年12月在濮阳市中原油田濮东医院进行诊治的95例骨质疏松症患者，均符合相关的诊断标准[4]，均签署知情同意书。排除严重肝、肾疾病者，腰椎间盘突出者，慢性炎症疾病者，恶性肿瘤病史，肿瘤骨转移以及内分泌疾病患者。随机分为两组。观察组47例，男22例，女25例；年龄55～86岁，平均(61.42±7.39)岁；病程6个月～10年，平均(4.85±2.73)年；身高151～179 cm，平均(159.46±8.92) cm；体质量50～79 kg，平均(59.46±10.24)kg。对照组48例，男22例，女26例；年龄54～86岁，平均(62.31±8.43)岁；病程6个月～10年，平均(4.89±2.14)年；身高151～179 cm，平均(159.63±9.15) cm；体质量50～79 kg，平均(58.72±11.25)kg。对比两组的基线资料，无统计学差异，可对比。

1.2　治疗方法

对照组口服阿法骨化醇片（国药准字H10950134，重庆药友制药有限责任公司，规格0.5 μg，生产批号：140501、160311）治疗，0.5 μg/次，1次/d。观察组在对照组基础上联合将5 mL唑来膦酸（国药准字H20123152，扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司，规格4 mg，生产批号：20141210、20160503）溶于100 mL生理盐水中以恒定的速度进行静脉滴注。两组均治疗12个月。

1.3　观察指标

治疗有效率对比，疗效标准[4]：治疗后患者的临床症状改善，四肢疼痛基本缓解，经骨密度检测基本恢复正常即为显效；患者的四肢疼痛有一定程度减轻，经骨密度检测骨量出现增加，不易发生骨折即为有效；未达到上述标准者即为无效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

骨转换指标检测：分别于治疗前后采集3 mL空腹静脉血，采用ELISA法检测Ⅰ型胶原交联C-末端肽（CTX-1）水平，骨钙素（OC）水平经放射免疫分析法检测，试剂盒均购自上海研谨生物科技有限公司。

骨代谢指标检测：采用美国贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测两组治疗前后的血清碱性磷酸酶、血钙、血磷、甲状旁腺素以及骨特异碱性磷酸酶等骨代谢指标。

统计两组患者的不良反应发生情况。

1.4　统计学分析

采用SPSS15.00软件，$\bar{x} \pm s$表示计量资料，经t检验，组间率的比较用χ^2检验。

2　结果

2.1　两组临床疗效对比

观察组的有效率91.48%(43/47)高于对照组72.92%(35/48)，差异有统计学意义(P<0.05)，见表1。

2.2　两组骨转换指标对比

两组治疗后的CTX-1均显著降低(P<0.05)，OC显著升高(P<0.05)，且观察组较对照组变化更为显著(P<0.05)，见表2。

2.3　两组骨代谢水平对比

两组治疗后的血清碱性磷酸酶、甲状旁腺素以及骨特异碱性磷酸酶等骨代谢指标均显著降低(P<0.05)，且观察组较对照组降低更为显著(P<0.05)，见表3。

2.4　不良反应

对照组出现1例腹部不适，1例食欲下降，总不

表1　两组临床疗效对比

Table 1　Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	48	22	13	13	72.92
观察	47	24	19	4	91.49*

与对照组比较：*P<0.05

*P < 0.05 vs control group

表2 两组骨转换指标对比

Table 2 Comparison on bone turnover markers between two groups

组别	n/例	CTX-1/(ng·mL⁻¹)		OC/(ng·mL⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	0.31±0.07	0.27±0.05*	5.24±0.21	7.13±0.59*
观察	47	0.32±0.06	0.21±0.04*#	5.22±0.19	9.25±0.64*#

与同组治疗前比较：*P＜0.05；与对照组治疗后比较：#P＜0.05

*P < 0.05 *vs* same group before treatment；#P < 0.05 *vs* control group after treatment

表3 两组骨代谢水平对比

Table 3 Comparison on bone metabolism between two groups

组别	n/例	时间	碱性磷酸酶/(U·L⁻¹)	血钙/(mmol·L⁻¹)	血磷/(mmol·L⁻¹)	甲状旁腺素/(pmol·L⁻¹)	骨特异碱性磷酸酶/(U·L⁻¹)
对照	48	治疗前	35.42±12.19	1.49±0.31	1.35±0.21	1.47±0.32	79.53±17.85
		治疗后	31.78±13.54*	1.45±0.54	1.39±0.43	1.36±0.31*	72.45±16.43*
观察	47	治疗前	35.03±11.87	1.49±0.28	1.36±0.25	1.46±0.33	79.21±16.33
		治疗后	26.25±12.25*#	1.43±0.82	1.34±0.38	1.30±0.21*#	65.37±15.20*#

与同组治疗前比较：*P＜0.05；与对照组治疗后比较：#P＜0.05

*P < 0.05 *vs* same group before treatment；#P < 0.05 *vs* control group after treatment

良反应发生率4.17%；观察组出现1例上腹不适，2例胃痛，总不良反应发生率6.38%，统计学比较，两组无差异。

3 讨论

骨质疏松症患者大多为绝经后女性和老年人。临床症状主要表现为肌肉乏力、脊柱畸形变、骨痛和极易发生骨折等[5-7]，甚至出现呼吸困难、胸闷等循环、呼吸系统并发症，病情较为严重的骨质疏松症患者极易由于一个喷嚏或咳嗽引发骨折，对患者的身体健康造成极大的危害性[8-11]。随着人口老龄化趋势的加重，骨质疏松症的发病人数也在逐年增高，因此开展关于骨质疏松症的防治研究具有重要的临床意义。其规范化的治疗方法包括补充维生素D和钙剂、正确的生活方式、使用膦酸盐药物等。阿法骨化醇在调节机体内钙磷平衡、促进钙磷的肠道吸收和改善骨质疏松症状等方面具有显著的应用效果[12]。

唑来膦酸是经欧盟以及美国批准的降低髋部、非椎体极椎体等部位发生骨质疏松后骨折风险、唯一一年滴注一次的双磷酸盐类药物。唑来膦酸对骨吸收部位具有较强的亲嗜性，可以在不破坏骨细胞的聚集以及黏附的情况下，对破骨细胞的活性进行强有效的抑制，进而促进骨形成，发挥调节骨形成和骨吸收之间的平衡作用[13-14]。唑来膦酸不仅能在给药后快速分布至骨组织中，还由于对骨矿物具有较强的亲和性以及对焦磷酸盐合成酶高度亲和，表现出显效快、作用强以及作用时间长等优点。本研究结果发现，观察组的有效率91.48%显著对照组72.92%（P＜0.05），提示唑来膦酸联合阿法骨化醇治疗骨质疏松症的效果明显优于单独使用阿法骨化醇。其机制与唑来膦酸具有强大的抗骨吸收作用相关。陈立等[15]研究发现，使用唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松患者的有效率高达91.23%，与本研究结果相一致。

CTX-1是一种反映骨吸收状态的特异性检测指标。CTX-1的表达水平越高，表明机体的骨吸收速度越快，骨量丢失情况越严重[16]。OC作为骨组织中含量最为丰富的一种非胶原蛋白，具有改善骨转换调节，控制软骨矿化速率的效果，其水平的高低可以有效反映成骨细胞活性、骨形成速率和骨代谢状态。本研究结果发现，两组治疗后的CTX-1均显著降低（P＜0.05），OC显著升高（P＜0.05），且观察组更为显著（P＜0.05）；提示唑来膦酸与阿法骨化醇联合使用可以显著改善骨质疏松症患者的骨转换状态，抑制骨吸收，且促进骨形成。通过增加OC水平而促进骨形成，降低CTX-1水平而抑制骨吸收是其发挥作用的重要机制。两组治疗后的血清碱性磷酸酶、甲状旁腺素以及骨特异碱性磷酸酶等骨代谢指标均显著降低（P＜0.05），且观察组降低地更为显著（P＜0.05）；提示唑来膦酸联合阿法骨化醇可以有效改善骨质疏松症患者的骨代谢状态。进一步证实了唑来膦酸与阿法骨化醇联合干预方案在

骨质疏松症治疗中的有效性和可行性。

综上所述，唑来膦酸联合阿法骨化醇治疗骨质疏松症的效果明显优于单独使用阿法骨化醇，可以有效改善患者的骨转换和骨代谢状态，具有较高的临床参考价值。

参考文献

[1] Tin S S, Wiwanitkita V. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015, 62(1): 91-95.

[2] 张智海, 刘忠厚, 石少辉, 等. 中国大陆地区以-2.5SD为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8.

[3] Cosman F, Beur S J D, Leboff M S, et al.Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7):2045.

[4] 再英, 钟南山. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 835-837.

[5] Khan A, Morrison A, Ruggiero S, et al. Response to comments on "diagnosis and management of osteoporosis of the jaw: a systematic review and international consensus" [J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(6): 1113-1115.

[6] 游利. 骨质疏松症的现状、筛查和预防 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1616-1619.

[7] 庾伟中, 潘锰, 庾广文.PKP与非手术治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折的成本-效果评价 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(2): 163-167.

[8] Wallace T, Weaver C, Alexander D, et al. Calcium plus vitamin D Supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from NOF [J]. Forens Sci Int, 2014, 238(5): 68-82..

[9] 龙千里, 姬芝栩, 龙征忠,等. 仙灵骨葆治疗绝经后骨质疏松性Colles骨折的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 254-258.

[10] 闫景刚, 段卫华. 骨质疏松症治疗药物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(9): 34-37.

[11] 秦集斌, 宋洁富, 薛旭红. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 511-514.

[12] 申玲, 刘素萍, 朱书朝. 阿法骨化醇软胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1328-1332.

[13] 张亮, 王静成, 冯新民, 等. 唑来膦酸在骨质疏松性椎体压缩骨折椎体后凸成形术后的应用 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(2): 283-285.

[14] 刘颖, 马凤云. 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.

[15] 陈立, 李佳, 韩海滨, 等. 唑来膦酸对绝经后骨质疏松患者骨密度、骨代谢指标、生活质量及疗效的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(12): 1789-1791.

[16] 唐三元, 谭文成, 杨辉, 等. 多种骨代谢生化指标联合预测老年骨质疏松性髋部骨折风险的意义 [J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(18): 1653-1656.