

唑来膦酸联合碳酸钙 D3 治疗骨质疏松症的临床研究

郭丙杰, 张东洋, 李少华

郑州市第九人民医院, 河南 郑州 450053

摘要: **目的** 探讨唑来膦酸联合碳酸钙 D3 治疗骨质疏松症的临床疗效。**方法** 2010 年 1 月—2013 年 9 月郑州市第九人民医院收治的骨质疏松症患者 120 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 60 例。对照组口服碳酸钙 D3 片, 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注唑来膦酸注射液 (5 mg 以 100 mL 生理盐水稀释), 静脉滴注时间大于 15 min, 1 次/年。两组均连续治疗 1 年。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后骨密度 (BMD) 值, VAS 评分, 血钙、磷和碱性磷酸酶 (AKP) 变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 65.0%、96.7%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者 L1~4 BMD、血钙均较治疗前显著升高, AKP、VAS 评分显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 唑来膦酸联合碳酸钙 D3 治疗骨质疏松症具有较好的临床疗效, 可以缓解患者疼痛, 改善和维持 BMD 水平, 且安全性高, 值得临床推广应用。

关键词: 唑来膦酸注射液; 碳酸钙 D3; 骨质疏松症; 骨密度; VAS 评分; 碱性磷酸酶

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)02-0203-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.021

Clinical study on zoledronic acid combined with calcium carbonate D3 in treatment of osteoporosis

GUO Bing-jie, ZHANG Dong-yang, LI Shao-hua

Ninth People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450053, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of zoledronic acid combined with calcium carbonate D3 in treatment of osteoporosis. **Methods** The patients with osteoporosis (120 cases) of Ninth People's Hospital of Zhengzhou City from January 2010 to September 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were administered with Calcium Carbonate D3 Tablets, 1 tablet/time, twice daily. The patients in the control group were administered with Zoledronic Acid Injection (5 mg diluted with 100 mL physiological saline) more than 15 min, 1 time/year. The patients in two groups were treated for one year. After the treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of BMD, VAS score, blood calcium, phosphorus and AKP were compared in two groups. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 65.0% and 96.7%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, BMD of L1 — 4 and blood calcium in treatment group were significantly elevated, while the AKP and VAS score was significantly reduced, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$, 0.01). Degree of the improvement in the treatment group was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid combined with calcium carbonate D3 has the good clinical effect in treatment of osteoporosis, and can relieve patients' pain, while can improve and maintain the BMD level with high safety, which is worth clinical promotion.

Key words: Zoledronic Acid Injection; Calcium Carbonate D3 Tablets; osteoporosis; bone mineral density; VAS score; AKP

骨质疏松症是一种以骨质量低下和骨组织结构退化破坏为特征, 导致骨强度降低、脆性增加, 常易发生骨痛甚至骨折的慢性全身性骨代谢疾病, 临床表现主要为肌肉及骨骼疼痛、身材缩短、脊柱变

形、骨折 4 大主症, 多发于老年人。研究表明, 一般当骨质量降低超过 12% 时, 就会发生不同程度的骨痛, 如不及时治疗当骨质量丢失超过峰值骨质量的 30% 时, 患者则有随时发生骨折的可能^[1-3]。如何

收稿日期: 2014-08-28

作者简介: 郭丙杰 (1970—), 男, 副主任医师, 研究方向是脊椎疾病的诊断和治疗。Tel: 18321676858 E-mail: gbj2014@126.com

减轻患者痛苦,降低致残率,提高患者的生活质量是一个重要的课题。临床应用的抗骨质疏松药物主要包括2大类,即骨吸收抑制类和促进骨形成类。目前,主流药物包括双磷酸盐类(阿仑膦酸钠、唑来膦酸钠等)、降钙素、雌激素、雷洛昔芬、甲状旁腺激素(特立帕肽)等。郑州市第九人民医院采用唑来膦酸钠联合碳酸钙 D3 治疗骨质疏松症取得了较好的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

2010年1月—2013年9月郑州市第九人民医院收治的骨质疏松症患者120例,其中男59例,女61例;年龄50~83岁,平均年龄(62.55±10.82)岁;病程2~13年,平均病程(7.13±5.51)年。患者均签订知情同意书,自愿参加本次研究。

纳入标准:符合WHO骨质疏松症标准^[4]及中国老年学学会骨质疏松委员会制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》^[5]。排除标准:3个月内用过影响骨代谢药物的患者;伴有心、脑、肝、肺、肾等多器官和造血系统严重原发疾病的患者;有较严重的消化道疾病及代谢性疾病患者;抑郁焦虑症患者、精神病患者、过敏体质患者、妊娠或哺乳期妇女及畸形或丧失劳动力者;病情较重,如晚期癌症患者;酗酒或滥用药物者;依从性不良的患者。

1.2 药品

唑来膦酸钠注射液由北京诺华制药有限公司生产,规格100 mL:5 mg/支,产品批号20090106;碳酸钙 D3 片由惠氏制药有限公司生产,600 mg/片,产品批号0901132。

1.3 分组和给药方法

所有患者按照随机分组的原则随机分为对照组和治疗组。两组患者年龄、性别组成、病程等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组在治疗期间均给予适当运动,多晒太阳,并且停用其他治疗骨质疏松的药物。对照组口服碳

酸钙 D3 片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注唑来膦酸钠注射液(用100 mL生理盐水稀释),5 mg/次,1次/年,静脉滴注时间大于15 min。两组均连续治疗1年。

1.4 临床疗效评定标准^[6]

疼痛VAS评分0~5分为显效;6~8分为有效;VAS评分>8分为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用双能X线吸收法(DXA)定量测定骨密度(BMD),每例于治疗前和治疗后一周内分别检测第1~4腰椎(L1~4)、大转子同一部位BMD3次,取均值。

分别评定两组患者治疗前和治疗后的血钙、磷、碱性磷酸酶(AKP)水平变化。

采用视觉类比量表(VAS)评定,0~10分表示无痛至疼痛难忍。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无肌肉痛、疲劳、发热、便秘、腹泻等不良反应发生。

1.7 统计学处理

运用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效15例,有效24例,总有效率为65.0%;治疗组显效36例,有效22例,总有效率为96.7%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,治疗组患者L1~4 BMD、血钙较治疗前显著升高,AKP、VAS评分显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$ 、 0.01),且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	15	24	21	65.0
治疗	60	36	22	2	96.7*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=60$)Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	观察时间	BMD/(g·cm ⁻²)		钙/(mmol·L ⁻¹)	磷/(mmol·L ⁻¹)	APK/(U·L ⁻¹)	VAS 评分
		L1~4	大转子				
对照	治疗前	0.83±0.15	0.64±0.13	2.25±0.14	2.10±0.15	157.31±15.63	8.61±3.14
	治疗后	0.85±0.16	0.65±0.20	2.34±0.12	1.59±0.31	154.44±12.11	2.21±1.12**
治疗	治疗前	0.84±0.24	0.68±0.14	2.25±0.30	1.91±0.33	156.87±18.00	8.38±3.12
	治疗后	0.97±0.22*▲	0.69±0.41	2.89±0.22*▲	1.85±0.25*▲	90.21±10.66*▲	0.71±0.56**▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应比较

在治疗过程中,对两组患者进行常规检查,治疗组患者出现肌肉痛2例,疲劳3例,发热2例;对照组便秘4例,腹泻3例。给予相应处理后均能继续治疗。两组患者均未发现肝肾功能及血常规异常变化。

3 讨论

骨质疏松症是一种以单位骨质量减少和组织微结构退变为特征的全身性代谢性骨病,骨质疏松症可导致骨骼的脆性增加、强度降低,从而使患者容易发生骨折,该病的发病原因和病理机制尚未完全清楚。骨质疏松症的病理基础为破骨细胞吸收增加,成骨细胞功能减退,即骨吸收大于骨形成,导致患者骨骼的骨质量减少^[7]。

骨质疏松症成因复杂,预防及治疗缺乏单一有效方法,临床上较多主张联合用药进行综合治疗。根据我国营养学会制定,绝经后妇女和老年人每日钙摄入推荐量为1 g。我国老年人平均每日从饮食中获钙约400 mg,故平均每日应补充的钙元素量为500~600 mg。增加钙摄入可减缓骨的丢失,改善骨矿化。用于治疗骨质疏松症时,应与其他药物联合使用。但目前尚无充分证据表明单纯补钙可以替代其他抗骨质疏松药物治疗。

唑来膦酸是一种特异性地作用于骨的二磷酸化合物,是咪唑杂环类的第三代双膦酸类药物,双膦酸化合物对矿化骨骼具有高度亲和力,可以选择性地作用于骨骼,抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收^[8-9]。研究表明^[10-11],唑来膦酸在体外可抑制破骨细胞活动,诱导破骨细胞凋亡,还可通过与骨的结合阻断破骨细胞对矿化骨和软骨的吸收,抑制由多种刺激因子引起的破骨细胞活动增强和骨钙释放。唑来膦酸在骨吸收过程中被破骨细胞摄入后,聚集于骨吸收活跃部位,直接抑制法呢基焦磷酸(FPP)

合成酶,通过限制破骨细胞蛋白合成,使细胞最终凋亡。因部分唑来膦酸自破骨细胞释放后可被再次利用,因此单次小剂量使用即可达到更强、更持久的疗效。钙是维持人体器官、组织、细胞正常功能所必需的基本元素;维生素D能参与钙和磷的代谢,对促进钙、磷吸收和骨质形成有重要作用。碳酸钙D3片作为碳酸钙及维生素D的复方制剂,其含钙高,价格低廉且用药安全,现已广泛应用于骨质疏松症的基础治疗。有研究表明,联合应用临床疗效更加确切^[12-13]。

临床上常将双能X射线骨密度仪定量检测骨密度作为骨质疏松诊断的“金标准”和指导临床干预治疗的依据。同时骨质疏松症患者多有骨痛的发生,故本研究将骨密度、视觉类量表作为临床疗效评价的主要指标。研究表明,治疗组显效率和总有效率均明显高于对照组。治疗组治疗后腰部BMD较治疗前明显升高,与对照组比较差异有统计学意义。治疗组治疗后血钙和血磷水平较治疗前明显升高,与对照组比较差异有统计学意义。两组治疗前后VAS评分比较差异有统计学意义,其中治疗组治疗后VAS评分低于对照组。在治疗过程中,治疗组患者出现肌肉痛2例,疲劳3例;对照组便秘4例,腹泻3例。给予相应处理后均能继续治疗。两组患者均未发现肝肾功能及血常规异常变化。

综上所述,唑来膦酸联合碳酸钙D3治疗骨质疏松症具有较好的临床疗效,可以缓解患者疼痛,改善和维持BMD水平,且安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孙西霞,马彩云. 中药辨证治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(28): 3564-3566.
- [2] 孙 剑. 金天格胶囊治疗膝关节炎合并骨质疏松症

- 的临床疗效观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(7): 19-21.
- [3] 杨红云, 塔拉, 崔秀梅, 等. 骨质疏松症中医辨证分型与治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(19): 2123-2124.
- [4] Kanis J A, Melton L J, Christiansen C, *et al.* The diagnosis of osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(8): 1137-1141.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国康复医学诊疗规范 [M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 3.
- [7] 陶国权, 刘忠厚. 老年性骨质疏松 [M]. 北京: 北京科技出版社, 1998: 535-543.
- [8] King A E, Umland E M. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(5): 667-677.
- [9] Recker R R, Delmas P D, Halse J, *et al.* Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure [J]. *Bone Miner Res*, 2008, 23(1): 6-16.
- [10] Hirsh V, Tchekmedyian N S, Rosen L S, *et al.* Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications [J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 6(3): 170-174.
- [11] Oiel I J, Bergner R, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid [J]. *Oncologist*, 2005, 10(1): 82-83.
- [12] 杨敏, 刘佳, 范茂丹, 等. 唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症的效果观察 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(8): 533-535.
- [13] 刘国强, 姜世平, 徐谦, 等. 唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗原发性骨质疏松症的研究 [J]. 临床军医杂志, 2012, 49(6): 1359-1361.