

· 临床研究 ·

比较唑来膦酸与利塞膦酸在激素诱导的骨质疏松中的疗效

陈根强¹, 许慧娟¹, 马华鹰², 汪志明²

(1. 金华职业技术学院医学院, 浙江金华 321000; 2. 浙江省金华市中心医院 321000)

摘要:目的 比较唑来膦酸与利塞膦酸在激素诱导的骨质疏松中的疗效。方法 选取本院 2007 年 1 月至 2010 年 1 月糖皮质激素诱导的骨质疏松患者 120 例, 随机双盲试验, 分为唑来膦酸组 60 例, 利塞膦酸组 60 例, 疗程均为连续治疗 12 个月。比较两组患者的骨密度及血清 β -CTx 及骨形成标志物 P1NP 浓度等指标。结果 唑来膦酸组患者治疗后血清 β -CTx 浓度远低于利塞膦酸组患者血清浓度 ($P < 0.05$)。结论 唑来膦酸静脉滴注能够显著增加腰椎及股骨颈骨密度基值, 降低 β -CTx 及 P1NP 血清浓度, 治疗效果远优于利塞膦酸。

关键词:骨质疏松/治疗; 唑来膦酸; 利塞膦酸

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)08-0879-03

Comparison of effects between zoledronic acid and risedronate in glucocorticoid induced osteoporosis

Chen Genqiang¹, Xu Huijuan¹, Ma Huaying², Wang Zhiming²

(1. School of Medicine Jinhua Professional Technology, Jinhua, Zhejiang 321000, China;

2. Central Hospital of Jinhua City in Zhejiang Province 321000, China)

Abstract: Objective To compare the efficacies of zoledronic acid and risedronate in treating glucocorticoid-induced osteoporosis. **Methods** 120 patients with glucocorticoid-induced osteoporosis in this hospital from January 2007 to January 2010 were selected and divided into the zoledronic acid group and the risedronate group by using the randomized, double-blind test, with 60 cases in each group. The treatment course was continuous 12 months in two groups. The bone mineral density and serum β -CTx and P1NP concentrations were detected and compared between the two groups. **Results** Serum β -CTx concentration in the zoledronic acid group was significantly lower than that in the risedronate group ($P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous infusion of zoledronic acid can significantly increase the basic value of the bone mineral density in lumbar vertebra and femoral neck, decrease serum β -CTx and P1NP concentrations, its curative effects are obviously superior to risedronate.

Key words: osteoporosis/therapy; zoledronic acid; risedronate

糖皮质激素广泛被用于治疗炎症及免疫调节紊乱性疾病^[1-2]。然而, 长期连续使用会导致如骨质疏松、增加骨折风险等不良反应^[3]。研究发现, 连续使用 3 个月的糖皮质激素会增加上述的风险^[4-5]。双磷酸盐类为目前在防治糖皮质激素诱导的骨质疏松药物中疗效最为显著, 能够增加骨密度及降低脊柱骨折的风险^[6-7]。每天口服双磷酸盐类药物能够对糖皮质激素诱导的骨质疏松有预防与治疗的效果, 但现今仍缺少此类药物的治疗周期用药规范。唑来膦酸与利塞膦酸为双磷酸盐类药物, 现将本研究采用唑来膦酸联合利塞膦酸治疗糖皮质激素诱导的骨质疏松中的疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2007 年 1 月至 2010 年 1 月糖皮质激素诱导的骨质疏松患者 120 例, 随机双盲试验, 分为唑来膦酸组 60 例, 其中, 男 22 例, 女 38 例; 平均年龄 (53.3 ± 21.7) 岁。口服安慰剂及静脉滴注唑来膦酸 5 mg/d; 风湿性关节炎 26 例, 风湿性肌肉痛 3 例, 系统性红斑狼疮 9 例, 哮喘 5 例。利塞膦酸组 60 例, 其中, 男 25 例, 女 35 例; 平均年龄 (52.6 ± 28.1) 岁。风湿性关节炎 25 例, 风湿性肌肉痛 3 例, 系统性红斑狼疮 10 例, 哮喘 4 例, 口服利塞膦酸 5 mg/d 及每天静脉滴

注安慰剂。疗程均为连续治疗 12 个月。纳入标准: 最近一年中每天口服 7.5 mg 泼尼松 (或等量糖皮质激素) 超过 3 个月。所有患者均签署知情同意书。排除标准: 排除 12 个月内接受过双磷酸盐类药物或对骨骼有影响药物; 血清维生素 D 浓度小于 30 nmol/L; 恶性肿瘤或甲状旁腺疾病患者; 肾功能不全患者 (肌酐清除率小于 30 mL/min)。

1.2 指标检测 采用电化学发光免疫分析技术 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 测定血清 β -CTx 及骨形成标志物 P1NP 浓度; 骨密度仪检测腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈骨密度。

1.3 统计学处理 应用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 ANOVA 方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

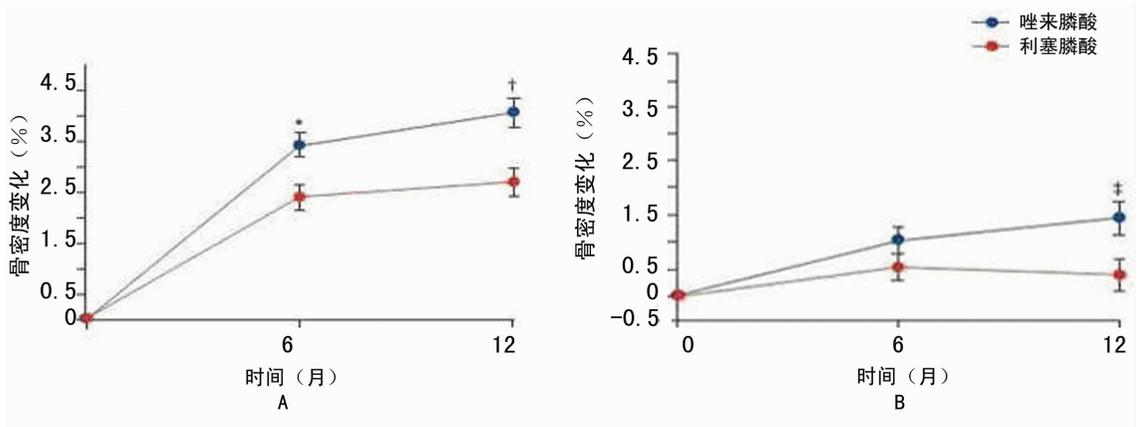
2 结果

2.1 两组治疗后骨密度比较 治疗后 3、6、9、12 个月唑来膦酸组患者骨密度高于利塞膦酸组 ($P < 0.05$), 见图 1 和表 1。

2.2 治疗后的 β -CTx 及 P1NP 浓度变化比较 唑来膦酸组患者治疗后 3、6、9、12 个月血清 β -CTx 和 P1NP 浓度远低于利塞膦酸组患者血清浓度 ($P < 0.05$)。见图 2 和表 2。

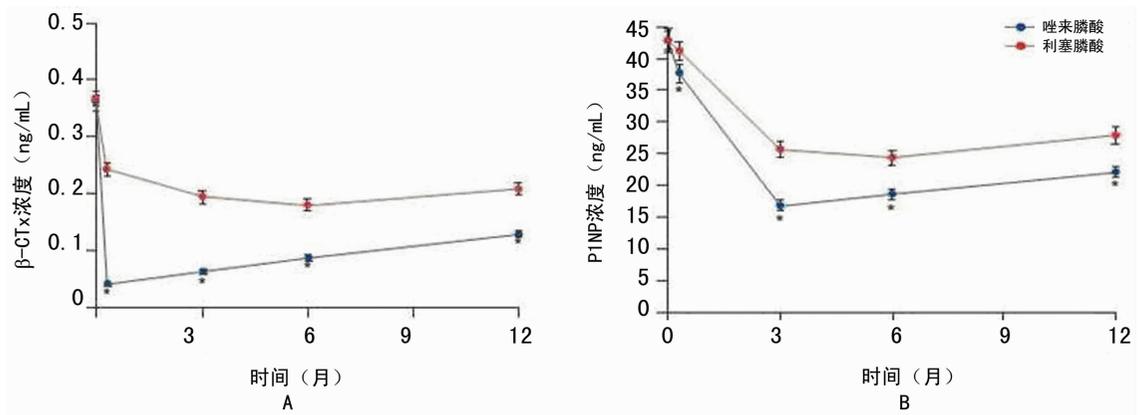
表 1 两组患者治疗后骨密度变化比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	n	治疗前	腰椎治疗后				股骨颈治疗后			
			3个月	6个月	9个月	12个月	3个月	6个月	9个月	12个月
唑来膦酸组	60	0	1.9±0.7*	3.5±0.7*	3.8±0.8*	4.2±1.0*	0.6±0.3*	1.0±0.5*	1.2±0.4*	1.5±0.4*
利塞膦酸组	60	0	1.2±0.6	2.3±0.8	2.5±0.9	2.7±1.1	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.2	0.5±0.2

* : $P<0.05$,与利塞膦酸组比较。

A: 腰椎柱; B: 股骨颈。

图 1 两组患者治疗后骨密度变化

A: β -CTx 浓度; B: P1NP 浓度。图 2 两组患者治疗后 β -CTx 及 P1NP 浓度变化比较表 2 两组患者治疗后 β -CTx 及 P1NP 浓度变化比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
β -CTx(ng/mL)						
唑来膦酸组	60	0.37±0.08	0.06±0.03	0.10±0.05	0.13±0.06	0.17±0.09
利塞膦酸组	60	0.37±0.08	0.21±0.10	0.19±0.09	0.24±0.12	0.26±0.11
P1NP(ng/mL)						
唑来膦酸组	60	42.00±16.00	17.00±8.00	20.00±9.00	22.00±13.00	24.00±12.00
利塞膦酸组	60	43.00±17.00	26.00±13.00	26.00±12.00	29.00±15.00	31.00±17.00

3 讨 论

唑来膦酸属于含氮双膦酸化合物,主要作用于人体骨骼,通过对破骨细胞的抑制,从而抑制骨吸收。唑来膦酸静脉注射后可以迅速分布于骨骼当中,并像其他双膦酸化合物一样,优先聚集于高骨转化部位。注射唑来膦酸能够增加绝经后出现骨质疏松妇女的骨密度及降低骨折的风险^[8-9]。在细胞水平,本品抑制破骨细胞。破骨细胞通常存在于骨表面上,但不具有

明显的吸收活性^[10-13]。

β 胶原特殊序列(β -Crosslaps)是骨重吸收标志物,它是 I 型胶原蛋白的羧基端降解产物。总骨 I 型前胶原氨基端延长链(P1NP)是骨形成标志物,反映了新合成的 I 型胶原蛋白的变化^[14-15]。 β -CTx 及 P1NP 是国际骨质疏松症基金会(international osteoporosis foundation, IOF)推荐使用的 3 种标志物中的其中 2 种。本次同时对 2 个指标进行比较,发现唑来膦

酸治疗后能快速降低 β -CTx 及 P1NP 血清浓度。利塞膦酸与唑来膦酸比较,治疗效果明显差于前者。

综上所述,本研究发现,唑来膦酸静脉滴注能够显著增加腰椎及股骨颈骨密度基值,降低 β -CTx 及 P1NP 血清浓度,治疗效果远优于利塞膦酸。同时从骨密度增长幅度及 β -CTx 及 P1NP 血清浓度降低的特点上发现,在使用唑来膦酸治疗时,采取短疗程已收到良好治疗效果,治疗疗程不建议超过 6 个月。

参考文献:

- [1] van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 15(12):993-1000.
- [2] Boonen S, Lorenc RS, Orwoll ES, et al. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Bone*, 2012, 51(3):383-388.
- [3] van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39(12):1383-1389.
- [4] Dissette V, Bozzi B, Pasti L, et al. Particulate adducts based on sodium risedronate and titanium dioxide for the bioavailability enhancement of oral administered bisphosphonates [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(2):328-336.
- [5] The digitalis investigation group. American college of rheumatology Ad Hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(16):1496-1503.
- [6] Watts NB, Brown JP, Cline G. Risedronate on 2 consecutive days a month reduced vertebral fracture risk at 1 year compared with historical placebo [J]. *J Clin Densitom*, 2010, 13(1):56-62.
- [7] Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-

induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(1):8-19.

- [8] van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79(2):129-137.
- [9] Carbonell-Abella C, Guañabens-Gay N, Marín-Rives JA, et al. Analysis of therapeutic compliance in women with osteoporosis [J]. *Reumatol Clin*, 2011, 7(5):299-304.
- [10] Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(11):2309-2318.
- [11] Gaines JM, Marx KA. Older men's knowledge about osteoporosis and educational interventions to increase osteoporosis knowledge in older men: a systematic review [J]. *Maturitas*, 2011, 68(1):5-12.
- [12] Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(6):1006-1013.
- [13] Majumdar SR, McAlister FA, Johnson JA, et al. Interventions to increase osteoporosis treatment in patients with 'incidentally' detected vertebral fractures [J]. *Am J Med*, 2012, 125(9):929-936.
- [14] Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(24):292-299.
- [15] Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice [J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(3):259-262.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2012-12-26)

(上接第 878 页)

- 及对策 [J]. *实用护理杂志*, 2000, 16(8):36-37.
- [6] 李碧锦, 谭毅. 输尿管上段结石微创治疗进展 [J]. *中国临床新医学*, 2012, 3(5):267-269.
 - [7] Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, et al. Holmium: YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients [J]. *J Urol*, 2002, 167(1):31-34.
 - [8] Sprunger JK, Herrell SD. Techniques of ureteroscopy [J]. *Urol Clin North Am*, 2004, 31(1):61-69.
 - [9] Elashry OM, Elgamasy AK, Sabaa MA, et al. Ureteroscopic management of lower ureteric calculi: a 15-year single-centre experience [J]. *BJU Int*, 2008, 102(8):1010-1017.
 - [10] Ather MH, Paryani J, Memon A, et al. A 10-year experience of managing ureteric calculi: changing trends towards endourological intervention is there a role for open sur-

gery [J]. *BJU Int*, 2001, 88(3):173-177.

- [11] 常宝元, 莫乃新, 吴斌, 等. 洞穴式切口输尿管切开取石术 63 例报告 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2008, 1(1):77-78.
- [12] Honeck P, Wendt-Nordahl G, Krombach P, et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center [J]. *J Endourol*, 2009, 23(7):1209-1212.
- [13] 吴岑伍, 伯聪, 苏仲, 等. 腰背部小切口输尿管上段切开取石术附 80 例报告 [J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(7):145-146.
- [14] 张佳义. 经腹直肌外侧缘直切口治疗输尿管结石 5 例报告 [J]. *基层医学论坛*, 2005, 9(7):614-615.

(收稿日期:2012-09-20 修回日期:2012-11-18)