

唑来磷酸治疗西北高原地区骨质疏松症的临床研究

窦 强 高 杰 李志琳 杨成伟 蓝 旭

摘 要 **目的** 观察唑来磷酸治疗骨转移骨质疏松的临床疗效。**方法** 选取笔者医院 2011 年 4 月~2015 年 6 月 118 例肿瘤骨转移后骨质疏松患者,伴有疼痛症状,随机分为研究组 60 例(静脉滴注唑来磷酸注射液),对照组 58 例(口服骨化三醇片)。共 2 个疗程,1 年为 1 个疗程。**结果** 通过椎骨骨密度比较,研究组治疗前后有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,治疗后 12 个月、治疗结束后(24 个月)差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,研究组在改善生活质量与镇痛效果上差异有统计学意义($P < 0.05$);对初次使用唑来磷酸患者,经用药 24h 前后 Pd 值比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对骨代谢生化指标比较,两组用药前后,血钙值、BGP 和 CTX 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 唑来磷酸可明显增加患者骨密度,改善骨质疏松,减轻患者疼痛。

关键词 唑来磷酸 骨质疏松 骨密度 临床疗效

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.029

Clinical Effect of Zoledronic Acid to Treat the Syndrome of Osteoporosis in Northwest Highland Area. Dou Qiang, Gao Jie, Li Zhi-lin, et al. Department of Spinal Surgery, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command of CPLA, Gansu 730050, China

Abstract **Objective** To observe the clinical effect of zoledronic acid to treat cancer bone metastases with osteoporosis. **Methods** From April 2011 to June 2015, 118 cases of cancer bone metastases with osteoporosis and ache were divided into two groups according to the random number table. The research group (60 cases) were given zoledronic acid only, while the control group (58 cases) calcitriol. 2 period of treatment, 1 year for 1 course of treatment. **Results** After and pre of treatment, The BMD of vertebra of research group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). And after 12 months and 24 months, compared with the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The life quality and the pain in research group, compared with the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 24h using zoledronic acid, the changes of Pd was statistically significant ($P < 0.05$). The Blood calcium, BGP and CTX, compared with the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid can increase the BMD, improve the syndrome of osteoporosis, and relieve the pain of patients.

Key words Zoledronic acid; Osteoporosis; Bone mineral density; Clinical effect

恶性肿瘤晚期易发生骨转移,经尸检发现,此类患者中,三到七成会发生脊柱转移,其中约 14% 患者有临床表现^[1]。其病理表现为溶骨性破坏,可引起高钙血症、脊髓压迫和疼痛等并发症^[2]。患者经放化疗后,亦会对骨质代谢有影响,加重骨质疏松程度。故骨质疏松与疼痛是肿瘤骨转移后对患者生活中面临的两大问题,严重影响生活质量。目前,临床中多用双膦酸盐类药物治疗骨转移,笔者医院多选择第 3 代双膦酸盐类药物唑来磷酸,其能有效的抑制破骨细胞的活性,用以治疗肿瘤骨转移后骨质疏松与缓解疼痛症状,临床中收到较为满意的效果,现特将研究结果报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:(1) 参照骨质疏松诊断标准^[3]: 年龄 ≥ 50 岁;自发性周身骨骼疼痛或负重性疼痛;腰部和(或)髋部骨密度(BMD)至少有 1 个部位低于峰值骨量的 $-2.5SD$ 。(2) 入选标准:所有患者均同意并签署知情同意书,治疗前 1 个月内未接受双膦酸盐类药物,治疗 1 年前未使用过激素类药物,可自我进行疼痛程度评估,预计生存期均 > 2 年。(3) 排除标准:严重心脏、肝脏、肾脏功能障碍者;不能进行自我疼痛程度评估者;对研究药物过敏者。(4) 病例收集和分组:选取笔者医院 2011 年 4 月~2015 年 6 月 118 例肿瘤骨转移后骨质疏松患者,伴有疼痛症状,按就诊次序随机分为研究组 60 例(静脉滴注唑来磷酸注射液),对照组 58 例(口服骨化三醇片)。共 2 个疗程,1 年为 1 个疗程。原发肿瘤均经细胞学 and (或)病理学确诊,所有骨转移瘤均经断层扫描

作者单位:730050 中国人民解放军兰州军区兰州总医院全军创伤骨科研究所脊柱外科

通讯作者:蓝旭,电子信箱:lzyjw@sina.com

(ECT)和磁共振(MRI)等影像学检查确诊。两组病例在年龄、性别、腰椎关节骨密度、Karnofsky 评分、转移病灶分布等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

表1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	女性	男性	年龄(岁)	Karnofsky 评分(分)	单发灶	多发灶	腰椎骨密度(g/cm ²)
研究组	60	36	24	55.6 ± 3.3	53.24 ± 1.58	22	34	0.729 ± 0.028
对照组	58	35	23	55.4 ± 3.9	52.98 ± 1.47	21	29	0.740 ± 0.018

2. 研究方法及分组:(1)研究组:在常规放化疗的基础上同时予以 5mg 唑来磷酸注射液(江苏正大天晴药业生产,批号 20100045)加入 100ml 生理盐水中静脉滴注,1 年 1 次,连续 2 年。(2)对照组:在常规放化疗基础上给以骨化三醇片(罗氏制药有限公司)口服,1 片/次,2 次/日。

3. 观察指标:(1)骨密度测量:采用 Norland XR36 双能 X 线骨密度仪,于治疗时(0 个月)、治疗 6 个月后(6 个月)、治疗 12 个月后(12 个月)和治疗 24 个月后(24 个月)对患者骨密度的变化进行记录并比较。(2)疼痛评估:采用 VRS 分级法,0 级为无痛,I 级为轻度疼痛,II 为中度疼痛,影响睡眠,需要服用镇痛药,III 为重度疼痛,严重影响睡眠,可伴有植物神经紊乱或被动体位,需要止痛剂。显效:疼痛分级下降 2 级,有效:疼痛分级下降 1 级,无效:疼痛分级无变化或上升。(3)生活质量评价^[4]:采用 Karnofsky 评分标准,下降为减少 10 分,稳定为分值无变化,改善为增加 10 分,显著改善为增加 20 分。(4)P 波时限

测定:患者平卧位,呼吸均匀,行十二导联体表心电图检查(走纸速度 50mm/s,增益 10mm/mV),选择基线平稳、图形清晰的心动周期进行测量,对初次使用静脉滴注唑来磷酸注射液前与静脉滴注后 24h 进行测量。(5)实验室指标检测:治疗前后均于清晨空腹状态时进行静脉采血并检测血钙、肌酐及骨代谢生化指标(BGP 和 CTX)值。

4. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析,计量资料应用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者 0 个月、6 个月、12 个月和 24 个月腰椎骨密度比较(表 2)。两组患者镇痛效果评估和生活质量改善比较(表 3)。研究组患者初次使用静脉滴注唑来磷酸 24h 前后 P 波时限的变化结果(表 4)。两组患者治疗前后血钙、肌酐及骨代谢生化指标(BGP 和 CTX)值的比较(表 5)。

表2 两组患者 0 个月、6 个月、12 个月和 24 个月腰椎骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	0 个月	6 个月	12 个月	24 个月	<i>F</i>	<i>P</i>
研究组	60	0.738 ± 0.034	0.825 ± 0.011	0.955 ± 0.012	1.324 ± 0.022	4.901	0.000
对照组	58	0.745 ± 0.020	0.771 ± 0.022	0.858 ± 0.021	0.940 ± 0.021	1.158	0.350
<i>t</i>		0.940	1.255	4.310	8.722		
<i>P</i>		0.511	0.350	0.020	0.000		

研究组治疗前后比较, $P < 0.05$;治疗后 12 个月、治疗结束后比较(24 个月), $P < 0.05$

表3 两组患者治疗镇痛效果评估和生活质量改善比较(*n*)

组别	<i>n</i>	生活质量改善评价			镇痛效果评估		
		无效	有效	显效	无效	有效	显效
研究组	60	7	15	38	8	16	36
对照组	58	25	18	15	15	20	23
<i>u</i>		1.220			3.485		
<i>P</i>		0.000			0.050		

结 论

骨质疏松伴疼痛是恶性肿瘤骨转移的重要并发症之一,临床多见。骨质疏松是一种骨代谢性疾病,

以脆性增加,易于骨折,病理中以骨组织微细结构破坏和骨量减少为重要特征,并伴随疼痛,严重影响患者的生活质量,对其治疗不仅费用昂贵,且增加患

表 5 两组患者治疗前后血钙、肌酐及骨代谢生化指标 (BGP 和 CTX) 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	n	血钙 (mmol/L)		血肌酐 (μ mol/L)		BGP (ng/ml)		CTX (ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	2.50 $\pm$ 0.32	1.78 $\pm$ 0.21	53.82 $\pm$ 6.22	53.14 $\pm$ 6.07	16.45 $\pm$ 2.88	26.25 $\pm$ 3.28	0.54 $\pm$ 0.24	0.27 $\pm$ 0.18
对照组	58	2.51 $\pm$ 0.30	2.12 $\pm$ 0.15	53.83 $\pm$ 6.46	53.22 $\pm$ 6.29	15.85 $\pm$ 3.62	17.27 $\pm$ 2.80	0.58 $\pm$ 0.20	0.46 $\pm$ 0.52
t		-1.224		0.355		3.401		-0.421	
P		0.000		0.600		0.030		0.010	

者的身心痛苦^[5]。

作为新一代的高效含氮双磷酸盐,美国临床肿瘤协会 ASCO 已将唑来磷酸推荐为骨转移瘤的一线治疗药物,可缓解骨质疏松症状,也可有效缓解疼痛等不适。该药可通过与骨表面的差劲基磷灰石紧密结合,抑制破骨细胞的活动,从而加速破骨细胞凋亡,增加钙的吸收,以此增加骨密度从而达到抗骨质疏松治疗的目的^[6,7]。另唑来磷酸亦可减少炎性介质和前列腺素,乳酸等致痛因子释放,减轻疼痛^[8]。综其增加骨密度和镇痛两大功效,可有效提高患者的生活质量及改善身心健康。

本研究发现,通过椎骨骨密度比较,研究组治疗前后比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与对照组比较,治疗后 12 个月、治疗结束后 (24 个月),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明唑来磷酸可有效提高患者骨密度,优于对照组;与对照组比较,研究组在改善生活质量与镇痛效果上比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明唑来磷酸可有效改善患者生活质量,并有效镇痛,均优于对照组;对初次使用唑来磷酸患者,经用药 24h 前后 Pd 值比值比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但经心电图监护,并未发现有心房颤动的发生,说明用药有一定的安全性;对骨代谢生化指标比较,两组用药前后,血钙值、BGP 和 CTX 比较,差异有统计学意义

(P 均 < 0.05),说明唑来磷酸可有效降低血钙浓度。

综上所述,唑来磷酸可有效地改善恶性肿瘤骨转移患者骨质疏松伴疼痛症状,可提高椎骨骨密度,缓解疼痛,降低血钙浓度,从而改善患者生活质量和身心健康,在临床中,应用疗效确切且安全,患者耐受性和依从性好,不良反应小,值得临床使用及推广。

参考文献

1 刘艳成,苗军,夏群. 脊柱转移瘤的预后评估和手术选择[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2015,24(8):663

2 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 人民卫生出版社,2001:226-227

3 张志华,范春,林莎. 鲑鱼降钙素治疗骨质疏松症 78 例对照观察[J]. 陕西医学杂志,2010,11(9):23-25

4 黄越,孟晓岩. 唑来磷酸治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛的临床研究[J]. 实用药物与临床,2012,15(1):58-60

5 Russell RG, Watts NB, Ebetino FH. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy[J]. Osteoporos Int, 2008,19(6):733-759

6 薛江义,张晶晶,卢向东,等. 阿仑膦酸钠联合辛伐他汀对骨质疏松骨折的影响[J]. 中国医药科学,2014,4(10):20-21

7 Reid IR. Zoledronate: efficacy and safety[J]. J Bone Miner Res, 2006,21(Suppl 2):83-87

8 吴跃明. 唑来磷酸联合密钙息治疗肺癌骨转移伴骨质疏松的临床研究[J]. 中华全科医学,2014,12(6):896-898

(收稿日期:2016-07-24)

(修回日期:2016-09-26)

(接第 191 页)

参考文献

1 廖秋菊,王长远,秦俭,等. 阶梯式教学在住院医师心肺复苏综合能力培训中的应用[J]. 医学研究杂志,2016,45(9):182-184

2 王海娟,杨桂涛. 心肺复苏急救培训实践与启示[J]. 中华医学教育探索杂志,2015,14(12):1286-1289

3 Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care[J]. Circulation, 2015,132(18 Suppl 2):S315-367

4 吴霄迪,尹彦斌,姜素文,等. 急诊科心肺复苏注册登记及复苏质量录像分析[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(7):597-602

5 Na JU, Lee TR, Kang MJ, et al. Basic life support skill improvement

with newly designed renewal programme; cluster randomised study of small-group-discussion method versus practice-while-watching method[J]. Emerg Med J, 2014,31(12):964-969

6 张慧,李云芳,姚珊珊. 边看视频边练习教学学法在实习护生 2015 版心肺复苏指南培训中的应用[J]. 护理学报,2016,23(16):12-14

7 Min M, Yeom SR, Ryu JH, et al. Comparison between an instructor-led course and training using a voice advisory manikin in initial cardiopulmonary resuscitation skill acquisition[J]. Clin Exp Emerg Med, 2016,3(3):158-164

8 杨颖,刘晓玲,赵敏,等. 心肺复苏培训效果的持续性研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学,2015,10(30):281-282

(收稿日期:2016-12-18)

(修回日期:2016-12-24)