

地舒单抗与唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的疗效对比研究

李小霜 孙娟 何苗苗 张珍华 于洪恩

摘要 **目的** 对比地舒单抗(denosumab, DEN)与唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)对绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMO)的治疗效果。**方法** 回顾性分析2020年10月~2021年6月徐州医科大学附属医院收治的86例PMO患者的病例资料,根据使用药物的不同将其分为两组,即DEN组($n=40$)和ZOL组($n=46$)。DEN组患者给予皮下注射DEN 60mg,2次/年;ZOL组患者给予静脉滴注ZOL 5mg,1次/年。比较两组患者的基本信息、骨代谢标志物[骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP)、I型前胶原氨基端延长肽(total procollagen type I amino-terminal propeptide, TP1NP)、 β -胶原特殊序列(β -cross laps, β -CTX)、骨钙素(bone gla protein, BGP)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、25羟基维生素D(25OHD)等]、骨密度值、骨痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分。**结果** 治疗1年后,两组患者腰椎及髋部骨密度值较治疗前均显著升高($P<0.05$),DEN组患者腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、全髋等部位骨密度值高于ZOL组,且差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者的TP1NP、 β -CTX、BAP、BGP及ALP水平较治疗前均显著降低(P 均 <0.05),25OHD水平较治疗前显著升高($P<0.05$),且DEN组患者的 β -CTX水平显著低于ZOL组($P<0.05$);两组患者骨痛症状均较前缓解,VAS评分均显著降低(P 均 <0.05),同时DEN组患者的骨痛VAS评分显著低于ZOL组($P<0.05$)。**结论** DEN和ZOL治疗PMO均效果显著且安全,能够有效提高骨密度值,改善骨代谢指标。本研究初步证实DEN较ZOL在增加腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、全髋等部位骨密度值及减轻患者疼痛方面更有优势。

关键词 绝经后骨质疏松症 地舒单抗 唑来膦酸 骨代谢 骨密度

中图分类号 R58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.029

Comparison of Clinical Efficacy between Denosumab and Zoledronic Acid in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. LI Xiaoshuang, SUN Juan, HE Miaomiao, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

Abstract Objective To compare the efficacy of denosumab (DEN) and zoledronic acid (ZOL) on postmenopausal osteoporosis (PMO). **Methods** The case data of 86 patients with PMO admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from October 2020 to June 2021 were retrospectively analyzed and divided into two groups according to the different drugs used: DEN group ($n=40$) and ZOL group ($n=46$). The patients of DEN group were given subcutaneous injection of 60mg DEN, twice a year, the patients of ZOL group were given 5mg ZOL, once a year. The basic information and bone metabolism markers [bone alkaline phosphatase (BAP), total procollagen type I amino-terminal propeptide (TP1NP), β -cross laps (β -CTX), bone gla protein (BGP), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25OHD)], bone mineral density, visual analogue scale (VAS) for bone pain in the two groups were compared. **Results** After 1 year of treatment, the BMD of lumbar spine and hip in both groups were significantly increased compared with before treatment ($P<0.05$). The BMD of lumbar spine (L₁₋₄), femoral neck and total hip in the DEN group were higher than those in ZOL group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the values of TP1NP, β -CTX, BAP BGP and ALP were significantly decreased compared with before treatment ($P<0.05$); the level of 25OHD was significantly increased compared with before treatment ($P<0.05$); the level of β -CTX in DEN group was significantly lower than that in ZOL group ($P<0.05$). The symptoms of bone pain were relieved in both groups, and the VAS score was significantly decreased ($P<0.05$), while the VAS score of bone pain in DEN group was significantly lower than that in ZOL group ($P<0.05$). **Conclusion** Both DEN and ZOL are effective in the treatment of PMO, which can effectively improve bone mineral density and bone metabolism indexes. This study preliminarily confirmed that DEN has more advantages than ZOL in increasing bone mineral density of lumbar spine (L₁₋₄), femoral neck, total hip and alleviating patients pain.

Key words Postmenopausal osteoporosis; Denosumab; Zoledronic acid; Bone metabolism; Bone mineral density

基金项目:江苏省徐州市科学技术局社会发展项目(KC15SH089)

作者单位:221000 徐州医科大学(李小霜、何苗苗、张珍华、于洪恩);221004 徐州医科大学附属医院(孙娟)

通信作者:孙娟,电子邮箱:TDC918@163.com

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种骨量减低和骨微结构恶化导致骨折风险增加的全身代谢性疾病,在绝经后中老年女性中最为常见,即绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO)^[1]。PMO 多发生在女性绝经后 5~10 年,且早期症状隐匿,骨折是其严重的并发症,可导致患者疼痛、残疾甚至死亡,因此,科学有效防治 PMO 至关重要^[2]。PMO 患者由于卵巢功能衰退,导致雌激素水平下降,破骨细胞活性增强,骨吸收大于骨形成,导致大量骨质流失,破骨细胞活性增强是 PMO 发生的关键因素,研究并开发以骨吸收抑制剂为主的治疗药物是防治 PMO 的重要方向^[3]。

地舒单抗 (denosumab, DEN) 属于核因子 κ B 受体活化体配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand inhibitor, RANKL) 抑制剂,RANKL 是破骨细胞分化、激活和存活的主要介质,DEN 通过干扰 RANKL 与 RANK 的结合,从而抑制破骨细胞的形成和存活,使骨吸收与骨形成趋向平衡^[4]。唑来膦酸 (zoledronic acid, ZOL) 通过抑制法尼基焦磷酸盐合成酶 (farnesyl pyrophosphate synthase, FPPS) 发挥其抗骨再吸收作用,是目前药理活性最强的双磷酸盐类药物^[5]。DEN 与 ZOL 都是抗骨吸收药物,但给药途径以及药物作用特点有所不同。本研究回顾性对比分析 DEN 和 ZOL 治疗 PMO 为期 1 年的治疗效果,以骨密度 (bone mineral density, BMD)、骨代谢标志物 (bone metabolic markers, BTM) 以及骨痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 作为评价指标,以期对 DEN 与 ZOL 在临床治疗 PMO 时的选择提供理论基础。

资料与方法

1. 一般资料:本研究为回顾性对比分析研究,查阅 2020 年 10 月~2021 年 6 月于徐州医科大学附属医院住院的 PMO 患者资料,筛选出接受 DEN 和 ZOL 治疗 ≥ 1 年的女性患者作为研究对象,根据使用药物的不同将其分为两组: DEN 组 ($n = 40$) 和 ZOL 组 ($n = 46$)。纳入标准:①符合《原发性骨质疏松症诊疗指南》中 OP 的诊断标准^[6];②年龄为 50~60 岁且自然绝经时间 ≥ 2 年的女性患者。排除标准:①代谢性骨病、维生素 D 缺乏性疾病患者;②类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等免疫系统疾病患者;③患有甲状腺疾病、甲状旁腺疾病等内分泌系统疾病患者;④伴严重的心脏、脑、肝脏、肾脏等功能障碍疾病患者;⑤两年内使用过影响骨代谢药物的患者;⑥使用过雌激素治疗的患者。本研究经徐州医科大学附属

医院医学伦理学委员会批准 (伦理学审批号:XY-FY2022-KL014-01)。

2. 方法: DEN 组患者给予皮下注射 DEN 60mg, 2 次/年; ZOL 组患者给予静脉滴注 ZOL 5mg, 1 次/年。治疗期间所有患者每日补充维生素 D₃ 125IU 和碳酸钙 600mg, 治疗为期 1 年。

3. 观察指标:收集两组患者的基础指标:年龄、身高、体重、计算体重指数 (body mass index, BMI) [$BMI = \text{体重}/\text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$]。采集患者治疗前和治疗 1 年后静脉血,于院内检验科检测 BTM,主要包括骨源性碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BAP)、I 型前胶原氨基端延长肽 (total procollagen type I amino-terminal propeptide, TP1NP)、 β -胶原特殊序列 (β -cross laps, β -CTX)、骨钙素 (bone gla protein, BGP)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、25 羟维生素 D (25OHD) 等;以及血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、血钙 (Ca)、血磷 (P)、血肌酐 (Serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 等相关指标。采用双能 X 线骨密度测量仪测定所有患者治疗前及治疗 1 年后腰椎 (L₁₋₄) 和髌部 (股骨颈、Wards 三角、大粗隆、股骨干、全髌) 的骨密度值。采用骨痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 对治疗前后骨关节疼痛症状评分,总分为 10 分,评分越高表示疼痛越剧烈。临床疗效根据《原发性骨质疏松症诊疗指南》拟定评价标准进行分级^[6]。疗效共分 3 级:①显效:患者临床症状基本消失,BMD 水平显著升高;②有效:患者临床症状有所改善,BMD 水平升高但不显著;③无效:患者临床症状未改善甚至加重,BMD 未升高或降低。并计算 DEN 与 ZOL 两种药物治疗 PMO 的总有效率。治疗总有效率 (%) = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

4. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (Q1, Q3)$] 表示,组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类资料以例数 (百分比) [$n (%)$] 表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验,有序分类资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者的一般资料比较:两组患者的年龄、BMI、Ca、P、BUN、Scr 水平比较,差异均无统计学意义 (P 均 >0.05),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	DEN 组 ($n=40$)	ZOL 组 ($n=46$)	t	P
年龄(岁)	55.80 ± 1.87	56.10 ± 1.73	-0.783	0.436
BMI(kg/m ²)	23.26 ± 2.85	23.52 ± 2.83	-0.432	0.667
Ca(mmol/L)	2.34 ± 0.10	2.33 ± 0.11	0.702	0.485
P(mmol/L)	1.21 ± 0.14	1.19 ± 0.15	0.467	0.642
BUN(mmol/L)	5.23 ± 1.63	5.12 ± 1.20	0.374	0.710
Scr(μmol/L)	54.28 ± 11.99	52.61 ± 8.34	0.756	0.452

2. 两组患者的骨代谢指标比较:治疗前两组患者 BAP、TP1NP、β-CTX、BGP、25OHD、PTH 及 ALP 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1 年后,两组患者 BAP、TP1NP、BGP、β-CTX 及 ALP 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$); 25OHD 水平较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); PTH 水平较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$)。DEN 组 β-CTX 水平较 ZOL 组下降更显著 ($P < 0.05$),两组患者治疗后 BAP、TP1NP、BGP、25OHD、PTH 及 ALP 水平比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),详见表 2。

表 2 两组患者的骨代谢指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	时间点	DEN 组 ($n=40$)	ZOL 组 ($n=46$)	t/z	P
BAP(μg/ml)	治疗前	12.20(8.14, 19.05)	12.06(10.39, 15.32)	0.390	0.697
	治疗后	7.83(5.65, 9.91)	8.58(6.96, 10.19)	-1.528	0.126
	z	5.014	5.496		
	P	<0.001	<0.001		
TP1NP(ng/ml)	治疗前	45.98(30.03, 59.70)	49.55(32.40, 74.63)	-0.684	0.494
	治疗后	21.77(16.90, 32.66)	25.88(18.98, 32.58)	-1.268	0.205
	z	4.825	5.293		
	P	<0.001	<0.001		
β-CTX(ng/ml)	治疗前	0.41 ± 0.28	0.41 ± 0.23	0.059	0.953
	治疗后	0.20 ± 0.17	0.28 ± 0.16	-2.394	0.019
	t	4.393	4.822		
	P	<0.001	<0.001		
BGP(ng/ml)	治疗前	14.23(9.78, 18.66)	14.45(9.87, 21.78)	-0.294	0.768
	治疗后	8.33(6.86, 11.58)	9.39(8.32, 11.22)	-1.351	0.177
	z	4.610	5.254		
	P	<0.001	<0.001		
25OHD(ng/ml)	治疗前	20.87 ± 9.03	20.38 ± 8.53	0.257	0.798
	治疗后	26.95 ± 8.38	26.23 ± 7.25	0.425	0.672
	t	-5.763	-4.626		
	P	<0.001	<0.001		
PTH(pg/L)	治疗前	40.20(28.93, 54.13)	38.85(29.50, 50.95)	0.307	0.759
	治疗后	39.45(28.03, 50.70)	35.10(26.65, 50.73)	0.558	0.577
	z	0.397	1.136		
	P	0.692	0.256		
ALP(U/L)	治疗前	84.90 ± 35.02	81.96 ± 30.35	0.418	0.677
	治疗后	65.65 ± 22.60	63.54 ± 21.58	0.442	0.660
	z	4.712	5.006		
	P	<0.001	<0.001		

3. 两组患者的骨密度值比较:两组患者治疗前腰椎(L₁、L₂、L₃、L₄、L₁₋₄)和髌部(股骨颈、Wards 三角、大粗隆、股骨干、全髌)骨密度值比较,差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。治疗 1 年后,两组患者各部位骨密度值较前均显著升高 ($P < 0.05$)。DEN 组患者治疗后 L₁₋₄、股骨颈、全髌等部位骨密度值较 ZOL 组升高更显著 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后 L₁、L₂、L₃、L₄、

Wards 三角、大粗隆、股骨干等部位骨密度值比较,差异均无统计学意义 (P 均 >0.05),详见表 3、表 4。

4. 两组患者的 VAS 评分比较:两组患者治疗前 VAS 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1 年后,两组患者 VAS 评分较治疗前均显著下降 (P 均 <0.05),DEN 组 VAS 评分明显低于 ZOL 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 5。

表 3 两组患者的腰椎骨密度值比较 ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	时间点	DEN 组 ($n=40$)	ZOL 组 ($n=46$)	t	P
L ₁	治疗前	0.814 ± 0.158	0.839 ± 0.130	-0.783	0.436
	治疗后	0.907 ± 0.189	0.888 ± 0.155	0.513	0.609
	t	-4.638	-2.928		
	P	<0.001	0.005		
L ₂	治疗前	0.841 ± 0.149	0.856 ± 0.145	-0.457	0.649
	治疗后	0.899 ± 0.142	0.892 ± 0.132	0.244	0.808
	t	-3.376	-2.359		
	P	0.002	0.023		
L ₃	治疗前	0.867 ± 0.150	0.873 ± 0.143	-0.190	0.850
	治疗后	0.908 ± 0.132	0.925 ± 0.164	-0.508	0.613
	t	-2.162	-3.604		
	P	0.037	0.001		
L ₄	治疗前	0.902 ± 0.178	0.926 ± 0.161	-0.672	0.503
	治疗后	0.960 ± 0.162	0.982 ± 0.156	-0.639	0.524
	t	-2.505	-4.057		
	P	0.017	<0.001		
L ₁₋₄	治疗前	0.856 ± 0.140	0.864 ± 0.135	-0.286	0.776
	治疗后	0.951 ± 0.107	0.892 ± 0.135	2.204	0.030
	t	-6.192	-5.349		
	P	<0.001	<0.001		

表 4 两组患者腕部骨密度值比较 ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	时间点	DEN 组 ($n=40$)	ZOL 组 ($n=46$)	t	P
股骨颈	治疗前	0.748 ± 0.088	0.749 ± 0.097	-0.046	0.963
	治疗后	0.828 ± 0.099	0.773 ± 0.115	2.344	0.021
	t	-8.712	-3.278		
	P	<0.001	0.002		
Wards 三角	治疗前	0.530 ± 0.096	0.560 ± 0.127	-1.219	0.226
	治疗后	0.594 ± 0.104	0.587 ± 0.134	0.290	0.773
	t	-4.597	-2.392		
	P	<0.001	0.021		
大粗隆	治疗前	0.596 ± 0.089	0.604 ± 0.091	-0.402	0.689
	治疗后	0.639 ± 0.092	0.629 ± 0.098	0.471	0.639
	t	-6.566	-3.536		
	P	<0.001	0.001		
股骨干	治疗前	0.863 ± 0.137	0.871 ± 0.130	-0.265	0.792
	治疗后	0.909 ± 0.143	0.907 ± 0.125	0.067	0.947
	t	-3.240	-3.779		
	P	0.002	<0.001		
全髌	治疗前	0.772 ± 0.102	0.766 ± 0.106	0.245	0.807
	治疗后	0.833 ± 0.099	0.783 ± 0.109	2.196	0.031
	t	-6.276	-2.253		
	P	<0.001	0.029		

表 5 两组患者的 VAS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

时点	DEN 组 ($n=40$)	ZOL 组 ($n=46$)	t	P
治疗前	6.80 ± 1.18	7.15 ± 0.94	-1.537	0.128
治疗后	2.23 ± 0.66	2.72 ± 0.62	-3.564	0.001
t	37.059	45.923		
P	<0.001	<0.001		

5. 两组患者的临床疗效比较: 治疗前 ZOL 组患者的骨折发生率为 15.22%, DEN 组为 12.50%; 治疗后 ZOL 组患者的骨折发生率为 6.52%, DEN 组为 5.00%, 两组患者骨折发生率较治疗前均显著降低 (P 均 < 0.05)。DEN 组患者的临床疗效优于 ZOL

组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 6。

表 6 两组患者的临床疗效比较[n(%)]

组别	疗效			有效率(%)
	无效	有效	显效	
DEN 组	3(7.5)	7(17.5)	30(75.0)	92.5
ZOL 组	6(13.0)	27(58.7)	13(28.3)	87.0
χ^2	-3.944			0.235
P	<0.001			0.628

6. 两组患者的不良反应比较:治疗期间,ZOL 组患者出现发热 4 例,DEN 组患者出现发热 1 例、乏力 1 例,对症处理后症状均得到缓解,所有患者治疗期间肝肾功能均未出现异常。

讨 论

随着我国人口老龄化加剧,PMO 临床病例呈逐年增高趋势,研究显示,我国 ≥ 50 岁女性 OP 发生率为 32.5%,是同年龄组男性的 4~5 倍^[7]。绝经后女性由于体内雌激素缺乏,导致骨吸收大于骨形成的高转换型的 OP^[8]。双膦酸盐类药物是临床上治疗 PMO 的首选药物,研究证明,ZOL 可显著提高骨密度值,降低骨转换指标,降低骨折风险^[9]。DEN 于 2020 年被我国批准用于治疗有高骨折风险的 PMO 患者,其成分主要为全人源单克隆抗体,可降低骨吸收,改善骨强度^[10]。国外一项前瞻性研究显示,使用 DEN 治疗 1 年后,腰椎、全髌、股骨颈 BMD 与治疗前比较的百分比变化分别 $7.3\% \pm 23.6\%$ 、 $3.6 \pm 31.4\%$ 和 $3.2\% \pm 10.7\%$,有效性高且耐受性良好^[11]。

BTM 可以对骨转化进行特异地评估。TP1NP、BGP、BAP 由成骨细胞产生并分泌,反映骨形成的指标, β -CTX 是 I 型胶原的代谢产物,反映骨吸收的指标。ALP 有 50% 来源于骨,PMO 患者会伴随 ALP 活性升高。阿根廷的一项研究显示,在 DEN 治疗 12 个月期间,BGP、 β -CTX 及 ALP 水平均呈下降趋势^[12]。在相关研究中,与双膦酸盐和安慰剂比较,DEN 组患者的 β -CTX 水平下降幅度最大,TP1NP、 β -CTX 及 BAP 水平也较治疗前下降^[13]。本研究中治疗后两组患者的 BAP、TP1NP、BGP、 β -CTX 及 ALP 水平均明显下降,表明 DEN 和 ZOL 能够显著抑制骨吸收,也能抑制骨形成,全面降低骨代谢指标。治疗期间两组患者均补充了维生素 D 和碳酸钙,因此治疗后两组患者血清 25OHD 水平均较前升高,且组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究中 DEN 组患者治疗后 β -CTX 水平显著低于 ZOL 组,与 Kang 等^[14]报道一致。这可能与两者作用机制不同有关。在雌激素缺乏导致的 PMO 中,RANKL 的表达水平升高,可诱导破骨细胞前体细胞分化、增殖,导致破骨细胞活化和骨吸收增加,因此减少前体细胞的分化是高吸收性骨病的治疗方式之一。DEN 与 RANKL 结合,阻止其与 RANK 相互作用,抑制破骨细胞形成和功能,进而减少骨吸收;ZOL 抑制骨代谢通路中 FPPS 的活性,诱导破骨细胞凋亡来减少骨吸收,但不影响破骨细胞的形成^[15]。与 ZOL 比较,可能 DEN 对破骨细胞的抑制作用更加突出。

本研究结果显示,两组 PMO 患者接受治疗 1 年后,腰椎、髌部骨密度值较治疗前均明显升高,其中 DEN 组腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、全髌等部位骨密度值较 ZOL 组升高更显著,其他部位两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。韩国一项研究表明,DEN 对 PMO 患者的腰椎、全髌的骨密度值改善效果优于 ZOL,与本研究结果一致^[14]。研究认为,ZOL 对破骨细胞的抑制需要与骨矿物质结合,而对羟基磷灰石的强亲和力可能限制 ZOL 在骨骼中的均匀分布;而 DEN 则通过与 RANKL 结合,直接抑制破骨细胞形成、功能与存活,DEN 是一种循环抗体,可到达骨骼的各个部位,尤其是在骨深部^[14]。DEN 对骨重塑的抑制作用可能强于 ZOL。

缓解患者疼痛是治疗的重要目的之一。本研究结果显示,治疗 1 年后,两组患者的 VAS 评分较治疗前均显著降低,DEN 组较 ZOL 组降低更显著,缓解疼痛效果更明显,但二者在总有效率方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间两组患者的不良反应情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时两组患者治疗后骨折发生率较治疗前均显著下降,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。骨密度的增加能够降低脆性骨折发生的风险。一项 Meta 分析表明,DEN 与 ZOL 比较,在降低骨折风险上无显著差异,但停用 DEN 后发生骨折的风险会增加,这可能与停药后 BTM 的持续升高有关^[16]。因此,对于已经开始 DEN 治疗的患者,应嘱其不要自行停药,以免增加骨折风险^[17]。同时研究表明,使用 DEN 治疗的患者在 1 年内发生复合性心血管疾病的风险低于 ZOL,DEN 更适合患有心血管疾病的患者使用,ZOL 可能更适合 60 岁以上或免疫系统紊乱的患者^[17]。具体选择使用哪种药物需要根据患者的情况来决定。

DEN 和 ZOL 治疗 PMO 均有较好的疗效,能够有

效提高骨密度值,改善骨代谢指标。本研究结果初步证实 DEN 较 ZOL 在增加腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、全髋等部位骨密度值及减轻患者疼痛方面更有优势。本研究仍存在一定的局限性:①由于是回顾性研究,BMD 和 BTM 只能从数量有限的患者中收集,可能导致患者选择偏倚;②各组样本量偏小、随访时间短也可能对研究结果产生一定的影响,为了进一步评估 DEN 和 ZOL 对 PMO 的疗效,后期需要开展更大样本量的随机对照试验予以进一步证实。

参考文献

- 1 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松诊疗指南[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2561 - 2579
- 2 Ishizu H, Arita K, Terkawi MA, *et al.* Risks vs. benefits of switching therapy in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2021, 16(5): 217 - 228
- 3 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专家委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8): 903 - 908
- 4 Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults [J]. *Lancet*, 2022, 399(10329): 1080 - 1092
- 5 季逸超,张林林,杨惠林. 特立帕肽与唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松性椎体骨折的疗效对比研究[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2021, 14(12): 1011 - 1015
- 6 夏维波,章振林,林华,等. 原发性骨质疏松症诊疗指南[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281 - 309
- 7 汤淑女,尹香君,余卫,等. 中国 40 岁及以上绝经后女性骨质疏松症患病率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4): 509 - 516
- 8 王秋怡,陈显英,符茂雄. 2 型糖尿病女性患者绝经后骨质疏松预测模型的构建与验证[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 53 - 59
- 9 郭铁铭,胡云秋,李森,等. 阿仑膦酸钠序贯唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的疗效: 2 年回顾性研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(4): 337 - 344
- 10 魏祺,郑苗,翁程伟,等. 地舒单抗治疗绝经后骨质疏松症的早期疼痛评分和功能障碍指数[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(12): 768 - 775
- 11 Rhee Y, Chang DG, Ha J, *et al.* Real - world safety and effectiveness of denosumab in patients with osteoporosis: a prospective, observational study in south Korea[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37(3): 497 - 505
- 12 Makras P, Papapoulos SE, Polyzos SA, *et al.* The three - year effect of a single zoledronate infusion on bone mineral density and bone turnover markers following denosumab discontinuation in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *Bone*, 2020, 138: 115478
- 13 Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review[J]. *Singapore Med J*, 2019, 60(7): 364 - 378
- 14 Kang T, Park SY, Lee SH, *et al.* Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS)[J]. *J Korean Med Sci*, 2022, 37(13): e68
- 15 Terpos E, Raje N, Croucher P, *et al.* Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(3): 725 - 736
- 16 Li W, Ning Z, Yang Z, *et al.* Safety of denosumab versus zoledronic acid in the older adults with osteoporosis: a Meta - analysis of cohort studies[J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17(1): 84
- 17 陈文文,姜娟,尹玲,等. 核因子κB受体活化体配体抑制剂地舒单抗在绝经后女性骨质疏松症治疗中的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(12): 1267 - 1270

(收稿日期: 2022 - 07 - 16)

(修回日期: 2022 - 07 - 28)

NETs 在急性呼吸窘迫综合征新生儿中的变化及意义

吴泽明 朱海金 陈海相 虹常明

摘要 **目的** 观察急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)新生儿中是否存在中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成,以及动态观察血浆游离 DNA (cell - free DNA, cf - DNA)/NETs 的变化在 ARDS 严重程度及治疗效果中的意义。**方法** 前瞻性选取 2020 年 10 月~2022 年 4 月在江苏大学附属医院收治的需呼吸机辅助通气的 37 例 ARDS 新生儿为 ARDS 组,根据氧合指数(oxygenation index, OI)分为轻度 ARDS 组(4 ≤ OI < 8)、中度 ARDS 组(8 ≤ OI < 16)及重度 ARDS 组(OI ≥ 16);以同期分娩的 27 例正常新生儿为对照组。采用荧光酶标仪检测 cf - DNA 的含量;酶联免疫吸附

基金项目:江苏省妇幼健康科研项目(F202067);江苏省镇江市重点社会发展项目(SH2018050)

作者单位:212001 镇江,江苏大学附属医院儿科

通信作者:常明,电子信箱:changming8@163.com