

唑来膦酸用于急性椎体骨折性疼痛的疗效观察

王 静*,夏令杰#,陶 熔,马松鹤,姜迎海(河南省人民医院疼痛科,郑州 450000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4143-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.39

摘要 目的:观察唑来膦酸用于不同病程急性椎体骨折性疼痛的疗效。方法:选取急性胸腰椎压缩性骨折患者207例,按照随机数字表法分为试验组(107例)与对照组(100例)。对照组患者给予碳酸钙1 200 mg/d及双氯芬酸钠缓释片75 mg/d;试验组患者在对照组基础上给予唑来膦酸5 mg加入5%葡萄糖溶液100 ml中静脉滴注15~30 min。结果:治疗后,两组患者视觉模拟评分(VAS)法评分均明显下降,且试验组较对照组下降更显著,差异有统计学意义($P<0.05$);病程 ≤ 1 个月患者与1个月 $<$ 病程 ≤ 2 个月患者VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗4 d,病程 ≤ 1 个月和1个月 $<$ 病程 ≤ 2 个月的患者与病程 > 2 个月的患者VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗1周后,病程 ≤ 1 个月和1个月 $<$ 病程 ≤ 2 个月的患者与病程 > 2 个月的患者VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:唑来膦酸可部分缓解急性椎体骨折性疼痛,早期应用镇痛效果更明确。

关键词 急性椎体骨折;疼痛;唑来膦酸;骨质疏松

Efficacy Observation of Zoledronic Acid in the Treatment of Acute Pain of Vertebral Fractures

WANG Jing, XIA Ling-jie, TAO Rong, MA Song-he, JIANG Ying-hai (Dept. of Pain Management, Hennan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of zoledronic acid in the treatment of acute pain of vertebral compression fractures during different courses. METHODS: 207 patients with acute thoracic or (and) lumbar vertebral compression fractures were selected and randomly divided into trial group (107 cases) and control group (100 cases). Control group was given calcium carbonate (1 200 mg/d) diclofenac sodium sustained-released tablet (75 mg/d). Trial group was additionally given zoledronic acid 5 mg added into 5% Glucose solution 100 ml, intravenous dripping for 15-30 min, on the basis of control group. RESULTS: After treatment, VAS score of two group decreased significantly, and trial group the decrease was more significant than control group, with statistical significance ($P<0.05$), there was no statistical significance in VAS score between course \leq one month and one month $<$ course ≤ 2 months ($P>0.05$); after 4d treatment, there was statistical significance in VAS score between course \leq one month and one month $<$ course ≤ 2 months in trial group ($P>0.05$); after one week, there was statistical significance in VAS score between one month $<$ course ≤ 2 months and course > 2 months ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Zoledronic acid may partly alleviate the pain of acute vertebral fractures, the analgesic effect is more clear in early stage.

KEYWORDS Acute vertebral fracture; Pain; Zoledronic acid; Osteoporosis

椎体骨折,又常称为椎体压缩性骨折,是骨质疏松最常见的并发症,发生于约25%的绝经后女性^[1-2]。急性椎体骨折性疼痛常发生在骨折早期,疼痛一旦出现往往持续存在^[3]。30%以上急性椎体骨折患者以疼痛为主诉就诊,且多数患者拒绝手术治疗,主要靠药物等多种非手术方法进行保守治疗^[4-5]。唑来膦酸是第三代含氮二膦酸盐,可以抑制骨破坏,阻止骨骼流失,并且降低骨质疏松骨折的再发生率。我院因疼痛就诊的急性椎体压缩骨折的患者病程不一,为此,笔者对唑来膦酸用于不同病程急性椎体骨折所致疼痛的疗效进行了观察。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2009年9月—2014年9月我院收治的急性胸腰椎压缩性骨折患者207例。其中,男性56例,女性151例,年龄56~

91岁;胸椎急性压缩性骨折患者42例,腰椎急性压缩性骨折患者56例,同时合并有胸椎和腰椎急性压缩性骨折的患者109例,合并有陈旧性压缩性骨折患者36例;搬重物后出现者25例,下蹲后站起时出现者5例,锻炼身体时发生者1例,咳嗽后发生者9例,起床时出现者42例,余125例均无明显诱因。按随机数字表法分为试验组(107例)和对照组(100例)。将所有两组一般在资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者一般资料比较见表1。本试验方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄 > 50 岁;(2)骨密度测量确定有骨质疏松存在;(3)核磁共振确诊为新发急性椎体骨折并伴有疼痛者;(4)无明显外伤史,无胸腰椎手术史。排除标准:(1)糖尿病、甲状旁腺功能亢进者;(2)严重肝肾疾病、血液病、肿瘤及糖皮质激素等疾病或药物引起的急性椎体骨折者。

1.3 治疗方法

所有患者使用唑来膦酸前3 d开始服用碳酸钙D₃片(钙尔

* 主治医师,硕士。研究方向:疼痛的基础与临床。电话:0371-65580595。E-mail:wjsweet_2007@126.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:疼痛的基础与临床。电话:0371-65580595。E-mail:xialingjie@126.com

表1 两组患者一般资料比较

Fig 1 Comparison of general data among two groups

组别	n	病程			性别		年龄,岁	体质量,kg	骨密度-T值	视觉模拟评分(VAS)
		≤1个月	1~2个月	>2个月	男性	女性				
试验组	107	38	32	37	29	78	68.73±6.50	59.42±5.57	3.08±0.64	6.77±0.92
对照组	100	34	35	31	27	73	69.60±6.41	59.45±6.30	3.12±0.64	6.63±0.90
P		0.723			0.556		0.954	0.220	0.769	0.990

奇D,惠氏制药有限公司)1 200 mg/d以及非甾体抗炎药(NSAIDs)双氯芬酸钠缓释片(北京诺华制药有限公司,批准文号:国药准字H10980297,规格:75 mg/片)75 mg/d,并确定患者血钙水平正常,肌酐清除率≥35 ml/min。试验组患者在对照组基础上给予唑来膦酸5 mg(密固达,北京诺华制药有限公司)加入5%葡萄糖注射液100 ml,静脉滴注15~30 min。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后不同时间疼痛评分,采用视觉模拟评分法(VAS)对用于疼痛进行评估。基本的方法是使用一条长约10 cm的游动标尺,一面标有10个刻度,两端分别“0”分端和“10”分端,“0”分表示无痛,“10”分代表难以忍受的最剧烈的疼痛,临床使用时将有刻度的一面背向患者,让患者在直尺上标出能代表自己疼痛程度的相应位置,医师根据患者标出的位置为其评出分数。

1.5 统计学方法

采用SPSS 10.0软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验,以%表示;计量资料采用t检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者入院期间给予VAS记录,对住院时间小于1个月的患者保持电话随访,试验中无漏访患者。治疗后,两组患者不同时间VAS评分均明显下降,且试验组较对照组下降更显著,差异有统计学意义($P<0.05$);病程≤1个月患者与1个月<病程≤2个月患者VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗4 d,病程≤1个月和1个月<病程≤2个月的患者与病程>2个月的患者VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗1周后,病程≤1个月和1个月<病程≤2个月的患者与病程>2个月的患者VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后VAS评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后VAS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)Fig 2 Comparison of VAS score among two groups after treatment (score, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	病程	用药前	用药后4 d	用药后7 d	用药后14 d	用药后21 d	用药后28 d
试验组	107	≤1个月	6.77±1.02	4.11±1.62**	3.10±1.81**	2.56±1.87**	2.54±1.75**	2.42±1.81**
		1~2个月	6.59±0.94	4.71±1.54*	3.82±1.76*	3.21±1.69*	3.01±1.85*	2.76±1.98*
		>2个月	6.65±0.83	5.24±1.66	4.65±1.70	4.06±1.87	4.08±1.71	3.77±1.75
对照组	100	≤1个月	6.55±0.94	5.61±1.52	5.37±1.38	5.21±1.29	5.03±1.24	4.99±1.22
		1~2个月	6.67±0.99	5.84±1.07	5.47±1.23	5.25±1.16	5.15±1.25	5.04±1.33
		>2个月	6.84±0.78	5.73±1.07	5.41±1.14	5.20±1.03	5.11±1.06	4.96±1.15
P		0.99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与病程>2个月的患者比较,* $P<0.05$;与病程>2个月患者比较,** $P<0.05$

Note: vs. course >2 months, * $P<0.05$; vs. course >2 months, ** $P<0.05$

3 讨论

骨质疏松是骨骼系统的一种疾病,以骨强度降低、骨量低下、骨微结构损坏、骨折风险急剧增加为特征^[6]。90%以上的椎体骨折源于骨质疏松,而椎体骨折往往是发现潜在骨质疏松的第一线索^[7]。疼痛是促使椎体压缩性骨折患者就诊的最主要原因,所以及早、有效镇痛是治疗椎体骨折的重要措施。目前,根据世界卫生组织的相关规定,非甾体抗炎药在没有特别禁忌证的情况下,可作为所有轻度至中度疼痛的一线用药,阿片类药物可用于中度至重度的疼痛。但临床发现,部分急性椎体骨折患者使用以上镇痛药并未能取得良好的效果。唑来膦酸是目前使用最广泛和最有效的抗骨吸收药物,常用于绝经后骨质疏松、Pagets病以及肿瘤相关性骨溶解等疾病。自2011年《原发性骨质疏松症诊治指南》发布以后,二膦酸盐在治疗骨质疏松方面应用更加广泛。笔者在临床使用二膦酸盐治疗骨质疏松症患者的过程中发现,多数患者疼痛得到不同程度的缓解。目前,有多项研究表明唑来膦酸用于骨肿瘤相关性骨痛具有较好的镇痛效果^[8-12]。本试验结果提示,唑来膦酸可部分缓解急性椎体骨折性疼痛,在给药后4 d即有明显镇

痛作用,且此镇痛作用持续维持到1个月以后。病程在1个月内的患者较病程大于2个月的患者,使用唑来膦酸镇痛作用更明确。

急性椎体骨折早期引起的疼痛,主要是由破骨细胞吞噬作用以及骨小梁破坏、骨骼变形^[13]、受损组织释放出各种致痛物质而引起的。另外有研究^[9]表明,急性椎体骨折时,可激活骨骼上的痛觉受体,从而引起骨痛。随病程延长,各种炎性物质以及椎体骨折可侵及神经、神经丛或脊髓而导致神经痛^[6]。唑来膦酸与骨组织羟基磷灰石有很强的结合力,因此能够高度的附着于骨骼。骨折早期,破骨细胞活性增加,唑来膦酸与破骨细胞中的法尼基焦磷酸(FPP)合成酶结合,抑制FPP合成酶的作用,从而使破骨细胞作用中最关键的GTP酶被抑制,破骨细胞活性下降,抑制骨吸收,进而避免骨丢失加重及骨组织内部受压^[14-17],达到缓解患者疼痛症状的效果。有其他研究^[18]提示,对急性椎体骨折性疼痛的作用,还可能与直接阻滞致痛细胞因子作用相关。然而随病程延长,神经痛成分增加,但并未有证据显示双膦酸药物对急性椎体骨折神经痛有效,而本试验结果亦提示,唑来膦酸对早期椎体骨折性疼痛效果更明显。

综上所述,唑来膦酸可部分缓解急性椎体骨折性疼痛,出现疼痛后及早应用镇痛效果更明确。但唑来膦酸为何早期可缓解急性椎体骨折,本试验未做进一步论证,这是本研究的不足。

参考文献

- [1] Melton LJ. Epidemiology of spinal osteoporosis[J]. *Spine*, 1997, 22(Suppl 24): 2S.
- [2] Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C, et al. Prevalence and incidence of vertebral deformities[J]. *Osteoporos Int*, 1993, 3(3): 113.
- [3] Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy[J]. *Am J Med*, 2003, 114(4): 257.
- [4] Cooper C, O' Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures[J]. *Bone*, 1993, 14(Suppl 1): S89.
- [5] Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(11): 1 215.
- [6] Francis RM, Baillie SP, Chuck AJ, et al. Acute and long-term management of patients with vertebral fractures [J]. *Vertebral Fractures*, 2004, 97(10): 63.
- [7] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114(11): 919.
- [8] Pantano F, Zoccoli A, Iuliani M, et al. New targets, new drugs for metastatic bone pain: a new Philosophy[J]. *Emerging Drugs*, 2011, 16(3): 403.
- [9] Costa L, Major PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases[J]. *Nature Clinical Practice*, 2009, 6(3): 163.
- [10] Diel IJ. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain

and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review[J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15 (11): 1 243.

- [11] Saad F. New research findings on zoledronic acid: Survival, pain, and anti-tumour effects[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(32): 183.
- [12] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic Acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1 125.
- [13] Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, et al. Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(2): 209.
- [14] Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006(1 068): 367.
- [15] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(9): 1 032.
- [16] Green JR. Bisphosphonates: preclinical review[J]. *Oncologist*, 2004, 9(4): 3.
- [17] Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(3): 307.
- [18] Armingeat T, Brondino R, Pham T, et al. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study[J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(11): 1 659.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-26)

(编辑:黄 欢)

国家食品药品监督管理总局召开食品生产经营监督检查管理办法研讨会

本刊讯 为加强《食品安全法》配套规章制度建设,2015年9月11日,国家食品药品监督管理总局法制司会同食监一司、食监二司、食监三司组织召开《食品生产经营监督检查管理办法(征求意见稿)》研讨会,部分地方食品药品监管部门相关处室负责人和基层监管人员参加了会议。

与会代表就办法的调整范围、日常监督检查与体系检查和飞行检查的关系、食品生产经营者义务、基层食品药品监管部门监督检查职责、监督检查程序、相关法律责任等进行了深入的交流和探讨。

讨论中,北京市局有关人员建议将无证生产经营行为、食品贮存、运输等纳入办法调整范围;吉林省局有关人员建议进一步明晰上下级监督检查职责划分,增强制度弹性,为基层履行属地管理责任留有空间;江苏省局有关人员建议对高风险

食品企业每年至少实施一次全项目检查;湖北省局有关人员建议进一步创新监管方式方法,提高监管效率;西安市局有关人员建议进一步处理好全覆盖检查与随机检查、网格化管理与随机派员检查之间的关系;宁波市局有关人员对基层监管任务和监管频次进行了充分的调研,建议按照风险等级分级确定监管频次;广西区局有关人员还就完善监督检查程序等问题提出了修订建议。

下一步,法制司将会同食监一司、食监二司、食监三司,进一步调研论证,认真研究分析社会各界的意见和建议,抓紧修改完善,增强制度设计的科学性、可行性与操作性,不断强化各方责任,切实有效地解决监督检查中存在的问题,不断强化食品安全监管权威和效率,提升食品安全保障水平。