

唑来膦酸对系统性红斑狼疮合并骨质疏松患者骨密度及骨代谢的影响^Δ

梅 坚^{1*}, 王 静¹, 李 芹¹, 梁 贇^{2#} (1. 云南省第一人民医院风湿免疫科, 昆明 650032; 2. 云南省第一人民医院内分泌科, 昆明 650032)

中图分类号 R593.24¹; R681 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0197-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.14

摘 要 目的: 探讨唑来膦酸对系统性红斑狼疮(SLE)合并骨质疏松患者骨密度(BMD)及骨代谢的影响。方法: 收集2012年3月—2015年1月在我院治疗并自愿参加本研究的70例SLE合并骨质疏松患者的临床资料, 按治疗方案不同分为观察组和对照组, 各35例。两组患者均给予泼尼松和羟氯喹以维持治疗SLE, 对照组患者在此基础上加用钙剂及骨化三醇等传统抗骨质疏松药物进行治疗; 观察组患者在对照组基础上加用唑来膦酸注射液4 mg, ivgtt, 滴注时间>30 min, 每年1次, 治疗3年。记录两组患者治疗前及治疗1年后腰椎、股骨颈、大转子和Ward's三角区的BMD, 治疗前和治疗1周及1年后血清中钙、磷、I型胶原羧基端肽β特殊序列(β-CTx)、N端中段骨钙素(N-MID-OT)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)水平, 以及治疗过程中的并发症情况。结果: 两组患者治疗前上述各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1年后, 两组患者各部位BMD水平均明显提高, 且观察组患者各部位BMD水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗1年后, 两组患者血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平明显低于治疗前及对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组与对照组患者治疗1年内骨折及股骨头坏死的发生率分别为5.71%和25.71%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 唑来膦酸可有效减轻SLE合并骨质疏松患者骨吸收程度, 降低骨代谢率, 提高BMD, 减少骨折及股骨头坏死的风险。
关键词 唑来膦酸; 系统性红斑狼疮; 骨质疏松; 骨密度; 骨代谢

Effects of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Osteoporosis

MEI Jian¹, WANG Jing¹, LI Qin¹, LIANG Yun² (1. Dept. of Rheumatic Immunology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650032, China; 2. Dept. of Endocrinology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of zoledronic acid on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with osteoporosis. **METHODS:** Clinical information of 70 patients with SLE complicated with osteoporosis who volunteered for the study were collected from our hospital during Mar. 2012 to Jan.

Logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 587-589.

[15] 岳鹏程. 过用抗菌药物与中医伤津伤阳现象[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(9): 26.

[16] 刘会茹, 卢学军. 3种常用抗病毒中药注射剂的配伍观察[J]. 中成药, 2012, 34(4): 771-774.

[17] 李延瑞, 孙世光. 热毒宁注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(7): 569-572.

[18] 刘林红. 中药注射剂致ADR情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(9): 845-847.

[19] 李蓉, 董志, 路晓钦, 等. 热毒宁注射液不良反应事件监测及安全性评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(3): 233-236.

[20] 王永香, 刘涛, 王振中, 等. 热毒宁注射液与溶剂配伍稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(22): 2990-2993.

[21] 方岚峰, 叶佩雯, 司徒淑贤. 热毒宁注射液致不良反应七例报告[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(20): 146-147.

(收稿日期: 2016-02-14 修回日期: 2016-04-03)
(编辑: 李 劲)

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81260286)
* 主治医师。研究方向: 风湿免疫性疾病。电话: 0871-63638784。E-mail: 13888017962@139.com
通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 内分泌代谢性疾病。电话: 0871-63627418。E-mail: 13888660606@139.com

2015 in our hospital. They were divided into observation group and control group according to therapy plan, with 35 cases in each group. Both groups were given prednisolone and hydroxychloroquine for maintenance treatment of SLE. Control group was additionally given traditional anti-osteoporosis agents as calcium and calcitriol. Observation group additionally received Zoledronic acid injection 4 mg, ivgtt, dripping time>30 min, once a year, on the basis of control group for 3 years. The lumbar BMD, femoral neck BMD, large rotor BMD, Ward's triangle BMD before and after 1 year of treatment, and serum levels of calcium, phosphorus, β -CTX, N-MID and B-ALP in 2 groups before and after 1 week and 1 year of treatment were recorded as well as the complications during treatment. RESULTS: There was no statistical significance in above indexes between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After 1 year of treatment, BMD of those parts in 2 groups were increased significantly, and those of observation group were significantly higher than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). After 1 year of treatment, there was no statistical significance in serum levels of calcium, phosphorus between 2 groups and in serum levels of β -CTX, N-MID and B-ALP in control group compared to before treatment, without statistical significance ($P>0.05$). Serum levels of β -CTX, N-MID and B-ALP in observation group were significantly lower than before treatment and control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of fracture and femoral head necrosis in 2 groups were 5.71% and 25.71% within 1 year, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Zoledronic acid can effectively relieve bone absorption, reduce bone metabolism rate, increase BMD, and reduce the risk of fracture and the femoral head necrosis in patients with SLE complicated with osteoporosis.

KEYWORDS Zoledronic acid; Systemic lupus erythematosus; Osteoporosis; Bone mineral density; Bone metabolism

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种病因及发病机制尚未清楚的多器官、多系统受损的自身免疫疾病。目前,SLE患者的5年生存率约为98%,10年生存率约为84%,15年生存率约为76%^[1-2]。虽然近年来较多研究证实部分新型治疗药物如利妥昔单抗、依帕珠单抗、阿贝莫斯等能有效减轻SLE患者的临床症状,提高其生活质量,但糖皮质激素仍是SLE的主要治疗药物。骨质疏松是一种以骨小梁减少、骨皮质变薄、骨矿盐和骨基质含量下降、骨脆性增加、骨折风险提高为特征的全身骨骼疾病^[3]。糖皮质激素性骨质疏松(Glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP)作为最常见的继发性骨质疏松症,其发病率仅次于老年性骨质疏松和绝经后骨质疏松。研究显示,大约25%~46%的SLE患者合并骨量下降,4%~23%的SLE患者合并GIOP;除了激素的大量应用,维生素D的缺乏、炎症与肾脏病变及相关药物的应用也是导致SLE患者易于发生骨质疏松的原因^[4]。

目前,临床上SLE合并骨质疏松患者的治疗药物较多,包括活性维生素D、降钙素、钙剂、双膦酸盐等^[5]。唑来膦酸作为一种新型双膦酸盐,已有较多研究证实其可有效抑制骨质疏松患者的骨吸收活动,提高患者腕部及腰椎骨密度(Bone mineral density, BMD),同时不良反应较少,安全性较高^[6-7]。本研究通过探讨唑来膦酸对SLE合并骨质疏松患者BMD及骨代谢的影响,旨在为此类疾病的临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国风湿病学会修订的SLE诊断标准^[8];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)所有患者经历过诱导缓解、巩固治疗阶段,进入激素维持治疗阶段;(4)BMD测量提示骨质疏松;(4)患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)绝经女性患者;(2)肝肾功能严重损害者;(3)甲状腺或甲状旁腺疾病影响骨代谢者;(4)非骨质疏松性骨病,如骨折、多发性骨髓瘤、骨转移瘤等的患者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)存在唑来膦酸禁忌证者;(7)需长期应用性激素治疗者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选择2012年3月—2015年1月在我院治疗的70例SLE合并骨质疏松患者的临床资料,按照治疗方案不同分为观察组和对照组,各35例。其中,观察组患者男性5例、女性30例;年龄19~50岁,平均(37.3 ± 9.5)岁;SLE病程0.5~16年,平均(7.3 ± 4.5)年;系统性红斑狼疮疾病活动性指数(Systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)积分7~10分,平均(9.5 ± 1.2)分。对照组患者男性3例、女性32例;年龄20~55岁,平均(36.9 ± 9.8)岁;SLE病程1~14年,平均(7.6 ± 4.7)年;SLEDAI积分6~10分,平均(9.4 ± 1.3)分。两组患者的年龄、性别、SLE病程、SLEDAI积分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均给予泼尼松10 mg/d和羟氯喹200 mg, bid,以维持治疗SLE,治疗时间>3个月;对照组患者在此基础上长期应用碳酸钙D₃片(惠氏制药有限公司,批准文号:国药准字H10950030,规格:600 mg钙+125国际单位维生素D₃/片)1片,qd+骨化三醇软胶囊(青岛正大海尔制药有限公司,批准文号:国药准字H20030491,规格:0.25 μ g)0.25 μ g,qd等传统抗骨质疏松药物进行治疗;观察组患者在对照组基础上加用唑来膦酸注射液4 mg(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,批准文号:国药准字H20123153,规格:5 mL:4 mg)溶解于100 mL生理盐水中,ivgtt,滴注时间>30 min,每年1次,用药前后监测患者的肝肾功能及血钙水平。治疗时间为3年,

随访观察时间为治疗1周及1年后。

1.4 观察指标

(1)检测两组患者治疗前及治疗1年后腰椎、股骨颈、大转子和Ward’s三角区的BMD;(2)检测两组患者治疗前和治疗1周及1年后血清中钙、磷、I型胶原羧基端肽β特殊序列(β-CTx)、N端中段骨钙素(N-MID-OT)和骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)水平;(3)观察两组患者治疗1年后骨折及股骨头坏死的发生情况,计算发生率。

1.5 检测方法及仪器

BMD的测定采用美国GE公司的双能X线骨密度仪;血钙、血磷的测定采用美国Baker公司的Encore-II型生化自动分析仪;β-CTx、N-MID-OT、B-ALP的测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒由上海极威生物科技有限公司提供。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,重复测量数据采用方差分析;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后BMD比较

治疗前,两组患者腰椎、股骨颈、大转子和Ward’s三角区的BMD比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗1年后,两组患者各部位的BMD均明显提高,且观察组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

治疗前,两组患者血钙、血磷及血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1年后,两组患者血磷、血钙水平及对照组患者血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者血清β-CTx、N-MID-OT、B-ALP水平明显低于治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表1 两组患者治疗前后BMD比较($\bar{x} \pm s, n = 35, g/cm^2$)

Tab 1 Comparison of BMD between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 35, g/cm^2$)

组别	腰椎		股骨颈		大转子		Ward’s三角区	
	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后
观察组	0.736±0.052	0.853±0.051*	0.641±0.055	0.735±0.052*	0.535±0.057	0.617±0.054*	0.420±0.052	0.567±0.061*
对照组	0.740±0.060	0.774±0.058*	0.628±0.061	0.686±0.057*	0.517±0.053	0.583±0.059*	0.410±0.055	0.505±0.052*
t	0.30	6.05	0.94	3.76	1.37	2.51	0.78	4.58
P	0.77	<0.001	0.35	<0.001	0.18	0.01	0.44	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

表2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Tab 2 Comparison of bone metabolism indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时期	血钙,mmol/L	血磷,mmol/L	β-CTx,ng/mL	N-MID-OT,ng/mL	B-ALP,U/L
观察组	治疗前	2.13±0.15	1.46±0.15	0.38±0.08	15.56±3.47	85.75±19.37
	治疗1周后	2.15±0.14	1.45±0.17	0.36±0.07	14.87±3.56	83.83±20.06
	治疗1年后	2.14±0.16	1.48±0.18	0.19±0.09**	10.47±2.15**	52.54±15.73**
对照组	治疗前	2.14±0.17	1.45±0.16	0.37±0.07	15.54±3.66	86.36±18.74
	治疗1周后	2.16±0.16	1.47±0.17	0.35±0.08	15.39±3.63	85.62±17.52
	治疗1年后	2.15±0.15	1.46±0.14	0.36±0.07	15.04±3.53	84.87±18.06

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 并发症

治疗1年内,观察组患者有1例发生股骨头坏死、1例发生股骨转子间骨折,总发生率为5.71%(2/35);对照组患者有4例发生股骨头坏死、2例发生股骨颈骨折、2例发生股骨转子间骨折、1例发生椎体压缩性骨折,总发生率为25.71%(9/35)。观察组患者治疗过程中的并发症发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.29, P = 0.02$)。

3 讨论

骨质疏松是SLE患者最常见的并发症之一,而糖皮质激素是SLE的主要治疗药物,其可抑制成骨细胞的活性,阻碍骨原始细胞向骨细胞分化、骨盐沉积下降,增加

破骨细胞的数量和活性,加快骨吸收,促进骨溶解,同时可加速骨基质蛋白的降解,抑制骨基质蛋白的合成,加速1,25-二羟基维生素D₃的代谢,减少肠道钙离子的重吸收,促进钙、磷离子从肾脏排泄^[9]。研究显示,糖皮质激素的累积用量与骨质疏松性骨折的风险呈正相关,长期应用糖皮质激素可使SLE患者发生骨折的概率增加5.0%~21.4%,股骨头缺血坏死的风险增加20%^[10-11]。与健康人群比较,SLE患者血清白细胞介素-2(IL-2)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平等明显上升,而炎症因子可明显活化破骨细胞,加速骨吸收;此外,血清维生素D水平、肾脏损害、SLE常用治疗药物如抗风湿药物和钙调磷酸酶抑制剂等也是诱发SLE患者并发骨质疏松的

重要因素^[12]。

常规抗骨质疏松药物如钙剂、降钙素、骨化三醇等的临床效果有限;双膦酸盐作为临床抗骨质疏松的一线药物,已被广泛应用于骨质疏松、高钙血症、骨肿瘤转移等的治疗^[13],但传统双膦酸盐药物如阿仑磷酸钠常需长期口服,药物生物利用度较低,患者依从性较差,导致其抗骨质疏松效果较差。唑来膦酸作为一种新型双膦酸盐药物,每年仅需注射1次,药物依从性较高,且静脉注射后可直接与骨表面结合,通过抑制甲羟戊酸代谢中的关键酶而抑制破骨细胞的活性,减少骨溶解,从而提高BMD^[14]。较多研究证实,唑来膦酸联合钙剂、维生素D等可明显提高腰椎和髌部BMD,减轻骨质疏松性疼痛,降低跌倒风险,其抗骨质疏松效应明显优于阿仑磷酸钠^[15-16]。本研究结果显示,观察组患者治疗1年后的腰椎、股骨颈、大转子和Ward's三角区的BMD均明显高于对照组,充分说明了唑来膦酸能有效提高SLE合并骨质疏松患者的BMD。

N-MID-OT主要由成骨细胞产生和分泌,又称 γ -羧基谷氨酸蛋白,主要功能为维持正常的骨矿化速度,其血清水平在一定程度上可反映骨形成速率; β -CTX是I型胶原蛋白降解产物,在骨吸收过程中由破骨细胞释放入血,其血清水平反映了骨吸收情况;B-ALP是成骨细胞分泌的骨形成特异性标志物,主要集中于骨膜下和骨骺线等骨化部位,在一定程度上也能反映骨代谢情况^[17]。本研究结果显示,两组患者治疗前后血钙和血磷水平无明显改变,而观察组患者治疗1年后血清 β -CTX、N-MID-OT、B-ALP水平明显低于治疗前及对照组,说明唑来膦酸不仅可明显抑制骨吸收过程,而且可通过骨吸收和骨形成之间的偶联,间接抑制骨形成;但唑来膦酸的骨形成抑制作用较局限,骨转换水平并未受到明显限制^[18]。此外,本研究结果还显示,观察组患者治疗1年内发生骨折与股骨头坏死的概率明显低于对照组,这进一步证实了唑来膦酸能有效改善SLE合并骨质疏松患者的预后,避免并发症的发生。

综上所述,唑来膦酸可有效减轻SLE合并骨质疏松患者的骨吸收程度,降低骨代谢率,提高BMD,减少骨折及股骨头坏死的风险。然而本研究的样本量较小,仅为70例,同时并未对患者长期跟踪随访调查,故结果仍需大样本、高质量的随机对照研究加以证实。

参考文献

[1] Edens C, Robinson AB. Systemic lupus erythematosus, bone health, and osteoporosis[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(6): 422-431.

[2] 郭露露, 谈文峰, 张缪佳. 脂联素与系统性红斑狼疮研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(1): 49-51.

[3] Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, et al. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(10):

875-879.

[4] Castrejon I, Carmona L, Agrinier N, et al. The EULAR outcome measures library: development and an example from a systematic review for systemic lupus erythematosus instruments[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(6): 910-916.

[5] Adachi JD, Lau A. Systemic lupus erythematosus, osteoporosis, and fractures[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(10): 1913-1915.

[6] 石磊, 尹自龙, 王林, 等. 唑来膦酸对老年骨质疏松性骨折及骨关节炎患者骨代谢的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(7): 782-785.

[7] 纪泉, 赵立连, 石磊, 等. 唑来膦酸对骨质疏松性股骨转子间骨折作用效果分析[J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(1): 29-32.

[8] Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2003, 22(4/5): 318-323.

[9] Lai CC, Chen WS, Chang DM, et al. Increased serum fibroblast growth factor-23 and decreased bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus under treatment with cyclosporine and steroid but not steroid only[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2): 601-610.

[10] Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2012, 51(7): 1145-1153.

[11] Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases[J]. *Clinics: Sao Paulo*, 2010, 65(11): 1197-1205.

[12] Zhu TY, Griffith JF, Au SK, et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year follow-up study[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(10): 1990-1997.

[13] Lim R, Zailskas S, Goldsby TU, et al. Effect of zoledronic acid on bone density and markers of bone turnover in a community clinic[J]. *Conn Med*, 2013, 77(6): 357-359.

[14] 李春香, 刘红, 徐艳, 等. 唑来膦酸治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(12): 1262-1264.

[15] 郭冰凌, 李法琦. 密固达在老年骨质疏松治疗中的安全观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(7): 820-823.

[16] 林华, 徐天舒, 范璐, 等. 5 mg 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松及其骨折[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2012, 14(1): 31-35.

[17] 郑洁, 瞿茹怡, 李圣贤, 等. 老年女性硫酸脱氢表雄酮水平及骨代谢指标与骨量的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(8): 650-653.

[18] 孔西建, 吴丹, 叶进, 等. 唑来膦酸、降钙素对骨生化标志物BAP、N-MID、 β -CTX的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(1): 46-50.

(收稿日期:2016-04-05 修回日期:2016-08-20)

(编辑:胡晓霖)