

双膦酸盐用于老年性骨质疏松治疗有效性和安全性的系统评价分析

王萍萍

(青岛市即墨区人民医院, 山东 青岛 266200)

【摘要】目的：评价老年性骨质疏松治疗中双膦酸盐应用的有效性与安全性。方法：从本院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治老年性骨质疏松患者中选取 100 例作为本次研究对象，利用盲选法将其分为对照组（50 例，常规药物治疗）与观察组（50 例，常规药物联合双膦酸盐药物治疗），对 2 组治疗有效情况、安全情况进行观察比较。结果：治疗 12 个月后观察组临床总有效率 96.00%，高于对照组 84.00% ($\chi^2=4.000$, $P<0.05$)；疼痛评分 (2.06 ± 0.58) 分，低于对照组 (4.18 ± 0.63) 分 ($t=17.506$, $P<0.05$)；骨钙素 (9.69 ± 2.52) ng/mL、骨碱性磷酸酶 (10.47 ± 0.5) μ g/L、型胶原交联羧基端肽 (0.13 ± 0.01) μ g/L，低于对照组 (13.02 ± 3.26) ng/mL、(12.12 ± 0.84) μ g/L、(0.22 ± 0.03) μ g/L，25 羟维生素 D (37.24 ± 6.58) μ g/L，高于对照组 (33.26 ± 6.29) μ g/L ($t=3.092 \sim 20.125$, $P<0.05$)；腰椎骨密度 (0.88 ± 0.05) g/cm³、股骨颈骨密度 (0.76 ± 0.03) g/cm³，高于对照组 (0.82 ± 0.12) g/cm³、(0.71 ± 0.04) g/cm³ ($t=3.264 \sim 7.071$, $P<0.05$)；观察组用药前后心率差异无统计学意义 ($P>0.05$)，用药后体温 (37.65 ± 0.58)、心率 (84.27 ± 7.32) 次/min、C-反应蛋白 (8.36 ± 3.29) mg/L、中性粒细胞百分比 (74.03 ± 12.25)%、肌酐 (48.25 ± 9.34) μ mol/L，高于或低于对照组 (36.52 ± 0.44)、(81.25 ± 6.36) 次/min、(4.48 ± 2.25) mg/L、(66.24 ± 10.36)%、(53.06 ± 8.13) μ mol/L ($t=2.202 \sim 10.976$, $P<0.05$)；不良反应发生率 16.00%，高于对照组 6.00%，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论：老年性骨质疏松治疗中双膦酸盐类药物的合理使用，可有效提高患者临床疗效，促进患者骨密度、骨代谢指标水平改善，缓解患者疼痛，虽然服用药可在一定程度上引发发热、流感样症状等不良反应，但整体安全性较高，值得在临床上推广使用。

【关键词】双膦酸盐；老年性骨质疏松；临床治疗；有效性；安全性

【中图分类号】R580 【文献标识码】A

老年性骨质疏松又被称为“退变性骨质疏松”，是基于年龄增长，骨细胞衰减、骨密度下降、破骨细胞增多、骨脆性增加、骨形成失衡，引发的骨质疏松症^[1]。该病患者多为 70 岁及以上老年群体，常见腰背疼痛、骨骼疼痛、脊柱畸形、活动受限等表现，是老年骨折危险性因素，故对老年人身心健康、日常生活活动能力、生存质量存在严重影响。随着我国人口老龄化问题的严峻发展，老年人数目日渐增多，导致老年性骨质疏松发病率不断上升。据统计我国老年性骨质疏松发病率男性达到 30% ~ 60%，女性达到 50% ~ 90%，老年性骨质疏松患者中 27% 以上易发生椎体骨^[2]。因此，加强老年性骨质疏松临床研究具有重要的现实意义。目前，老年性骨质疏松治疗以药物治疗为主，通过补充钙质，改善骨密度与骨质量，降低患者骨脆弱性。但单纯补钙，并不能很好缓解患者疼痛症状，控制疾病进展。研究发现可应用双膦酸盐类药物抑制破骨细胞活性，减轻骨微结构损伤，减少骨丢失，提高骨密度，缓解骨质疏松症疼痛症状等^[3]。为深入了解双膦酸盐在老年性骨质疏松治疗中的应用效果，积极探究科学、有效、安全、可靠的骨质疏松症治疗药物，更好维护与保障患者健康和安全，本研究以 100 例 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治患者为例进行了探究，现将结果报道如下。

1 资料及方法

1.1 资料

本次共纳入研究对象 100 例，均为 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本院接受治疗的老年性骨质疏松患者。采

用盲选法将其分为 2 组：（1）对照组 50 例，女性 28 例（56.00%），男性 22 例（44.00%）；年龄范围 70 ~ 94（ 80.06 ± 3.33 ）岁；体重指数 20 ~ 26（ 23.32 ± 1.54 ）kg/m²。（2）观察组 50 例，女性 30 例（60.00%），男性 20 例（40.00%）；年龄范围 70 ~ 95（ 80.08 ± 3.49 ）岁；体重指数 20 ~ 25（ 23.31 ± 1.48 ）kg/m²。统计分析 2 组一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

纳入标准：（1）骨质疏松症确诊（参照《中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)》相关标准^[4]）；（2）年龄 ≥ 70 岁；（3）总髌或 L2-4 腰椎骨密度 t 值 ≤ -2.5 标准差；（4）知情状态下签署《知情同意书》；（5）智力正常，不存在语言沟通障碍。

排除标准：（1）对双膦酸盐类药物过敏；（2）合并甲状腺疾病、恶性肿瘤疾病、骨折疾病、其他因素引发骨代谢疾病等；（3）心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能不全；（4）治疗前接受糖皮质激素类药物、肝素类药物等治疗；（5）遵医行为较差。

1.2 方法

对照组给予常规药物治疗，如口服惠氏制药有限公司生产碳酸钙 D3 片（国药准字 H10950029），每日 1 次，每次 1 片（含 600mg 钙，125U 维生素 D3）；

观察组在对照组基础上增加双膦酸盐类药物治疗。例如：静脉滴注（4mg 药物稀释于 100ml 生理盐水中）正大天晴药业集团股份有限公司生产的唑来膦酸注射液（国药准字 H20041346），每 4 周一次，每次静滴时间控制在

15min 以上。或口服石药集团欧意药业有限公司生产阿仑膦酸钠片（国药准字 H20061303），每次 70mg，每周 1 次。或一次性静脉滴注（1 ~ 4mg 药物稀释于 500 ~ 750ml 生理盐水中）河北医科大学生物医学工程中心生产的伊班膦酸钠注射液（国药准字 H20010432），静滴时间控制在 4h 以上。或口服正大天晴药业集团股份有限公司生产依替膦酸二钠片（国药准字 H10970034），每次 0.2g，每日 2 次，连续服用 2 周后停药 11 周为 1 周期。

2 组患者治疗 12 个月后评价临床治疗效果。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效
显效：老年性骨质疏松症状完全消失；有效：症状与体征大幅度改善，疼痛评分减少率达到 70% 以上，日常生活不受限；无效：没有达到上述指标或病情加重；总有效率 = $\frac{\text{显效} + \text{有效}}{\text{总例数}}$ 。

1.3.2 疼痛情况
采用 VAS 疼痛量表评价治疗前后 2 组研究对象疼痛程度，总分 0 ~ 10 分，分数越高说明疼痛越严重^[5]。

1.3.3 骨代谢指标
治疗前后采集 2 组患者外周静脉血标本，利用酵素免疫分析法测定骨钙素（BGP）、骨碱性磷酸酶（BALP）、25 羟维生素 D、I 型胶原交联羧基端肽（CTX-I）等水平。

1.3.4 骨密度
利用 OsteoSysEXA3000 双能 X 射线骨密度仪测定治疗前后 2 组患者腰椎与股骨颈骨密度。

1.3.5 体征与生化指标
测定并记录观察组患者用药前与用药后 24h 体温、心率、C-反应蛋白、中性粒细胞百分比、肌酐等变化情况。

1.3.6 不良反应
统计 2 组患者用药后发热、肌肉酸痛、流感样症状、胃肠道反应以及其他不良反应发生率。

1.4 统计学方法

用 SPSS26.0 软件进行统计学分析，计量资料用（均数 $\bar{x} \pm$ 标准差 s）表示，用 *t* 检验；计数资料用数（*n*）、率（%）表示，用 χ^2 检验；以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组总有效率 96.00%，对照组总有效率 84.00%，观察组更高，*P* < 0.05。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n (%)]					
组别	<i>n</i>	显著	有效	无效	总有效率
观察组	50	24 (48.00)	24 (48.00)	2 (4.00)	48 (96.00)
对照组	50	18 (36.00)	24 (48.00)	8 (16.00)	42 (84.00)
χ^2		4.000			
<i>P</i>		0.046			

2.2 疼痛情况

治疗前 2 组疼痛程度差异无统计学意义（*P* < 0.05）；治疗后疼痛情况均得到缓解，且观察组缓解程度更大，VAS 评分明显高于对照组（*P* < 0.05）。见表 2。

2.3 骨代谢指标水平

治疗前 2 组血清骨代谢指标水平差异无统计学意义（*P* > 0.05）；治疗后 2 组各指标水平均得到改善，相对而言观察组改善效果更佳，即 25-(OH)D 水平高于对照组，BGP、CTX-I、BALP 水平低于对照组（*P* < 0.05）。见表 3。

表 2 两组 VAS 评分比较 [（ $\bar{x} \pm s$ ），分]					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	50	7.57 ± 1.44	2.06 ± 0.58	25.087	0.000
对照组	50	7.59 ± 1.52	4.18 ± 0.63	14.655	0.000
<i>t</i>		0.068	17.506		
<i>P</i>		0.946	0.000		

表 3 两组骨代谢指标水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）								
组别	BGP (ng/mL)		BALP (μg/L)		25-(OH)D (μg/L)		CTX-I (μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=50)	15.29 ± 3.24	9.69 ± 2.52&	15.99 ± 0.25	10.47 ± 0.58&	23.41 ± 4.87	37.24 ± 6.58&	0.42 ± 0.02	0.13 ± 0.01&
对照组 (n=50)	15.32 ± 3.08	13.02 ± 3.26&	15.98 ± 0.23	12.12 ± 0.84&	23.44 ± 4.77	33.26 ± 6.29&	0.41 ± 0.05	0.22 ± 0.03&
<i>t</i>	0.047	5.715	0.208	11.430	0.031	3.092	1.313	20.125
<i>P</i>	0.962	0.000	0.836	0.000	0.975	0.003	0.192	0.000

注：与本组治疗前比较，&*P* < 0.05，下同。

2.4 骨密度改善情况

治疗前 2 组骨密度差异无统计学意义（*P* > 0.05）；治疗后 2 组骨密度增多，且和对照组比较，观察组腰椎、股骨颈骨密度值更高（*P* < 0.05），见表 4。

表 4 两组骨密度比较 [（ $\bar{x} \pm s$ ），g/cm ³]					
组别	<i>n</i>	腰椎			
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	0.77 ± 0.12	0.88 ± 0.05&	0.64 ± 0.04	0.76 ± 0.03&
对照组	50	0.76 ± 0.11	0.82 ± 0.12&	0.63 ± 0.02	0.71 ± 0.04&
<i>t</i>	0.434	3.264	1.581	7.071	
<i>P</i>	0.665	0.002	0.117	0.000	

2.5 观察组用药前后体征与生化指标水平变化情况

50 例观察组研究对象用药后体温、心率、CRPC-反应蛋白、中性粒细胞百分比、肌酐等指标发生一定改变，与治疗前比较 *P* < 0.05。见表 5。

表 5 观察组用药前后体征与生化指标水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体温 (°C)	心率 (次/min)	C-反应蛋白 (mg/L)	中性粒细胞百分比 (%)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
用药后 ($n=50$)	37.65 $\pm$ 0.58	84.27 $\pm$ 7.32	8.36 $\pm$ 3.29	74.03 $\pm$ 12.25	48.25 $\pm$ 9.34
用药前 ($n=50$)	36.52 $\pm$ 0.44	81.25 $\pm$ 6.36	4.48 $\pm$ 2.25	66.24 $\pm$ 10.36	53.06 $\pm$ 8.13
t	10.976	2.202	6.883	3.433	2.747
P	0.000	0.030	0.000	0.001	0.007

2.6 不良反应发生情况

2 组均有不良反应发生,但皆属于轻症,经及时对症

处理均好转;观察组总发生率 16.00%,较对照组 6.00% 高,但 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 6 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 [n (%)]

组别	n	发热	肌肉酸痛	流感样症状	胃肠道反应	其他	合计
观察组	50	2 (4.00)	2 (4.00)	2 (4.00)	1 (2.00)	1 (2.00)	8 (16.00)
对照组	50	1 (2.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	1 (2.00)	3 (6.00)
χ^2		2.554					
P		0.110					

3 讨论

面对老年性骨质疏松患者数量的不断增多,有必要积极探索老年性骨质疏松治疗方法,以不断促进老年性骨质疏松治疗安全性、有效性提高,有效控制疾病进展,改善患者病情,降低老年性骨质疏松对患者身心健康、生命安全、生存质量的不利影响。文献资料表示,老年性骨质疏松常规治疗以钙质补充为主,常用药物为碳酸钙 D3 片;碳酸钙 D3 片作为钙与维生素复合制剂,能够补充机体所需营养物质,维持细胞-神经-肌肉-骨骼系统正常功能,促进骨质形成,抑制破骨细胞吸收,从而预防和治疗老年性骨质疏松^[6]。但单纯用药并不能很好改善患者症状,提高患者骨密度。这就需要探寻更加高效、安全疗法,维护患者健康安全。

忽晓鹏、吕伟、赵鑫^[6]等学者将双膦酸盐类药物应用到骨质疏松治疗中,发现接受双膦酸盐类药物治疗患者疼痛缓解率达到 40%,由常规治疗的 20% 提高了 20 个百分点,同时患者腰椎骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度均提高,分别达到 (0.95 $\pm$ 0.13) g/cm³、(0.65 $\pm$ 0.12) g/cm³、(0.76 $\pm$ 0.12) g/cm³,仅 6 例患者出现轻度恶心、畏寒等不良反应;认为双膦酸盐类药物适用于骨质疏松症治疗,能够在一定程度上改善患者骨密度,缓解患者骨疼痛,且不会带来严重不良反应,能够在保证用药安全的同时促进临床治疗有效性提高。

双膦酸盐是一种用于治疗各类骨疾患、钙代谢性疾病新型药物,可特异性结合骨羟磷灰石,抑制破骨细胞活性,降低破骨细胞对骨发育、修复、重建的影响,从而促进骨质疏松患者骨质量、骨密度提高^[7]。同时双膦酸盐能够在一定程度上改变破骨细胞微结构,让其作用得不到发挥,从而在一定程度上促进骨细胞生产与修复,改善骨质疏松患者症状,控制骨质疏松进展。此外,双膦酸盐对溶酶体酶、焦磷酸酶、前列腺素等在骨基质上的吸附,干扰破骨细胞吸收,防止骨丢失。随着近些年双膦酸盐研究的不断深入,已形成依替膦酸钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、唑来膦酸等多种药物,可满足不同程度的骨质疏松患者药物治疗要求。本研究根据患者实际情况合理选择双膦酸盐类药物进行治疗,结果显示:双膦酸盐类药物应用下患者疼痛评分大幅度下降,骨密度、骨代谢指标水平明显改善,临床治疗总有效率达到 96.00%,说明双膦酸盐的合理应用利于

老年性骨质疏松患者治疗有效性提高。研究表示双膦酸盐处在骨组织内分布外,也可在肝脏、脾脏等其他组织中分布,使患者用药后产生发热、呕吐、恶心、头晕、腹泻、流感样症状、头晕、皮疹、心悸等不良反应,故治疗期间应做好用药后监护工作,减少不良反应发生率^[8]。本研究中,观察组患者用药后体温、心率、肌酐等指标水平较用药后发生改变,不良反应发生率所有提高,但不良反应总发生率与常规治疗比较差异无统计学意义,说明双膦酸盐应用整体处于安全水平。

综上所述,老年性骨质疏松是老年人常见骨病,在补钙治疗的同时运用双膦酸盐能够进一步提高临床疗效,缓解患者疼痛症状,促进患者骨密度、骨质量提高,但用药期间应加强不良反应防控力度,以在保证用药有效性的同时,提高用药安全性、可靠性,促进患者生活质量提升。

参考文献

- [1] 刘军,刘峰,闫楚奇,等.骨健康基本补充疗法对双膦酸盐治疗老年性骨质疏松患者骨代谢指标的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(24):5598-5601.
- [2] 刘玉章,潘东续,赵晓英,等.特立帕肽联合双膦酸盐对老年性椎体压缩骨折术后骨质疏松患者 PINP 和 CTX-1 的影响[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2020,6(05):271-278.
- [3] 刘军,刘峰,闫楚奇,等.槲皮素对双膦酸盐治疗老年性骨质疏松患者骨代谢指标改善效果的分析[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(07):1044-1048.
- [4] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2557-2575.
- [5] 章华东.阿法骨化醇联合双膦酸盐对骨质疏松症患者骨密度及 IL-6、TNF- α 水平的影响[J].临床医学,2019,39(08):101-104.
- [6] 忽晓鹏,吕伟,赵鑫,等.双膦酸盐类抗骨质疏松药物的相对疗效与安全性观察[J].实用医技杂志,2020,27(03):340-342.
- [7] 王欢,才忠民,尚平,等.老年原发性骨质疏松症患者接受双膦酸盐治疗的急性期不良反应分析[J].中国实用医药,2020,15(09):132-134.
- [8] 包呼和,孙官文,王剑,等.特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2021,25(16):95-98.