

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.025

唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗糖尿病性骨质疏松的临床疗效研究 *

韩瑞阳¹ 武子朝² 刘少军¹ 王微慎¹ 李 涛¹ 曹 玮^{3△} 杜随勇¹
贾宗海¹ 张惠丽¹ 李润根¹

(1 兵器工业五二一医院脊柱外科 陕西 西安 710065; 2 西安市安康医院放射科 陕西 西安 710000;
3 第四军医大学唐都医院介入放射科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:观察唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗糖尿病性骨质疏松症的临床疗效。**方法:**将 120 例糖尿病性骨质疏松患者随机分为实验组和对照组,实验组 60 例予唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗,对照组 60 例予钙尔奇 D 治疗。连续治疗 12 个月后,比较两组患者的骨密度、疼痛评分及不良反应的发生情况。**结果:**治疗 12 个月后,实验组患者的股骨颈、股骨粗隆和腰椎正位的骨密度均较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);VAS 疼痛评分较对照组显著降低($P<0.05$)。治疗过程中,两组均无严重的不良反应发生。**结论:**唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗糖尿病性骨质疏松临床效果优于钙尔奇 D 单药治疗。

关键词:唑来膦酸;钙尔奇 D;糖尿病性骨质疏松;临床疗效

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)01-104-03

Efficacy of Zoledronic Acid plus Caltrate Don in the Treatment of Diabetic Osteoporosis*

HAN Rui-yang¹, WU Zi-chao², LIU Shao-jun¹, WANG Wei-shen¹, LI Tao¹, CAO Wei^{3,△}, DU Sui-yong¹, JIA Zong-hai¹,
ZHANG Hui-li¹, LI Run-gen¹

(1 Department of Spine Surgery, 521 Hospital of the Chinese weapons Institutes of Health, Xi'an, Shaanxi, 710065, China;

2 Department of Radiology, Xi'an Ankang Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 Department of Radiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of Zoledronic acid plus Caltrate D in the treatment of diabetic osteoporosis.

Methods: 120 patients diagnosed as diabetic osteoporosis were randomly divided into the experimental group and control group, 60 cases in each group. The control group was treated with Caltrate D and the experimental group was treated with Caltrate D plus Zoledronic acid for 12 months. Then the BMD points of VAS and untoward effect were compared between two groups. **Results:** After 12 months' treatment, the bone mineral density of femoral neck, trochanter, and lumbar spine in the experimental group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$), and the scores of VOA was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). There were no serious adverse reactions during the treatment. **Conclusion:** Zoledronic acid plus Caltrate D was more effective than Caltrate D alone in the treatment of diabetic osteoporosis.

Key words: Zoledronic acid; Caltrate D; Diabetic osteoporosis; Clinical effects

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)01-104-03

前言

糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DO)是糖尿病慢性相关性疾病之一,发病隐匿。Albright 和 Reifenshtein 首先证明糖尿病与骨量丢失、骨质疏松相关,首次提出糖尿病性骨质疏松一词^[1]。1 型和 2 型糖尿病患者都会发生经常性骨矿含量降低、骨密度减低以及一些骨质疏松的临床症状,严重者可导致病理性骨折^[2]。因此,寻找针对糖尿病性骨质疏松有效的治疗方法有很大的临床意义^[3]。钙尔奇 D 含有碳酸钙和维生素 D3,可

以有效促进骨的矿化,是一种临床上应用广泛的钙补充剂^[4]。唑来膦酸是一种新的双膦酸盐,可直接抑制破骨细胞,及直接影响体外人成骨细胞功能,促进骨的形成^[5-7]。本研究选取本院 120 例糖尿病性骨质疏松患者,旨在探究唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗糖尿病性骨质疏松是否优于钙尔奇 D 单药治疗,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170400)

作者简介:韩瑞阳(1978-),男,主治医师,主要研究方向:骨质疏松的治疗与研究

△ 通讯作者:曹玮,男,医学博士,主治医师, E-mail: cawe-001@163.com, 电话: 18092041685

(收稿日期:2014-06-17 接受日期:2014-07-15)

选取 2008 年 10 月~2012 年 10 月来我院就医的糖尿病性骨质疏松伴全身多处骨痛症状的患者 120 例,并将其随机分为实验组和对照组,每组 60 例。实验组中男性 36 例,女性 24 例,平均年龄(66 ± 1.20)岁,平均病程(6.25 ± 1.68)月。对照组中男性 35 例,女性 25 例,平均年龄 (65.8 ± 2.8) 岁,平均病程 (6.19 ± 0.99) 月。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 糖尿病性骨质疏松患者的入组标准:年龄 ≥ 50 岁,符合糖尿病性骨质疏松症。骨质疏松的诊断标准是影像学(骨密度)检测;糖尿病的诊断标准:采用 99 年 WHO 提出的糖尿病诊断标准。

1.2.2 排除标准 患者有严重肝肾疾病、甲状腺功能亢进、皮质醇增多症等影响骨代谢的病史;半年内服用过钙剂,类固醇激素,维生素 D 等影响骨代谢的药物;对唑来膦酸过敏者、治疗期间未持续用药及中途退出者。

1.3 治疗方法

两组患者均需注射胰岛素或口服降糖药物维持血糖浓度。对照组口服钙尔奇 D 片 600 mg/d, 实验组口服钙尔奇 D 片

600 mg/d 的同时给予唑来膦酸注射液 4 mg(瑞士诺华,择泰),加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 稀释后静脉滴注 (时间 >15 min),1 次 / 月,连续使用一年。

1.4 观察指标

应用双能 X 线骨密度仪分别对两组患者进行骨密度检测,测量部位为股骨颈、前臂、腰椎正位;患者疼痛的评定是采用视觉模拟评分(VAS)系统。

1.5 统计学方法

本实验所得数据均为计量资料,以均数 $\pm$ 标准差来表示,组间比较采用 t 检验,所有数据均采用 SPSS14.0 统计软件进行统计分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者骨密度的比较

治疗前,两组患者股骨颈、前臂、腰椎骨密度比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。治疗 12 个月后,两组患者股骨颈、前臂、腰椎骨密度较治疗前均明显改善($P < 0.05$),且实验组患者的股骨颈、前臂、腰椎骨密度均较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后两组患者不同部位骨密度检测结果的比较(g/cm^2)

Table 1 Comparison of the bone mineral density of different sites between two groups before and after treatment(g/cm^2)

		Collum femoris	Forearm	Lumbar spine
Control group	Before treatment	-2.551 ± 0.142	-2.544 ± 0.185	-2.589 ± 0.141
	After treatment	0.609 ± 0.122^a	0.614 ± 0.115^a	0.635 ± 0.197^a
Experimental group	Before treatment	-2.541 ± 0.173	-2.571 ± 0.161	-2.546 ± 0.109
	After treatment	0.688 ± 0.123^{ab}	0.756 ± 0.281^{ab}	0.824 ± 0.053^{ab}

Note: $aP < 0.05$ vs before treatment, $bP < 0.05$ vs control group.

2.2 治疗前后两组患者疼痛症状评分的比较

治疗前,两组患者的休息痛、活动痛和压痛的平均积分无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性,见表 2。治疗 12 个月后,两组患者休息痛、活动痛和压痛的平均积分较治疗前均显著改善

($P < 0.05$),且实验组患者的休息痛、活动痛和压痛平均积分均显著低于对照组,表明疼痛症状显著得到更有效的缓解,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后两组患者不同部位的疼痛症状评分比较(g/cm^2)

Table 2 Comparison of the VAS score of different sites between two groups before and after treatment(g/cm^2)

		Rest pain	Activities of pain	Tenderness average integration
Control group	Before treatment	4.618 ± 0.187	3.810 ± 0.651	4.542 ± 0.621
	After treatment	2.509 ± 0.324^a	1.628 ± 0.410^a	2.735 ± 0.434^a
Experimental group	Before treatment	4.586 ± 0.154	3.904 ± 0.120	4.621 ± 0.514
	After treatment	1.189 ± 0.043^{ab}	0.056 ± 0.087^{ab}	1.248 ± 0.346^{ab}

Note: $aP < 0.05$ vs before treatment, $bP < 0.05$ vs control group.

2.3 两组患者不良反应发生情况的比较

在 12 个月的治疗过程中,120 例患者均无严重不良反应发生。实验组仅有 3 例患者在静脉滴注唑来膦酸后发生低热反应,对症处理后症状消失。

3 讨论

糖尿病性骨质疏松的发生与患者的性别、年龄、体质、营养

状况、糖尿病病程及遗传相关^[8],主要是由于胰岛素不足或抵抗而引起脂肪、糖、蛋白质和无机盐的代谢紊乱,造成骨组织代谢和调钙激素失衡所引起^[9]。糖尿病性骨质疏松患者的骨皮质薄弱,骨质呈毛玻璃状,骨量降低,较易发生骨折,危害较大^[10]。早期骨质疏松症状隐匿,随着病情的发展会出现腰背等处的疼痛,椎体、肱骨近端、前臂远端均易发生骨折。

现代医学认为糖尿病性骨质疏松的治疗应建立在积极控

制血糖的基础上,进一步控制骨质疏松^[11]。因此,给予胰岛素或者口服降糖药物控制血糖,延缓糖尿病并发症的同时应给予针对骨质疏松的药物。抗骨质疏松的药物有三类可供选择,即抑制骨吸收类、促进骨矿化类、促进骨形成类。临床上应用较多的是促进骨矿化的药物,比较经典的是钙尔奇 D。促进骨吸收的药物一般主要应用于严重的骨质疏松^[12]。

双膦酸盐类药物可通过抑制骨表面破骨细胞的形成、活化,达到抑制骨吸收的功效,逐渐成为防治骨质疏松症一种可供选择的药物^[13,14]。唑来膦酸作为新的双膦酸盐类药物,是一种高效的针对破骨细胞骨质再吸收的双膦酸抑制剂,具有强烈的抑制骨吸收作用,主要是阻断甲羟戊酸通路,抑制破骨细胞的形成和其介导的骨吸收,并诱导破骨细胞凋亡,防止骨量流失,有效降低骨折的发生率^[15-17]。唑来膦酸在破骨细胞的主要靶点是法呢基焦磷酸酶,一经给药便可快速扩散至骨,作用持久。其主要的作用机制为:抑制破骨细胞的活性;诱导成骨细胞分泌抑制因子,抑制骨吸收;亲和磷酸钙,防止骨骼中钙盐流失^[18-20]。

本研究结果表明,在口服钙尔奇 D 保证充足的钙和维生素 D 摄入的前提下,联合给予唑来膦酸可更加有效地抑制骨吸收,减少骨流失;同时,还可以有效减轻糖尿病性骨质疏松患者的疼痛^[2]。更重要的是,两组患者在治疗过程中肝肾功能无明显变化,无严重不良反应发生。

综上所述,唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗糖尿病性骨质疏松疗效优于钙尔奇 D 单药治疗,且安全性较高,具有一定的临床价值。

参考文献(References)

- 制血糖的基础上,进一步控制骨质疏松^[1]。因此,给予胰岛素或者口服降糖药物控制血糖,延缓糖尿病并发症的同时应给予针对骨质疏松的药物。抗骨质疏松的药物有三类可供选择,即抑制骨吸收类、促进骨矿化类、促进骨形成类。临床上应用较多的是促进骨矿化的药物,比较经典的是钙尔奇 D。促进骨吸收的药物一般主要应用于严重的骨质疏松^[12]。
- 双膦酸盐类药物可通过抑制骨表面破骨细胞的形成、活化,达到抑制骨吸收的功效,逐渐成为防治骨质疏松症一种可供选择的药物^[13,14]。唑来膦酸作为新的双膦酸盐类药物,是一种高效的针对破骨细胞骨质再吸收的双膦酸抑制剂,具有强烈的抑制骨吸收作用,主要是阻断甲羟戊酸通路,抑制破骨细胞的形成和其介导的骨吸收,并诱导破骨细胞凋亡,防止骨量流失,有效降低骨折的发生率^[15-17]。唑来膦酸在破骨细胞的主要靶点是法呢基焦磷酸合酶,一经给药便可快速扩散至骨,作用持久。其主要的作用机制为:抑制破骨细胞的活性;诱导成骨细胞分泌抑制因子,抑制骨吸收;亲和磷酸钙,防止骨骼中钙盐流失^[18-20]。
- 本研究结果表明,在口服钙尔奇 D 保证充足的钙和维生素 D 摄入的前提下,联合给予唑来膦酸可更加有效地抑制骨吸收,减少骨流失;同时,还可以有效减轻糖尿病性骨质疏松患者的疼痛^[21]。更重要的是,两组患者在治疗过程中肝肾功能无明显变化,无严重不良反应发生。
- 综上所述,唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗糖尿病性骨质疏松疗效优于钙尔奇 D 单药治疗,且安全性较高,具有一定的临床价值。
- ### 参 考 文 献(References)
- [1] Albright F, Reifenstein EC. Bone development in diabetic children: a roentgen study[J]. Am J Med Sci, 1948, 174(3): 313-319
 - [2] Kharal M, Al-najjaj A, Al-Ammri M, et al. Meeting the American Diabetic Association standards of diabetic care [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(4): 678-685
 - [3] Gossard AA. Care of the cholestatic patient[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(2): 331-344
 - [4] Xia WB, Zhang ZL, Wang HF, et al. The efficacy and safety of calcitriol and/or Caltrate D in elderly Chinese women with low bone mass[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(3):372-378
 - [5] Ebeling PR, Burr DB. Positive effects of intravenous zoledronic acid on bone remodeling and structure are different effects on osteoblast activity to other oral bisphosphonates responsible[J]. Journal of Bone And Mineral Research, 2008, 23(1): 2-5
 - [6] Kellinsalmi M, Mäkinen H, Mäkinen J, et al. In vitro comparison of clodronate, pamidronate and zoledronic acid effects on rat osteoblasts and human stem cell-derived osteoblasts [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2005, 97(6): 382-391
 - [7] R G Russell, N B Watts, F H Ehetino, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(6): 733-759
 - [8] Ferrari S. Diabetes and osteoporosis[J]. Rev Med Suisse, 2013, 9(390): 1256, 1258-1259
 - [9] Antonopoulou M, Bahtiyar G, Banerji MA, et al. Diabetes and bone-health[J]. Maturitas, 2013, 76(3): 253-259
 - [10] Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases[J]. Front Med, 2013, 7(1):81-90
 - [11] Takeuchi Y. Diabetes mellitus and osteoporosis. Therapeutic strategy for osteoporosis in patients with diabetes mellitus [J]. Clin Calcium, 2012, 22(9): 1410-1415
 - [12] Warriner AH, Saag KG. Osteoporosis diagnosis and medical treatment[J]. Orthop Clin North Am, 2013, 44(2): 125-135
 - [13] Michael Maricic. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis [J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(10): 1079-1084
 - [14] Rizzoli R. Bisphosphonates treatment in patients with osteoporosis [J]. Ther Umsch, 2012, 69(3):173-181
 - [15] Zhang J, Wang R, Zhao YL, et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis:a meta-analysis [J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(9):743-748
 - [16] Råkel A, Boucher A, Ste-Marie LG. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis [J]. Clin Interv Aging, 2011, 6:89-99
 - [17] De Luca A, Lamura L, Gallo M, et al. Pharmacokinetic evaluation of zoledronic acid [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(7): 911-918
 - [18] Recknor C. Zoledronic acid for prevention and treatment of osteoporosis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(5):807-815
 - [19] Syversen U, Halse JI. Bisphosphonate treatment of osteoporosis and other skeletal diseases [J]. Tidsskr NorLaegeforen, 2011, 131 (3): 244-247
 - [20] Hadji P. Managing bone health with zoledronic acid: a review of randomized clinical study results[J]. Climacteric, 2011, 14(3): 321-332
 - [21] Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group[J]. Am J Med, 2000, 109(4): 267-276

(上接第 103 页)

- [16] Behdad S, Rafiei MH, Taheri H, et al. Evaluation of Mangled Extremity Severity Score (MESS) as a predictor of lower limb amputation in children with trauma [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2012, 22(6): 465-469
- [17] Robert Eberl, Elke M. Ruttenstock, Georg Singer. Treatment algorithm for complex injuries of the foot in paediatric patients [J]. *Injury*, 2011, 42(10): 1171-1178
- [18] T. J. Heide. Trauma of the lower extremities: A review of the literature and Prostheses [J]. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2014, 30(1): 143-155
- [19] Rachael A. Callcut, Matthew W. Mell. Modern Advances in Vascular Trauma [J]. *Surgical Clinics of North America*, 2013, 93(4): 941-961
- [20] Shanmuganathan Rajasekaran, Peter V. Giannoudis. Open injuries of the lower extremity: Issues and unknown frontiers. [J]. *Injury*, 2012, 43(11): 1783-1784