

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.030

伊班膦酸盐预防肝移植术后骨质疏松症的临床效果观察

陈金旭 张 敏[△] 周双男 张达利 贺 希

(解放军第 302 医院肝移植中心内科 北京 100039)

摘要 目的:观察每月口服伊班膦酸盐、维生素 D3 及钙剂预防肝移植术后骨质减少及骨质疏松症的临床疗效。**方法:**选择我院 2011 年 1 月至 2013 年 8 月收治的 50 例终末期肝病行尸体原位肝移植的患者,患者肝移植术后每月口服伊班膦酸钠(150mg)、维生素 D3(800IE)及钙剂(1g/日),采用双能 X 线吸收测定法评估移植术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年腰椎及股骨颈的骨密度,同时评估骨的代谢物碱性磷酸酶(BAP)、尿吡啶诺林(PYD)、尿脱氧吡啶诺林(DPYD)的变化。**结果:**肝移植术后 3 个月患者的腰椎骨和股骨颈骨密度 T 值及测量值较移植前均有所下降,在持续治疗后 12 个月及后上升较为明显,骨密度较基线值的百分比从移植后的 3 个月到 24 个月呈稳定的上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。移植术后 3 个月的骨碱性磷酸酶较移植前明显的下降,在 6、12 个月时较前增加,但在 24 个月时再次下降。而移植术后的 3、6 个月的尿吡啶诺林、尿脱氧吡啶诺林上升,在 12、24 个月时与移植前比较无明显变化。移植后 2 年骨折发生率为 4%。**结论:**每月口服 1 次伊班膦酸盐能显著提高肝移植术后患者第 1 年及第 2 年的骨密度,降低骨折的发生率。

关键词:伊班膦酸盐;肝移植术后;骨质疏松症

中图分类号:R657.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)02-320-03

Observation on the Preventive Effect of Ibandronate on the Osteoporosis after Liver Transplantation

CHEN Jin-xu, ZHANG Min[△], ZHOU Shuang-nan, ZHANG Da-li, HE Xi

(Department of Medicine, Liver Transplantation Center, the 302 PLA Hospital, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To observed the clinical effect of ibandronate, vitamin D3 and calcium on the prevention of osteoporosis after liver transplantation. **Methods:** 50 cases of patients with end-stage liver disease admitted in our hospital from January 2011 to August 2013 treated by row corpse orthotopic liver transplantation were selected and monthly oral ibandronate (150 mg), vitamin D3 (800IE) and calcium (1 g / day), dual-energy X-ray absorptiometry assessment were performed to detect femoral neck bone mineral density of the lumbar spine 3 months, 6 months, 1 year, 2 years after transplantation, while the changes of bone alkaline metabolites phosphatase (BAP), urinary pyridinoline (PYD), urinary deoxypyridinoline (DPYD) were also determined. **Results:** The T value and measured value of lumbar spine and femoral neck bone mineral density three months after liver transplantation were significantly decreased than those before transplantation, which were obviously enhanced 12 months after continuous treatment, the percentage of bone mineral density from baseline values 3 months after transplantation to 24 months showed a steady upward trend ($P < 0.05$). The bone alkaline phosphatase was significantly 3 months after transplantation than before transplantation, which was obviously increased increase 6 and 12 months after transplantation, but fall again 24 months after transplantation. And 3 and 6 months after the transplant, the urinary pyridinoline, urinary deoxypyridinoline rised, which had no significant change 12 and 24 months after transplantation than that, before transplantation. In 2 years after transplantation, the fracture rate was 4%. **Conclusion:** Ibandronate once monthly per os significantly increased the bone mineral density in the lumbar spine and femoral neck after OLT at the first year and the second year. The increased bone mineral density limits the risk of fracture.

Key words: Ibandronate; Liver transplantation; Osteoporosis

Chinese Library Classification(CLC): R657.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-320-03

前言

随着肝移植术后患者的生存率提高,术后骨质疏松症的发

生率也呈逐年升高趋势。免疫抑制剂的治疗(特别是糖皮质激素)、手术期间的制动以及术后营养的缺乏被认为是移植术后骨质疏松症发生的主要危险因素^[1],通常在移植术后的头几个月会应用大剂量的糖皮质激素冲击治疗,因此在术后的第 1 年内较易发生病理性的骨折^[2,3]。据文献报道移植术后的 3 到 6 个月存在最大量的骨质流失,发生率为 6%-65%,与此时应用最大剂量的激素治疗有关^[4-6]。大多数的骨折发生在移植后的头最初两年,主要以脊柱骨骨折为主^[7]。本研究应用口服伊班膦酸盐

作者简介:陈金旭(1982-),硕士研究生,主治医师,主要研究方向:消化内科学,E-mail: bzjinxu@163.com

[△]通讯作者:张敏(1970-),女,副主任医师,主要研究方向:传染病学,E-mail: gcmw2001@163.com

(收稿日期:2016-04-30 接受日期:2016-05-23)

联合维生素 D 及钙剂预防及治疗移植术后的骨质疏松症,先将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2011 年 1 月至 2013 年 8 月收治的终末期肝病行尸体原位肝移植的患者,排除肾功能损害、先前存在骨折及甲状旁腺功能亢进患者,共 50 例。

表 1 患者特征
Table 1 Characteristics of Patients

IBA Group	
Age (y)	50.0± 10.0
Total (n)	50
Female/male	32/18
T-score (LS)	-1.37± 1.42 g/cm ²
T-score (FN)	-1.12± 0.96 g/cm ²
Bone-specific alkaline phosphatase	24.2± 12.8 μg/L
Pyridinoline	224.0± 65.0 μg/g
Desoxypyridinoline	34.3± 12.7 μg/g

IBA. ibandronate; LS. lumbar spine; FN.femoral neck.

1.2 实验方法

采用双能 X 线吸收测定法评估移植术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年腰椎及股骨颈的骨密度,同时评估骨的代谢物变化:碱性磷酸酶 (BAP)、尿吡啶诺林 (PYD)、尿脱氧吡啶诺林 (DPYD)。

1.3 给药方案

肝移植术后患者开始肠内营养后每月口服伊班膦酸钠 (150 mg)、维生素 D3(800 IE)及钙剂(1 g/日)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,计量资料的比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后骨密度的变化

由表 2 可见肝移植术后 3 个月患者的腰椎骨密度的 T 值及测量值(-1.46± 1.27 及 1.00± 0.18 g/cm²)较移植前(-1.37± 1.42 及 0.96± 0.20 g/cm²)均有所下降,在持续应用伊班膦酸盐联合维生素 D 及钙剂治疗后 12 个月 (-1.25± 1.54 及 1.04± 0.22 g/cm²)及 24 个月(-0.78± 1.48 及 1.10± 0.18 g/cm²)上升较为明显,骨密度较基线值的百分比从移植后的 3 个月(3.36± 12.74)到 24 个月(19.39± 11.02)呈稳定的上升趋势。股骨颈骨密度的变化也是如此,但不如腰椎骨的上升明显,其差异有统计学意义。

2.2 患者治疗前后骨代谢物的变化

骨代谢物分为骨形成代谢物和骨吸收代谢物,骨碱性磷酸酶与骨形成有关,而尿吡啶诺林、尿脱氧吡啶诺林则与骨吸收密切相关。如表 3 所示,移植术后 3 个月的骨碱性磷酸酶(12.7± 8.3 μg/L)较移植前(25.6± 12.5 μg/L)明显的下降,在 6 个月(16.5± 6.9 μg/L)及 12 个月(18.1± 13.1 μg/L)较前增加,但在 24 个月时再次出现下降 (13.7± 7.2 μg/L)。而移植术后的 3 个月、6 个月的尿吡啶诺林、尿脱氧吡啶诺林上升,在 12 个月、24 个月时与移植前比较无明显变化。

2.3 患者骨折发生情况

在移植后的 2 年中,50 例患者中有 2 名发生病理性非创伤性骨折,骨折率为 4%,1 名为脊柱骨折,1 名为股骨颈骨折。

3 讨论

肝移植因术后需要大剂量应用糖皮质激素及免疫抑制剂导致患者易继发骨质疏松症,但目前针对肝移植术后的骨质疏松症的药物种类、剂量及治疗方案尚无统一标准。本研究在肝

表 2 腰椎骨及股骨颈骨的 T 值变化

Table 2 T-Scores of the Lumbar Spine and Femoral Neck

	T-scores	P Value vs Pre-OLT	g/cm ²	P Value vs Pre-OLT	Percentage Changes g/cm ² From Baseline
Spine L1-L4					
Pre-OLT	-1.37± 1.42	—	0.96± 0.20	—	—
3 mo	-1.46± 1.27	0.790	1.00± 0.18	0.284	3.36± 12.74
6 mo	-1.44± 1.75	0.350	0.98± 0.42	0.056	5.52± 12.72
12 mo	-1.25± 1.54	0.155	1.04± 0.22	0.001	11.83± 15.80
24 mo	-0.78± 1.48	0.001	1.10± 0.18	0.001	19.39± 11.02
Femoral neck					
Pre-OLT	-1.12± 0.96	—	0.84± 0.15	—	—
3 mo	-1.14± 1.27	0.018	0.85± 0.14	0.740	-0.34± 4.21
6 mo	-1.35± 1.16	0.070	0.86± 0.17	0.650	1.29± 8.62
12 mo	-1.26± 1.24	0.800	0.86± 0.16	0.002	5.24± 8.72
24 mo	-1.16± 0.85	0.708	0.88± 0.15	0.001	8.65± 8.60

表 3 尿吡啶诺林,尿脱氧吡啶诺林,碱性磷酸酶

Table 3 Pyridinoline, Deoxypyridinoline,
Bone-Specific Alkaline Phosphatase

	Ibandronate	P Value vs Pre-OLT
BAP (μg/L)		
Pre-OLT	25.6± 12.5	—
3 mo	12.7± 8.3	0.001
6 mo	16.5± 6.9	0.005
12 mo	18.1± 13.1	0.015
24 mo	13.7± 7.2	0.006
PYD (μg/g)		
Pre-OLT	235± 75	—
3 mo	379± 230	0.098
6 mo	260± 202	0.240
12 mo	243± 127	0.920
24 mo	210± 160	0.940
DPYD (μg/g)		
Pre-OLT	35± 15	—
3 mo	52± 29	0.907
6 mo	57± 36	0.414
12 mo	38± 31	0.944
24 mo	32± 25	0.952

移植术后采用伊班膦酸钠联合维生素 D3 及钙剂预防骨质疏松症的发生,结果显示其能有效预防患者发生骨质疏松症。

但由于本实验的方案对于肝移植患者为首次应用,因此有以下几点值得讨论:

(1)在给药剂型方面:有研究显示^[9]对于移植术后患者静脉给予伊班膦酸盐与口服一样,能提高患者的骨密度,降低骨质疏松症的发生率,但对于降低骨折率方面却存在质的区别,罕有报道能够证实静脉给药能够降低骨折率的发生。

(2)在给药时间及剂量方面:Crawford 等^[9]研究显示每 3 个月静脉注射阿仑膦酸钠 4 mg 能增加脊柱骨密度 1%到 4%,股骨颈骨密度可增加 1%;Bodingbauer 等^[10]在移植后的第 1 年也应用阿仑膦酸钠静脉注射相同的剂量,但增加了 2 倍的输注次数,在移植后的 6 个月及 12 个月脊柱骨的骨密度没有明显的变化,但骨折率明显下降,由 22%下降至 8%。

(3)关于糖皮质激素的应用:为了避免移植术后应用糖皮质激素所致的骨质疏松症,有些研究者试图减少或者应用糖皮质激素^[11,12]。在一项前瞻性的研究中,Weiler^[13]等已经证实早期撤除激素没有降低移植术后患者骨质疏松症的发生率,表明移植术后的骨质疏松症存在多方面的病理生理学,不可能因停用激素而避免。

(4)关于维生素 D3 的作用:由于慢性肝衰竭患者维生素 D 缺乏的现象在临床中十分常见^[14],因此其最有可能是通过增加

碱性磷酸酶的活性促进骨形成,从而降低移植术后的骨质疏松症。

综上所述,在肝移植后头两年每月口服伊班膦酸盐能显著提高患者脊柱骨及股骨颈的骨密度,有助于降低骨折的发生率。

参考文献(References)

- [1] Khan KM, Mulia S, Kaul R, et al. Effect of nutrition and body composition on bone density after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2007, 39(10): 3292-3294
- [2] Bia M. Evaluation and management of bone disease and fractures post transplant[J]. Transplant Rev (Orlando), 2008, 22(1): 52-61
- [3] Shah SH, Johnston TD, Jeon H, et al. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients[J]. J Surg Res, 2006, 135(2): 238-241
- [4] Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 1991, 14(2): 296-300
- [5] Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center center study[J]. Liver Transpl, 2005, 11(8): 960-966
- [6] Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors [J]. Hepatology, 2007, 46(4): 1198-1207
- [7] Collier J. Bone disorders in chronic liver disease[J]. Hepatology, 2007, 46(4): 1271-1278
- [8] Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G, et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate [J]. Transpl Int, 2010, 23(7): 753-759
- [9] Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med 2006, 144(4): 239-248
- [10] Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2007, 7(7): 1763-1769
- [11] Lupo L, Panzera P, Tandoi F, et al. Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation:a prospective randomized clinical trial[J]. Transplantation, 2008, 86(7): 925-931
- [12] Spada M, Petz W, Bertani A, et al. Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression [J]. Am J Transplant, 2006, 6(8): 1913-1921
- [13] Weiler N, Thrun I, Hoppe-Lotichius M, et al. Early steroidfree immunosuppression with FK506 after liver transplantation: long-term results of a prospectively randomized double-blinded trial [J]. Transplantation, 2010, 90(12): 1562-1566
- [14] Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders [J]. Gastroenterology, 2003, 125(3): 941-966