

## · 药物研究 ·

## 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松急性期不良反应影响因素的相关分析

张佳楠 张丽侠 李冲 王志芳 张淑君 史双伟 刘真真 郑丽丽\*

郑州大学第一附属医院内分泌及代谢疾病科, 郑州 450052

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 05-0538-04

**摘要:** **目的** 探讨唑来膦酸静脉注射治疗绝经后骨质疏松症出现急性期不良反应 (APR) 情况及可能的影响因素。**方法** 分析 2012 年 8 月 - 2013 年 6 月期间我院内分泌科、骨科应用唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的患者 107 例, 均应用唑来膦酸 5mg 静脉注射。分为发生 APR 组 [APR (+)] 及未发生 APR 组 [APR (-)], 比较两组之间年龄、BMI、是否曾服用钙片、非甾体类消炎药 (NSAIDs)、双膦酸盐等因素与 APR 的相关性。**结果** (1) 107 例患者中总不良反应发生率为 83.2%; 其中发热 78 例 (72.9%); 肌肉痛 51 例 (47.7%); 发热和胃肠道反应 2 例 (1.9%); (2) APR (+) 组 BMI 水平、曾使用双膦酸盐比例低于 APR (-) 组 ( $P < 0.05$ ), 合并骨质疏松性骨折比例高于 APR (-) 组 ( $P < 0.05$ ); (3) Logistic 回归分析显示 BMI 和使用双膦酸盐为 APR 的发生的保护因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 唑来膦酸 (5mg) 静脉注射后急性期不良反应较常见, 多为一过性。高 BMI 及曾使用双膦酸盐可减少急性期不良反应发生的风险。

**关键词:** 急性期不良反应; 唑来膦酸; 影响因素; 绝经后骨质疏松

### Correlation analysis of the influential factors of acute phase response after intravenous zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis

ZHANG Jianan, ZHANG Lixia, LI Chong, WANG Zhifang, ZHANG Shujun, SHI Shuangwei, LIU Zhenzhen, ZHENG Lili

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: ZHENG Lili, Email: zhengli63162@126.com

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics of the acute phase response (APR) after intravenous zoledronic acid treatment for postmenopausal osteoporosis and the potential factors of the APR development. **Methods** A total of 107 patients with postmenopausal osteoporosis, who were treated in the Department of Endocrinology and the Department of Orthopedics from August 2012 to June 2013, were selected. All the patients were treated with 5mg zoledronic acid intravenously, and they were divided into with APR group [APR (+)] or without APR group [APR (-)]. The difference of age, BMI, calcium intake, NSAIDs intake, and previous treatment with bisphosphonate was compared between the two groups. And the correlation analysis was also performed. **Results** The total rate of APR in 107 patients was 83.2%. Among which, 78 patients experienced fever (72.9%); 51 patients had musculoskeletal pain (47.7%); and 2 patients suffered from fever and gastrointestinal reaction (1.9%). BMI and the rate of bisphosphonate history in APR (+) group were lower than those in APR (-) group ( $P < 0.05$ ), while the rate of osteoporotic fracture in APR (+) group was higher than that in APR (-) group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis suggested that BMI and previous treatment with bisphosphonate were protective factors of the development of APR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** After intravenous injection of 5mg zoledronic acid, APR occurs frequently, but transiently. Higher BMI and previous treatment with bisphosphonate significantly reduce the risk of APR.

**Key words:** Acute phase response; Zoledronic acid; Factors; Postmenopausal osteoporosis.

随着人口老龄化的发展, 骨质疏松症已成为一种危害人类健康的常见病、多发病, 给家庭及社会增添了沉重的负担<sup>[1]</sup>。而绝经后女性, 随着雌激素水

平的下降及骨钙的丢失, 更易发生骨质疏松。研究证实: 破骨细胞抑制剂双膦酸盐可显著并持续降低椎体、髌部的骨折风险、有良好的安全性和耐受性<sup>[2]</sup>, 但仍时有不良反应发生。其中急性期不良反

\*通讯作者: 郑丽丽, Email: zhengli63162@126.com

应(Acute Phase Response, APR)较为常见<sup>[3]</sup>。APR指静脉使用唑来膦酸后,3 d内发生的不良反应<sup>[4]</sup>,主要症状包括发热、肌肉骨骼痛、厌食、恶心、呕吐、眼部感染、低钙血症、急性肾损伤等。国外多项实验结果显示 APR 总发生率介于 42.4% 至 95.5% 之间<sup>[2, 5-8]</sup>。不同研究的 APR 发生率差异较大,是否与种族、地域、双膦酸盐种类、剂量等因素有关还有待进一步研究。唑来膦酸(5 mg)为双膦酸盐长效制剂,每年一次静脉注射,国内对其所致急性期不良反应的研究较少。因此本研究拟对就诊于我院并接受唑来膦酸治疗的患者进行随访,并收集相关资料进行整理分析,旨在探讨绝经后女性应用唑来膦酸出现 APR 的发生率及可能影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本院 2012 年 8 月 - 2013 年 6 月内分泌科及骨科接受唑来膦酸治疗的绝经后骨质疏松症患者。入选标准:符合绝经后骨质疏松诊断标准<sup>[9]</sup>;绝经后妇女骨密度 T 值  $\leq -2.5$ 。排除标准<sup>[10, 11]</sup>:①继发性骨质疏松症;②任何代谢性骨病;③严重肝肾疾病;④低钙血症;⑤双膦酸盐过敏史;⑥30 d 内发热和/或病毒或细菌感染病史;⑦30 d 内使用糖皮质激素、免疫抑制剂;⑧骨折急性期(3 个月内)。

合并骨质疏松性骨折定义为患者在治疗前至少发生一次骨质疏松性骨折。使用非甾体类消炎药、钙剂、维生素 D、降钙素定义为治疗前曾使用药物时间  $\geq 1$  个月。使用双膦酸盐定义为曾静脉使用双膦酸盐类药物  $\geq 1$  次或口服双膦酸盐类药物  $\geq 1$  个月。

### 1.2 分析方法

根据是否发生 APR 分为 APR(+)组及 APR(-)组,比较两组间年龄、血清钙值、治疗前骨质疏松性骨折、使用钙剂及双膦酸盐、药物滴注时间等因素是否存在差异,并分析上述指标与 APR 的相关性。

### 1.3 给药方法

唑来膦酸注射液(商品名密固达,诺华制药有限公司,每支 5 mg/100 ml)静脉点滴,按药物说明给药,给药前静脉注射 0.9% 氯化钠注射液 250 ~ 1 000 ml 进行水化。

### 1.4 观察指标

治疗前年龄、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、肌酐清除率(Creatinine clearance rate, Ccr 采

用 Cockcroft 公式计算)、血清钙值(甲基百里香酚蓝比色法,参考范围 2 ~ 2.7 mmol/L)、骨质疏松性骨折病史、非甾体类消炎药(NSAIDs)、钙剂、活性维生素 D、降钙素、双膦酸盐及其他抗骨质疏松药物使用史。用药前 0.9% 氯化钠注射液量及药物滴注时间。用药后连续 3 d 每天记录体温、有无不良反应及相关的症状、程度、持续时间、缓解情况。

### 1.5 统计方法

所有数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件处理。正态分布计量资料采用均数  $\pm$  标准差表示,非正态分布计量资料采用中位数、四分位数间距表示。计数资料用百分数形式表示。正态分布资料比较采用独立样本 t 检验,非正态分布资料采用秩和检验。计数资料比较采用卡方检验、校正卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用 Logistic 回归分析法进行多因素分析。 $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况及 APR 的发生率

符合入选标准的患者 107 例,年龄(66.14  $\pm$  10.16)岁;BMI(22.23  $\pm$  2.09) kg/m<sup>2</sup>;肌酐清除率(88.92  $\pm$  16.50) ml/min;血清钙值(2.30 ~ 2.38) mmol/L。

本研究中发生不良反应者共 89 例(83.2%),主要有发热、肌肉骨骼痛及胃肠道反应。发热(腋温  $\geq 37.3$  °C<sup>[12]</sup>)共 78 例(72.9%),其中低热 37.3 ~ 38 °C 42 例(53.8%),中等热度 38.1 ~ 39 °C 28 例(36.0%),高热 39.1 ~ 41 °C 7 例(9.0%);超高热 41 °C 以上 1 例(1.2%)。肌肉骨骼痛(包括肌肉、关节、骨骼疼痛)51 例(47.7%)。胃肠道反应 2 例(1.9%)。所有 APR 均在输液后 1 ~ 2 天内出现,严重程度为轻到中度,其中对于体温  $> 38$  °C 的患者给予 NSAIDs 对症处理。静脉应用唑来膦酸 3d 内 APR 症状均缓解。观察期间无任何严重不良事件发生。

### 2.2 APR(+)组与 APR(-)组比较

两组间 BMI、双膦酸盐使用率及骨质疏松性骨折发生率有统计学差异( $P < 0.05$ ),APR(+)组 BMI 水平、双膦酸盐使用比例低于 APR(-)组,合并骨质疏松性骨折比例高于 APR(-)组。年龄、Ccr、血清钙值、钙剂、活性维生素 D、降钙素、NSAIDs 使用率及药物滴注时间、0.9% 氯化钠量在两组间无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表1 APR(+)组与APR(-)组各项指标的比较

Table 1 Comparison of each index between APR (+) group and APR (-) group

项目	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )*	Ccr(ml/min)	血清钙值(mmol/L)		
APR(+)	65.40 ± 10.12	21.97 ± 1.78	89.55 ± 15.65	2.35(2.30, 2.38)		
APR(-)	69.78 ± 9.82	23.52 ± 2.95	85.79 ± 20.42	2.37(2.29, 2.30)		
项目	使用钙剂	使用双膦酸盐*	使用降钙素	使用活性维生素D	合并骨质疏松性骨折*	使用NSAIDs
APR(+)	39(68.2)	1(20)	52(89.6)	38(67.4)	56(90.3)	8(100)
APR(-)	5(72.7)	4(80)	6(10.4)	5(72.1)	6(9.7)	0
项目	药物滴注时间			补液量		
	15~30 min	30~45 min	250 ml	500 ml	750 ml	1 000 ml
APR(+)	66(85.7)	23(76.7)	2(50)	29(82.8)	56(84.8)	2(100)
APR(-)	11(14.3)	7(23.3)	2(50)	7(20)	10(15.2)	0(0)

\*  $P < 0.05$ 

2.3 将表1中两组间存在差异的因素BMI、使用双膦酸盐、合并骨质疏松骨折纳入 Logistic 回归分析,结果显示BMI和使用双膦酸盐与APR呈负相关( $P$

$< 0.05$ ),高BMI及曾使用双膦酸盐是发生APR的保护因素。见表2。

表2 APR与BMI、使用双膦酸盐、合并骨质疏松骨折 Logistic 回归分析结果

Table 2 The results of logistic regression analysis between APR and BMI, previous treatment with bisphosphonate, and combined with osteoporotic fractures

变量	B	SE	Wald	P	OR	95% CI of OR	
BMI*	-0.315	0.132	5.709	0.017	0.730	0.564	0.945
使用双膦酸盐*	-3.312	1.217	7.406	0.007	0.036	0.003	0.396
合并骨质疏松骨折	1.060	0.619	2.937	0.087	2.886	0.859	9.702

\*  $P < 0.05$ 

### 3 讨论

唑来膦酸是第3代双膦酸盐制剂,其抑制骨转移和抗骨吸收的作用是前几代药物的100-850倍<sup>[13]</sup>,是目前药理活性最强的双膦酸盐。1年1次静脉输注唑来膦酸,连续治疗3年可提升全身骨密度,显著减少骨折的发生率<sup>[2]</sup>。与以往的双膦酸盐相比,唑来膦酸有更好的依从性及疗效,临床应用也日趋广泛,关于唑来膦酸的用药安全性近年来也成为了临床医师关注的焦点。

本研究中静脉使用唑来膦酸APR总发生率为83.2%,主要的不良反应有发热、肌肉骨骼痛、胃肠道反应,未见严重的不良反应如低钙血症、严重眼部感染、下颌骨坏死、心房纤颤、肾损伤、死亡等。本研究中发热是最常见的急性期不良反应,发生率达72.9%,与Bertoldo<sup>[6]</sup>及Makras<sup>[8]</sup>等的研究基本一致。其可能的机制是唑来膦酸是FPP合成酶最强有力的抑制剂<sup>[14]</sup>,其通过抑制FPP合成酶而导致异戊烯基二磷酸和二甲基丙烯二磷酸在细胞内的累积,从而间接激活 $\gamma\delta T$ 细胞增殖、活化,释放IL-6及

TNF- $\alpha$ ,致使机体体温升高<sup>[15]</sup>。除了发热,对APR症状的描述还有关节与肌肉组织、胃肠道、眼等组织器官的炎症反应,这可能与APR有关的炎症细胞因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )的多效性有关。

本研究结果显示,BMI和使用双膦酸盐与APR的发生有关。BMI为APR发生的保护因素。Brill等<sup>[16]</sup>发现,肥胖患者比正常人的肾小球滤过率及肾小管分泌作用要强,药物在肥胖患者的肾脏清除过程更快。唑来膦酸主要通过肾脏代谢,这可能是高BMI降低APR发生风险的原因之一。在其他关于APR研究中,未发现BMI与APR的相关性<sup>[7,11]</sup>。因此关于BMI与APR的相关性还应做更深入的研究。

同时本试验显示曾应用双膦酸盐的患者,输注唑来膦酸后APR的发生率显著低于首次输注唑来膦酸的患者。Olson<sup>[17]</sup>等也发现再次唑来膦酸治疗的患者发生APR的发生率较首次治疗明显减少。Reid<sup>[5]</sup>等的实验也表明第二次或第三次用药的患者中APR的发生率显著下降,其认为原因可能是已经历过慢性疼痛的患者,对于来自于身体外的炎症变化的感觉更加耐受,其中具体机制尚

不明确。该发现为鼓励患者再次接受治疗提供了重要依据,从而增加患者的依从性和接受治疗的持续性。

唑来膦酸能够在短时间内抑制骨质的吸收,造成血钙水平迅速下降<sup>[18]</sup>,导致关节、肌肉疼痛。本研究中服用钙剂、维生素D等对APR的发生无统计学意义,这与Reid<sup>[5]</sup>等的研究结果一致,输注唑来膦酸前补充钙剂和维生素D并不能有效的减少急性期不良反应的发生<sup>[19]</sup>。但Catalano等<sup>[20]</sup>等人发现用药前口服300000IU的维生素D3不但可减轻用药后肌肉骨骼的疼痛,也能够降低输注唑来膦酸后炎性因子的上升水平,提示在治疗前应用钙剂、降钙素能够减轻输注唑来膦酸引起的不良反应。服用钙剂、维生素D等与APR的关系还有待进一步研究证实。

APR与年龄、种族、降钙素、他汀类药物<sup>[7]</sup>、淋巴细胞数<sup>[21]</sup>等因素相关性在有些研究中也有报道。由于本试验样本少,并未包含所有相关因素。此外,有研究<sup>[21]</sup>认为口服对乙酰氨基酚或布洛芬能够有效的缓解静脉输注唑来膦酸后出现的流感样症状,而本试验中对于体温>38℃的患者给予NSAIDs对症处理后发热症状也均可明显缓解,提示NSAIDs可以用于唑来膦酸引起的发热的对症治疗。

综上所述,唑来膦酸治疗后APR较为常见,但多为一过性,对症治疗后可有效缓解。高BMI和曾使用双膦酸盐可减少APR发生的风险。对于低BMI及首次用药患者,在临床用药时应密切关注患者情况,如有发生APR应及时对症处理。

## 【参 考 文 献】

[1] Lü Jing, Ma Cailing. Therapeutic Progress of Postmenopausal Osteoporosis. Medical Recapitulate, 2007, 13(1): 62-63.

[2] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. NEJM, 2007, 356(18): 1809-1822.

[3] Coleman R, Burkinshaw R, Winter M, et al. Zoledronic acid. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(1): 133-145.

[4] Northrop Grumman. Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) [C]. Reston, VA: 2003.

[5] Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and Risk Factors for the Acute-Phase Response after Zoledronic Acid. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4380-4387.

[6] Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the

first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. J Bone Miner Res, 2010, (25): 447-54.

[7] Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, et al. Transient changes in thyroid functions tests after zoledronic acid infusion. Endocr J, 2011, (58): 969-77.

[8] Makras P, Anastasilakis AD, Polyzos SA, et al. No effect of rosuvastatin in the zoledronate-induced acute phase response. Calcif Tissue Int, 2011, (88): 402-408.

[9] The Chinese medical association of osteoporosis and bone mineral salt disease branch. Guideline to diagnosis and treatment of osteoporosis (2011). Chin J Osteoporosis & Miner Re, 2011, 04(1): 2-17.

[10] Zhang Qiwei, Wang Yingmin, Xue Qingyun, et al. Early side effects of zoledronic acid in treating postmenopausal osteoporosis. Chinese Journal of New Drug, 2011, 20(8): 757-760.

[11] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. Bone, 2012, 50(5): 1130-1134.

[12] Chen Wenbin, Pan Xianglin. Diagnostics (Version 7) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008. 16-17.

[13] Cui Wei, Peng Liubao. The research progress of the clinical application of zoledronic. Central South Pharmacy, 2006, 4(6): 406-407.

[14] Green JR, Rogers MJ. Pharmacological profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. Drug Dev Res, 2002, 55: 210-224.

[15] Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced  $\gamma$ ,  $\Delta$ -T-cell proliferation and activation in vitro. J Bone Miner Res, 2004, 19: 278-288.

[16] Brill MJE, Diepstraten J, Van Rongen A, et al. Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(5): 277-304.

[17] Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. J Oncol Pharm Practice, 2007, 13: 223-229.

[18] Green JR, Müller K, Jaeggika, et al. Preclinical pharmacology of CGP 42' 446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res, 1994, 9(5): 745-751.

[19] Bourke S, Bolland MJ, Grey A, et al. The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate. Osteoporos Int, 2013, 24: 349-354.

[20] Catalano A, Morabito N, Atteritano M, et al. Vitamin D Reduces Musculoskeletal Pain After Infusion of Zoledronic Acid for Postmenopausal Osteoporosis. Calcif Tissue Int, 2012, 90: 279-285.

[21] Wark JD, Bensen W, Recknor C, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. Osteoporos Int, 2012, 23(2): 503-512.

# 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松急性期不良反应影响因素的相关分析

作者: [张佳楠](#), [张丽侠](#), [李冲](#), [王志芳](#), [张淑君](#), [史双伟](#), [刘真真](#), [郑丽丽](#), [ZHANG Jianan](#), [ZHANG Lixia](#), [LI Chong](#), [WANG Zhifang](#), [ZHANG Shujun](#), [SHI Shuangwei](#), [LIU Zhenzhen](#), [ZHENG Lili](#)

作者单位: [郑州大学第一附属医院内分泌及代谢疾病科, 郑州, 450052](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(5)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201405018.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201405018.aspx)