

## 首次使用唑来膦酸治疗骨质疏松症 急性期反应及其危险因素分析

陈燕<sup>1</sup>, 卢春燕<sup>1</sup>, 刘婷<sup>1</sup>, 郭彦宏<sup>1</sup>, 王覃<sup>1</sup>, 陈德才<sup>1,2,△</sup>

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 骨质疏松医疗教育中心(成都 610041)

**【摘要】** **目的** 探讨首次使用唑来膦酸静脉输注治疗骨质疏松症致急性期反应(APR)发生概况及其危险因素。**方法** 对四川大学华西医院内分泌科2009年1月至2012年11月首次使用唑来膦酸5 mg治疗骨质疏松症的住院患者临床资料进行回顾性分析,比较有急性期反应组(APR+)与无反应组(APR-)患者年龄、体质指数(BMI)、合并用药、合并症、实验室指标的差异。**结果** 178例患者中108例(60.7%)出现了APR,其中发热80例(44.9%),畏寒、寒战14例(9.6%),肌肉关节酸痛48例(27.0%),消化道症状19例(10.7%),头晕头痛10例(5.6%),心悸7例(3.9%),皮疹3例(1.7%)。51例(63.8%)发热患者需要对症处理。APR+和APR-一组的血清25羟维生素D、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP-5b)、新发椎体骨折差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。logistic回归分析发现TRACP-5b  $\geq 4.15$  U/L和新发椎体骨折是APR的主要危险因素,相对危险度(OR)分别为3.3倍和2.5倍。**结论** 首次使用唑来膦酸治疗骨质疏松症出现急性期反应发生率较高,高TRACP-5b水平和新发椎体骨折是发生APR的危险因素。

**【关键词】** 唑来膦酸 急性期反应 骨质疏松症

**Risk Factors of Acute-phase Response Following the First-dose Administration of Zoledronic Acid in the Treatment of Osteoporosis** CHEN Yan<sup>1</sup>, LU Chun-yan<sup>1</sup>, LIU Ting<sup>1</sup>, GUO Yan-hong<sup>1</sup>, WANG Qin<sup>1</sup>, CHEN De-cai<sup>1,2,△</sup> 1. Department of Endocrinology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Medical Education Center of Osteoporosis, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China  
△ Corresponding author, E-mail: 18980601309@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the risk factors of acute-phase response (APR) following the first-dose administration of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis. **Methods** We reviewed the clinical data of the patients receiving the first use of zoledronic acid 5 mg treatment of osteoporosis from January 2009 to November 2012, and divided the patients into acute phase response group (APR+) and no response group (APR-). The age, body mass index (BMI), concomitant medications, comorbidities, laboratory parameters between the two groups were compared and analyzed. **Results** A total of 178 patients were eligible for inclusion in the study, of which 108 patients experienced APR. In APR group, there were 80 (44.9%) patients developed fever, 14 (9.6%) chills, 48 (27.0%) musculoskeletal pain, 19 (10.7%) gastrointestinal symptoms, 10 (5.6%) headache and dizziness, 7 (3.9%) palpitation, and 3 (1.7%) rash. APR was more common in the patients with higher baseline tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) and new-onset vertebral compression fractures (new-onset VCF). Stepwise logistic regression showed that the odds ratio (OR) of APR in higher baseline TRACP-5b and new VCF was 3.3 and 2.5 respectively. **Conclusion** The first use of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis appears high incidence of APR. High TRACP-5b levels and new vertebral fracture are risk factors for APR.

**【Key words】** Zoledronic acid Acute-phase response Osteoporosis

唑来膦酸是第三代含氮类二膦酸盐,通过阻断甲羟戊酸途径中法尼基焦磷酸合成酶(FPP合成酶)而抑制骨吸收,降低椎体和髌部骨折风险。首次静脉输注唑来膦酸后常出现急性期反应(APR),表现为轻到中度的发热、乏力、肌肉关节痛等流感样症状。目前认为APR发生机制与FPP合成酶的抑制有关,其上游代谢产物香叶基焦磷酸(IPP)和二甲基丙烯焦磷酸酯(DMAPP)在单核、巨噬细胞内蓄积,激活 $\gamma\delta$ T

细胞,释放白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子<sup>[1,2]</sup>。唑来膦酸致APR的发生率远高于其它二膦酸盐,在一定程度上影响了患者的依从性<sup>[3,4]</sup>。因此,研究APR发生的危险因素及预测因素具有重要的临床价值。本研究对四川大学华西医院内分泌科所有首次使用唑来膦酸治疗骨质疏松患者进行回顾性分析,探讨唑来膦酸治疗骨质疏松致急性期反应特点及危险因素,以期更好的指导临床工作。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象的纳入和排除标准

收集四川大学华西医院内分泌科2009年1月至2012年11月间确诊为骨质疏松症并首次静脉输注唑来膦酸5 mg的所有住院患者临床资料。根据中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会2011年制定的诊断标准:即发生过脆性骨折(骨质疏松性骨折),或双能X线骨密度测定(DXA)结果提示T值 $\leq -2.5$ 。排除合并自身免疫性疾病、严重肝肾疾病、感染及肿瘤患者。APR定义为:静脉使用唑来膦酸后3 d内新出现的不适症状。新发椎体骨折的定义:突发腰背部疼痛或者腰背部疼痛较前加重且不能缓解,经胸腰椎X线片、MRI或骨扫描证实有新发椎体骨折。

### 1.2 统计学方法

计量正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布采用中位数表示。组间比较正态分布资料采用t检验,治疗前后比较采用配对t检验,非正态分布资料采用Mann-Whitney U检验,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,多因素分析采用二元logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般资料

共184例骨质疏松症患者首次静脉输注5 mg唑来膦酸治疗,其中排除合并恶性肿瘤患者2例、自身免疫性肝炎2例、类风湿关节炎2例,共178例患者符合入选标准。178例患者中,男性20例,女性158例,平均年龄(69.6 $\pm$ 8.9)岁,女性患者绝经年龄(48.0 $\pm$ 4.0)岁,体质指数(BMI)为(22.9 $\pm$ 4.0)kg/m<sup>2</sup>。94例患者为入院前新发椎体骨折,骨质疏松症相关病程7 d到20年。

### 2.2 急性期反应的特点

178例患者中108例(60.7%)出现了APR,发热80例(44.9%),其中高热( $>39$  °C)13例(16.3%),中热(38.1~39 °C)42例(52.5%),低热(37.3~38 °C)25例(31.3%);寒战、畏寒17例(9.6%);肌肉关节酸痛48例(27.0%);消化道症状(恶心、呕吐、腹泻、腹胀及食欲下降)19例(10.7%);乏力21例(11.8%);头晕头痛10例(5.6%);心悸7例(3.9%);皮疹3例(1.7%);其它反应4例(2.2%)。输注后24 h内是出现APR各症状群的高峰期,48 h以后APR的发生率明显下降;绝大多数患者在72 h缓解。在所有发生APR的患者中,有51例(47.2%,51/108)发热患者因不能耐受给予了对症处理后缓解,而其他症状除极少数需要对症处理外,均自然缓解。

### 2.3 唑来膦酸治疗前后血常规比较

对唑来膦酸治疗前、治疗后24 h和72 h的血常规进行比较后发现,治疗后24 h白细胞计数、中性粒细胞绝对值及百分比比较基线水平显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而淋巴细胞绝对值及百分比、单核细胞百分比比较基线水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后72 h除淋

巴细胞绝对值仍然低于基线水平外( $P < 0.05$ ),其余较基线水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 治疗前后血常规比较

Table 1 Routine analysis of blood at all time points

Content	Baseline	24 h	72 h
WBC count ( $\times 10^9/L$ )	5.4	7.2*	4.9
Granulocytes count ( $\times 10^9/L$ )	3.3	5.5*	3.2
Granulocytes percent (%)	60.3	77.4*	62.1
Lymphocyte count ( $\times 10^9/L$ )	1.5	1.0*	1.3*
Lymphocyte percent (%)	29.9	16.0*	27.9
Monocyte count ( $\times 10^9/L$ )	0.4	0.34	0.3
Monocyte percent (%)	6.9	5.0*	7.0*

\*  $P < 0.05$ , vs. baseline; WBC: White blood cells count

### 2.4 APR+组与APR-组一般资料比较

根据患者是否出现APR,分为APR+组与APR-组,比较两组患者唑来膦酸治疗前一般资料发现,两组25羟维生素D(25-OHD)水平、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP-5b)及新发椎体骨折差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而年龄、绝经年龄、BMI、白细胞(WBC)、淋巴细胞绝对值、淋巴细胞百分比、单核细胞绝对值、单核细胞百分比、血钙、甲状旁腺激素(PTH)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、估算肾小球滤过率(eGFR)、骨密度(BMD)差异无统计学意义,见表2。

表2 APR+组和APR-组临床生化特点比较

Table 2 Main characteristics of baseline of patients experiencing (APR+) or not (APR-) acute phase response after intravenous zoledronic acid infusion

Content	APR+ (n=108)	APR- (n=70)	P
Age (yr.)	68.9 $\pm$ 9.4	70.7 $\pm$ 8.1	0.168
Menopausal age (yr.)	47.9 $\pm$ 4.4	48.0 $\pm$ 3.1	0.863
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 $\pm$ 3.8	22.3 $\pm$ 4.2	0.195
WBC count ( $\times 10^9/L$ )	5.5 $\pm$ 1.6	5.3 $\pm$ 1.9	0.488
Lymphocyte count ( $\times 10^9/L$ )	1.6 $\pm$ 0.6	1.4 $\pm$ 0.6	0.068
Lymphocyte percent (%)	29.7 $\pm$ 9.2	28.4 $\pm$ 9.7	0.363
Monocyte count ( $\times 10^9/L$ )	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.2	0.560
Monocyte percent (%)	5.9 $\pm$ 2.1	6.4 $\pm$ 2.1	0.187
Ca (mmol/L)	2.21 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.12	0.44
PTH (pmol/L)	5.4 $\pm$ 2.6	6.0 $\pm$ 2.9	0.236
B-ALP ( $\mu$ g/L)	17.6 $\pm$ 9.6	19.7 $\pm$ 10.8	0.247
TRACP-5b (U/L)	5.26	2.64	0.041
eGFR [mL/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> )]	92.1 $\pm$ 28.1	83.8 $\pm$ 20.7	0.201
25-OHD (nmol/L)	50.1 $\pm$ 28.7	39.5 $\pm$ 17.4	0.017
1,25-(OH) <sub>2</sub> D (pmol/L)	80.15 $\pm$ 37.1	82.4 $\pm$ 40.7	0.741
BMD			
L1-L4	-2.8 $\pm$ 1.1	-2.8 $\pm$ 1.6	0.861
Femur	-2.4 $\pm$ 0.9	-2.4 $\pm$ 1.2	0.972
Total	-2.2 $\pm$ 1.0	-2.3 $\pm$ 0.9	0.388
New-VCF (Y/N)	64/44	30/40	0.032

BMI: Body mass index; Ca: Calcium; PTH: Parathyroid hormone; B-ALP: Bone alkaline phosphatase; TRAP-5b: Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; 25-OHD: 25-dihydroxyvitamin D; 1,25-(OH)<sub>2</sub>D: 1, 25-dihydroxyvitamin D; BMD: Bone mineral density; New-VCF: New-onset vertebral compress fracture

### 2.5 单因素分析

将性别、年龄( $\geq 70$ 岁/ $< 70$ 岁)、25-OHD( $\geq 50$  nmol/

L/<50 nmol/L)、TRACP-5b( $\geq 4.15$  U/L/<4.15 U/L)、糖皮质激素使用史、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、二膦酸盐(N-BPs)、降钙素、他汀类降脂药、糖尿病(DM)、高血压病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)及新发椎体骨折作为APR发生的影响因素进行单因素分析,结果发现25-OHD、TRACP-5b( $\geq 4.15$  U/L)、新发椎体骨折为相关危险因素( $P < 0.05$ )。

## 2.6 多因素分析

将单因素分析中有统计学意义的变量进行逐步 logistic 回归分析发现,TRACP-5b $> 4.15$  U/L 和新发椎体骨折是发生急性期不良反应的危险因素( $P < 0.05$ ),见表3。维生素D没有进入回归方程。

表3 影响APR发生的多因素分析

Table 3 Binary logistic regression analysis using significant baseline parameters to predict APR

	Value	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
New VCF	0.919	0.378	5.909	0.015	2.508	1.195-5.264	
TRACP-5b	1.191	0.391	9.274	0.002	3.290	1.529-7.079	

$\beta$ : Partial regression coefficient; SE: Standard error

## 3 讨论

APR是首次静脉输注唑来膦酸最常见的反应,一般在使用后24~36 h内出现,72 h内缓解<sup>[5]</sup>。现在认为与IL-6、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 水平增加有关<sup>[2]</sup>。据报道,APR的发生率从10%~50%不等<sup>[6]</sup>,本研究为60.7%,高于国外研究。这种差异可能与对急性期的定义有关。本组患者APR表现为发热、肌肉关节酸痛、乏力、胃肠道症状与Reid报道相似<sup>[5]</sup>,但无眼部炎症表现;此外值得注意的是本研究中有3.9%的患者出现了心悸、心慌、胸闷等症状,除1例患者当时行心电图检查,其余患者在观察期间自行缓解。Reid等<sup>[5]</sup>报道APR受多种因素影响,既往使用二膦酸盐、吸烟、糖尿病患者及拉丁美洲人发生APR低,而非甾体类抗炎药物使用者、非日系的亚洲人、腰背痛及相对年轻患者较常见。本研究中对性别、年龄、糖皮质激素使用史、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、二膦酸盐、降钙素、他汀类降脂药、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病作为可能影响因素分析后,差异无统计学意义。

与以往研究报道一致<sup>[7]</sup>,本研究中在使用后24 h白细胞计数、中性粒细胞绝对值及百分比出现了短暂升高后,于72 h恢复至使用前水平;而单核细胞百分比、淋巴细胞绝对值及百分比较基线水平显著下降,到72 h淋巴细胞绝对值仍然低于基线水平,差异有统计学意义。淋巴细胞的恢复可能需要更长时间<sup>[8]</sup>,这可能与APR发病机制有关。Anastasilakis等<sup>[7]</sup>研究显示基线淋巴细胞水平高是发生APR的独立危险因素,但本研究结果显示APR+和APR-组淋巴细胞绝对值及百分比差异均无统计学意义。

Bertoldo等<sup>[9]</sup>在研究25-OHD水平对唑来膦酸致急性期反应的影响中发现,维生素D缺乏发生APR的相对危险度是维生素D水平正常的2.38倍,且发热程度与维生素D水平密切相关。本研究中没有发现维生素D水平是影响

APR发生的危险因素,这种差异可能与本研究人群中的维生素D水平明显低于Bertoldo研究人群有关,因为目前认为维生素D发挥骨骼外作用和预防多种慢性疾病的最佳浓度为90~100 nmol/L<sup>[10]</sup>。

本研究发现,TRACP-5b $> 4.15$  U/L、新发椎体骨折是发生APR的危险因素。TRACP-5b来源于破骨细胞,检测不受肝肾功能及进食的影响,而且变异度小,因而具有良好的特异性和敏感性,逐渐成为判断破骨细胞活性的可靠指标<sup>[11,12]</sup>。正常情况下,破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成维持动态平衡。在绝经后妇女及脆性骨折患者中,这种动态平衡打破,表现为破骨细胞活性增强,骨吸收大于骨形成,TRACP-5b水平升高<sup>[13-16]</sup>。本研究结果显示,APR+组患者TRACP-5b水平明显高于APR-组患者,与APR+组新发椎体骨折的发生率明显高于APR-组有关,提示本组患者破骨细胞代谢活跃。有研究显示,骨质疏松症的发生与炎症因子关系密切<sup>[17,18]</sup>。促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\gamma$ 可直接作用于破骨细胞表面的受体,或通过调节核因子- $\beta$ 受体活化因子、核因子 $\beta$ 受体活化因子配体和骨保护蛋白(RANK/RANKL/OPG)系统促进破骨细胞的分化、融合、成熟,增强破骨细胞活性,使骨吸收增强<sup>[19,20]</sup>。在绝经后骨质疏松症患者中,体内的IL-1、TNF- $\alpha$ 和IL-6水平明显高于非绝经患者<sup>[21,22]</sup>;发生脆性骨折的骨质疏松患者TNF- $\alpha$ 和IL-6水平明显高于无脆性骨折的骨质疏松患者<sup>[23]</sup>。因此,我们推测,本研究中APR+组患者IL-6和TNF- $\alpha$ 基线水平高于APR-组,而上述两个炎症因子正是发生急性期不良反应的主要致炎因子,因此,这些人使用唑来膦酸后更容易发生急性期反应。

综上所述,首次输注唑来膦酸治疗骨质疏松症出现急性期反应发生率较高,虽多为轻到中度,仍有较多的患者需要对症处理。本研究首次系统性报道了中国人静脉使用唑来膦酸致APR的特点,并发现TRACP-5b及新发椎体骨折在唑来膦酸致急性期不良反应中的预测作用。由于本研究中新发椎体骨折患者比例较大,具有一定的特殊性,TRACP-5b在无新发椎体骨折的骨质疏松患者中是否仍具有预测作用,尚需要更多大规模、高质量的随机对照试验进行验证。

## 参 考 文 献

- Galluzzo S, Santini D, Vincenzi B, *et al.* Immunomodulating role of bisphosphonates on human gamma delta T cells: an intriguing and promising aspect of their antitumour activity. *Expert Opin Ther Targets*.2007;11(7):941-954.
- Hewitt RE, Lissina A, Green AE, *et al.* The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood  $\gamma\delta$ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol*,2005;139(1):101-111.
- Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*, 2006;17(6):897-907.

- 4 Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, *et al.* A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*,2007;18(8):1023-1031.
- 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 Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf*, 2007;30(9):755-763.
- 7 Anastasilakis AD, Polyzos SA, Delaroudis S, *et al.* The role of cytokines and adipocytokines in zoledronate-induced acute phase reaction in postmenopausal women with low bone mass. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2012;77(6):816-822.
- 8 Rossini M, Adami S, Viapiana O, *et al.* Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating gammadelta T cells. *Calcif Tissue Int*,2012;91(6):395-399.
- 9 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(3):447-454.
- 10 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, *et al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*,2006;84(1):18-28.
- 11 Shidara K, Inaba M, Okuno S, *et al.* Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int*,2008;82(4):278-287.
- 12 Nowak Z, Konieczna M, Saracyn M, *et al.* Tartrate resistant acid phosphatase-TRACP-5b as a modern bone resorption marker. *Pol Merkur Lekarski*,2008;24(142):351-354.
- 13 Qin YJ, Zhang ZL, Zhang H, *et al.* Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin*,2008;29(12):1493-1498.
- 14 D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, *et al.* Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone*,2008;43(1):92-100.
- 15 曹燕明,刘训志,骨代谢指标在老年骨质疏松性骨折后变化的临床应用. *中国骨质疏松杂志*,2011;(01):18-23.
- 16 Cao Y, Liu X, Xu H. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b, bone alkaline phosphatase and osteocalcin in osteoporotic fractures in Chinese patients. *Clin Lab*,2012;58(7-8):845-850.
- 17 Lencel P, Magne D. Inflammaging: the driving force in osteoporosis? *Med Hypotheses*,2011;76(3):317-321.
- 18 Gao Y, Grassi F, Ryan MR, *et al.* IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest*,2007;117(1):122-132.
- 19 Pino AM, Rios S, Astudillo P, *et al.* Concentration of adipogenic and proinflammatory cytokines in the bone marrow supernatant fluid of osteoporotic women. *J Bone Miner Res*, 2010;25(3):492-498.
- 20 Kudo O, Fujikawa Y, Itonaga I, *et al.* Proinflammatory cytokine (TNFalpha/IL-1alpha) induction of human osteoclast formation. *J Pathol*,2002;198(2):220-227.
- 21 Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, *et al.* Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*,2002;23(1):90-119.
- 22 Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*,2006;116(5):1186-1194.
- 23 Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, *et al.* Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*, 2007;22(7):1088-1095.

(2012-12-18 收稿,2013-03-04 修回)

编辑 沈进