doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.11.023

唑来膦酸用于骨质疏松性椎体压缩性骨折患者经皮椎体后凸成形术后疗效观察*

杜鑫冲,王 军,王燕波,杨新明,林 琳

(河北北方学院附属第一医院骨外科,河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨唑来膦酸用于骨质疏松性椎体压缩性骨折(OVCF)患者经皮椎体后凸成形术(PKP)后辅助治疗的疗效。**方法** 选取医院 2017 年 7 月至 2019 年 7 月收治的 OVCF 行 PKP 患者 118 例,按随机信封法分为治疗组和对照组,各 59 例。对照组患者术后予碳酸钙 D_3 片和骨化三醇软胶囊治疗,治疗组患者术后第 3 天加用唑来膦酸静脉滴注,均随访 1 年。**结果** 术后 1,6,12 个月,治疗组患者的血清骨碱性磷酸酶(BALP)、Ⅰ型胶原 C 端肽(CTX－1)水平均显著低于术前及对照组同时间点($P<0.05$),椎体骨密度显著高于对照组($P<0.05$);两组患者的伤椎椎体高度比均较术前显著升高,Cobb 角均较术前显著下降($P<0.05$),且治疗组显著优于对照组($P<0.05$);两组患者的视觉模拟评分(VAS)、Oswestry 功能障碍指数(ODI)均较术前显著降低($P<0.05$),且治疗组术后 6 个月和 12 个月均显著低于对照组($P<0.05$)。术后 1 年内,治疗组和对照组骨水泥渗漏发生率相当(11.86% 比 16.95%,$P>0.05$);治疗组再次骨折发生率为 3.39%,显著低于对照组的 15.25%($P<0.05$)。**结论** 唑来膦酸用于 OVCF 行 PKP 后辅助治疗疗效较好,可有效调节患者的骨代谢,增加骨密度,利于伤椎恢复,改善疼痛,减轻功能障碍,降低再次骨折发生率。

关键词:骨质疏松性椎体压缩性骨折;经皮椎体后凸成形术;唑来膦酸;骨代谢;疗效

中图分类号:R969.4;R977 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)11－0077－04**

Efficacy of Zoledronic Acid in the Treatment of Patients with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures After Percutaneous Kyphoplasty

DU Xinchong, WANG Jun, WANG Yanbo, YANG Xinming, LIN Lin

(*Department of Orthopedics and Surgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000*)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of zoledronic acid in the adjuvant treatment of patients with osteoporotic vertebral compression fractures(OVCF) after percutaneous kyphoplasty(PKP). **Methods** A total of 118 patients with OVCF underwent PKP admitted to our hospital from July 2017 to July 2019 were selected and divided into the treatment group and the control group by the random envelope method, 59 cases in each group. The patients in the control group were treated with Calcium Carbonate D_3 Tablets and Calcitriol Soft Capsules after the operation, and the patients in the treatment group were treated with zoledronic acid by intravenous drip on the third day after the operation. Both groups were followed up for one year. **Results** One month, six months and twelve months after the operation, the levels of serum bone alkaline phosphatase(BALP) and type Ⅰ collagen C－terminal peptide(CTX－1) in treatment group were significantly lower than those before the operation and those in control group at the same time point($P<0.05$), and the bone mineral density of vertebral body in the treatment group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The vertebral body height ratio of injured vertebrae in the two groups was significantly higher than that before the operation, while the Cobb angle was significantly lower than that before the operation($P<0.05$), and those in treatment group were significantly better than those in the control group($P<0.05$). The Visual Analogue Scale(VAS) score and Oswestry Dysfunction Index(ODI) in the two groups were significantly lower than those before the operation($P<0.05$), while those in the treatment group were significantly lower than those in the control group at six and twelve months after the operation($P<0.05$). Within one year after the operation, the incidence of bone cement leakage in the treatment group was similar to that in the control group(11.86% *vs.* 16.95%, $P>0.05$), and the incidence of re－fracture in the treatment group was 3.39%, which was significantly lower than 15.25% in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid is effective in the adjuvant treatment of patients with OVCF after PKP, which can effectively regulate the bone metabolism, increase the bone mineral density, facilitate the recovery of injured vertebrae, improve pain, relieve dysfunction, and reduce the incidence of re－fracture.

Key words: osteoporotic vertebral compression fractures; percutaneous kyphoplasty; zoledronic acid; bone metabolism; efficacy

骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)好发于中老年群体,经皮椎体后凸成形术(PKP)可有效恢复伤椎高度、稳定椎体,具有创伤小、并发症少等优势,在 OVCF 治疗中占有重要地位[1]。PKP 术不能从根源上解决骨质疏松问题,随着病程进展,非手术椎体继发骨折时有发生,不利于远期预后[2]。PKP 术后常规应用钙剂、骨化三醇来

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20200533]。

第一作者:杜鑫冲,男,硕士,主治医师,研究方向为脊柱及创伤,(电子信箱)duxinchong@163.com。

防止骨质疏松症进一步发展，但对患者骨代谢改善作用有限[3]。唑来膦酸属第3代双膦酸盐药物，可通过抑制破骨细胞的活性来减轻骨吸收，对于调节骨平衡有积极意义[4]。本研究中探讨了唑来膦酸用于OVCF患者PKP后辅助治疗的疗效，以及对患者疼痛、功能障碍、骨代谢、伤椎椎体高度等临床指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《原发性骨质疏松症诊治指南(2017)》中相关诊断标准[5]；经影像学检查明确胸腰椎压缩性骨折；有PKP手术指征，且完成手术治疗；精神认知良好；术后随访时间不少于1年。治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

排除标准：既往椎体骨折及手术史；合并严重多发伤；合并脊髓、脊髓神经根损伤；有骨恶性肿瘤、骨髓炎、骨结核、类风湿、强直性脊柱炎等疾病；合并肝肾功能不全、免疫系统疾病、凝血功能异常等；近期服用抗骨质疏松和糖皮质激素药物；对治疗药物过敏；无法配合随访。

病例选择与分组：选取我院2017年7月至2019年7月收治的OVCF行PKP患者118例，按随机信封法分为治疗组和对照组，各59例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

1.2 方法

纳入患者均按《骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南》[6]行PKP手术及术后功能锻炼。对照组患者术后口服碳酸钙D_3片（惠氏制药有限公司，国药准字H10950029，规格为每片含钙0.6 g/维生素D_3 125 U），1次1片，每日1～2次；骨化三醇软胶囊（正大制药<青岛>有限公司，国药准字H20030491，规格为每粒0.25 μg），1次1粒，每日1～3次，按血钙水平、骨密度检测结果调整用量。治疗组患者于术后第3天加用唑来膦酸注射液[正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20113138，规格为每支100 mL∶5 mg(以$C_5H_{10}N_2O_9P_2$计)]5 mg，加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注，每日1次，于30～60 min内滴完；唑来膦酸应用前后做好健康宣教，帮助患者正确认识药品不良反应（ADR）；输注前后分别予以500 mL 0.9%氯化钠注射液，期间密切关注心、肺功能，避免输注过快；自输注前2 d至输注结束后第3天，嘱患者每日饮水量达3 000 mL，保障充分水化。所有患者均随访1年。

1.3 观察指标

骨代谢：分别于术前及术后1，6，12个月采集患者静脉血，分离血清，于－80 ℃条件下保存备用，采用酶联免疫吸附法检测血清骨碱性磷酸酶（BALP）、Ⅰ型胶原C端肽（CTX－1）水平。

骨密度：分别于术前及术后1，6，12个月采用双能X线骨密度检测仪测定患者椎体骨密度。

伤椎椎体高度比及Cobb角：分别于术前及术后1，6，12个月行X线及磁共振检查，测量伤椎椎体高度及Cobb角。

疼痛：分别于术前及术后1，6，12个月采用视觉模拟评分法（VAS）评价患者的疼痛情况，0分为无痛，1～3分为轻度疼痛，4～6分为中度、尚可忍受疼痛，7～9分为重度、难以忍受疼痛，10分为极端无法忍受疼痛，由患者根据自身疼痛感受进行评分。

功能障碍：分别于术前及术后1，6，12个月，采用Oswestry功能障碍指数（ODI）[7]评价患者功能障碍改善情况。包括疼痛程度、日常活动自理能力、提物、行走、坐、站立、睡眠、性生活、社会活动、郊游或旅行10项评估内容，采用0～5分6级评分法，得分范围0～50分，计分方式为实际得分/最高可能得分×100%。最终得分越高，功能障碍越严重。

不良反应：统计患者术后1年内骨水泥渗漏及再次骨折发生率，记录治疗组患者ADR发生及处理情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示，多时间点比较采用重复测量方差分析，组间比较行独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗组患者注射唑来膦酸后3 d内，5例出现流感样症状，表现为寒战、发热、关节痛、肌痛等，予以解热镇痛药后均好转；2例出现肝功能损害，予以保肝药物后恢复正常；2例出现恶心呕吐，无特殊

表1 两组患者一般资料比较（$n=59$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=59$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\overline{X}\pm s$，岁）	累及椎体(例)			骨折到手术时间（$\overline{X}\pm s$，d）	骨质疏松病程（$\overline{X}\pm s$，年）	伤椎骨密度（$\overline{X}\pm s$，g/cm³）
			1个	2个	≥3个			
治疗组	26/33	66.15±8.72	21	26	12	11.71±3.84	4.98±1.36	0.38±0.08
对照组	22/37	65.72±9.98	24	27	8	11.38±2.92	4.72±1.28	0.39±0.07
χ^2/t值	0.562	0.249		1.019		0.525	1.069	0.266
P值	0.453	0.804		0.601		0.600	0.287	0.791

表 2 两组患者不同时间点骨代谢指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=59$)

Tab. 2 Comparison of bone metabolism indexes at different time points between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=59$)

组别	时间点	BALP(U/L)	CTX－1(ng/mL)
治疗组	术前	95.01±17.34	0.65±0.22
	术后 1 个月	82.16±16.38*△	0.47±0.16*△
	术后 6 个月	68.15±14.32*#△	0.20±0.05*#△
	术后 12 个月	70.21±15.44*#△	0.21±0.06*#△
对照组	术前	94.46±19.38	0.64±0.25
	术后 1 个月	92.85±18.43	0.61±0.15
	术后 6 个月	87.94±16.85	0.57±0.17
	术后 12 个月	90.89±15.46	0.58±0.19

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与本组术后 1 个月比较,# $P<0.05$;与对照组同时间点比较,△ $P<0.05$。表 3 和表 4 同。

Note: Compared with those before the operation, * $P<0.05$; compared with those at one month after the operation, # $P<0.05$; compared with those in the control group at the same time point, △ $P<0.05$; as well as Tab. 3 and Tab. 4.

表 3 两组患者不同时间点伤椎椎体高度比及 Cobb 角比较($\bar{X} \pm s$, $n=59$)

Tab. 3 Comparison of vertebral height ratio and Cobb angle at different time points between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=59$)

组别	时间点	伤椎椎体高度比(%)	Cobb 角(°)
治疗组	术前	52.28±8.32	28.35±4.61
	术后 1 个月	65.81±9.83*△	18.65±3.56*△
	术后 6 个月	83.98±9.46*#△	10.14±2.72*#△
	术后 12 个月	85.64±10.85*#△	9.26±2.58*#△
对照组	术前	53.31±10.34	27.96±5.63
	术后 1 个月	59.16±8.34*	22.64±4.58*
	术后 6 个月	74.21±9.44*#	15.15±3.61*#
	术后 12 个月	76.15±9.38*#	14.48±2.84*#

处理,48 h 内症状消退;未监测到急性肾功能衰竭、下颌骨坏死、精神错乱等严重 ADR 的发生。

3 讨论

骨质疏松症是一种表现为骨量减少、骨组织微结构

表 4 两组患者不同时间点椎体骨密度、VAS 评分和 ODI 得分比较($\bar{X} \pm s$, $n=59$)

Tab. 4 Comparison of vertebral bone mineral density, VAS score and ODI at different time points between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=59$)

组别	术前			术后 1 个月			术后 6 个月			术后 12 个月		
	椎体骨密度(g/cm^3)	VAS 评分(分)	ODI 得分(分)	椎体骨密度(g/cm^3)	VAS 评分(分)	ODI 得分(分)	椎体骨密度(g/cm^3)	VAS 评分(分)	ODI 得分(分)	椎体骨密度(g/cm^3)	VAS 评分(分)	ODI 得分(分)
治疗组	0.38±0.08	7.75±2.38	86.92±8.06	0.45±0.11*	2.81±0.85*	45.34±7.21*	0.61±0.12*#	1.44±0.72*#	31.72±5.81*#	0.64±0.13*#	1.49±0.77*#	30.84±4.12*#
对照组	0.39±0.07	7.51±2.12	86.51±9.12	0.40±0.08	3.02±0.93*	47.95±8.34*	0.51±0.09*#	2.09±0.81*#	35.04±6.06*#	0.49±0.10*#	2.21±0.85*#	34.15±5.41*#
t 值	0.266	0.578	0.397	2.824	1.280	1.818	3.934	4.607	3.038	6.315	4.822	3.739
P 值	0.791	0.564	0.692	0.006	0.203	0.072	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 两组患者术后 1 年内骨水泥渗漏及再次骨折发生率比较[例(%), $n=59$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of bone cement leakage and re－fracture within one year after the operation between the two groups [cases(%), $n=59$]

组别	骨水泥渗漏	再次骨折
治疗组	7(11.86)	2(3.39)
对照组	10(16.95)	9(15.25)
χ^2 值	0.619	4.912
P 值	0.432	0.027

破坏、骨脆性增加等的常见代谢性骨骼疾病,可累及全身骨骼,增加骨折风险,其中胸腰椎作为脊柱应力集中区,为骨质疏松性脊柱骨折的高发部位[8]。OVCF 常采取保守治疗,其虽规避了手术风险,但患者的骨质进一步减少。因患者疼痛及功能恢复缓慢,往往需长时间卧床,还可能增加肺部感染、深静脉血栓等风险,临床多提倡手术治疗[9]。目前 OVCF 的首选术式为 PKP,术中通过注入骨水泥,强化伤椎骨质,有利于迅速缓解疼痛、恢复椎体高度,促进功能恢复[10]。PKP 术后因骨质疏松自然病程、骨水泥椎间隙渗漏、椎体高度恢复有限等原因,非手术椎体继发骨折发生率可达 12.4% ~21.7%[11],如何减少骨折再发生是改善预后的关键。

唑来膦酸为强效抗骨质疏松药,用于女性或高龄男性骨质疏松症患者,均能有效调节骨代谢,提高骨密度[12]。其含有的 P—C—P 基团双膦酸盐进入机体后,可特异性在骨重建活跃部位聚集,对骨骼羟磷灰石具有高亲和力,能通过阻断甲羟戊酸代谢途径关键酶,抑制破骨细胞功能,诱导其凋亡,抑制骨吸收,降低骨基质生长因子释放,减轻破骨细胞对骨小梁的溶解和破坏[13]。唑来膦酸还可促进骨髓间质干细胞增生、向成骨细胞分化,提升骨小梁数量[14],能促进编织骨分化,并维持其骨体积,有利于增强骨痂机械强度,提高骨密度。

骨代谢指标包括骨形成及骨吸收标志物,BALP 为常见骨形成标志物,CTX－1 是反映骨吸收的指标。OVCF 患者骨代谢呈高转换状态,可引起血清 BALP 和 CTX－1 均明显升高,不利于骨重建平衡[15]。本研究结果显示,对照组患者术后 1,6,12 个月血清 BALP 和 CTX－1 水平与治疗前比较无显著差异,而治疗组血清

BALP和CTX－1水平均明显低于术前及对照组同时间点。唑来膦酸能抑制破骨细胞活性，减少骨量丢失、Ⅰ型胶原分解，有利于降低CTX－1水平，另一方面，患者骨质疏松得到缓解后，骨合成代谢速率也下降，BALP水平也降低，利于患者成骨和破骨达成新平衡[16]。本研究显示，术后1，6，12个月，治疗组患者的椎体骨密度均较术前明显升高，而对照组在术后6个月和12个月的椎体骨密度均较术前升高，且治疗组椎体骨密度均明显高于对照组同时间点，说明唑来膦酸更利于骨密度提高，与其能调节骨代谢、减少骨量流失、改善骨平衡直接相关。OVCF患者PKP后因骨量流失，可能导致伤椎椎体高度恢复不足、Cobb角呈增大趋势，继而影响远期疗效[17]。本研究结果显示，术后1，6，12个月，治疗组伤椎椎体高度比均明显高于对照组同时间点，Cobb角明显低于对照组同时间点，提示应用唑来膦酸有利于改善远期疗效[18]。骨质疏松症患者因骨吸收导致神经失去保护或微骨折、畸形等损害神经，可引发骨质疏松性骨痛，PKP虽能有效缓解椎体骨折引起的疼痛，但无法改善骨质疏松性骨痛[19]。本研究结果显示，两组患者术后1，6，12个月的VAS评分均较术前明显降低，而治疗组术后6个月和12个月的VAS评分均明显低于对照组同时间点，说明应用唑来膦酸有利于进一步缓解疼痛，这与唑来膦酸能更好地改善骨质有关。颜超等[20]也认为，唑来膦酸可有效改善OVCF患者PKP的术后疼痛。分析患者功能障碍恢复情况发现，治疗组术后6个月和12个月的ODI得分均明显低于对照组同时间点，提示应用唑来膦酸更有利于患者的功能障碍恢复，改善远期预后。此外，本研究结果还显示，术后1年内，治疗组再骨折发生率低于对照组，说明唑来膦酸有利于降低OVCF患者PKP后的再骨折风险。唑来膦酸有一定ADR，应用时应注意充分水化，同时密切监测ADR发生，并予以对症治疗[21]。本研究中治疗组患者整体ADR较轻微，可能与注射前后充分水化有关。

综上所述，唑来膦酸用于OVCF患者PKP后辅助治疗的疗效较好，可调节患者骨代谢，提高骨密度，促进伤椎恢复，改善疼痛，降低再次骨折发生率，提高远期疗效。

参考文献

[1] 夏庆泉，吴旭华，容　可，等．鹿瓜多肽联合唑来膦酸治疗骨质疏松性骨折椎体成形术后的疗效及对炎性因子的影响[J]．中国药业，2020，29(3)：84－86.

[2] 李　季，赵维彪，何子微，等．经皮穿刺椎体成形同期与非同期联合唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的1年随访比较[J]．中国组织工程研究，2018，22(30)：4788－4793.

[3] 韩文林，陈晓华，付宏伟．唑来膦酸联合钙剂、阿法骨化醇防治老年骨质疏松脊柱压缩骨折PKP术后再骨折的效果观察[J]．贵州医药，2019，43(3)：436－438.

[4] 杨志新，杨　磊，钱阳晶．唑来膦酸对骨质疏松患者骨痛、骨密度和血清骨代谢标志物的影响[J]．解放军医药杂志，2017，29(4)：85－88.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会．原发性骨质疏松症诊治指南(2017)[J]．中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2017，10(5)：413－443.

[6] 印　平，马远征，马　迅，等．骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南[J]．中国骨质疏松杂志，2015，21(6)：643－648.

[7] 李　鲲，张　坤，赵胜豪，等．唑来膦酸联合单侧穿刺PKP术治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折的疗效及不良反应的预防[J]．华中科技大学学报(医学版)，2017，46(5)：600－603.

[8] MAUCH JT，CARR CM，CLOFT H，et al. Review of the Imaging Features of Benign Osteoporotic and Malignant Vertebral Compression Fractures[J]. Am J Neuroradiol，2018，39(9)：1584－1592.

[9] 李宏九，李志伟，张晓辉，等．骨质疏松性椎体压缩骨折经保守治疗后骨折不愈合的相关因素分析[J]．颈腰痛杂志，2018，39(5)：662－663.

[10] 吴茂成，李康杰，元　虎．骨质疏松性椎体压缩骨折椎体后凸成形术后非手术椎体再骨折的治疗[J]．中国矫形外科杂志，2018，26(20)：1911－1913.

[11] 邢　帅，杨　勇，王永刚，等．脊柱骨盆失状面平衡对骨质疏松性椎体压缩性骨折经皮椎体后凸成形术后继发骨折的影响[J]．中华创伤骨科杂志，2018，20(6)：487－491.

[12] 王　珏，屈　静，边平达，等．唑来膦酸注射液联合碳酸钙D_3咀嚼片治疗高龄男性骨质疏松症的临床研究[J]．中国临床药理学杂志，2019，35(11)：1125－1127.

[13] 黄晓林，廖　健，洪　伟，等．破骨细胞形成过程中唑来膦酸的作用途径及机制[J]．中国组织工程研究，2019，23(17)：2716－2721.

[14] SHIRAKI M，TANAKA S，SUZUKI H，et al. Safety，pharmacokinetics，and changes in bone metabolism associated with zoledronic acid treatment in Japanese patients with primary osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab，2016，35(6)：675－684.

[15] 孔德策，杨铁毅，邵　进．绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J]．国际骨科学杂志，2016，37(1)：36－41.

[16] 俞　菁，王玮琴．唑来膦酸对老年骨质疏松患者骨密度及血清相关骨代谢标志物水平的影响[J]．中国医师杂志，2019，21(4)：552－554.

[17] 胡　华，蒋　林，柳　昊，等．PKP治疗骨质疏松椎体压缩性骨折术后椎体高度丢失的相关因素[J]．中国老年学杂志，2014，34(13)：3524－3526.

[18] 刘先春，冯定祥，吴　峰．经皮椎体后凸球囊扩张成形术联合术后唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折疗效观察[J]．创伤与急危重病医学，2019，7(2)：93－96.

[19] 王润民，胡洛爽，沈进稳，等．补肾活血汤治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折PKP术后残余疼痛48例[J]．陕西中医药大学学报，2017，40(3)：48－49.

[20] 颜　超，韩　玮，李煜明．唑来膦酸缓解骨质疏松性椎体骨折经皮椎体成形术后疼痛的临床研究[J]．中国骨与关节损伤杂志，2016，31(1)：75－76.

[21] 王乔羽，王　萍，张　林，等．138例唑来膦酸不良反应分析[J]．成都医学院学报，2016，11(4)：473－477.

(收稿日期：2020－07－20；修回日期：2020－10－12)