

唑来膦酸与地舒单抗在急性骨质疏松性椎体压缩性骨折治疗中的疗效对比研究

李灼法 徐招跃 袁临益

骨质疏松性椎体压缩性骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)指在轻微外力甚至没有外力下发生的骨折,是最常见的骨质疏松性骨折^[1]。全球人口持续老龄化,OVCF发病率逐年上升,每年影响全球超过140万人^[2]。据统计,我国65周岁以上老年人约有十分之一患有骨质疏松症,一旦发生OVCF,将对患者的生活质量带来重大影响,这部分所带来的医疗保健问题不容忽视^[3]。因此,采取有效的治疗以及干预措施显得十分重要。唑来膦酸是一种能增加骨密度的双膦酸盐^[4]。地舒单抗是靶向核因子 κ B受体因子配体的单克隆抗体。近年来,关于唑来膦酸和地舒单抗在治疗骨质疏松症中的疗效和安全性已有大量研究报道。然而,关于这两种药物在治疗急性OVCF患者中的疗效比较仍较为缺乏。因此,本次研究旨在分析唑来膦酸和地舒单抗在急性OVCF治疗中的疗效以及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2022年10月临海市第一人民医院骨科收治的急性OVCF患者。入选标准包括:①符合《骨质疏松性椎体骨折诊疗与管理专家共识》中急性OVCF的诊断标准^[1];②年龄 >50 岁;排除标准包括:①既往有代谢性骨病、系统性红斑狼等免疫系统疾病;②合并影响治疗效果的其他基础疾病,如低钙血症等;③近2年有使用过影响骨代谢药物。本次研究经过医院伦理委员会

审核批准,患者或家属签署知情同意书。根据使用药物的不同将其分成地舒单抗组($n=86$)和唑来膦酸组($n=89$)。地舒单抗组中男性42例、女性44例;平均年龄(72.24 ± 7.95)岁;体重指数(25.67 ± 3.23) kg/m^2 。唑来膦酸组中男性43例、女性46例;平均年龄(71.66 ± 7.89)岁;体重指数(25.46 ± 3.92) kg/m^2 。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 唑来膦酸组以唑来膦酸针剂形式给药,每年一次,每次5 mg,静脉滴注。地舒单抗组患者以皮下注射地舒单抗形式给药,每6个月一次,每次60 mg。治疗周期均为2年。

1.3 监测指标 ①骨密度和椎体高度变化:采用双能X线骨密度检测两组患者治疗前后腰椎(L₁₋₄)、股骨颈骨密度。骨折椎体前缘和骨折椎体中部的高度分别指的是骨折椎体前缘和中部至下终板的最短距离。②骨痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分:0~10分,分数越高代表疼痛程度越高;Oswestry 功能障碍指数问卷表(Oswestry disability index, ODI):从生活自理等十个方面的问题,客观地依据自身功能障碍情况来评分;ODI分值越高表明功能障碍越严重。③骨转化标志物以及代谢指标:采用国际骨质疏松基金会推荐的血清I型胶原氨基端延长肽(procollagen I N-terminal propeptide, P1NP)和 β 胶原降解产物(β -crosslaps, β -CTX)分别作为骨形成和骨吸收的指标^[5];血清钙水平以及25(OH)D作为骨代谢指标。④相关不良事件:新发OVCF以及发热、肌痛等发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.006.019

基金项目:浙江省临海市社发科技计划项目(2020YY02)

作者单位:317000 浙江台州,临海市第一人民医院骨科

通讯作者:徐招跃, Email: xuzhaoyue111@163.com

2 结果

2.1 两组治疗前后的骨密度和椎体高度比较见表 1

表 1 两组治疗前后的骨密度和椎体高度比较

组别		骨密度/g/cm ²		骨折椎体高度变化/%	
		腰椎(L ₁₋₄)	股骨颈	椎体前缘	椎体中部
唑来膦酸组	治疗前	0.83±0.17	0.76±0.03	51.50±12.50	68.30±11.30
	治疗后	0.90±0.29* [#]	0.86±0.10* [#]	83.50±11.61*	82.90± 9.60*
地舒单抗组	治疗前	0.83±0.19	0.72±0.02	52.50±10.30	56.28±11.10
	治疗后	0.96±0.32*	0.91±0.08*	85.60±12.41*	87.90±20.70*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与地舒单抗组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表 1 可见, 治疗前, 两组患者的腰椎(L₁₋₄)、股骨颈骨密度值和椎体前缘、椎体中部高度比较, 差异均无统计学意义(t 分别=-0.76、0.24、1.23、1.30, P 均 >0.05)。治疗后, 两组患者的腰椎(L₁₋₄)和股骨颈的骨密度和椎体前缘、椎体中部的高度均高于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=-4.58、-8.90、-6.24、-5.70; -63.98、-59.19、-24.81、-12.29, P 均 <0.05), 且唑来膦酸组治疗后的腰椎(L₁₋₄)和股骨颈的骨密度均低于地舒单抗组, 差异均有统计学意义(t 分别=7.35、6.12, P 均 <0.05), 但两组治疗后的椎体前缘、椎体中部高度比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.44、1.36, P 均 >0.05)。

2.2 两组治疗前后的 VAS 和 ODI 评分比较见表 2

由表 2 可见, 治疗前, 两组患者的 VAS 和 ODI 评分比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.64、1.10, P

均 >0.05)。治疗后, 两组患者的 VAS 评分和 ODI 评分均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=37.00、40.25、45.93、43.98, P 均 <0.05), 但两组治疗后的 VAS 评分和 ODI 评分比较, 差异均无统计学意义(t 分别=-0.29、0.25, P 均 >0.05)。

表 2 两组治疗前后的 VAS 和 ODI 评分比较/分

组别		VAS 评分	ODI 评分
唑来膦酸组	治疗前	6.35±1.05	78.34±10.32
	治疗后	2.95±1.23*	23.45± 4.35*
地舒单抗组	治疗前	6.98±0.95	76.45±11.24
	治疗后	2.25±1.14*	24.37± 5.36*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后的骨转化标志物以及代谢指标比较见表 3

表 3 两组治疗前后的骨转化标志物以及代谢指标比较

组别		血清钙/mmol/L	25(OH)D/ng/mL	β-CTX/ng/mL	P1NP/ng/mL
唑来膦酸组	治疗前	2.45±0.12	17.24±1.57	0.78±0.44	51.08±4.26
	治疗后	2.24±0.45	25.35±1.45*	0.33±0.35**	36.39±3.49*
地舒单抗组	治疗前	2.35±0.24	17.10±1.04	0.80±0.60	51.24±4.24
	治疗后	2.37±0.21	25.56±2.10*	0.26±0.44*	37.12±2.82*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与地舒单抗组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表 3 可见, 治疗前, 两组的血清钙、25(OH)D、 β -CTX、P1NP 水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.26、0.32、0.07、0.03, P 均 >0.05)。治疗后, 两组患者的 25(OH)D 水平均高于治疗前, β -CTX、P1NP 水平均低于治疗前, 差异均有统计学意义(t 分别=-3.18、5.59、6.73; -3.98、5.99、6.89, P 均 <0.05), 两组治疗前后的血清钙水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.13、1.52, P 均 >0.05)。

唑来膦酸组治疗后的 β -CTX 水平高于地舒单抗组, 差异有统计学意义(t =-8.57, $P<0.05$), 而两组

治疗后血清钙、25(OH)D、P1NP 水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.40、0.16、0.32, P 均 >0.05)。

2.4 两组不良事件发生率比较 唑来膦酸组中发生发热 2 例、头疼 1 例、肌痛 1 例、骨痛 1 例、新发 OVCF 3 例, 不良反应总发生率为 8.99%; 地舒单抗组中发生发热 1 例、头疼 1 例、新发 OVCF 2 例, 不良反应总发生率为 4.65%。两组患者总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.34$, $P>0.05$)。两组患者在整个用药期间均无药物所致的严重不良事件发生。

3 讨论

OVCF是迄今为止最为普遍的脆性骨折。据报道,发生过OVCF的患者再发骨折的风险是首次骨折的3倍,因此OVCF成为老年患者致死致残的常见原因之一^[6,7]。既往研究表明,高龄、饮食习惯、日光照射不足、运动量少、绝经等均有可能引起骨质疏松^[8]。唑来膦酸和地舒单抗都是目前指南推荐的抗骨质疏松药物,二者均可改善骨质量,降低骨折发生率,但是二者对OVCF真实世界患者的获益以及风险尚待进一步研究。

指南明确指出应以尽快缓解疼痛,恢复患者活动功能为治疗OVCF的主要原则^[1]。本次研究结果显示,治疗2年后,两组患者的VAS和ODI评分较治疗前均明显降低,提示地舒单抗和唑来膦酸两种药物对减轻患者疼痛以及功能恢复上均有较好的疗效。另外,本次研究结果显示,两组患者的腰椎(L₁₋₄)和股骨颈的骨密度和椎体前缘、中部的高度均高于治疗前,且25(OH)D水平均高于治疗前, β -CTX、P1NP水平均低于治疗前(P 均 <0.05),且唑来膦酸组治疗后的腰椎(L₁₋₄)和股骨颈的骨密度均低于地舒单抗组, β -CTX水平高于地舒单抗组(P 均 <0.05),表明唑来膦酸组和地舒单抗组均能有效地提高OVCF患者的骨密度以及骨代谢,与唑来膦酸相比,地舒单抗更能显著提高OVCF患者的骨密度,以及降低 β -CTX水平,这一结果与以往的研究结果相一致^[9]。地舒单抗是一种全人源IgG2单克隆抗体,可通过选择性靶向核因子 κ B配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的受体激活剂来减少骨吸收并增加骨密度,RANKL是骨吸收的重要中介,地舒单抗可与RANKL结合,导致破骨细胞不能活化,从而抑制骨吸收,并提高骨密度,从而降低血清 β -CTX水平,进而降低患者骨折的风险^[10,11]。Baron等^[12]认为二者的主要药理学差异在于药物在骨骼内的分布以及对其前体和成熟破骨细胞的影响,这也可以解释它们在骨吸收减少程度和速度的差异。在一项国外的随机、安慰剂对照试验中,与安慰剂组相比,地舒单抗显著降低了治疗3年后绝经骨质疏松症女性新发影像学椎体骨折、非椎体骨折和髌部骨折的风险^[13]。且与安慰剂组患者相比,在不良事件、严重不良事件或因严重不良事件而停止研究治疗的发生率方面没有显著差异,均提示地舒单抗的耐受性良好^[11,14]。地舒单抗的不良反应除了过敏、感染等,还需要注意其导致的低钙血

症,发病率达3.9%,在多变量分析中发现,其发生与注射次数无关,肾功能不全、没有使用过双膦酸盐级以及在初始剂量时没有使用钙剂或者维生素D与之发生有关^[14,15]。在韩国的一项对骨质疏松症的绝经后妇女人群回顾性分析中,地舒单抗组2年随访时的骨密度相对于基线的变化更显著,且降低 β -CTX的幅度更大,尽管如此,但在比较二者降低骨折风险方面,地舒单抗并不优于唑来膦酸^[16],与本次研究发现的不良反应结局一致。本次研究结果发现患者出现骨痛、肌肉疼痛等类流感症状主要是双膦酸盐引起,且大部分患者经过常规对症治疗后即可缓解,并未出现严重的不良反应事件。另外,本次研究显示两组患者治疗后25(OH)D均与治疗前无差异,考虑和治疗期间两组患者均补充了钙剂和维生素D有关。

综上所述,地舒单抗和唑来膦酸均能提高OVCF患者的骨密度和椎体高度,对骨代谢以及患者生活质量均有明显的改善,且安全性高,值得临床推广。但本次研究样本量较小、观察时间较短,因此,仍需大样本、随机对照以及长期随访来进一步验证。未来的研究可以进一步探讨这两种药物在不同患者群体中的疗效差异,以及与其他抗骨质疏松药物的联合使用效果。

参考文献

- 1 丁悦,张嘉,岳华,等.骨质疏松性椎体压缩性骨折诊疗与管理专家共识[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(5):425-437.
- 2 Dai C, Liang G, Zhang Y, et al. Risk factors of vertebral re-fracture after PVP or PKP for osteoporotic vertebral compression fractures, especially in Eastern Asia: A systematic review and meta-analysis[J]. Orthop Surg Res, 2022, 17(1): 161.
- 3 刘小雷,张锦飙,孙中仪,等.老年原发性骨质疏松性椎体压缩性骨折术后应用唑来膦酸出现急性发热的危险因素[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(3):245-251.
- 4 Xie LL, Yu H, Yuan X, et al. A review of the zoledronic acid combined with percutaneous vertebroplasty in the osteoporotic vertebral compression fracture[J]. Asian J Surg, 2023, 46(1): 642-644.
- 5 Biver E. Use of bone turnover markers in clinical practice[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity, 2012, 19(6): 468-473.
- 6 张理程,姜裔恒,吕厚辰,等.中国脆性骨折术后规范化抗

- 骨质疏松治疗指南[J].中华创伤骨科杂志,2021,23(2):93-101.
- 7 Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(3):775-780.
 - 8 吴莉青, 杨杨熠菲, 严平. 骨代谢相关指标及不同部位骨密度的检测在绝经后女性骨质疏松筛查中的应用[J]. 全科医学临床与教育, 2024, 22(11):966-969.
 - 9 Spångéus A, Rydetun J, Woisetschlager M. Prevalence of denosumab-induced hypocalcemia: A retrospective observational study of patients routinely monitored with ionized calcium post-injection[J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(1):173-180.
 - 10 肖盼盼, 邵丽丽, 王菲菲, 等. 绝经后骨质疏松症患者接受 RANKL 抑制剂地舒单抗治疗后全髋骨密度变化的相关因素研究[J]. 全科医学临床与教育, 2024, 22(7):642-643.
 - 11 Deeks ED. Denosumab: A review in postmenopausal osteoporosis[J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(2):163-173.
 - 12 Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects[J]. *Bone*, 2011, 48(4):677-692.
 - 13 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8):756-765.
 - 14 Tanaka S, Mizutani H, Tsuruya E, et al. Long-term safety and effectiveness of denosumab in Japanese patients with osteoporosis: 3-year post-marketing surveillance study[J]. *Bone Miner Metab*, 2021, 39(3):463-473.
 - 15 Kang T, Park SY, Lee SH, et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: Bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) [J]. *J Korean Med Sci*, 2022, 37(13):e68.
 - 16 Li W, Ning Z, Yang Z, et al. Safety of denosumab versus zoledronic acid in the older adults with osteoporosis: A meta-analysis of cohort studies[J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17(1):84.

(收稿日期 2025-01-25)

(本文编辑 高金莲)

(上接第551页)

- 22 Gray P, Senabe S, Naicker N, et al. Workplace-based organizational interventions promoting mental health and happiness among healthcare workers: A realist review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(22):4396.
- 23 Moscu CA, Marina V, Anghel AD, et al. The impact of work-related problems on burnout syndrome and job satisfaction levels among emergency department staff[J]. *Behav Sci (Basel)*, 2023, 13(7):575.
- 24 Ogunyemi D, Darwish AG, Young G, et al. Graduate medical education-led continuous assessment of burnout and learning environments to improve residents' wellbeing[J]. *BMC Med Educ*, 2022, 22(1):292.
- 25 Zhou C, Chen F, Wang J, et al. Association between occupational stress, occupational burnout, and depressive symptoms among medical staff during COVID-19: A cross-sectional study in Chongqing, China[J]. *Work*, 2024, 78(2):305-315.
- 26 Diacovo N, Gundewar A, Wallace A, et al. Giving literal thanks: An ACGME-sponsored initiative to bring residents back to the bedside[J]. *J Grad Med Educ*, 2023, 15(6):728-733.
- 27 Kim DI, Loo LK, Garrison RC, et al. Does teaching optimism lower burnout in residency training: A pilot study [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2021, 11(4):429-432.
- 28 Aust B, Møller JL, Nordentoft M, et al. How effective are organizational-level interventions in improving the psychosocial work environment, health, and retention of workers? A systematic overview of systematic reviews[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2023, 49(5):315-329.
- 29 Morrow C, Simpson K. Measuring value: Cost-effectiveness analysis for occupational therapy[J]. *Am J Occup Ther*, 2022, 76(1):7601347010.
- 30 Xin X, Li SF, Cheng L, et al. Government intervention measures effectively control COVID-19 epidemic in Wuhan, China[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(1):77-83.

(收稿日期 2024-12-10)

(本文编辑 葛芳君)