

· 病例报告 ·

唑来膦酸治疗骨质疏松的额外获益——1 例骨质疏松症合并膝关节骨梗死患者的治疗

张娴^{1,2} 吕诗诗³ 卢春燕¹¹四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041; ²昆明市第一人民医院内分泌科 650224; ³德阳市人民医院内分泌代谢病及老年科 618000

通信作者: 卢春燕, Email: lcy8306@163.com

Additional benefits of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis: treatment of a patient with osteoporosis and knee bone infarction Zhang Xian^{1,2}, Lyu Shishi³, Lu Chunyan¹.¹Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Kunming, Yunnan Kunming 650224, China; ³Department of Endocrinology and Geriatrics, Deyang People's Hospital, Sichuan Deyang 618000, China;

Corresponding author: Lu Chunyan, Email: lcy8306@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210125-01076

双膦酸盐与骨组织羟基磷灰石中的钙离子有高度亲和力,它吸附于骨组织表面,被破骨细胞吞噬,导致破骨细胞凋亡,抑制骨吸收。基于这一特性,双膦酸盐常被用于治疗骨质疏松症、Paget病、高钙血症等疾病^[1]。随着双膦酸盐在临床中的大量运用,关于其在适应证以外疾病的治疗中获益报道不断增多,这其中就有关于骨缺血性坏死的治疗获益。现就四川大学华西医院内分泌代谢科收治的 1 例严重骨质疏松症合并膝关节骨梗死的患者在使用双膦酸盐治疗骨质疏松过程中发现其对骨梗死获益进行报道。

1 临床资料

患者,女性,63 岁,主因“反复腰腿疼痛 14 年”入院。患者于 2006 年因“特发性血小板减少性紫癜”使用大剂量激素治疗(强的松每日 12 片间断服用约 1 年的时间)后出现腰背部及腿部疼痛,逐渐加重至不能行走,就诊于华西医院内分泌代谢科后诊断为严重骨质疏松症,予以阿仑膦酸钠片、阿法骨化醇及钙尔奇 D₃ 治疗后疼痛症状缓解。6 年前(2014 年)无明显诱因出现双膝关节疼痛明显伴活动受限,完善 CT 及 MRI(磁共振成像)提示膝关节上方股骨远端骨质破坏,髓腔内密度不均成地图样改变,多系骨梗死(图 1)。收入内分泌代谢科后予以唑来膦酸(密固达)、普通维生素 D₃、钙尔奇 D₃ 和阿法骨化醇治疗后双膝关节疼痛逐渐缓解。此后患

者分别于 2015 年 9 月 24 日、2016 年 10 月 14 日、2017 年 12 月 13 日、2019 年 2 月 28 日及 2020 年 5 月 30 日,先后共 6 次输注唑来膦酸抗骨质疏松治疗。经治疗后患者双膝及腰背部疼痛明显缓解(VAS 评分 0 分),双膝活动自如。2020 年 5 月复查 MRI 提示:右股骨远端、右侧髌骨内见不规则地图样混杂信号影,与 2014 年比较,水肿影消失,病灶缩小且边界清楚(图 2)。患者经过 6 年唑来膦酸治疗,双能 X 线吸收检测法(DXA)骨密度提示腰椎骨密度能够维持并较前有一定增长(图 3),L1-4 平均值增加 2.5%,股骨颈及全髌分别降低约 8.7% 和 7.8%。骨转换标志物也控制在较低水平(表 1),从中也可以观察到唑来膦酸对于骨吸收的抑制作用远大于对骨形成的抑制。



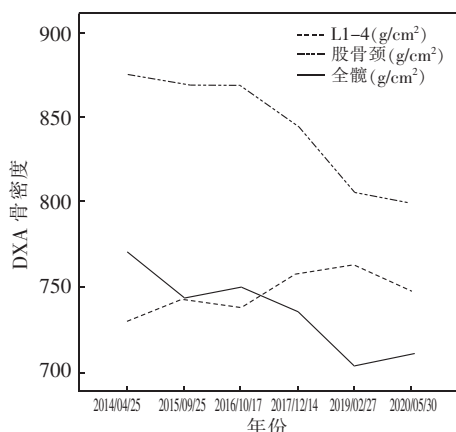
注: MRI: 磁共振成像

图 1 2014 年右膝关节 MRI



注: MRI; 磁共振成像

图 2 2020 年右膝关节 MRI



注: 双能 X 线吸收检测法

图 3 治疗过程中骨密度的变化

表 1 2014—2020 年输注唑来膦酸之前及之后的

骨转换指标

输注唑来膦酸时间	CTX (ng/ml)		BALP (μg/L)	
	输注唑来膦酸前	输注唑来膦酸后	输注唑来膦酸前	输注唑来膦酸后
2014 年 04 月	0.437	—	—	—
2015 年 09 月	0.384	0.064	12.23	11.21
2016 年 10 月	0.370	0.069	10.85	10.31
2017 年 12 月	0.283	0.069	12.91	12.01
2019 年 02 月	0.253	0.060	10.73	10.89
2020 年 05 月	0.199	0.035	9.58	8.85

注: CTX: I 型胶原交联 C-末端肽 (参考值范围: 0.556 ~ 1.008 ng/ml); BALP: 骨特异性碱性磷酸酶 (参考值范围: 11.4 ~ 24.6 μg/L)

2 讨论

唑来膦酸作为抗骨质疏松一线用药,其疗效已得到国内外大量研究证实。一项有 275 个国家、239 个研究中心参加的、共纳入 7 736 例绝经后骨质疏松妇女的 HORIZON-PFT 研究显示,与安慰剂组比较,唑来膦酸组 (每年 1 次唑来膦酸 5 mg 静脉滴注,疗程 3 年) 椎体、股骨颈及全髋骨密度均有显著增加,分别较基线提高 6.7%、5.0% 和 6.0%^[2]。然而

也有部分研究结果显示使用唑来膦酸后腰椎骨密度的增长要好于髌部及股骨颈,且对于使用次数较多的患者,治疗后的第 4、5 年,腰椎及髌部骨密度均有下降趋势^[3-5]。这与笔者的病例基本一致,但该病例未见股骨颈及髌部骨密度的增加,考虑由于下肢疼痛及膝关节骨梗死的发生,使得活动及负重减少,导致骨骼呈现类似于废用性骨丢失的病理变化,加之随着增龄,骨质存在进一步的流失。

骨梗死是指由于干骺端或骨干的骨细胞及骨髓细胞供血中断,从而发生缺血、坏死引起的病理改变。《股骨头坏死临床诊疗规范》提出:有或无高危因素,有或无临床症状和体征,符合下述检查之一即可诊断股骨头坏死:(1) X 线片:坏死灶被硬化带包裹,节段性塌陷,新月征,股骨头塌陷但关节间隙维持。(2) MRI: T1WI,带状低信号; T2WI,双线征; T2WI 抑脂,坏死灶周缘高信号带; T2WI 抑脂,股骨头、颈除病灶区外骨髓水肿,且 T1WI 为带状低信号。(3) CT:轮廓清晰的坏死灶,软骨下骨折^[6]。其中骨梗死的诊断为: MRI 示长骨骨干或干骺端骨髓呈地图样改变,晚期 CT 及 X 线片示骨髓钙化或骨化影。骨梗死后骨修复未造成骨组织在 X 线上的密度发生改变时, X 线平片和 CT 不能发现,随后由于梗死灶周围充血水肿、新生骨形成而导致骨质疏松并夹杂硬化带, X 线和 CT 无特征性,不能排除化脓性感染和某些恶性肿瘤,而 MRI 对骨髓病变敏感性高,为诊断急性骨梗死的首选方法^[7]。本病例的诊断依据临床症状、病史及 MRI 结果。

对于该病的治疗目前没有统一的标准,主要为手术治疗^[8-9],部分选择以口服非甾体类消炎止痛药缓解症状为主的保守治疗。郑桂敏等^[10]报道了 3 例结缔组织病合并膝关节梗死的患者,给予抗骨质疏松、活血、改善骨代谢等治疗有一定效果,但文章中并未提及抗骨质疏松治疗方案。国外类似存在骨缺血坏死疾病的患者,使用双膦酸盐后症状及骨骼影像学也得到了较理想的改善,从而避免后续手术治疗。Maslin 等^[11]报道了 1 例静脉输注唑来膦酸治疗膝关节一过性骨质疏松的患者,使用药物后患者疼痛明显改善,治疗 2 个月后 MRI 提示骨髓内水肿完全吸收。其他的类似病例报道还有髌关节短暂性骨质疏松症的治疗,主要使用双膦酸盐 (唑来膦

酸盐、阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐和伊班膦酸盐),所有这些治疗均使疾病完全缓解,认为双膦酸盐通过抑制骨转换和发挥局部抗炎而起作用。发生于膝关节周围的骨坏死多见于以下 3 种情况:膝部自发性骨坏死(SPONK)、继发性膝骨坏死(即骨梗死,多见于酒精中毒、长期类固醇治疗)和关节镜检查后膝关节骨坏死^[12-14]。Jureus 等^[15]等对 17 例 SPONK 患者使用阿仑膦酸钠治疗的临床观察中发现:17 例患者中有 10 例没有发展为严重的骨关节炎,4 例患者仅有轻微的骨关节炎而没有关节结构的塌陷,3 例患者存在关节表面塌陷,在这 3 例患者中,两例(因药物不良反应而未能达到至少 6 个月的治疗时间,其中 1 位患者仅服药 1 次)后续进行了外科手术治疗;第 3 位患者在双膦酸盐治疗期间(6 个月时)迅速出现关节塌陷和骨关节炎,但由于症状较轻而未进行手术治疗。这一治疗效果好于之前的观察:同一医院的另一项研究^[16],纳入 40 例 SPONK 患者,膝关节坏死相似但未经治疗,其后续关节炎的严重程度、需手术治疗的患者例数均高于双膦酸盐治疗者。王竣等^[17]用唑来膦酸治疗早期膝关节骨坏死,结果显示:对于大部分早期的 SPONK 患者(Mont I 期及 II 期),治疗后 4 周可以显著减轻患者的疼痛及改善膝关节功能,24 周内持续发挥作用,且能够改善骨髓水肿情况、抑制或延缓骨坏死的进展。一项针对印度人群 SPONK 的前瞻性研究显示:非甾体抗炎药(NSAIDs)和双膦酸盐的联合治疗在一年的时间内显示出较好的效果^[18]。

双膦酸盐治疗骨缺血坏死性疾病是否有理论基础?在一项研究 Legg-Calve-Perthes 病的动物实验中观察到,手术诱导股骨头缺血坏死的小鼠,在术前和术后使用唑来膦酸可以抑制骨吸收,减少骨密度的丢失,并且干骺端的原发性海绵窦得以保留,几乎能够完全保存股骨头结构,使得重建正常的股骨头成为可能。在骨坏死状态下,降低骨转换率可以改善骨修复^[19]。骨无菌性坏死(即骨梗死)时,所有细胞死亡,但无机小梁网仍然保持完整。发生骨坏死后,周围活组织的细胞开始向坏死区侵入,一旦血管重建,成骨细胞和破骨细胞便开始重塑死骨。如果坏死和随后的重塑发生在骨骼的低应力部分,则病变可能会愈合而不出现大的问题。如果重塑发生在

高负重区域,例如在关节的软骨下骨中,则重塑骨的机械强度可能会暂时降低,从而使骨塌陷。而使用抗骨吸收药物后,可以避免骨及关节在高应力环境中重塑时塌陷,并保持关节线的结构,新骨将覆盖剩余的骨小梁,并显著增加骨体积分数,骨重塑可以使得软骨下骨强度立即增强而不是像通常一样发生不稳定的骨强度减弱^[20]。在小猪缺血性骨坏死模型中,局部或全身给予伊班膦酸治疗,在缺血性坏死修复的早期阶段使骨骺的小梁结构得以保留,防止了股骨头畸形的发生^[21-23]。一项应用阿仑膦酸钠预防非创伤性骨坏死患者股骨头早期塌陷的随机临床研究显示^[24]:阿仑膦酸钠组 29 个股骨头中只有 2 个塌陷,而对照组 25 个股骨头中有 19 个塌陷($P < 0.001$),阿仑膦酸钠组中 1 例进行了髋关节全髋关节置换术,而对照组有 16 例髋关节全髋关节置换术。Agarwala 等^[25]长达 8 年的跟踪研究发现:阿仑膦酸钠能够使缺血坏死的股骨头临床功能得到改善,塌陷率降低,对全髋关节置换术的需求减少,如果在股骨头塌陷前阶段开始治疗,这种改善尤其明显,即使在 Ficat III 期髋关节中,阿仑膦酸钠治疗也获得了至少延迟全髋关节置换术的一些益处。

综上所述,双膦酸盐对于该类疾病的治疗有一定的理论基础,能够缓解症状、缩短病程,对于骨关节的功能保护有一定效果,使患者免于手术治疗,对于合并骨质疏松的早期骨梗死患者,双膦酸盐有望成为首选治疗药物。但目前对于双膦酸盐剂型的选择、使用时长、治疗时机等仍缺乏来自临床的数据。还是需要相关后续研究来提高临床证据等级。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kuźnik A, Październiak-Holewa A, Jewula P, et al. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 866: 172773. DOI: 10.1016/j.ejphar. 2019. 172773.
- [2] Jacques RM, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with Postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1627-1634. DOI: 10.1002/jbmr. 1644.

- [3] 王文婕,傅文贞,何进卫,等. 阿仑膦酸钠与唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症疗效比较[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):445-449. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.003.
- [4] 宣森,杨军,李颖,等. 唑来膦酸与替勃龙对绝经后骨质疏松症骨密度、骨代谢指标及骨折影响的临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(6):504-508. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.06.014.
- [5] 杨立进,林涌鹏,陈博来,等. 唑来膦酸的使用次数与骨密度及临床疗效的相关性[J]. 广东医学,2018,39(9):1410-1414. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2018.09.036.
- [6] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范[J]. 中华骨与关节外科杂志,2015,(1):1-6. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2015.01-001.
- [7] 杜玉清,孔祥泉,刘玉卿. 骨梗死的影像学表现及其病理基础[J]. 临床放射学杂志,2004,23(2):143-146. DOI:10.3969/j.issn.1001-9324.2004.02.013.
- [8] 郭红丽,陈刚. 骨梗死的诊断及手术治疗临床分析[J]. 中国现代医生,2009,47(25):153-154. DOI:10.3969/j.issn.1673-9701.2009.25.095.
- [9] 詹友达,陶金国,卢刚,等. 股骨头坏死合并同侧股骨、胫骨骨梗死一例报告[J]. 中国骨肿瘤骨病,2011,10(6):627-628. DOI:10.3969/j.issn.1671-1971.2011.06.024.
- [10] 郑桂敏,王磊,贾秀川,等. 结缔组织病合并膝关节骨梗死三例报道[J]. 上海交通大学学报(医学版),2013,33(2):253-256. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2013.02.026.
- [11] Maslin D, Karanth M, Bhagat S, et al. Successful treatment of transient osteoporosis with intravenous zoledronate; a case report[J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(7):816-817. DOI:10.1111/1756-185X.12350.
- [12] Zywił MG, McGrath MS, Seyler TM, et al. Osteonecrosis of the knee; a review of three disorders[J]. Orthop Clin North Am, 2009, 40(2):193-211. DOI:10.1016/j.ocl.2008.10.010.
- [13] Mont MA, Marker DR, Zywił MG, et al. Osteonecrosis of the knee and related conditions[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2011, 19(8):482-494. DOI:10.5435/00124635-201108000-00004.
- [14] Strauss EJ, Kang R, Bush-Joseph C, et al. The diagnosis and management of spontaneous and post-arthroscopy osteonecrosis of the knee[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2011, 69(4):320-330.
- [15] Jureus J, Lindstrand A, Geijer M, et al. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK) by a bisphosphonate: A prospective case series with 17 patients[J]. Acta Orthopaedica, 2012, 83(5):511-514. DOI:10.3109/17453674.2012.729184.
- [16] al-Rowaih A, Lindstrand A, Björkengren A, et al. Osteonecrosis of the knee; diagnosis and outcome in 40 patients[J]. Acta Orthop Scand, 1991, 62(1):19-23. DOI:10.3109/17453679108993085.
- [17] 王竣,黄永明,曹振武,等. 唑来膦酸治疗早期膝关节自发性骨坏死疗效分析[J]. 广东医学,2019,40(9):1221-1224. DOI:10.13820/j.cnki.gdylx.20185822.
- [18] Bhatnagar N, Sharma S, Gautam VK, et al. Characteristics, management, and outcomes of spontaneous osteonecrosis of the knee in Indian population[J]. Int Orthop, 2018, 42(7):1499-1508. DOI:10.1007/s00264-018-3878-y.
- [19] Little DG, Peat RA, Mcevoy A, et al. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(11):2016-22. DOI:10.1359/jbmr.2003.18.11.2016.
- [20] Tägil M, Åstrand J, Westman L, et al. Alendronate prevents collapse in mechanically loaded osteochondral grafts: a bone chamber study in rats[J]. Acta Orthop Scand, 2004, 75(6):756-761. DOI:10.1080/00016470410004157.
- [21] Kim HK, Randall TS, Bian H, et al. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(3):550-557. DOI:10.2106/JBJS. D.02192.
- [22] Kim HK, Sanders M, Athavale S, et al. Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head[J]. Bone, 2006, 39(1):205-212. DOI:10.1016/j.bone.2005.12.019.
- [23] Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, et al. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(1):93-100. DOI:10.1359/jbmr.060817.
- [24] Lai KA, Shen WJ, Yang CY, et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(10):2155-2159. DOI:10.2106/JBJS. D.02959.
- [25] Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years[J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(8):1013-1018. DOI:10.1302/0301-620X.91B8.21518.

(收稿日期:2021-01-25)