

临床研究

· 综述 ·

静脉双膦酸盐相关急性相反应的研究进展

田欣 傅丰宁 周波

重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400042

通信作者:周波, Email:zhoubo915@126.com

【摘要】 双膦酸盐作为一种在骨代谢疾病方面十分重要的药物,目前在国际上主要应用于骨质疏松症、高钙血症、Paget 骨病、成骨不全和肿瘤骨转移的防控等,其具有使用方便、效果好、耐受性佳等特点,但使用双膦酸盐时仍偶有不良反应发生。既往研究表明,急性相反应(acute phase reaction, APR)是静脉使用双膦酸盐最常见的不良反应,不仅降低患者的生活质量,而且对长期持续治疗的依从性和疗效产生负面影响。本文主要就静脉使用双膦酸盐相关性 APR 的研究进展进行讨论,以提高医务人员对 APR 特征的认识。

【关键词】 双膦酸盐;急性相反应;不良反应

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09038

Research progress of acute phase reaction related to intravenous bisphosphonates Tian Xin, Chuan Fengning, Zhou Bo. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Zhou Bo, Email:zhoubo915@126.com

【Abstract】 Bisphosphonates as a very important drug in bone metabolic diseases. At present, bisphosphonates are mainly used in the prevention and treatment of osteoporosis, hypercalcemia, Paget's bone disease, osteogenesis imperfecta and tumor bone metastasis, etc. It has the characteristics of convenient, effective, and tolerable, but there are still occasional adverse reactions when using bisphosphonates. Previous studies have shown that acute phase reaction (APR) is the most common adverse reaction of intravenous bisphosphonate, which not only reduces the quality of life of patients, but also has a negative impact on the compliance and efficacy of long-term continuous treatment. This article mainly aims to discussing the research progress of intravenous bisphosphonate-related APR in order to improve medical staff's awareness of APR.

【Keywords】 Bisphosphonates; Acute phase response; Adverse reactions

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09038

双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)作为天然焦磷酸盐类似物,可与高转换骨组织表面的羟基磷灰石位点结合,当破骨细胞进行骨吸收时,嵌入骨中的 BPs 被释放出来,引起破骨细胞骨架重排,诱导破骨细胞的凋亡以及抑制破骨细胞分化,从而导致骨吸收能力下降,因此, BPs 又被称为破骨细胞抑制剂^[1]。根据 BPs 侧链结构不同,分为含氮和不含氮 BPs 两类,含氮 BPs 通过抑制法呢基焦磷酸合酶(farnesyl diphosphate synthase, FPP)活性,导致细胞内蛋白质异戊二烯化,阻止破骨细胞与骨骼的附着。而不含氮 BPs 则在细胞内代谢为底物,取代三磷酸

腺苷的末端焦磷酸残基,在细胞的能量代谢中与三磷酸腺苷竞争,引发破骨细胞凋亡^[2]。

自 20 世纪 90 年代上市以来,各国药事管理局和指南均推荐 BPs 用于骨质疏松症、高钙血症、Paget 骨病、成骨不全和肿瘤骨转移的防控^[3]。BPs 总体安全性良好,但时有不良反应的发生,主要包括:急性相反应(APR)、低钙血症、肾脏毒性、心律失常、颌骨坏死、非典型骨折。BPs 引起的不良反应中,APR 较为常见,主要是指在输注 BPs 后短期内出现一过性发热、骨痛和肌痛等类流感样不良反应,常常在随后的 3 d 内逐渐消退^[4]。初步研究提示

APR 可降低患者生活质量,从而使治疗依从性降低,但有趣的是,亦有研究显示 APR 预示更好的治疗应答。为加深对 BPs 相关性 APR 的认识,本文就 APR 的临床特征作一综述。

1 APR 发生率

首次输注 BPs 后 APR 的发生率各家报道不一,为 20%~60% 不等,究其原因可能与不同研究中 APR 的定义、观察的疾病谱、地区和种族等因素有关。

1.1 APR 的定义不同 各项研究中大都以预设的不良事件对 APR 相关症状进行收集,但定义并不完全一致。如在前瞻性、多中心、以骨折为硬终点的 HORIZON 研究中,将 APR 症状分为 5 组:发热、肌痛、流感样症状、头痛、关节痛。而有学者对 HORIZON 研究进行二次分析时,却将下列不良事件归类为 APR 症群:发热,肌肉骨骼(疼痛和关节肿胀),胃肠道(腹痛、呕吐、腹泻),眼部炎症和其他(包括疲劳、鼻咽炎、水肿),这就使得同一研究 APR 的发生率迥异,分别为 31.6% 和 42.4%^[5-6]。

1.2 研究针对的疾病以及 BPs 种类的不同 对于不同疾病使用 BPs 相关 APR 的发生率也各不相同。在意大利进行的关于静脉使用 BPs 发生 APR 的相关研究中,Paget 骨病患者输注奈立膦酸钠时 APR 的发生率约为 14%^[7],而在成人成骨不全患者中同样剂量奈立膦酸钠静脉输注时,APR 的发生率则更高,可达 22.8%^[8]。同样,Sieber 等^[9]针对绝经后骨质疏松患者,在伊班膦酸盐与唑来膦酸安全性对比分析中发现,伊班膦酸盐 APR 的发生率为 33.1%,而唑来膦酸则为 54.3%。

1.3 地区和种族的不同 在 Reid 等^[6]对 HORIZON 研究中使用唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松的 3 875 例受试者的二次分析中发现,来自中国、韩国和泰国等的非日本亚裔和太平洋岛受试者的 APR 发生率较高加索和日本人高。

2 发生机制

Adami 等^[10]率先发现 Paget 骨病患者使用 BPs 会出现一过性的发热以及 C 反应蛋白升高,且这些症状在给予 BPs 2~3 d 后消失,以上变化与感染和炎症性疾病患者的 APR 相似,此后进一步观察到 APR 主要见于静脉输注含氮 BPs 的患者中,这可能与含

氮 BPs 通过抑制 FPP 起作用有关。FPP 是甲羟戊酸生物合成途径中的限速酶,FPP 被抑制会导致抑制细胞内蛋白质的异戊二烯化,从而影响破骨细胞活力。另一方面含氮 BPs 抑制 FPP 导致上游代谢产物焦磷酸异戊烯酯的累积, $\gamma\delta$ T 细胞识别焦磷酸异戊烯酯从而导致细胞活化及细胞因子,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等释放^[11]。而这些炎症因子的大量释放可作为内源性致热源以及诱导肝细胞合成急性期蛋白如 C 反应蛋白,从而引起机体出现发热、疼痛不适。上述内源性致热源使得大脑中的内皮细胞产生前列腺素,尤其是环氧合酶依赖的前列腺素 E2 生成增多,从而触发下丘脑适应信号改变,自主神经、内分泌等过程被激活,导致 APR 的发生,但当下丘脑体温调定点由于热源含量减少或解热治疗而向下重置时,热量散失随之增多,APR 症状缓解^[12]。

3 影响因素

许多研究分析了影响 APR 发生的因素,主要与输注次数、BPs 种类、年龄、免疫力、25-羟维生素 D 水平以及骨转换标志物水平有关。

3.1 输注次数 在大多数关于 BPs 相关 APR 的研究中均表明,在首次注射 BPs 时发生 APR 的风险较后续使用明显增加^[5-6, 13-16]。

3.2 年龄 我国的多中心研究中发现,年龄较小组(<75 岁)的发热及疼痛的发生率明显高于年龄较大组(≥ 75 岁)^[13]。在 Reid 等^[6]对 HORIZON 研究数据二次分析中同样也观察到年轻的受试者更易发生 APR。

3.3 免疫力 有研究表明,中性粒细胞/淋巴细胞比率较低者更易发生 APR^[17]。而 Reid 等^[6]也发现,糖尿病患者 APR 的发生率较非糖尿病患者低。另外,有研究表明骨质疏松症患者出现 APR 的发生率及严重程度均较癌症相关骨丢失患者更多见且更为严重,可能与骨质疏松症患者的免疫系统较癌症患者更强有关^[18]。

3.4 25-羟维生素 D 水平 有研究表明,血清 25-羟维生素 D 水平也与 APR 的发生有关,低维生素 D 水平的受试者发生 APR 风险显著增加^[15, 19]。

3.5 骨转换标志物 在 Shiraki 等^[17]对 ZONE 研究数据的二次分析发现,基线 I 型胶原 C 末端肽

(CTX) 及 I 型前胶原氨基末端肽 (PINP) 高的患者 APR 发生率更高。这可能提示在骨转换标志物较高的患者中 APR 更容易被 BPs 诱发。

4 APR 对患者的影响

APR 与 BPs 治疗依从性的关系备受关注。一项来自瑞典的研究提示, APR 是骨质疏松患者终止 BPs 输注最常见的原因, 且约有 8% 的患者因其终止治疗, 从而降低了骨质疏松的治疗效果^[20]。但另有研究却发现发生 APR 的患者使用唑来膦酸的治疗效果可能更好, 该研究证实, 与未发生 APR 的受试者相比, 发生 APR 者骨转换指标受到更大程度的抑制, 且全髋骨密度显著增加, 虽然脊柱和股骨颈骨密度改变两者间差异无统计学意义^[17], 而在 Black 等^[21]对 APR 与疗效的相互作用的研究中发现, 在接受唑来膦酸治疗的女性中, 那些经历过 APR 的受试者与没有经历 APR 的受试者相比, 脊椎骨折的发生率减少。这是否提示 APR 的发生可能会提高 BPs 的治疗效果仍需更多研究进一步验证。

5 预防与治疗

鉴于 ARR 降低患者的生活质量, 潜在影响后续治疗的依从性, 预防 APR 的发生就显得尤其重要。由于 BPs 通过促炎因子的释放触发 APR 的发生, 目前预防 APR 主要聚焦于抑制炎症风暴的作用。目前已有的针对抑制炎症风暴的药物研究主要分为非甾体类抗炎药及糖皮质激素。在中国进行的多中心研究以及日本的 ZONE 研究中均证实非甾体类抗炎药可有效减少 APR 的发生^[13, 22], 且 Chen 等^[16]的研究表明: 相比单用对乙酰氨基酚的受试者, 同时使用地塞米松及对乙酰氨基酚者的 APR 发生率和严重程度均显著减轻。但糖皮质激素的不良反应多, 是否需要预防性使用可能需要进一步商讨。多项研究均已表明低水平 25-羟维生素 D 会增加 APR 的发生, 因此在使用 BPs 前补充足够的维生素 D 可在一定程度上减少 APR 的发生^[15, 19, 23]。

对于 APR 的预防如果可以从源头阻止, 则患者更有可能接受含氮 BPs 的使用。有体外实验证实他汀类药物预处理可下调 BPs 诱导的 $\gamma\delta$ T 细胞的增殖与活化, 这是由于他汀类药物可以通过抑制 FPP 合酶上游的羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA 还原酶) 从而影响甲羟戊酸生物合成途

径, 进而减少 BPs 阻断途径上游底物焦磷酸异戊烯酯的生成^[24], 然而在一项关于他汀类药物与含氮 BPs 对晚期肿瘤患者循环 $\gamma\delta$ T 细胞影响的研究中发现, 在接受含氮 BPs 和他汀类药物治疗的患者中, $\gamma\delta$ T 细胞上穿孔素、颗粒酶 B 和人类白细胞 DR 抗原 (HLA-DR) 的表达减少。但是, 他汀类药物不能阻止含氮 BPs 引起的循环 $\gamma\delta$ T 细胞数量的变化以及干扰素 γ 和肿瘤坏死因子- α 的产生。与此相一致, 有临床研究表明辛伐他汀不能阻止含氮 BPs 输注后 APR 的发生^[25]。体内外结果的不一致可能与他汀药物的种类、暴露剂量、 $\gamma\delta$ T 细胞作用的选择性等因素有关。因此对于使用他汀类药物从根本上预防 APR 的发生仍需更多的研究去进一步证实。

APR 大都仅为轻到中度, 往往无须治疗, 症状可在 72 h 内自行缓解^[4]。然而对于高龄、基础疾病多、一般状况差、严重 APR 者仍需要通过药物来缓解症状, 一般首选的治疗药物为非甾体类抗炎药^[13], 而糖皮质激素对于抑制炎症风暴有着强有力的作用, 但是由于糖皮质激素不良反应较多, 对于轻中症患者相对于非甾体类抗炎药而言糖皮质激素可能并不适合。

6 小结与展望

BPs 相关性 APR 十分常见, 具有独特的临床特征, APR 不仅降低患者生活质量, 而且影响患者长期治疗的依从性, 从而对疗效产生负面影响。虽然临床上可根据 APR 危险因素进行危险分层, 采用观察, 给予解热镇痛药、非甾体抗炎药, 甚至糖皮质激素等措施进行预防或对症处理, 但有关 APR 尚有一些关键问题需要理清: APR 与 BPs 相关其他不良事件的关系; APR 的预测模型; APR 与 BPs 对骨转换、骨量和骨折的影响等, 弄清上述问题, 有助于加深对 APR 意义的理解, 也可对 BPs 的临床应用产生深远影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Farrell KB, Karpeisky A, Thamm DH, et al. Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting [J]. Bone Rep, 2018, 9: 47-60. DOI: 10.1016/j.bonr.2018.06.007.
- [2] Ganesan K, Goyal A. Bisphosphonate // Roane D. Statpearls

- [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2022; 333-354.
- [3] Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69: 177-187. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007.
- [4] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
- [5] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(18): 1809-1822. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.
- [6] Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4380-4387. DOI: 10.1210/jc.2010-0597.
- [7] Merlotti D, Rendina D, Gennari L, et al. Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of Paget disease of bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(3): 512-518. DOI: 10.1002/jbmr.237.
- [8] Viapiana O, Idolazzi L, Fassio A, et al. Long-term effects of neridronate in adults with osteogenesis imperfecta: an observational three-year Italian study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(4): 341-347. DOI: 10.1007/s00223-017-0236-9.
- [9] Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(2): 117-122. DOI: 10.1007/s40261-012-0041-1.
- [10] Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration [J]. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41(6): 326-331. DOI: 10.1007/BF02556671.
- [11] Ganesan K, Bansal P, Goyal A, et al. Bisphosphonate. Statpearls [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2021.
- [12] Takimoto R, Suzawa T, Yamada A, et al. Zoledronate promotes inflammatory cytokine expression in human CD14-positive monocytes among peripheral mononuclear cells in the presence of $\gamma\delta$ T cells [J]. *Immunology*, 2021, 162(3): 306-313. DOI: 10.1111/imm.13283.
- [13] Ding Y, Zeng JC, Yin F, et al. Multicenter study on observation of acute-phase responses after infusion of zoledronic acid 5 mg in Chinese women with postmenopausal osteoporosis [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9(3): 284-289. DOI: 10.1111/os.12338.
- [14] Weber DR, Diaz MCG, Louis S, et al. A quality improvement project to address the challenges surrounding zoledronic acid use in children [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(4): 693-699. DOI: 10.1007/s00774-021-01214-5.
- [15] Popp AW, Senn R, Curkovic I, et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(6): 1995-2002. DOI: 10.1007/s00198-017-3992-5.
- [16] Chen FP, Fu TS, Lin YC, et al. Addition of dexamethasone to manage acute phase responses following initial zoledronic acid infusion [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(4): 663-670. DOI: 10.1007/s00198-020-05653-0.
- [17] Shiraki M, Kuroda T, Takeuchi Y, et al. Acute phase reactions after intravenous infusion of zoledronic acid in Japanese patients with osteoporosis: sub-analyses of the phase iii zone study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(6): 666-674. DOI: 10.1007/s00223-021-00884-7.
- [18] Santini D, Vincenzi B, Caraglia M, et al. A hitherto unreported high incidence of zoledronic acid-induced acute phase reaction in patients with cancer treatment-induced bone loss [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(1): 201-202. DOI: 10.1093/annonc/mdl298.
- [19] Crotti C, Watts NB, De Santis M, et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(5): 405-410. DOI: 10.4158/EP161638. OR.
- [20] Späugeus A, Johansson S, Woisetschlager M. Adherence to and persistence with zoledronic acid treatment for osteoporosis-reasons for early discontinuation [J]. *Arch Osteoporos*, 2020, 15(1): 58. DOI: 10.1007/s11657-020-00733-4.
- [21] Black DM, Reid IR, Napoli N, et al. The interaction of acute-phase reaction and efficacy for osteoporosis after zoledronic acid: HORIZON pivotal fracture trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(1): 21-28. DOI: 10.1002/jbmr.4434.
- [22] Okimoto N, Sakai A, Yoshioka T, et al. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs on zoledronic acid-induced acute-phase reactions: randomized, open-label, Japanese oz study [J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(2): 230-239. DOI: 10.1007/s00774-019-01050-8.
- [23] Merlotti D, Rendina D, Muscariello R, et al. Preventive role of vitamin D supplementation for acute phase reaction after bisphosphonate infusion in Paget's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz138. DOI: 10.1210/clinem/dgz138.
- [24] Hewitt RE, Lissina A, Green AE, et al. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 139(1): 101-111. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02665.x.
- [25] Schneiders FL, Huijts CM, Reijm M, et al. The effects of systemic treatment with aminobisphosphonates and statins on circulating V γ 9v δ 2-T cells in patients with advanced cancer [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(2): 171-177. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.029.

(收稿日期: 2021-09-15)