

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.028

阿仑膦酸钠在治疗糖尿病性骨质疏松症中的应用*

刘红艳, 戚留英[△]

(上海市松江区中心医院药剂科, 上海 201600)

摘要:目的 探讨阿仑膦酸钠治疗糖尿病性骨质疏松症(DOP)的作用机制及疗效。方法 综合分析国内外报道阿仑膦酸钠治疗 DOP 的作用方式、疗效及安全性。结果与结论 阿仑膦酸钠是一种抗骨吸收药,可促进破骨细胞和成骨细胞生成,增强骨密度,降低骨折风险,改善血糖水平,减少骨髓脂肪浸润,有助于植入物骨整合,且不良反应小,安全性高。

关键词:阿仑膦酸钠;糖尿病性骨质疏松症;骨密度;血糖;种植体;不良反应

中图分类号:R977;R587.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)07-0097-03

Application of Alendronate Sodium in the Treatment of Diabetic Osteoporosis

LIU Hongyan, QI Liuying

(Department of Pharmacy, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai, China 201600)

Abstract: Objective To investigate the mechanism and efficacy of alendronate sodium in the treatment of diabetic osteoporosis(DOP).

Methods The mode of action, efficacy and safety of alendronate sodium in the treatment of DOP reported at home and abroad were comprehensively analyzed. **Results and Conclusion** Alendronate sodium is a kind of anti-resorptive drug that inhibits bone resorption, which can promote the formation of osteoclasts and osteoblasts, enhance bone mineral density, reduce the risk of fracture, improve blood glucose level, reduce bone marrow fat infiltration, contribute to implant osseointegration, with less adverse drug reactions and high safety.

Key words: alendronate sodium; diabetic osteoporosis; bone mineral density; blood glucose; implants; adverse drug reactions

糖尿病性骨质疏松症(DOP)是糖尿病的慢性并发症,近 1/3 的糖尿病患者被诊断为骨质疏松症^[1]。DOP 常导致骨痛和骨折,严重影响患者的生活质量。目前, DOP 的临床治疗多以控制血糖和激素,补充钙和维生素 D 为主,大多只能抑制症状,总体获益欠佳^[2]。阿仑膦酸钠为第 3 代双膦酸盐的代表药物,与第 1,2 代二膦酸盐类药物相比,抗骨吸收性更强,且无骨矿化抑制作用^[3]。可有效抑制骨吸收,维持骨量,防止骨折,是治疗原发性及继发性骨质疏松的一线药物,已逐渐应用于 DOP 的临床治疗,疗效和安全性肯定^[4]。本研究中综述了国内外报道阿仑膦酸钠改善 DOP 的作用方式及安全性,为阿仑膦酸钠更好服务于 DOP 患者提供理论基础。现报道如下。

1 临床作用

1.1 改善骨代谢

对骨细胞的影响:骨形态的发生和重建主要由破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨基质合成这 2 种生物学行为所调控,体内 2 种细胞数量或活性的改变可导致骨质疏松发生。CATALFAMO 等^[5]在长期胰岛素缺乏性大鼠模型中观察到破骨细胞活性较强,能吸收更多骨质,组织蛋白酶 K、基质金属蛋白酶 9 等促破骨细胞生成介质的表达增加,同时成骨细胞凋亡增加。破骨

细胞前破骨细胞核因子- κ B 配体的受体激活剂(RANKL)与破骨细胞核因子- κ B 受体激活剂(RANK)结合,并促进破骨细胞生成的负调节剂破骨细胞的分化、存活和激活。文献指出,1 型糖尿病患者总破骨细胞分化因子(s-RANKL)、护骨因子(OPG)和总碱性磷酸酶(ALP)水平偏高,且该类患者外周血来源的破骨细胞对 OPG 的敏感性低于对照受试者的破骨细胞,提示破骨细胞信号传导增加^[4-5]。李玉坤等^[6]观察到,阿仑膦酸钠可显著抑制 1 型糖尿病骨质疏松大鼠体外培养的破骨细胞的形成。COE 等^[7]研究显示,阿仑膦酸盐可抑制早期糖尿病引起的成骨细胞死亡,且降低了糖尿病小鼠血清中骨吸收标志物抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP5b)的水平,证实短期的阿仑膦酸盐治疗可预防 1 型糖尿病小鼠的骨丢失。此外,DONG 等^[8]的试验结果表明,双膦酸盐可抑制高血糖环境下小鼠破骨细胞前 RAW264.7 细胞的增殖和迁移,减缓破骨细胞密封区形成,抑制破骨细胞的分化和骨吸收,这种抑制作用主要是通过控制活化蛋白激酶(AMPK)途径实现。

改善 DOP 患者的骨科症状:DOP 微结构变化的特征为骨矿物质密度降低,导致脆性增加,临床主要表现为腰背疼痛、活动障碍及脊柱变形等,辅助检查常提示骨密度及血清骨代谢指标改变,若不及时治疗会导致

*基金项目:2018 年上海市临床药学重点专科建设项目[沪卫计药政(2018)9 号]。

第一作者:刘红艳,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)liuhongyan987250@163.com。

[△]通信作者:戚留英,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)18918289049@163.com。

骨折或残疾。KEEGAN 等^[9]在 11 个中心的随机盲法安慰剂对照试验结果显示,阿仑膦酸钠治疗组腰椎、全髋、股骨颈、转子和转子间的骨密度均升高,全髋关节升高 2.4%,腰椎骨密度升高 6.6%;安慰剂组仅腰椎骨密度升高 0.5%,其他所有部位骨密度均降低;与基线相比,接受阿仑膦酸钠治疗的糖尿病妇女的各项骨转换生化指标均显著下降,特异性碱性磷酸酶(BSAP)平均下降 30.2%,I 型胶原的 -COOH 末端肽(CTX)下降 52.4%和 I 型胶原的 -NH₂ 末端前肽下降 41.9%,远高于安慰剂组。杨博钦^[3]发现,在糖尿病骨质疏松的老年患者中,阿仑膦酸钠可有效缓解疼痛,防止骨量丢失,增加骨密度。国内临床医师不断完善阿仑膦酸钠治疗 DOP 的用药方案,阿仑膦酸钠与阿托伐他汀、二甲双胍等联用取得了较好疗效。黄樱等^[10]证实二甲双胍联合阿仑膦酸钠治疗 DOP,在改善患者骨痛程度、骨密度骨代谢指标方面均优于单用阿仑膦酸钠。阿托伐他汀和阿仑膦酸钠联用可明显降低患者的视觉模拟评分法(VAS)评分,提高骨密度,分析原因可能是联合治疗不仅能抑制骨量矿化,还能有效抑制破骨细胞活性,促进成骨细胞生成,加快骨合成代谢^[11]。

1.2 对血糖的影响

DOP 患者机体常处于高血糖状态,而高糖环境是导致骨质疏松的高风险因素,不仅抑制成骨细胞增殖,促进破骨细胞分化,降低骨钙素表达和骨矿物质密度,还会导致渗透性利尿,尿量增加又进一步引起钙和磷排泄,并降低血液中钙浓度^[12]。因此,控制血糖水平是预防和治疗 DOP 的重点。研究发现,除常规胰岛素二甲双胍等降糖药物外,阿仑膦酸钠对血糖水平有一定影响。FARD 等^[13]对 60 例处于糖尿病前期并伴有骨质减少的绝经后妇女实施了一项随机三盲临床试验,以每周 70 mg 的剂量口服阿仑膦酸钠治疗后,空腹血糖平均值降低 8.2 mg/dL,糖化血红蛋白降低 0.2%,显著低于安慰剂组;两组血浆胰岛素水平无显著差异,但阿仑膦酸钠组胰岛素敏感性增强,胰岛素抵抗降低。CHAN 等^[14]针对台湾人群进行的一项回顾性队列研究结果表明,骨质疏松患者使用阿仑膦酸钠治疗后 2 型糖尿病发生风险降低,呈剂量依赖性,与 VESTERGAARD^[15]的研究结果一致,且避免了骨质疏松症对糖尿病发展的影响,结论更准确客观。以上研究中的发现支持阿仑膦酸钠能影响人体葡萄糖代谢的假说,但确切的作用机制还需进一步探索。

1.3 对脂肪的影响

有研究认为,骨髓肥胖症可能与糖尿病引起的骨质流失呈负相关。BOTOLIN 等^[16]构建了链脲佐菌素诱导的糖尿病模型和自发性非肥胖糖尿病,均显示相似的骨

表型,小梁骨明显丢失和骨髓脂肪增多,在分离的胫骨和颅骨中也均显示出骨钙素信使核糖核酸(mRNA)降低和脂肪细胞脂肪酸结合蛋白 2 mRNA 水平升高。DUQUE 等^[17]首次证明了双膦酸盐在体内对人体骨髓脂肪的作用,接受利塞膦酸盐治疗的女性患者 3 年后的骨髓活检发现,平均脂肪细胞数、定量脂肪细胞体积/组织体积及骨髓中脂肪生成转录因子过氧化物酶体增殖物激活因子 $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$)的表达水平均显著降低,提示双膦酸盐对骨量的有益作用可能是通过调节骨髓中脂肪量实现的。一项动物试验研究发现,阿仑膦酸钠治疗糖尿病小鼠后,小鼠的每总骨髓面积脂肪细胞数量总体减少,但骨转录蛋白 2(AP2)(一种脂肪细胞标志物)表达并未受到抑制^[9]。考虑可能是较小的脂肪细胞未被观察到,或是骨髓中巨噬细胞数量变化的影响所致。因此,还需更多的证据说明阿仑膦酸钠是否参与骨髓脂肪浸润的调控。皮下脂肪和内脏脂肪组织含量也对 DOP 发生骨折风险有影响,目前关于阿仑膦酸钠对二者的影响,仍有待进一步研究。

1.4 对种植体的影响

DOP 患者由于种植体周围的炎性、高血糖状态,以及局部骨质疏松微环境等影响种植体骨整合,导致种植体失败^[18]。有研究表明,植入物直接释放双膦酸盐可减少种植体周围的骨吸收、增加骨-植入物接触面积,提高植入物-骨界面的机械强度,以及促进骨向内生长,直接从植入物释放到周围骨骼中,避免全身给药的副作用^[19-20]。DING 等^[21]将 30 $\mu\text{g/kg}$ 阿仑膦酸钠凝胶注射到纯钛植入物植入孔中,后插入糖尿病大鼠股骨中,4 周后,与对照组相比,试验组矿物质沉积率显著升高;骨体积百分比(BV/TV),小梁数(Tb.N)和小梁厚度(Tb.Th)分别增加了 140%,62%,40% ($P < 0.05$);最大推力和极限剪切强度均显著增加 ($P < 0.05$);且减少 TRAP 阳性细胞的数量,抑制了破骨细胞分化。研究结果提示,局部使用阿仑膦酸钠可刺激骨骼重塑,防止 2 型糖尿病骨质疏松症条件下植入物骨整合衰减。

2 不良反应

有研究证实,阿仑膦酸钠相关并发症的临床症状为呕吐恶心、消化不良和腹痛等,多数患者症状轻微,对症治疗后可缓解^[10]。RSG NOLÊTO 等^[22]发现,高血糖模型大鼠中,100 mg/kg 的二甲双胍对阿仑膦酸钠(50 mg/kg)引起的胃损伤具有明显保护作用,不仅通过降低大鼠肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、髓过氧化物酶的活性和丙二醛的表达水平,降低炎症反应,还诱导胶原蛋白基本水平的维持并增加黏液产生。提示临床医师对于胃肠道反应较大的 DOP 患者,可优先考虑二甲双胍联合阿仑膦酸钠治疗。在某些情况下,全身性

长期和大剂量应用阿仑膦酸盐可能会引起骨坏死,并会增加股骨干和股骨粗隆下骨折风险^[23]。最近一项研究显示,阿仑膦酸盐可使 Wistar 大鼠的空间记忆恶化,损害认知能力^[24]。目前,人群临床研究中尚未有类似报道。

3 小结

DOP 作为一种继发性慢性骨代谢疾病,患者骨强度降低,骨折发生率增加,骨折愈合延迟,严重影响患者的生活质量。目前,双膦酸盐仍是 DOP 治疗的首选药物。阿仑膦酸钠作为抗骨吸收药,可抑制破骨细胞分化和活性,促进成骨细胞生成,增强骨密度,降低骨折风险,还能改善空腹血糖水平,增加胰岛素敏感性,减少胰岛素抵抗,减轻骨髓脂肪浸润。骨假体移植患者中,局部应用阿仑膦酸钠可促进骨形成。且阿仑膦酸钠不良反应小,安全性高,可以作为 DOP 临床治疗的常用药。

参考文献

- [1] PISCITELLI P, NEGLIA C, VIGILANZA A, et al. Diabetes and bone: biological and environmental factors[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015, 22(6): 439 – 445.
- [2] XIE HG, WANG QQ, ZHANG XY, et al. Possible therapeutic potential of berberine in the treatment of STZ plus HFD – induced diabetic osteoporosis[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 280 – 287.
- [3] 杨博钦. 对阿仑膦酸钠药物的研究分析[J]. 赤子(上中旬), 2015(5): 303.
- [4] 陈胡蓉, 杨宇峰, 曲超, 等. 阿仑膦酸钠治疗糖尿病性骨质疏松症疗效及安全性 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 142 – 146.
- [5] CATALFAMO DL, CALDERON NL, HARDEN SE, et al. Augmented LPS responsiveness in type 1 diabetes – derived osteoclasts[J]. J Cell Physiol, 2012, 228(2): 349 – 361.
- [6] 李玉坤, 尚可, 王燕, 等. 阿仑膦酸钠对 1 型糖尿病骨质疏松大鼠体外培养的破骨细胞作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(6): 627 – 630.
- [7] COE LM, TEKALUR SA, SHU Y, et al. Bisphosphonate treatment of type I diabetic mice prevents early bone loss but accentuates suppression of bone formation[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(8): 1944 – 1953.
- [8] DONG W, QI MC, WANG YR, et al. Zoledronate and high glucose levels influence osteoclast differentiation and bone absorption via the AMPK pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(4): 1195 – 1202.
- [9] KEEGAN THM, SCHWARTZ AV, BAUER DC, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial[J]. Diabetes Care, 2004, 27(7): 1547 – 1553.
- [10] 黄樱, 袁琳, 赵东波, 等. 二甲双胍联合阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症合并 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1328 – 1331.
- [11] 符秀梅, 薛根山, 钟书辉, 等. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠对糖尿病合并骨质疏松患者骨密度的影响分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(7): 740 – 744.
- [12] QI SS, HE J, ZHENG HX, et al. Icaritin Prevents Diabetes – Induced Bone Loss in Rats by Reducing Blood Glucose and Suppressing Bone Turnover[J]. Molecules, 2019, 24(10): 1871.
- [13] FARD MK, AMINORROAYA A, KACHUEI A, et al. Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: A randomized triple – blind clinical trial[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(3): 731 – 737.
- [14] CHAN DC, YANG RS, HO CH, et al. The use of alendronate is associated with a decreased incidence of type 2 diabetes mellitus – a population – based cohort study in Taiwan[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123279.
- [15] VESTERGAARD P. Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of alendronate[J]. Calcif Tissue Int, 2011, 89(4): 265 – 270.
- [16] BOTOLIN, S, MCCABE LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice[J]. Endocrinology, 2007, 148(1): 198 – 205.
- [17] DUQUE G, LI W, ADAMS M, et al. Effects of risedronate on bone marrow adipocytes in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(5): 1547 – 1553.
- [18] HUA YW, BI RY, LI ZR, et al. Resveratrol treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats[J]. J Orthop Res, 2020, 38(10): 2113 – 2119.
- [19] BOBYN JD, MCKENZIE K, KARABASZ D, et al. Locally delivered bisphosphonate for enhancement of bone formation and implant fixation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91(Suppl 6): 23 – 31.
- [20] PURA JA, BOBYN JD, TANZER M. Implant – delivered Alendronate Causes a Dose – dependent Response on Net Bone Formation Around Porous Titanium Implants in Canines[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474: 1224 – 1233.
- [21] DING XQ, YANG L, HU Y, et al. Effect of local application of bisphosphonates on improving peri – implant osseointegration in type – 2 diabetic osteoporosis[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 5417 – 5437.
- [22] RSG NOLETO L, LLES B, ALENCAR MS, et al. Alendronate – induced gastric damage in normoglycemic and hyperglycemic rats is reversed by metformin[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 856: 172410.
- [23] KHAN M, CHEUNG AM, KHAN AA. Drug – Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(1): 181 – 192.
- [24] GANCHEVA S, ZHELYAZKOVA – SAVOVA M. Are Bisphosphonates Associated with Adverse Metabolic and Cognitive Effects? A Study in Intact Rats and Rats Fed High – Fat High – Fructose Diet[J]. Calcif Tissue Int, 2020, 107: 41 – 51.

(收稿日期: 2020 – 08 – 17)