

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0096-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.019



短期口服阿仑膦酸预防老年 T2DM 伴骨质疏松症患者 首次输注唑来膦酸急性期不良反应临床研究*

胡治勇¹, 崔龙², 董晓颖², 王慧², 丁秋²

(1. 重庆市南岸区中医院, 重庆 400060; 2. 武警重庆总队医院, 重庆 400061)

摘要:目的 探讨短期口服阿仑膦酸预防老年 2 型糖尿病(T2DM)伴骨质疏松症患者首次输注唑来膦酸急性期不良反应(APR)的效果。方法 选取重庆市南岸区中医院 2022 年 1 月至 2024 年 1 月收治的老年 T2DM 伴骨质疏松症患者 106 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 53 例。两组患者均维持原降糖方案,并完善相关检查。对照组患者直接输注唑来膦酸注射液,每次 5 mg,每年 1 次;观察组患者首日一次性口服阿仑膦酸钠肠溶片 70 mg,1 周后输注唑来膦酸注射液,每次 5 mg,每年 1 次。结果 观察组患者发热发生率,肌痛、骨痛发生率,非甾体药物使用率,APR 发生率,视觉模拟评分均显著低于对照组($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,各临床特征(性别、年龄、体质量指数、血钙、血磷、甲状旁腺激素、25 羟维生素 D、C-反应蛋白、红细胞沉降率、白细胞计数、淋巴细胞计数、骨密度 T 值)均与 APR 的发生无显著相关($P > 0.05$)。单因素分析结果显示,针对整体人群,以是否发生 APR 进行分类,结果各临床特征均非 APR 发生的影响因素;多因素二元 Logistic 回归分析结果显示,校正混杂因素后,预先口服阿仑膦酸可显著降低 APR 发生率($P < 0.05$)。结论 短期口服阿仑膦酸可降低老年 T2DM 伴骨质疏松症患者首次输注唑来膦酸相关 APR 发生率,提高用药合理性和安全性。

关键词:双膦酸盐;2 型糖尿病;唑来膦酸;阿仑膦酸;急性期不良反应

Clinical Observation of Short-term Oral Administration of Alendronate in Preventing First Infusion of Zoledronic Acid Related APR in Elderly Patients with T2DM Combined with Osteoporosis

HU Zhiyong¹, CUI Long², DONG Xiaoying², WANG Hui², DING Qiu²

(1. Nan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 400060; 2. Chongqing Hospital of PAP, Chongqing, China 400061)

Abstract: Objective To investigate the effect of short-term oral administration of alendronate in preventing first infusion of zoledronic acid related acute phase adverse reactions (APR) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with osteoporosis. **Methods** A total of 106 elderly patients with T2DM combined with osteoporosis admitted to the Nan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to January 2024 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 53 cases in each group. Patients in both groups maintained their original hypoglycemic regimens and completed relevant examinations. Patients in the control group were directly infused with Zoledronic Acid Injection at a dose of 5 mg each time, once a year; patients in the observation group were given Alendronate Sodium Enteric-coated Tablets orally on the first day, with a one-time dose of 70 mg, and Zoledronic Acid Injection was infused after one week. **Results** The incidences of fever, myalgia and bone pain, the usage rate of non-steroidal drugs, the incidence of APR rates and visual analogue scale score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the clinical characteristics [gender, age, body mass index, blood calcium, blood phosphorus, parathyroid hormone, 25 hydroxyvitamin D, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count, lymphocyte count, bone mineral density T value] were not significantly correlated with the occurrence of APR ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that for the whole population, those clinical characteristics were not the significantly influencing factors of the occurrence of APR; Multivariate binary Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounding factors, pre-oral alendronate could significantly reduce the incidence of APR ($P < 0.05$). **Conclusion** Short-term oral administration alendronate can reduce the incidence and degree of zoledronic acid related APR in elderly patients with T2DM combined with osteoporosis, and improve the rationality and safety of medication.

Key words: bisphosphonates; type 2 diabetes mellitus; zoledronic acid; alendronate; acute phase adverse reactions

根据 2021 年国家统计局发布的第七次全国人口普查结果,我国 60 岁及以上人口达 2.64 亿,占总人口的 18.70%;65 岁及以上人口 1.91 亿,占 13.50%^[1]。据统计,65 岁及以上人群骨质疏松症的患病率达 32.0%,其

*基金项目:重庆市南岸区科卫联合医学科研立项项目[2021-14]。

第一作者:胡治勇,男,大学本科,副主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症,(电子信箱)18752366@qq.com。

中男性为10.7%,女性为51.6%^[2];同时,老年糖尿病患病率达30%^[3]。2型糖尿病(T2DM)也是脆性骨折的危险因素^[4],骨质疏松症和糖尿病均为增龄性疾病,随着我国老龄化的加剧,这两种疾病已成为重要公共卫生问题^[5]。骨质疏松症首选双膦酸盐类药物,常用药物包括阿仑膦酸钠、唑来膦酸钠等^[6],前者为口服给药,胃肠道反应多见。后者为静脉给药,每年1次,极大地提高了患者的依从性,但一过性流感样症状较多见,多发生于输液后24~36 h,表现为一过性低热(<38.5℃),伴疲劳、不适、全身疼痛,偶发骨痛和关节痛,称为急性期不良反应(APR),主要发生在首次输注唑来膦酸后,较少发生于后续的给药过程^[7-8]。研究表明,口服双膦酸盐类药物后可明显减少注射用唑来膦酸的APR发生率^[9-10]。与普通人群比较,老年T2DM患者骨质疏松发生率及APR发生率更高,且耐受性更差。基于此,本研究旨在探讨短期口服双膦酸盐预防老年T2DM伴骨质疏松症患者首次输注唑来膦酸相关APR的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

纳入标准:年龄60~90岁;符合T2DM诊断标准^[11];经双能X线骨密度仪检查,符合世界卫生组织关于骨质疏松症诊断标准(骨密度T值 ≤ -2.5);既往未使用过双膦酸盐类药物;既往无骨折史;已服用足量钙剂及维生素D治疗1个月及以上;糖化血红蛋白<7%;临床资料完整。本研究经重庆市南岸区中医院(以下简称我院)医学伦理委员会审批(批件号:2022伦理临审第WJ-220911号),患者签署知情同意书。

排除标准:胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎,以及存在导致食管排空延迟的疾病(如食管狭窄或失弛缓症);无法保持站立或坐位 ≥ 30 min;肝、肾功能不全;对双膦酸盐类药物及其成分过敏;低钙血症;存在可能引起继发性骨质疏松的疾病(如甲状旁腺功能亢进、多发性骨髓瘤等);服用过类固醇激素、性激素等影响骨代谢的药物。

病例选择与分组:选取我院2022年1月到2024年1月收治的老年T2DM伴骨质疏松症患者106例,按随

机数字表法分为对照组和观察组,各53例。两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1[BMI为体质量指数,PTH为甲状旁腺激素,25(OH)D为25羟维生素D,ESR为红细胞沉降率,WBC为白细胞计数,LY为淋巴细胞计数]。

1.2 方法

输注过程中持续时间不短于15 min,不与任何药物相混合或与其他药物同时静脉给药,使用前适当水化(250~500 mL 0.9%氯化钠溶液)。两组患者均维持原降糖方案(包括二甲双胍、格列齐特缓释片、胰岛素等),并完成相关实验室检查。对照组患者输注唑来膦酸注射液(Fresenius Kabi Austria GmbH,国药准字HJ20181132,规格为每瓶100 mL:5 mg)5 mg,每年1次。观察组患者首日1次性口服阿仑膦酸钠肠溶片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20090267,规格为每片70 mg)70 mg,每年1次,清晨空腹温水送服,30 min内避免躺卧,1周后输注唑来膦酸注射液5 mg,每年1次。

1.3 观察指标

主要指标:统计首次输注唑来膦酸后APR发生情况,包括1)发热, ≥ 37.3 ℃视为发热,同时根据体温分为正常(<37.3℃)、低热(37.3~38.0℃)、中热(>38.0~39.0℃)、高热(>39.0~41.0℃)和超高热(>41.0℃)。输注唑来膦酸后每日监测3次,连续3 d,患者自觉不适时可不定时测量。2)肌痛、骨痛,输注唑来膦酸后24,48,72 h采用视觉模拟评分(VAS)法评估疼痛程度,范围为0~10分,分值越高表明疼痛越严重。3)是否给予非甾体药物对症治疗,VAS评分>6分或体温>38.5℃酌情使用。

次要指标:评估治疗方式、年龄、性别、BMI、血钙、血磷、PTH、25(OH)D、CRP、ESR、WBC、LY、骨密度T值与唑来膦酸相关APR的相关性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用Spearman秩相关系数分析各临床特征(性别、年龄、BMI、血钙、血磷、PTH、25(OH)D、CRP、ESR、WBC、LY、骨密度T值)与APR的相

表1 两组患者基线资料比较($n = 53$)

Tab.1 Comparison of patients' baseline data between the two groups ($n = 53$)

组别	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	血钙($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	血磷($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	PTH($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	25(OH)D ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	ESR ($\bar{x} \pm s$,mm/h)	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	LY ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	骨密度T值 ($\bar{x} \pm s$)
	男	女											
对照组	23(43.40)	30(56.60)	66.43 \pm 5.38	23.87 \pm 3.27	2.18 \pm 0.23	1.11 \pm 0.20	32.50 \pm 8.24	20.63 \pm 6.58	4.25 \pm 3.01	7.73 \pm 6.67	6.25 \pm 1.86	1.73 \pm 0.54	-3.18 \pm 0.53
观察组	20(37.74)	33(62.26)	68.47 \pm 6.59	24.15 \pm 2.64	2.24 \pm 0.11	1.07 \pm 0.16	35.73 \pm 13.37	22.31 \pm 9.14	4.10 \pm 2.65	7.81 \pm 6.10	6.37 \pm 1.73	1.88 \pm 0.68	-3.36 \pm 0.60
χ^2/t 值	0.352	0.352	-1.744	-0.491	-1.74	1.364	-1.499	-1.088	0.264	-0.061	-0.331	-1.205	1.637
P值	0.553	0.553	0.084	0.624	0.085	0.176	0.138	0.279	0.792	0.952	0.741	0.231	0.105

表2 两组患者APR发生情况比较[例(%), n = 53]

Tab. 2 Comparison of the incidence of APR between the two groups [case (%), n = 53]

组别	发热				VAS评分		使用非甾体药物		APR	
	正常	低热	中热	高热	<1分(无疼痛)	≥1分(疼痛)	否	是	是	否
对照组	39(73.58)	5(9.43)	8(15.09)	1(1.89)	31(58.49)	22(41.51)	35(66.04)	18(33.96)	22(41.51)	31(58.49)
观察组	49(92.45)	2(3.77)	2(3.77)	0(0)	46(86.79)	7(13.21)	50(94.34)	3(5.66)	7(13.21)	46(86.79)
χ^2 值	2.612				10.681		13.361		10.681	
P值	0.009				0.001		0.000		0.001	

表3 APR与各评估指标相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis between APR and different evaluation indexes

相关性	性别	年龄	BMI	血钙	血磷	PTH	25(OH)D	CRP	ESR	WBC	LY	骨密度T值
r	-0.183	-0.026	-0.061	0.082	0.057	-0.037	-0.027	-0.050	-0.013	-0.071	-0.147	-0.054
P值	0.061	0.794	0.538	0.401	0.563	0.709	0.786	0.609	0.893	0.472	0.132	0.580

关性关系,并以是否口服阿仑膦酸钠为自变量,以各临床特征为协变量进行单因素分析,筛选需校正的混杂变量。以APR为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,并校正混杂因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APR 发生情况

两组患者APR发生情况见表2。观察组VAS评分为(5.14 ± 1.68)分,显著低于对照组的(6.45 ± 1.37)分($\chi^2 = 2.093, P = 0.046$)。

2.2 相关性分析

相关性分析结果性别、年龄、BMI、血钙、血磷、PTH、25(OH)D、CRP、ESR、WBC、LY、骨密度T值与APR均无显著相关($P > 0.05$)。详见表3。

2.3 单因素分析

针对整体人群,以是否发生APR进行分类,结果年龄、性别、病程、BMI、血钙、血磷、PTH、25(OH)D、CRP、ESR、WBC、LY、骨密度T值均非APR发生的显著影响因素($P > 0.05$)。详见表4。

2.4 多因素回归分析

通过校正混杂因素后,多因素回归分析显示,预先口服阿仑膦酸钠可显著降低APR发生率($P < 0.05$)。详见表5。

3 讨论

骨质疏松性骨折,特别是髌部骨折,是老年患者残疾和死亡的主要原因。而老年糖尿病是骨质疏松症的危险因素^[9],因此老年T2DM患者伴骨质疏松比例高,风险大,预后差,需给予积极的抗骨质疏松治疗。

双膦酸盐是稳定的焦磷酸盐类似物,可抑制骨吸收,降低脆性骨折风险。双膦酸盐对骨组织中羟基磷灰石晶体具有亲和力,可选择性抑制法尼基焦磷酸合成酶(FPPS),进而抑制破骨细胞的骨吸收活动,但各双膦酸盐侧链存在差异,进而导致疗效差异。例如,唑来膦

表4 单因素分析结果

Tab. 4 Results of univariate analysis

项目	APR		χ^2/t 值	P值	
	是	否			
性别	男	16(55.17)	27(35.06)	3.533	0.060
	女	13(44.82)	50(64.93)		
年龄	67.66 ± 7.21	67.38 ± 5.64	0.210	0.834	
BMI	23.90 ± 3.28	24.05 ± 2.85	-0.227	0.821	
血钙	2.24 ± 0.09	2.20 ± 0.20	1.197	0.234	
血磷	1.11 ± 0.20	1.08 ± 0.18	0.698	0.487	
PTH	32.39 ± 7.68	34.76 ± 12.21	-1.190	0.238	
25(OH)D	20.46 ± 6.37	21.85 ± 8.50	-0.797	0.428	
CRP	3.97 ± 2.96	4.25 ± 2.78	-0.451	0.653	
ESR	7.17 ± 5.04	7.99 ± 6.80	-0.597	0.552	
WBC	6.16 ± 1.93	6.36 ± 1.75	-0.520	0.604	
LY	1.69 ± 0.65	1.85 ± 0.60	-1.207	0.230	
骨密度T值	-3.30 ± 0.54	-3.25 ± 0.58	-0.413	0.68	

表5 多因素回归分析结果

Tab. 5 Results of multivariate analysis

项目	回归系数	标准误	Z值	Wald χ^2	P值	OR(95%CI)
性别	-1.350	0.587	-2.302	5.298	0.021	0.259(0.082, 0.818)
年龄	0.059	0.046	1.304	1.700	0.192	1.061(0.971, 1.160)
BMI	-0.007	0.084	-0.082	0.007	0.935	0.993(0.843, 1.170)
血钙	3.616	2.480	1.458	2.125	0.145	37.183(0.288, 4803.186)
血磷	1.072	1.573	0.682	0.465	0.495	2.922(0.134, 63.801)
PTH	-0.012	0.028	-0.424	0.180	0.671	0.988(0.935, 1.044)
25(OH)D	-0.052	0.038	-1.360	1.849	0.174	0.950(0.881, 1.023)
CRP	-0.013	0.100	-0.135	0.018	0.893	0.987(0.812, 1.199)
ESR	-0.000	0.045	-0.003	0.000	0.998	1.000(0.916, 1.092)
WBC	-0.036	0.147	-0.245	0.060	0.807	0.965(0.724, 1.286)
LY	-0.152	0.474	-0.320	0.103	0.749	0.859(0.340, 2.174)
骨密度T值	-0.356	0.476	-0.747	0.558	0.455	0.701(0.276, 1.782)
口服阿仑膦酸钠	-1.757	0.590	-2.980	8.878	0.003	0.173(0.054, 0.548)

酸对FPPS的抑制作用是阿仑膦酸钠的25~114倍。APR的发生与FPPS的抑制相关,导致其上游的异戊烯焦磷酸和二甲烯丙基焦磷酸急剧积累,激活T淋巴细胞,促进其增殖,进而释放炎性因子,刺激炎性反应,表现为发热、肌痛等APR。因此首次输注唑来膦酸后APR发生率较口服阿仑膦酸钠更高,程度更重,耐受性更差。但有研究表明,再次输注唑来膦酸后APR发生率显著降低,原因为对T淋巴细胞反复刺激后产生记忆效应,对FPPS抑制后导致的APR明显降低^[10]。

双膦酸盐类药物主要分为口服和输注两种方式,阿仑膦酸钠需长期口服治疗,且易引发胃肠道反应,临床上老年T2DM患者依从性较低^[11-12],唑来膦酸仅需每年输注1次,依从性更高。有研究显示,不管是再次输注唑来膦酸还是口服双膦酸盐均可大幅降低唑来膦酸相关APR的发生率和程度,并且呈剂量、时间依赖性^[13]。虽然口服的不良事件报告很少,但其与静脉注射唑来膦酸有类同效应^[14]。本研究中,与对照组比较,观察组APR发生率显著降低,分析原因为口服制剂吸收利用度较小,对FPPS的抑制作用较弱,短期口服双膦酸盐刺激T细胞产生炎性反应弱,故其APR发生率低、程度较轻,但由于细胞记忆效应,再次输注唑来膦酸后APR的发生率及程度均显著降低,

目前临床避免唑来膦酸APR的策略为输注过程中大量水化及预使用非甾体药物,尽管以上措施有助于减少唑来膦酸输注后的APR发生率^[15],但残余风险的发生率仍较高。特别在老年T2DM患者中,大量水化在高血压、心功能不全患者中应用受限,易引发心血管不良事件,非甾体药物在有消化道反应或疾病患者使用同样受限,老年T2DM患者耐受性较差和存在多种合并症,并易引发死亡风险,因此以上药物应用受限^[16]。既往研究均为口服双膦酸盐预治疗3个月以上,可明显降低首次输注唑来膦酸相关APR^[17],但无短期口服双膦酸盐预治疗的报告^[18]。本研究中,未发现老年T2DM患者能预测APR发生的因素,但证明了短期口服双膦酸盐类制剂是预防唑来膦酸发生APR的独立影响因素。综上所述,对于需要双膦酸盐类制剂治疗的老年T2DM伴骨质疏松患者,首次输注前短期口服阿仑膦酸,可降低APR发生率,提高临床用药合理性。

参考文献

[1] 国家统计局,国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 第七次全国人口普查公报(第五号)——人口年龄构成情况[EB/OL]. (2021-05-11)[2024-05-23]. https://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202105/t20210511_1817200.html.
[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨

质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):317-318.

- [3] LI YZ, TENG D, SHI XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [4] DE ARAÚJO IM, MOREIRA MLM, DE PAULA FJA, et al. Diabetes and bone [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(5): 633-641.
- [5] PAN Q, CHEN H, FEI SJ, et al. Medications and medical expenditures for diabetic patients with osteoporosis in Beijing, China: A retrospective study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 206: 110980.
- [6] 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疗指南(2022)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(5): 377-406.
- [7] REID IR, WEN J, MELLAR A, et al. Effect of oral zoledronate administration on bone turnover in older women [J]. *British J Clinical Pharmacology*, 2023, 89(3): 1099-1104.
- [8] HAMDY RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 4: 321-335.
- [9] KHOSLA S, MONROE DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2018, 8(1): a031211.
- [10] LIU Q, HAN GY, LI RT, et al. Reduction effect of oral pravastatin on the acute phase response to intravenous zoledronic acid: protocol for a real - world prospective, placebo - controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7): e060703.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16-139.
- [12] WANG QL, YU QZ, ZENG P, et al. Efficacy and Safety of Annual Infusion of Zoledronic Acid and Weekly Oral Alendronate in the Treatment of Primary Osteoporosis: A Meta - Analysis [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 63(4): 455-465.
- [13] REID IR, GAMBLE GD, MESENBRINK P, et al. Characterization of and risk factors for the acute - phase response after zoledronic acid [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95(9): 4380-4387.
- [14] NANCOLLAS GH, TANG R, PHIPPS RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite [J]. *Bone*, 2006, 38(5): 617-627.
- [15] 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]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2020, 38(2): 230-239.
- [16] LU K, WU Y M, SHI Q, et al. The impact of acute - phase