

# 唑来膦酸联合碳酸钙 D<sub>3</sub>对老年骨质疏松患者骨代谢及预后的影响<sup>△</sup>

陈吉\*, 黄磊涛, 张晨<sup>#</sup>(南京医科大学第四附属医院骨科, 南京 210000)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0676-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.008



**摘要** 目的:探讨唑来膦酸联合碳酸钙 D<sub>3</sub>对老年骨质疏松患者骨代谢及预后的影响。方法:采用前瞻性随机对照试验设计,选取2021年1月至2022年6月于该院就诊的104例老年骨质疏松患者,采用分层随机法分为对照组、研究组,各52例。两组患者均调整生活方式,补充钙剂,适当运动;对照组患者给予唑来膦酸治疗,研究组患者给予唑来膦酸联合碳酸钙 D<sub>3</sub>治疗。比较两组患者骨密度(BMD)、骨代谢、细胞因子、临床疗效和不良反应发生情况;并在患者治疗后每月随访1次,共随访3次,评价两组患者的短期预后。结果:治疗后,与对照组比较,研究组患者腰椎 L<sub>1-4</sub>、髋部、Wards 三角区和股骨颈等部位 BMD 升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,与对照组比较,研究组患者 I 型胶原氨基酸延长肽、骨钙素、I 型胶原羧基末端交联肽和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b 水平降低,骨碱性磷酸酶水平升高;与对照组比较,研究组患者骨保护素(OPG)表达量升高,核因子 κB 受体活化因子配体(RANKL)、核因子 κB 受体活化因子(RANK)表达量降低;与对照组比较,研究组患者肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6 和 γ-干扰素水平降低,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患者的总有效率为 94.23% (49/52),高于对照组的 80.77% (42/52),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组、对照组患者的不良反应发生率分别为 9.62% (5/52)、7.69% (4/52),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组短期预后优良率为 90.38% (47/52),高于对照组的 75.00% (39/52),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:唑来膦酸联合碳酸钙 D<sub>3</sub>可能通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路,改善细胞因子异常表达,纠正骨代谢异常,改善预后。

**关键词** 唑来膦酸; 碳酸钙 D<sub>3</sub>; 老年骨质疏松; 骨代谢; 预后

## Effects of Zoledronic Acid Combined with Calcium Carbonate D<sub>3</sub> on Bone Metabolism and Prognosis in Senile Patients with Osteoporosis<sup>△</sup>

CHEN Ji, HUANG Leitao, ZHANG Chen (Dept. of Orthopaedics, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To probe into the effects of zoledronic acid combined with calcium carbonate D<sub>3</sub> on bone metabolism and prognosis in senile patients with osteoporosis. METHODS: A prospective randomized controlled trial design was used to extract 104 senile patients with osteoporosis admitted into this hospital from Jan. 2021 to Jun. 2022, which were divided into control group and research group via stratified randomization, with 52 cases in each group. Patients in both groups had adjusted lifestyle, supplemented with calcium, and exercised appropriately; the control group was given zoledronic acid, and the research group was given zoledronic acid combined with calcium carbonate D<sub>3</sub>. The bone mineral density (BMD), bone metabolism, cytokines, clinical efficacy and incidences of adverse drug reactions were compared between two groups, and the short-term prognosis of both groups was evaluated by following up the patients once a month for three times after treatment. RESULTS: After treatment, compared with the control group, the BMD in lumbar vertebrae L<sub>1-4</sub>, hip, Wards' triangle and femoral neck of the research group were increased, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, compared with the control group, the levels of type I collagen amino acid extension peptide, osteocalcin, type I collagen carboxy-terminal cross-linked peptide and tartrate-resistant acid phosphatase-5b decreased, and the bone alkaline phosphatase level increased in the research group; compared with the control group, the expression quantity of osteoprotectin (OPG) increased, the expression quantities of receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) and receptor activator of nuclear

△ 基金项目:江苏省青年医学重点人才培养项目(No. CW2021013)

\* 副主任医师。研究方向:创伤专业。E-mail: pwmt9967@21cn.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:骨科。E-mail: 421490254@qq.com

factor κB (RANK) decreased in the research group; compared with the control group, the levels of tumour necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6 and  $\gamma$ -interferon decreased in the research group, all of the above differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The total effective rate of the research group was 94.23% (49/52), higher than 80.77% (42/52) of the control group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The incidences of adverse drug reactions in research group and control group were respectively 9.62% (5/52) and 7.69% (4/52), the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The short-term good prognosis rate of the research group was 90.38% (47/52), higher than 75.00% (39/52) of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** The combination of zoledronic acid and calcium carbonate D<sub>3</sub> may improve cytokine expression, correct bone metabolism abnormalities, and improve prognosis by regulating the OPG/RANKL/RANK signaling pathway.

**KEYWORDS** Zoledronic acid; Calcium carbonate D<sub>3</sub>; Senile patients with osteoporosis; Bone metabolism; Prognosis

骨质疏松是以骨量减少、骨显微组织结构损伤和脆性增加为主要特征的代谢性骨疾病,是老年人群骨折的常见原因之一<sup>[1]</sup>。目前,临床对于骨质疏松的治疗仍缺乏统一的方法,常以调整生活方式、补充钙剂及抗骨质疏松药物治疗,唑来膦酸作为治疗骨质疏松的常用药,通过抑制甲羟戊酸通路中双香叶基焦磷酸、法尼基焦磷酸合成酶,抑制破骨细胞结构蛋白合成,抑制异常骨吸收,从而发挥更强的抗骨吸收活性<sup>[2]</sup>。有研究结果表明,骨质疏松的发生与维生素D缺乏有关,而维生素D促进钙吸收、增加血钙浓度的生理作用可促进骨骼矿化、成骨细胞成熟和分化,因此,多根据骨质疏松发病机制在抗骨质疏松药物治疗的基础上补充维生素D,有助于提高临床疗效<sup>[3]</sup>。维生素D摄入体内后可转化为1,25二羟基维生素D<sub>3</sub>,通过调节骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(BALP)等骨代谢相关因子表达,调控成骨细胞、破骨细胞平衡,从而促进骨形成<sup>[4]</sup>。在上述背景下,为提高老年骨质疏松患者的治疗有效率,本研究前瞻性分析唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>治疗老年骨质疏松的效果及对患者骨代谢异常的纠正作用,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用前瞻性随机对照试验设计,选取2021年1月至2022年6月于我院就诊且使用唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>或唑来膦酸治疗的老年骨质疏松患者104例。纳入标准:符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准;年龄≥60岁。排除标准:继发性骨质疏松者;骨软化、畸形性骨炎和成骨不全者;服用其他影响骨代谢的药物者;同时服用治疗骨质疏松的药物者;患有糖尿病、甲状腺功能亢进症等对骨代谢有影响的疾病者;重要脏器功能异常者;患有恶性肿瘤者;精神疾病、沟通障碍者。

采用分层随机法分为两组,每组52例。对照组患者中,男性23例,女性29例;年龄60~75岁,平均(68.98±5.64)岁;病程2~5年,平均(3.37±0.42)年。研究组患者中,男性20例,女性32例;年龄60~75岁,平均(69.12±6.13)岁;病程2~5.5年,平均(3.56±0.47)年。两组患者一般资料相似,具有可比性。患者及家属对本研究均知情,签署了知情同意书,

且获得我院伦理委员会批准(伦理批号:伦审2020-065-12)。

### 1.2 方法

两组患者在入组后均调整生活方式、补充钙剂,适当运动,如慢走30 min/次。对照组患者采用注射用唑来膦酸浓溶液[规格:5 mL:4 mg(按C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>计)]4 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 mL充分混合稀释,静脉滴注,滴注时间≥15 min,1年1次,静脉滴注后可适当补充水分。研究组患者在对照组的基础上加服碳酸钙D<sub>3</sub>片(Ⅱ)(规格:每片含钙0.5 g与维生素D<sub>3</sub>5 μg),1次1片,1日2次。两组患者的整个治疗周期为1年。

### 1.3 观察指标

(1)骨密度(BMD):使用DXA法测定患者治疗前后腰椎L<sub>1~4</sub>、髋部、Wards三角区和股骨颈等部位BMD。(2)骨代谢指标、细胞因子:抽取患者治疗前后静脉血3 mL,离心获得上层血清,使用酶联免疫吸附试验测定骨代谢指标[I型胶原氨基延长肽(PⅠNP)、BGP、I型胶原羧基末端交联肽(β-CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)和BALP]、细胞因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)和γ干扰素(IFN-γ)]水平。(3)骨保护素(OPG)/核因子κB受体活化因子配体(RANKL)/(RANK):抽取患者治疗前后静脉血3 mL,分离单个核细胞,使用实时荧光定量聚合酶链反应测定OPG、RANKL和RANK表达量。(4)不良反应:包括流感样症状、胃肠不适和头昏头痛等。(5)短期预后随访:在患者治疗结束后每月随访1次,连续随访3次,评价短期预后,包括随访期间骨折、因骨质疏松复发再次入院等情况,若随访期间未出现上述事件定义为预后优良,反之为预后不良。

### 1.4 疗效评定标准

参照《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》拟定疗效评价标准:治疗后,骨痛、乏力等临床症状均消失,BMD显著升高或恢复至正常水平,为显效;治疗后,临床症状有所改善,BMD有所升高,为有效;治疗后,临床症状无改善或加重,为无效<sup>[5]</sup>。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行分析处理。计量资料经

Kolmogorov-Smirnov 检验均符合正态分布,采用  $\bar{x}\pm s$  描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验;计数资料如临床疗效、不良反应等采用频数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 BMD 比较

治疗前,两组患者各部位 BMD 比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者各部位 BMD 高于治疗前;且与对照组比较,研究组患者各部位 BMD 升高,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者骨代谢指标水平比较

治疗前,两组患者骨代谢指标 P I NP、BGP、 $\beta$ -CTX、TRACP-5b 和 BALP 水平比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 P I NP、BGP、 $\beta$ -CTX 和 TRACP-5b 水平均低于治疗前,BALP 水平高于治疗前;且与对照组

比较,研究组患者 P I NP、BGP、 $\beta$ -CTX 和 TRACP-5b 水平降低,BALP 水平升高,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组患者 OPG/RANKL/RANK 表达量比较

治疗前,两组患者 OPG/RANKL/RANK 表达量比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 OPG 表达量高于治疗前,RANKL、RANK 表达量低于治疗前;且与对照组比较,研究组患者 OPG 表达量升高,RANKL、RANK 表达量降低,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.4 两组患者细胞因子表达水平比较

治疗前,两组患者细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IFN- $\gamma$  表达水平比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IFN- $\gamma$  表达水平低于治疗前;且与对照组比较,研究组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IFN- $\gamma$  表达水平降低,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 4。

表 1 两组患者治疗前后各部位 BMD 比较 ( $\bar{x}\pm s, g/cm^2$ )

组别	腰椎 L <sub>1-4</sub>		髋部		Wards 三角区		股骨颈	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=52$ )	0.59 $\pm$ 0.05	0.98 $\pm$ 0.08	0.55 $\pm$ 0.04	0.87 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.05	0.83 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.09	0.82 $\pm$ 0.09
对照组( $n=52$ )	0.58 $\pm$ 0.05	0.81 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.05	0.70 $\pm$ 0.04	0.61 $\pm$ 0.06	0.72 $\pm$ 0.06	0.60 $\pm$ 0.10	0.76 $\pm$ 0.06
$t$	1.020	12.260	1.126	12.450	0.923	8.604	1.072	4.000
$P$	0.310	<0.001	0.263	<0.001	0.358	<0.001	0.286	<0.001

表 2 两组患者治疗前后骨代谢指标水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	P I NP/(ng/L)		$\beta$ -CTX/(ng/L)		BGP/(ng/L)		TRACP-5b/(U/L)		BALP/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=52$ )	42.89 $\pm$ 4.76	22.31 $\pm$ 2.14	0.45 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.03	7.86 $\pm$ 1.04	2.43 $\pm$ 0.35	3.57 $\pm$ 0.23	1.21 $\pm$ 0.24	38.11 $\pm$ 3.76	63.42 $\pm$ 4.35
对照组( $n=52$ )	43.42 $\pm$ 5.45	26.64 $\pm$ 3.19	0.44 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.04	7.98 $\pm$ 1.12	3.67 $\pm$ 0.68	3.54 $\pm$ 0.35	2.03 $\pm$ 0.36	37.87 $\pm$ 4.35	52.31 $\pm$ 4.77
$t$	0.528	8.128	1.020	12.980	0.566	11.690	0.517	13.670	0.301	12.410
$P$	0.599	<0.001	0.310	<0.001	0.573	<0.001	0.607	<0.001	0.764	<0.001

表 3 两组患者治疗前后 OPG/RANKL/RANK 表达量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	OPG		RANKL		RANK	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=52$ )	0.79 $\pm$ 0.09	1.65 $\pm$ 0.35	1.82 $\pm$ 0.24	0.74 $\pm$ 0.09	1.37 $\pm$ 0.11	0.67 $\pm$ 0.07
对照组( $n=52$ )	0.78 $\pm$ 0.10	1.21 $\pm$ 0.27	1.78 $\pm$ 0.23	1.09 $\pm$ 0.10	1.34 $\pm$ 0.15	0.90 $\pm$ 0.09
$t$	0.536	7.178	0.868	18.760	1.163	14.550
$P$	0.593	<0.001	0.388	<0.001	0.248	<0.001

表 4 两组患者治疗前后细胞因子表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g/L)		IL-6/(pg/mL)		IFN- $\gamma$ /(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组( $n=52$ )	2.31 $\pm$ 0.27	0.87 $\pm$ 0.09	15.37 $\pm$ 2.16	8.12 $\pm$ 1.00	88.12 $\pm$ 9.23	54.53 $\pm$ 4.36
对照组( $n=52$ )	2.34 $\pm$ 0.28	1.03 $\pm$ 0.10	15.46 $\pm$ 2.31	10.12 $\pm$ 1.08	87.87 $\pm$ 9.09	62.31 $\pm$ 6.47
$t$	0.556	8.576	0.205	9.799	0.139	7.191
$P$	0.579	<0.001	0.838	<0.001	0.890	<0.001

### 2.5 两组患者临床疗效比较

研究组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.308, P = 0.038$ ),见表 5。

表 5 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组( $n=52$ )	31 (59.62)	18 (34.62)	3 (5.77)	49 (94.23)
对照组( $n=52$ )	24 (46.15)	18 (34.62)	10 (19.23)	42 (80.77)

### 2.6 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.122, P = 0.727$ ),见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	流感样症状	胃肠不适	头晕头痛	合计
研究组( $n=52$ )	3 (5.77)	1 (1.92)	1 (1.92)	5 (9.62)
对照组( $n=52$ )	0 (0)	3 (5.77)	1 (1.92)	4 (7.69)

### 2.7 两组患者短期预后比较

研究组患者短期预后优良率为 90.38% (47/52),高于对照组的 75.00% (39/52),差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.300, P = 0.038$ )。

### 3 讨论

骨质疏松患者多伴随着不同程度的骨组织结构损伤、骨质

脆性增加和骨量降低等症状,且随着年龄的增长,骨代谢损伤逐渐加重,与骨量正常人群相比,该类患者骨折风险显著增加,骨质疏松是非创伤性骨折的主要原因,发病较突然,危害程度较显著,严重影响着患者的日常生活<sup>[6]</sup>。目前,根据药理作用的不同,可将抗骨质疏松药物分为促骨形成、抑骨吸收两大类<sup>[7-9]</sup>。唑来膦酸属于第3代双膦酸盐化合物,对骨表面部分结构亲和力较高,大量聚集于骨小梁表面,作用于甲羟戊酸代谢关键酶,增加成骨细胞活性,抑制骨吸收,从而建立正向的骨平衡,增加骨量<sup>[10]</sup>。唑来膦酸在临幊上每年仅需使用1次即可,已被证实治疗骨质疏松有效<sup>[11-12]</sup>。本研究结果发现,使用唑来膦酸治疗后,患者BMD高于治疗前,说明唑来膦酸具有提高老年骨质疏松患者BMD的作用,与Kong等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。

维生素D是脂溶性维生素,主要包括维生素D<sub>3</sub>与维生素D<sub>2</sub>,前者由人皮下的7-脱氢胆固醇经紫外线照射而成,后者由植物或酵母中含有的麦角固醇经紫外线照射而成。研究结果表明,维生素D具有促进肠道钙吸收,维持机体钙平衡、正常骨矿化的作用;而老年人群机体维生素D含量严重不足,维生素D含量下降影响钙吸收,影响正常骨矿化,降低BMD,从而导致骨量流失,增加骨质疏松发生风险<sup>[14-15]</sup>。因此临床认为,老年骨质疏松患者在使用抗骨质疏松药物治疗的基础上补充维生素D可增加肠道钙吸收量,维持正常骨矿化。本研究结果显示,采用唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>治疗的患者BMD升高幅度较单纯使用唑来膦酸治疗的患者更大。分析其原因:(1)唑来膦酸具有抑制骨吸收、提高BMD的作用;(2)维生素D外源性摄入后,提高肠道钙吸收率,为骨骼代谢提供支持,改善骨骼内环境,增加成骨细胞活性,从而达到增加骨量的目的。

在骨重建过程中,骨形成与骨吸收失衡所致骨代谢异常与骨质疏松的发生有关,因此,将骨代谢指标作为诊断骨质疏松的常见指标,包括P I NP、BGP、 $\beta$ -CTX、TRACP-5b和BALP等。P I NP是骨形成的代谢指标,与成骨细胞活力、骨形成有关<sup>[16]</sup>。BGP是由成骨细胞合成的多肽类分子,其水平高低与成骨细胞活跃程度呈正相关<sup>[17]</sup>。 $\beta$ -CTX是骨吸收的重要标志物,与破骨细胞形态相关,其表达水平随着骨质疏松患者骨吸收加快而逐渐升高<sup>[18]</sup>。TRACP-5b可反映机体骨吸收、体内破骨细胞的活性<sup>[19]</sup>。BALP是来源于成骨细胞的骨形成重要标志物,在维持正常骨矿化中具有重要意义<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,与使用唑来膦酸治疗的患者比较,使用唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>治疗的患者P I NP、BGP、 $\beta$ -CTX和TRACP-5b表达水平在治疗后降低更显著,BALP表达水平在治疗后升高更显著。说明老年骨质疏松患者存在显著的骨代谢异常表现,而治疗后该异常均被纠正,具体表现为骨吸收、骨形成相关骨代谢指标P I NP、BGP、 $\beta$ -CTX和TRACP-5b水平降低,BALP水平升高,其原因可能是唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>在不同途径作用下共同发挥维持骨骼稳定的效果。

骨质疏松骨代谢异常是OPG/RANKL/RANK信号传递的结果,在影响破骨细胞分化过程中经以下机制发挥作用:(1)RANKL与RANK结合后诱导破骨细胞分化,最终导致骨溶解<sup>[21-22]</sup>;(2)RANKL与RANK结合后诱导cFos蛋白表达,

与活化T淋巴细胞结合后诱导破骨细胞相关基因表达,进而增加破骨细胞活性,破坏破骨细胞与成骨细胞平衡,最终增强骨吸收活性<sup>[23]</sup>;(3)OPG与RANKL竞争性结合RANK,或在两者结合后形成三聚体,直接抑制骨溶解<sup>[24-25]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组患者OPG表达量升高,RANKL、RANK表达量降低,说明老年骨质疏松骨代谢异常的发生与OPG/RANKL/RANK所形成的骨吸收能力增加有关。进一步比较不同方案的治疗效果,结果显示,与使用唑来膦酸治疗的患者比较,加用维生素D<sub>3</sub>的患者OPG表达量升高更显著,RANKL、RANK表达量降低更显著。研究发现,维生素D与骨细胞表面的维生素D受体结合后抑制OPG/RANKL/RANK活性,提高骨骼钙沉积率,进而促进骨矿化<sup>[26]</sup>。唑来膦酸可增加成骨细胞中OPG表达,阻断RANKL/RANK作用,从而抑制破骨细胞内核因子 $\kappa$ B氨基酸肌酶启动,阻碍破骨细胞分化,抑制骨吸收<sup>[27]</sup>。本研究结果证实了唑来膦酸与碳酸钙D<sub>3</sub>联合应用对OPG/RANKL/RANK信号通路介导的骨代谢异常的作用。

研究结果显示,在OPG/RANKL/RANK影响骨代谢的过程中,TNF- $\alpha$ 通过增加巨噬细胞集落刺激因子受体激酶、巨噬细胞集落刺激因子增强RANK对破骨细胞活性的刺激<sup>[28]</sup>。IL-6在RANKL依赖途径中直接刺激骨溶解,而IFN- $\gamma$ 具有间接促进破骨细胞形成的作用<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,两组患者治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\gamma$ 水平均低于治疗前,且研究组患者降低更明显,该结果从细胞因子方面间接验证了唑来膦酸与碳酸钙D<sub>3</sub>在改善老年骨质疏松患者骨代谢中的作用。本研究对患者进行了短期随访,发现研究组患者预后优良率较高,说明唑来膦酸与碳酸钙D<sub>3</sub>联合应用,在治疗老年骨质疏松的基础上还可改善患者预后,提高生活质量。

综上所述,唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>可能通过调控老年骨质疏松患者OPG/RANKL/RANK信号通路,改善TNF- $\alpha$ 、IL-6和IFN- $\gamma$ 异常表达,纠正骨代谢异常,改善预后,效果理想。但本研究仍存在一定局限性,如所纳入的样本量仅为单中心获得,后续还需进行前瞻性、多中心的随机对照研究,以明确唑来膦酸联合碳酸钙D<sub>3</sub>在老年骨质疏松中的治疗价值。

## 参考文献

- [1] ZHANG W, ZHAO W, LI W, et al. The imbalance of cytokines and lower levels of Tregs in elderly male primary osteoporosis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 779264.
- [2] RYHÄNEN E M, KOSKI A M, LÖYTTYNIELI E, et al. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4): 515-524.
- [3] CHEVALLEY T, BRANDI M L, CASHMAN K D, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group [J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(11): 2603-2623.
- [4] LEBOFF M S, CHOU S H, RATLIFF K A, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults [J]. N

- Engl J Med, 2022, 387(4): 299-309.
- [5] 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(2017)[J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [6] 于龙, 王亮. 老年骨质疏松症现状及进展[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(1): 6-11.
- [7] DEARDORFF W J, CENZER I, NGUYEN B, et al. Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(1): 33-41.
- [8] HOST L V, KEEN H I, LASLETT L L, et al. Zoledronic acid does not slow spinal radiographic progression of osteoarthritis in postmenopausal women with osteoporosis and radiographic osteoarthritis [J]. Ther Adv Musculoskeletal Dis, 2022, 14: 1759720X221081652.
- [9] HUANG C F, SHIAO M S, MAO T Y. Retrospective study of the effects of zoledronic acid on muscle mass in osteoporosis patients [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3711-3715.
- [10] LIU Y, XU J W, LI M Y, et al. Zoledronic acid for periprosthetic bone mineral density changes in patients with osteoporosis after hip arthroplasty—an updated meta-analysis of six randomized controlled trials[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 801282.
- [11] KANG T, PARK S Y, LEE S H, 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.
- [12] RIAHI S, GRUNTMANIS U. Letter to the editor from Riahi and Gruntmanis: " inpatient zoledronic acid and integrated orthopedic and fracture liaison services improve osteoporosis treatment rates" [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(9): e901.
- [13] KONG L, ZUO K, MA L. Clinical effect of zoledronic acid in the treatment of senile osteoporosis[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(7): 1703-1707.
- [14] HAN A N, PARK Y, LEE Y K, et al. Position statement: vitamin D intake to prevent osteoporosis and fracture in adults[J]. J Bone Metab, 2022, 29(4): 205-215.
- [15] SALEH A, SHIBLI F, EL MASRI J, et al. Osteoporosis and vitamin D consumption: knowledge and practice in different Arab countries[J]. Arch Osteoporos, 2023, 18(1): 85.
- [16] 王峰, 潘浩, 刘国强, 等. 血清P I NP/β-CTX比值、OPN与老年骨质疏松患者髋部骨折的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(11): 1338-1341.
- [17] 张浩, 王文瑀, 王莉梅, 等. 胸腰椎骨质疏松性骨折治疗后BMD、BGP变化的Meta分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 699-703.
- [18] CHEN L Y, WU J Y, REN W Y, et al. Association of osteoporosis and skeletal muscle loss with serum type I collagen carboxyl-terminal peptide  $\beta$  gly peptide: a cross-sectional study in elder Chinese population[J]. Open Med (Wars), 2023, 18(1): 20230642.
- [19] GOSSIÉL F, UGUR A, PEEL N F A, et al. The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(6): 1357-1363.
- [20] 陈文军. 老年骨质疏松性骨折患者血清BGP、BALP、TRACP-5b表达的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1870-1872.
- [21] LI X F, CUI L K, CHEN W H, et al. QiangGuYin modulates the OPG/RANKL/RANK pathway by increasing secretin levels during treatment of primary type I osteoporosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7114139.
- [22] WANG F, YANG G H, LI Y, et al. A peptide from wheat germ abolishes the senile osteoporosis by regulating OPG/RANKL/RANK/TRAFF signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154304.
- [23] MA L, LIU X, SUN G D. Aspirin reduces the incidence of postmenopausal osteoporosis in rats through OPG-RANKL-RANK signaling pathway[J]. Minerva Endocrinol, 2019, 44(4): 408-410.
- [24] LIU C, LI Y N, SHENG R, et al. Synthesis of N-methylpyridine-chlorofuranformamide analogs as novel OPG up-regulators and inhibitors of RANKL-induced osteoclastogenesis[J]. Bioorg Chem, 2021, 116: 105361.
- [25] SEO I B, LEE K P, PARK S Y, et al. Therapeutic effect of Shinkiwhan, herbal medicine, regulates OPG/RANKL/RANK system on ovariectomy-induced bone loss rat[J]. Phys Act Nutr, 2020, 24(3): 19-24.
- [26] KHALAF R M, ALMUDHI A A. The effect of vitamin D deficiency on the RANKL/OPG ratio in rats[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2022, 12(2): 228-232.
- [27] WANG R J, ZHANG W J, MA H L, et al. Structural insights into the binding of zoledronic acid with RANKL via computational simulations[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 992473.
- [28] 韩书阁, 程瑞清, 王洪洁, 等. 稳定期COPD合并骨质疏松的男性患者血清MMP-9、TNF- $\alpha$ 与OPG/RANK/RANKL系统相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(19): 1470-1475.
- [29] 宋昕, 孙莹, 张琦, 等. 基于RANKL/RANK/OPG通路研究绝经后老年骨质疏松患者骨代谢与肠道菌群失调的关系[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(3): 302-306.

(收稿日期:2023-10-18 修回日期:2024-03-01)

(上接第675页)

- [11] 李媛媛, 王策, 丁晓超, 等. 正念认知疗法联合度洛西汀治疗躯体形式障碍患者焦虑症状的随机对照试验[J]. 中国心理卫生杂志, 2023, 37(7): 558-563.
- [12] 肖依烂, 张华成. 度洛西汀与帕罗西汀治疗抑郁症的临床效果比较[J]. 临床合理用药, 2024, 17(15): 60-62.
- [13] 梁海, 夏茹楠, 吴炜, 等. 影响文拉法辛血药浓度相关因素的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(15): 1758-1762.

1762.

- [14] 钟璐莲, 陈政, 郭媛媛, 等. 艾司西酞普兰血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 668-671.
- [15] OLIVEIRA P, RIBEIRO J, DONATO H, et al. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review[J]. Ann Gen Psychiatry, 2017, 16: 17.

(收稿日期:2024-01-09 修回日期:2024-03-04)