

锝[^{99m}Tc]亚甲基二膦酸盐治疗系统性红斑狼疮继发骨量减少及骨质疏松的临床研究

杜 迅¹,任天丽^{2*},陆亚华³

(¹无锡同仁康复医院内科,江苏 无锡 214151;²南京医科大学附属无锡第二医院风湿科,江苏 无锡 214002;³苏州大学附属第三医院干部病房三科,江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:观察锝[^{99m}Tc]亚甲基二膦酸盐(technetium methylenediphosphonate,^{99m}Tc-MDP)对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)继发骨量减少及骨质疏松患者的骨密度(bone mineral density,BMD)和部分骨代谢标志物的影响,并探讨其有效性和安全性。方法:通过测定SLE女性患者腰椎(L1~L4)、两侧股骨颈BMD,从中筛选出30例继发骨量减少及骨质疏松患者,进一步测定I型前胶原氨基端伸展肽(aminoterminal propeptide of type I procollagen,PINP)和I型胶原羧基末端肽(type I collagen carboxyl terminal peptide,CTX)。将30例患者随机分为对照组和治疗组,每组患者均为15例。对照组给予碳酸钙D₃片0.6g、阿法骨化醇胶囊0.25 μg 每日1次口服,连续6个月。治疗组给予^{99m}Tc-MDP 15 mg 每日1次静脉滴注,连续15 d,同时联合使用碳酸钙D₃片0.6g、阿法骨化醇胶囊0.25 μg 每日1次口服,连续6个月。6个月后测定两组患者腰椎(L1~L4)、两侧股骨颈BMD及PINP、CTX等指标,与治疗前相应指标进行对比,同时进行组间对比。结果:治疗6个月后,对照组各部位BMD及PINP、CTX与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组各部位BMD较治疗前增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$);CTX水平较治疗前下降,且差异有统计学意义($P < 0.05$);PINP水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组患者腰椎(L1~L4)BMD高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组CTX水平低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗过程中未出现严重不良事件,患者耐受性好。结论:^{99m}Tc-MDP能够降低SLE继发骨量减少及骨质疏松患者的CTX水平,6个月内对BMD提高不明显。其联合碳酸钙D₃、阿法骨化醇治疗SLE继发骨量减少及骨质疏松有一定疗效且安全。

[关键词] 锝[^{99m}Tc]亚甲基二膦酸盐;系统性红斑狼疮;骨量减少;骨质疏松;骨密度;骨代谢标志物

[中图分类号] R593.24⁺

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)06-786-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20140618

由于目前对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)诊断水平的提高和治疗手段的增多,其预后已大有改善。但随着患者生存时间的逐渐延长,人们发现SLE继发骨量减少及骨质疏松的发生率明显高于正常人^[1]。在一项6年的随访研究中发现SLE患者中,骨量减少占39.7%,骨质疏松占6.3%^[2]。骨量减少及骨质疏松引起疼痛、骨折等临床表现已经成为影响SLE患者生存质量的重要因素之一。目前临床上对SLE继发骨量减少及骨质疏松的治疗主要是在积极控制原发病的基础上,适当补充钙剂和维生素D₃,早期选用二膦酸盐类抗骨质疏松药物^[3]。传统的二膦酸盐类药物以口服剂型

为主,目前已发展到第3代,代表品种为阿仑膦酸钠。但易引起消化道不良反应及用药周期长、服药复杂等原因使其应用受到限制。锝[^{99m}Tc]亚甲基二膦酸盐(technetium methylenediphosphonate,^{99m}Tc-MDP)注射液,由我国核动力研究设计院成都同位素应用研究所研制,为世界首创的具有自主知识产权的同位素药物,作为新一代静脉用二膦酸盐无上述不利因素。国内多项临床研究表明^{99m}Tc-MDP在治疗原发性骨质疏松症中有较好疗效^[4-5],但其在治疗继发性骨质疏松症方面仅有少量报道。本研究应用^{99m}Tc-MDP配合每日口服碳酸钙D₃及阿法骨化醇治疗SLE继发骨量减少及骨质疏松患者,观察患者骨密度(bone mineral density,BMD)和部分骨代谢标志物的变化,探讨其在SLE继发骨量减少及骨质疏松治疗中的可行性和安全性,以进一步拓宽^{99m}Tc-MDP的临床应用范围。

[基金项目] 无锡市科技立项指导项目(CSZ01010)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:rentianli@medmail.com.cn

1 对象和方法

1.1 对象

2011年7月~2012年12月在无锡市第二人民医院风湿免疫科门诊及住院的30例SLE继发骨量减少及骨质疏松患者,均为女性,年龄15~52岁,平均(33.57 ± 10.66)岁,病程9~60个月,平均(21.4 ± 18.9)个月。入选标准:所有患者均符合美国风湿病学会1997年推荐的SLE分类标准,系统性红斑狼疮疾病活动性指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)积分小于10分。激素治疗剂量为强的松 ≤ 10 mg/d(或等效剂量激素),同时服用羟氯喹每日2~3次,每次0.1 g。骨量减少及骨质疏松符合世界卫生组织1994年的骨质疏松诊断标准。排除标准:>60岁的老年患者,女性绝经患者,严重肾功能损害(肌酐 > 2 ml/mg),使用免疫抑制剂、抗凝剂及其他影响骨代谢药物的患者,甲状腺、甲状旁腺疾病患者。

1.2 方法

将30例患者随机分为对照组(15例)和治疗组(15例)。两组患者年龄、体重、体质指数、病程等一般临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者治疗前均测定腰椎(L1~L4)、两侧股骨颈BMD及I型前胶原氨基端伸展肽(aminoterminal propeptide of type I procollagen, PINP)、I型胶原羧基末端肽(type I collagen carboxyl terminal peptide, CTX)。其中PINP代表骨形成标志物,CTX代表骨吸收标志物。两组患者各部位BMD、PINP、CTX等指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组:口服碳酸钙D₃片(商品名钙尔奇D,新西兰惠氏制药有限公司生产)0.6 g,每日1次,连续6个月;口服阿法骨化醇

胶囊0.25 μg(商品名法能,江苏先声药业有限公司生产),每日1次,连续6个月。治疗组:静脉注射^{99m}Tc-MDP针剂(商品名云克,成都云克药业有限公司生产)15 mg,每日1次,连续15 d为1个疗程。同时口服碳酸钙D₃片0.6 g,每日1次,连续6个月;口服阿法骨化醇胶囊0.25 μg,每日1次,连续6个月。分组治疗6个月后测定两组患者腰椎(L1~L4)、两侧股骨颈BMD及PINP、CTX。比较两组患者治疗前后上述各项指标的均值,并比较两组治疗后各项指标均值。

1.3 统计学方法

实验数据用SPSS13.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间指标比较采用独立样本 t 检验,每组治疗前后指标比较采用配对样本 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各部位BMD比较

对照组(14例为骨量减少,1例为骨质疏松)治疗后腰椎(L1~L4)、两侧股骨颈BMD较治疗前下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组(14例为骨量减少,1例为骨质疏松)治疗后腰椎(L1~L4)、两侧股骨颈BMD较治疗前增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组患者腰椎(L1~L4)BMD高于对照组($P < 0.05$,表1)。

2.2 两组患者部分骨代谢标志物比较

对照组PINP水平较治疗前下降,CTX水平上升,但均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组CTX水平较治疗前下降,且差异有统计学意义($P < 0.05$);PINP水平上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组CTX水平低于对照组($P < 0.05$,表2)。

表1 两组患者各部位BMD治疗前后比较及治疗后组间比较 (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

部位	对照组			治疗组		
	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
腰椎(L1~L4)	0.931 ± 0.073	0.910 ± 0.060	0.132	0.937 ± 0.054	0.969 ± 0.064*	0.059
左股骨颈	0.798 ± 0.097	0.783 ± 0.108	0.428	0.797 ± 0.077	0.824 ± 0.082	0.081
右股骨颈	0.796 ± 0.094	0.789 ± 0.081	0.742	0.791 ± 0.059	0.824 ± 0.074	0.053

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表2 两组患者部分骨代谢标志物治疗前后比较及治疗后组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

部位	对照组			治疗组		
	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
PINP(ng/ml)	30.90 ± 10.38	26.79 ± 8.43	0.335	27.32 ± 9.14	33.45 ± 11.62	0.232
CTX(pg/ml)	431.84 ± 114.13	466.66 ± 171.53	0.475	463.61 ± 185.89	315.00 ± 105.83*	0.006

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗过程中的安全性

对照组1例患者因出现病情活动,激素加量同时使用免疫抑制剂退出本研究。其余14例患者及治疗组所有患者耐受性较好,完成本研究。治疗组有1例患者静滴 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 后出现面色潮红,未经特殊处理自行好转。治疗组患者未观察到注射部位反应、荨麻疹、发热、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、白细胞下降及肝肾功能异常。

3 讨论

骨质疏松症是一种因骨量低下、骨微结构破坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。依据病因主要分为原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症和特发性骨质疏松症3类。继发性骨质疏松症在临床上多有明确的病理生理诱因或为某些疾病的特征,而SLE疾病本身及治疗药物导致的骨质疏松是继发性骨质疏松症的常见病因。一直以来BMD被认为是临床上骨质疏松症诊断的标准,也被认为是骨质疏松性骨折的主要预测因子。双能X线吸收法是目前国际学术界公认的BMD检查方法,其测定值作为骨质疏松症的诊断金标准^[3]。然而随着对骨质疏松症的深入研究,人们认识到BMD只能从骨矿含量的角度部分反映骨强度,有研究表明BMD只能解释骨强度的60%~70%^[6]。骨强度还需要反映骨质量的完整性。骨质量则由骨构筑、转换、损伤积累(微骨折)和矿化程度构成,其中骨转换是新近认识的骨强度重要决定因素,可以通过生化标志物反映出来,间接显示成骨细胞与破骨细胞的活性,所以临床上也将骨代谢标志物用于骨质疏松症的辅助诊断,同时判断骨丢失速率、监测病情、评价药物疗效。其中用于反映骨形成的生化指标主要有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、骨钙素(bone gla protein,BGP)及I型前胶原羧基端伸展肽(carboxyterminal propeptide of type I procollagen,PICP)和PINP等,用于反映骨吸收的生化指标主要有CTX和I型胶原氨基末端肽(type I collagen amino-terminal peptide,NTX)、脱氧吡啶啉(deoxypryidinoline,DPD)等。在上述众多骨代谢标志物中,国际临床化学联合会和国际骨质疏松基金会推荐PINP作为骨形成标志物,CTX作为骨吸收标志物^[7]。

骨组织中的无机盐为一种六角形的羟基磷灰石结晶,具有很大的表面积,可对磷酸化合物进行化学吸附;一些磷酸化合物还可以与骨组织的未成熟胶原结合。 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 是二磷酸盐类药物,通过以上两

个途径 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 进入骨组织。 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 是 ^{99}Tc 和亚甲基二磷酸盐螯合而成,治疗机制是由 ^{99}Tc 和亚甲基二磷酸盐的理想结合而产生协同作用,其在不同疾病中发挥的作用机制类似,主要有以下几个方面^[8-9]:①微量元素锝可通过得失电子、价态变化清除体内自由基,保护人体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的活力,抑制免疫复合物的产生;②抑制白细胞介素(interleukin,IL)-1、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 等致炎因子的产生;③螯合金属离子,抑制金属蛋白酶活性;④抑制破骨细胞活性,同时促进成骨细胞分裂增殖;⑤抑制前列腺素和组胺的产生。 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗适应证是类风湿关节炎等自身免疫性疾病及骨科疾病。近年来,其临床应用范围越来越广,大量文献相继报道了该药在强直性脊柱炎、甲亢伴浸润性突眼、转移性骨肿瘤、骨质疏松症、股骨头无菌性坏死、SLE等疾病的治疗中取得了较好疗效。其中杨桂华等^[10]用 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗15例SLE患者,显效7例、有效7例、无效1例,无1例出现不良反应。崔鹤仙等^[11]用 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗强直性脊柱炎疗效确切,明显减轻了患者的症状和体征。但作为国产药物,国外同行鲜有使用 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 的相关报道,国内使用 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗SLE继发骨质疏松也处于尝试阶段,我们希望通过上述研究能够获取一些新的治疗手段使患者受益。

本研究结果显示,治疗6个月后对照组患者各部位BMD与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),甚至有进一步降低趋势;而PINP、CTX水平与治疗前相比差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。这主要是由于SLE继发骨量减少及骨质疏松影响因素较多,其相互关系也比较复杂,而钙剂及维生素D₃制剂仅对新骨形成有一定作用^[12],单纯补充钙剂及维生素D₃制剂不能从根本上解决SLE继发骨量减少及骨质疏松问题。治疗组患者各部位BMD较治疗前增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$),提示6个月内 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 对BMD提高不明显,今后我们可以扩大样本及调整治疗方案进一步研究。但本研究发现治疗后治疗组患者腰椎BMD高于对照组($P < 0.05$),提示 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 联合钙剂和维生素D₃对BMD的提高优于单独使用钙剂和维生素D₃的基础治疗。同时治疗后,治疗组CTX水平较治疗前下降且低于对照组($P < 0.05$),而PINP水平虽较治疗前有所上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 能够抑制破骨达到治疗SLE继发骨量减少及骨质疏松的目的,但其在促进成骨方面作用可

能不明显。

由于锝[^{99m}Tc]的半衰期极长而β射线的能量很低,可以看作相对稳定的同位素,对患者无辐射。^{99m}Tc-MDP常见的不良反应包括注射部位反应、皮疹、转氨酶升高等。在数十万人次的临床治疗中,其引起的不良反应发生率低于0.5%。本研究治疗组所有患者耐受性较好,均完成本研究,虽有1例患者静滴^{99m}Tc-MDP后出现面色潮红,但未经特殊处理自行好转。治疗组患者均未观察到注射部位反应、荨麻疹、发热、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、白细胞下降及肾功能异常。以上结果说明^{99m}Tc-MDP具有良好的安全性和耐受性。

总之,^{99m}Tc-MDP有一定疗效且安全、耐受性好,减少了一般抗骨质疏松症药物的胃肠道反应,是临床上治疗SLE继发骨量减少及骨质疏松的理想选择。同时建议在治疗前后常规加用钙剂及维生素D₃。本研究的局限之处在于观察时间较短,样本数偏少,病例的选择较局限,对于^{99m}Tc-MDP使用的剂量、累计时间,是否需要长期用药等方面有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Sinigaglia L, Varena M, Girasole G, et al. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006, 32(4): 631-658
- [2] Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 10(3): 198-205
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南(骨质疏松症和骨矿盐疾病分册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 2-3, 14
- [4] 张奇峰, 闫淑芳. ^{99m}锝-亚甲基二膦酸盐治疗骨质疏松症疗效分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(4): 380-381
- [5] 郭 忠, 张萌萌, 张彩杰, 等. 云克治疗绝经后骨质疏松93例临床观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(4): 358-360
- [6] Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003, 32(1): 25-38
- [7] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 391-420
- [8] 李茂良, 李明起, 张 毅, 等. 用于治疗骨质疏松和治疗癌骨转移的膦酸盐药物: 中国, 00100083.7[P]. 2001-07-11
- [9] 李茂良, 李明起, 张丽珠, 等. 用于治疗类风湿疾病的药物: 中国, 94113040061[P]. 1995-05-03
- [10] 杨桂华, 张 欣. ^{99m}Tc-MDP治疗系统性红斑狼疮疗效分析[J]. *中华核医学杂志*, 2004, 24(4): 202
- [11] 崔鹤仙, 李慧娟, 刘增辉. ^{99m}Tc-MDP治疗强直性脊柱炎临床观察[J]. *河北医药*, 2011, 33(22): 3446-3447
- [12] Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health[J]. *Evid Rep Technol Assess(Full Rep)*, 2007, 158(1): 1-235

[收稿日期] 2013-11-26

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆
<http://jnmunjmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
 审理情况。