

· 临床研究 ·

帕米麟酸二钠治疗骨纤维结构不良的观察

刘文政^{1,2}, 于秀淳^{2*}, 徐明²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; 2. 解放军联勤保障部队第九六〇医院骨科, 山东济南 250031)

摘要: [目的] 探讨帕米麟酸二钠治疗骨纤维结构不良的临床疗效。[方法] 回顾性分析 2011 年 1 月—2021 年 1 月本科采用静脉滴注帕米麟酸二钠治疗的 38 例骨纤维结构不良患者的临床资料。[结果] 1 例患者首次用药时出现发热。5 例患者用药期间出现病理性骨折, 其中 4 例行刮除植骨内固定术, 1 例行单纯髓内针内固定术。随访 12~48 个月, 平均 (30.79±13.03) 个月。随时间推移, VAS 评分显著降低 ($P<0.05$), 而 SF-36 评分显著升高 ($P<0.05$); 血清 I 型胶原 C 端肽和血清 I 型胶原 N 端肽显著降低 ($P<0.05$), 但是血清骨钙素无显著变化 ($P>0.05$)。影像方面, 与治疗前相比, 用药 6 个月后 3 例患者病变区域缩小, 32 例患者病变区域无变化, 3 例患者的病变区域扩大; 末次随访时, 7 例患者病变区域缩小, 27 例患者病变区域无变化, 4 例患者的病变区域扩大。[结论] 帕米麟酸二钠治疗骨纤维结构不良能够减轻患者疼痛, 降低骨代谢指标, 延缓疾病的进展, 并且不良反应轻微。

关键词: 骨纤维结构不良, 药物治疗, 帕米麟酸钠

中图分类号: R681 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2022) 19-1806-04

An observation on pamidronate used for treatment of osteofibrous dysplasia // LIU Wen-zheng¹, YU Xiu-chun², XU Ming². 1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Department of Orthopedics, The 960th Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA, Jinan 250031, China

Abstract: [Objective] To investigate the clinical efficacy of pamidronate used for the treatment of osteofibrous dysplasia (OFD). [Methods] A retrospective study was performed on 38 patients who received pamidronate intravenously for OFD in our department from January 2011 to January 2021. [Results] Fever occurred in 1 patient at the time of first medication. Pathological fractures occurred in 5 patients during the treatment period, which in 4 patients underwent curettage, bone graft and internal fixation, while the other one received intramedullary nailing for internal fixation only. With time of follow-up lasted for 12~48 months with a mean of (30.79±13.03) months, the VAS scores decreased significantly ($P<0.05$), while the SF-36 score increased significantly ($P<0.05$); in addition, serum C-terminal type I procollagen (C1NP) and serum N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) significantly decreased ($P<0.05$), whereas the serum osteocalcin remained unchanged ($P<0.05$). Compared with that before treatment, the lesion area on radiographs reduced in 3 patients, remained unchanged in 32 patients, and enlarged in 3 patients at 6 months after treatment, whereas reduced in 7 patients, unchanged in 27 patients, and enlarged in 4 patients at the latest follow-up. [Conclusion] The pamidronate used for the treatment of OFD does relieve pain, decline bone metabolic markers and delay the progression of the disease with mild adverse reactions.

Key words: osteofibrous dysplasia, drug therapy, pamidronate

骨纤维结构不良 (osteofibrous dysplasia, OFD), 是一种良性的骨肿瘤疾病, 占有骨损伤的 2.5% 和良性骨肿瘤的 7%。OFD 的发病与 G 蛋白 α 亚基 (G α) 基因中的激活突变有关^[1, 2]。组织学表现为正常骨被异常增生的纤维结缔组织和编织骨小梁所替代。临床上根据发病部位和临床症状分为单发性 (monostotic osteofibrous dysplasia, MOFD)、多发性 (polyostotic osteofibrous dysplasia, POFD) 及伴有内分泌系统疾病的 McCune-Albright 综合征 (McCune-Al-

bright syndrome, MAS)。OFD 大多数在未成年时发病, 男女发病率相近^[3], 病变部位最常累及股骨近端^[4, 5]。临床表现为疼痛、病理性骨折及畸形。治疗方式包括手术治疗和药物治疗, 其中帕米麟酸二钠在临床上应用广泛^[6]。但是目前国内关于帕米麟酸二钠治疗 OFD 的相关报道较少, 因此, 作者通过对 38 例接受帕米麟酸二钠治疗的 OFD 患者进行回顾性分析, 观察帕米麟酸二钠治疗 OFD 的临床疗效。

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.19.17

作者简介: 刘文政, 硕士研究生, 研究方向: 中医骨伤科学, (电话) 17864190590, (电子信箱) 506921353@qq.com

* 通信作者: 于秀淳, (电话) 13969132190, (电子信箱) 13969132190@163.com

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析2011年1月—2021年1月解放军联勤保障部队第九六〇医院骨科收治的38例骨纤维结构不良患者的临床资料。其中, MOFD 13例, POFD 24例, MAS 1例; 男16例, 女22例; 年龄12~73岁, 平均(32.53±17.50)岁。纳入患者均接受过帕米膦酸二钠系统治疗(次数≥2次), 经病理学诊断为OFD, 病例资料完整。排除合并其他骨肿瘤疾病及随访时间少于1年者。该研究由解放军联勤保障部队第九六〇医院科研伦理委员会批准(批准号: 2021-148)。医院科研伦理委员会签署了“豁免知情同意”申请书。

1.2 治疗方式

所有患者入院后完善检查和相关用药前准备。待各项指标正常, 排除相关用药禁忌后, 进行静脉滴注帕米膦酸二钠葡萄糖注射液治疗, 成人一次静滴60 mg, 1次/d, 连续3 d; 儿童1次静滴1 mg/kg, 1次/d, 连续3 d; 并予以地塞米松注射液、乳酸钠林格注射液辅助治疗。用药期间, 密切观察患者是否出现发热、疼痛、低钙血症等不良反应, 若出现不良反应, 予以对症治疗。所有患者, 每3个月行1次治疗, 根据病情, 常规用药2年。

1.3 评价指标

记录每次用药期间是否发生不良反应。采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)和SF-36(生活质量量表)评估临床疗效。实验室检测方面, 检验血清I型胶原C端肽(Serum C-terminal type 1 procollagen, C1NP)、血清I型胶原氨基端前肽

(Serum N-terminal propeptide of type 1 procollagen, PINP)、血清骨钙素(Serum osteocalcin, OST)。行X线片及CT检查, 测量病变范围、骨皮质厚度。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。资料符合正态分布时, 采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD法。资料不符合正态分布时, 采用秩和检验。等级资料采用Friedman检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

38例患者静脉注射帕米膦酸二钠均超过2次, 19例患者接受全部8次帕米膦酸二钠治疗。14例患者分别在接受了2次、3次、5次帕米膦酸二钠治疗后疼痛症状完全消失。另外5例治疗过程中出现病理性骨折, 其中4例接受了2次治疗, 1例接受了3次治疗; 4例行肿瘤刮除植骨内固定术, 1例行单纯髓内针内固定术。38例患者应用帕米膦酸二钠治疗次数共202次, 人均(5.32±2.08)次。

在所有患者中, 仅1例在首次治疗时出现发热, 予以地塞米松5 mg+0.9%生理盐水500 ml静滴后, 体温恢复正常, 其余患者均未出现任何不良反应。

所有患者随访12~48个月, 平均(30.79±13.03)个月。患者临床结果见表1。随访过程中, 5例发生过骨折的患者均未再次发生骨折。随时间推移VAS评分显著降低($P < 0.05$), SF-36评分显著提高($P < 0.05$)

表1 38例患者临床与辅助检查结果与比较

指标	治疗前	治疗6个月	末次随访	P值
VAS评分(分, $\bar{x} \pm s$)	5.15±1.75	1.53±0.98	0.62±0.77	<0.001
SF-36评分(分, $\bar{x} \pm s$)	92.26±15.76	103.95±18.15	112.79±21.31	<0.001
C1NP(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.32±1.06	0.89±0.80	0.72±0.69	0.008
OST(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	83.42±43.85	75.72±46.23	60.32±34.24	0.053
PINP(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	219.92±102.30	151.52±70.83	105.49±35.39	<0.001
病灶(例, 缩小/无改变/扩大)	0/38/0	3/32/3	7/27/4	<0.001

2.2 辅助检查

检验结果见表1, 随时间推移, 患者的C1NP、PINP显著降低($P < 0.05$), 而OST无显著变化($P > 0.05$)。

影像所见病灶情况见表1, 在首次用药6个月后, 3例患者在X线片及CT上出现病变区域再填充或缩小; 32例病变区域未发生变化; 3例病变区域出现增大。在末次随访时, 7例患者在X线片及CT上

出现病变区域再填充或缩小。27 例病变区域未发生 变化，4 例病变区域出现增大。典型病例见图 1。



图 1 患者，女，14 岁，右股骨近端 OFD，共接受 8 次帕米膦酸二钠治疗 1a: 接受帕米膦酸二钠治疗前，右股骨 X 线片 1b: 第 2 次帕米膦酸二钠治疗后，右股骨 X 线片 1c: 第 4 次治疗帕米膦酸二钠后，右股骨 X 线片 1d: 末次随访时，右股骨 X 线片示病变区域大小未改变，未发生骨折及畸形

3 讨论

疼痛是 OFD 患者最常见的临床症状之一，往往会严重影响患者的生活质量，在国外的一些研究中，已经证明了帕米膦酸二钠能够减轻 OFD 患者的疼痛^[7]。在本研究中，所有患者滴注帕米膦酸二钠后，疼痛明显减轻，SF-36 评分明显增加，生活质量得到了提高，证实了帕米膦酸二钠能够减轻疼痛，提高生活质量。

骨代谢指标是用来评估 OFD 的病情变化和对治疗反应的一个重要方面^[8]，PINP、C1NP 是反映骨形成与吸收的重要标志物，OFD 患者的骨代谢指标往往超出了正常范围，帕米膦酸二钠可以通过选择性吸附到矿物质表面并随后通过骨吸收破骨细胞而内化，从而抑制骨吸收。Plotkin 等^[9]发现帕米膦酸二钠可显著降低骨代谢指标。Wang 等^[10]回顾性分析 11 例接受静脉滴注帕米膦酸二钠治疗的 OFD 患者，发现帕米膦酸二钠能够显著降低骨代谢指标，抑制骨的周转率，延缓疾病的进展。

另外，OFD 患者往往伴有骨质的破坏，导致骨强度的降低，从而导致骨折的发生。国外有研究从影像学上证实了帕米膦酸二钠的疗效^[11, 12]。另外，Chapurlat 等^[13]通过对 OFD 患者行帕米膦酸二钠治疗，发现患者在减轻疼痛，降低骨代谢指标的同时，约有 50% 的患者出现溶骨性区域的再填充以及骨皮

质厚度的增加。在本研究中，89% 的患者没有出现病变区域的再扩大，仅 5 例出现骨折，再次证实了帕米膦酸二钠可以阻止病变区域的扩大，减少骨折的发生。虽然应用帕米膦酸二钠会出现发热、疼痛、低钙血症等不良反应^[14]，但是发生率低，而且是短暂性、一过性，因此使用帕米膦酸二钠是安全可靠的。

综上所述，帕米膦酸二钠治疗 OFD 的作用显著，可以明显减轻骨痛，降低骨代谢指标，减缓疾病的进展，降低骨折发生的风险，显著提高患者的生活质量，并且不良反应较少，是目前治疗 OFD 的有效药物。

参考文献

- [1] Hartley I, Zhadina M, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome: a bench to bedside review [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104 (5): 517-529.
- [2] 刘铖. 骨纤维结构不良的病因及治疗研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2001, 8 (10): 1002-1004.
- [3] Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2000, 14 (2): 385-398.
- [4] Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of gas activation [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41 (2): 345-370.
- [5] 王军, 李大森, 杨毅, 等. 骨纤维结构不良发病机制及外科治疗现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (17): 1596-1600.
- [6] Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone [J]. *Bone*, 2021, 143: 115784.
- [7] Lee J, Shin H, Kwon YJ. Treatment of polyostotic fibrous dysplasia

- of the thoracic spine with intravenous pamidronate: result from 9 months follow up [J]. Korean J Spine, 2015, 12 (2) : 95-98.
- [8] Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32 (2) : 264-276.
- [9] Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, et al. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (10) : 4569-4575.
- [10] Wang Y, Wang O, Jiang Y, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome-related polyostotic fibrous dysplasia: a single-center experience [J]. Endocr Pract, 2019, 25 (1) : 23-30.
- [11] Lala R, Matarazzo P, Andreo M, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19 (Suppl 2) : 583-593.
- [12] Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Recurrent femur neck fracture and response to bisphosphonates in polyostotic fibrous dysplasia [J]. Indian J Pediatr, 2012, 79 (5) : 667-669.
- [13] Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21 (Suppl 2) : P114-P119.
- [14] Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia [J]. Bone, 2003, 33 (4) : 582-588.

(收稿:2022-02-01 修回:2022-08-16)
(同行评议专家:黄伟敏 郑凯)
(本文编辑:闫承杰)

读者·作者·编者

本刊关于投稿时附加相关文件的通知

为了保证学术期刊的严肃性和科学性,维护学术诚信,杜绝学术不端,落实合理医疗及相关医疗规章制度;同时,也为了提升本刊来稿审评效率,缩短审稿周期,使优质稿件尽快发表。自即日起,凡向本刊投稿者,除上传稿件、图片文件外,所有来稿必须在本刊投稿系统中上传以下2个基本附加文件:

(1) 单位介绍信:证明稿件内容是真实的,为本单位人员撰写,作者署名无争议,无一稿两投,单位介绍信需加盖单位公章。

(2) 学术诚信承诺书:由第一作者或通讯作者撰写,承诺稿件内容为自己的工作,并由本人撰写,不存在由第三方代写、代投行为;无剽窃、抄袭他人学术成果;无伪造、篡改实验数据;无编造数据资料等其他学术不端行为,无不当署名等情况;承诺研究数据及结果真实、可靠,为作者原创。

此外,以下情况还需补充以下相关文件。

(1) 导师推荐信:研究生工作期间撰写的稿件必需附导师推荐信,并由导师任通讯作者。简要介绍学生和稿件撰写情况,以及推荐理由。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

(2) 上级医师推荐信:医师、主治医师撰写涉及上一级资质的手术或其他诊疗内容,必须附上上级医生推荐信,并由上级医生任通讯作者。推荐信说明资料的真实性和推荐理由。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

(3) 基金证明:凡文稿内容有基金资助的,包括国际、国家、省、市、县,以及系统、企业、本单位的各类科研基金,除在文稿首页下脚注明基金项目名称和编号外,请务必上传能够证明基金的批准证书或文件复印件。

(4) 同行专家推荐信:如文稿附加2名同行专家推荐信,可显著加快稿件处理进程。专家需具备副高以上职称,推荐信对文稿内容的科学性、创新性、实用性、可读性做出评价。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

以上文件的参考样式请前往本刊远程投稿系统 (<http://jxwk.ijournal.cn>) 首页下载专区下载。需制成JPG或PDF文件,上传至本刊投稿系统,或将原件快递至本刊编辑部。必备文件齐全后,本刊方对稿件进行处理。

中国矫形外科杂志编辑部
2021年5月11日