



汉防己甲素片对绝经后骨质疏松症患者首次唑来膦酸治疗后炎性细胞因子及急性期反应的影响

徐展飞, 李利, 佟向阳, 赵雪超

The effects of tetrandrine tablets on inflammatory cytokines and acute phase response following the first-dose of zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis patients

XU Zhanfei, LI Li, TONG Xiangyang, ZHAO Xuechao

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202508039>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

冬凌草甲素磺酰脲衍生物的设计与抗炎活性研究

Synthesis and anti-inflammatory activities of oridonin sulfonylurea derivatives

药学实践与服务. 2025, 43(7): 335-338, 352 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401048](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401048)

度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者机体代谢、体脂成分及血清脂肪因子的影响

Effects of dulaglutide combined with metformin on body metabolism, body fat composition and serum adipokines in obese patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2024, 42(7): 305-309 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305032](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305032)

利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛患者疗效及对血清疼痛介质的影响

Effect of lidocaine medicated plaster combined with pregabalin on patients with postherpetic neuralgia and the impact on serum pain mediators

药学实践与服务. 2025, 43(11): 572-576 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202505036](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202505036)

M2型巨噬细胞外泌体喷剂对压力性损伤的疗效及作用机制

Therapeutic effects and mechanisms of M2 macrophage exosome spray on pressure injuries

药学实践与服务. 2025, 43(9): 436-442 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202503066](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202503066)

临床药师参与人粒细胞刺激因子致弥漫性肺泡出血的病例分析

Participation of clinical pharmacists in patient of diffuse alveolar hemorrhage induced by human granulocyte colony-stimulating factor

药学实践与服务. 2025, 43(11): 567-571 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202506021](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202506021)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

汉防己甲素片对绝经后骨质疏松症患者首次唑来膦酸治疗后炎性细胞因子及急性期反应的影响

徐展飞^a, 李利^a, 佟向阳^b, 赵雪超^b (徐州医科大学附属徐州市立医院: a. 急诊医学科, b. 创伤中心, 徐州 221000)

[摘要] **目的** 探讨汉防己甲素片对绝经后骨质疏松症患者首次唑来膦酸治疗后炎性细胞因子及急性期反应的影响。**方法** 选取2022年6月至2024年12月在徐州医科大学附属徐州市立医院确诊为绝经后骨质疏松症并首次接受唑来膦酸治疗的80例患者作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为对照组(对乙酰氨基酚片预防治疗)和实验组(汉防己甲素片联合对乙酰氨基酚片预防治疗),各40例。比较2组输注唑来膦酸后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平以及急性期反应(发热、肌肉关节疼痛、胃肠道不适)的发生情况。**结果** 与输注唑来膦酸前相比,2组患者输注后1 d、3 d的血清hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均明显升高($P < 0.05$);且对照组各炎性细胞因子水平均明显高于实验组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。急性期反应方面,对照组输注唑来膦酸后的发热、肌肉关节疼痛的发生率显著高于实验组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组胃肠道不适的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 汉防己甲素片可以降低绝经后骨质疏松症患者首次唑来膦酸治疗后hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达水平,降低急性期反应的发生率,减轻不良反应。

[关键词] 汉防己甲素片;绝经后骨质疏松症;唑来膦酸;急性期反应;炎性细胞因子

[文章编号] 2097-2024(2026)04-0216-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202508039

The effects of tetrandrine tablets on inflammatory cytokines and acute phase response following the first-dose of zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis patients

XU Zhanfei^a, LI Li^a, TONG Xiangyang^b, ZHAO Xuechao^b (a. Department of Emergency, b. Department of Trauma Center, The Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of tetrandrine tablets on inflammatory cytokines and acute phase response following the first-dose of zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis patients. **Methods** 80 postmenopausal osteoporosis patients receiving the first-dose of zoledronic acid admitted in the Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University from June, 2022 to December, 2024 were selected as study objects, and the patients were randomly divided into control group (40 cases, prophylactic treatment with acetaminophen tablets) and study group (40 cases, prophylactic treatment with tetrandrine tablets and acetaminophen tablets). The high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the occurrence of acute phase reactions (fever, muscle and joint pain, gastrointestinal discomfort) between two groups were compared. **Results** The levels of serum hs-CRP, IL-1 β , IL-6, and TNF- α in both groups significantly increased on day 1 and day 3 after infusion of zoledronic acid (all P values < 0.05). The levels of serum hs-CRP, IL-6, and TNF- α in the control group were higher than those in the study group on day 1 and 3 after infusion of zoledronic acid, with statistical significance (all P values < 0.05). In terms of acute phase reactions, the incidence of fever, muscle and joint pain in the control group after infusion of zoledronic acid were higher than those in the study group, with statistical significance ($P < 0.05$). No statistically significant difference in the incidence of gastrointestinal discomfort between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tetrandrine tablets could reduce the expression levels of hs-CRP, IL-1 β , IL-6, and TNF- α following the first-dose of zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis patients, reduce the incidence of acute phase reactions, and alleviate adverse reactions.

[Key words] tetrandrine tablets; postmenopausal osteoporosis; zoledronic acid; acute phase reaction; inflammatory cytokines

[作者简介] 徐展飞, 本科, 主治医师, 研究方向: 急诊医学, Email: 479138859@qq.com

[通信作者] 赵雪超, 本科, 副主任医师, 研究方向: 创伤骨科、骨质疏松症, Email: wuhongye_@126.com

双磷酸盐是治疗骨质疏松症的常用药物之一,通过抑制破骨细胞活性和促进破骨细胞凋亡从而减少骨吸收,降低骨折风险、促进骨折愈合^[1]。相比口服类药物,唑来膦酸只需每年静脉注射一次,为患者提供了很高的便利性和依从性^[2]。然而,约20%~60%的骨质疏松症患者在首次唑来膦酸治疗的一年后未能继续输注^[3-5]。急性期反应(APR)作为唑来膦酸特有的副作用,是导致患者停药的重要因素^[5]。既往文献报道^[6],APR发生率为49.4%。发热、肌肉关节疼痛、胃肠道不适等是最常见的症状,这些症状通常在输注唑来膦酸后24~36 h达到高峰,并在2~3 d后减轻^[7]。

APR的病理机制目前尚不明确。有研究表明^[8-9],唑来膦酸以剂量依赖性的方式激活 $\gamma\delta$ T细胞,引起白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性细胞因子的释放,从而诱发APR。因此,抑制炎性因子的表达可能是减少输注唑来膦酸后发生APR的措施之一。汉防己甲素作为汉防己甲素片核心有效化学成分,是从草药中提炼出来的生物碱,通过抑制多种炎性因子的产生,发挥抗炎、镇痛的作用,临床上主要应用于类风湿关节炎及部分免疫性疾病^[10-12]。然而,汉防己甲素片能否预防唑来膦酸治疗后APR的发生,目前尚未见报道。因此,本研究通过病例对照研究,评估汉防己甲素片对绝经后骨质疏松症患者首次唑来膦酸治疗后炎性细胞因子及APR的影响,以期进一步指导临床实践。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年6月至2024年12月在徐州医科大学附属徐州市立医院确诊为绝经后骨质疏松症并首次接受唑来膦酸治疗的80例患者作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为对照组(对乙酰氨基酚片预防治疗)和实验组(汉防己甲素片联合对乙酰氨基酚片预防治疗),各40例。对照组年龄60~85岁,平均年龄(70.25 \pm 7.39)岁,BMI 16.89~40.96(25.42 \pm 4.86) kg/m²,骨密度T值-2.6~-4.7,平均(-3.65 \pm 0.58);实验组年龄61~85岁,平均年龄(72.25 \pm 6.14)岁,BMI 19.72~34.60(26.05 \pm 3.99) kg/m²,骨密度T值-2.6~-4.5,平均(-3.48 \pm 0.61)。本研究经徐州医科大学附属徐州市立医院伦理委员会批准,伦理批准号:xyyII[2023]013,每位患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试药

RaiseCyte流式细胞仪(青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司)。钙尔奇D(国药准字:H10950030,苏州赫力昂制药有限公司);维生素D2软胶囊(国药准字:H32023837,南京海鲸药业股份有限公司);0.9%氯化钠注射液(国药准字:H20013026,山东科伦药业有限公司);唑来膦酸注射液(国药准字:H20113138,正大天晴药业集团股份有限公司);对乙酰氨基酚片(国药准字:H2021118,中美天津史克制药有限公司);汉防己甲素片(国药准字:H33022075,浙江金华康恩贝生物制药有限公司)。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》的诊断标准^[13],确诊为绝经后骨质疏松症;②年龄60~85岁;③首次接受唑来膦酸治疗。

排除标准:①既往使用过唑来膦酸或其他类型的双磷酸盐药物;②总血清钙水平<2.10 mmol/L;③药物过敏或不能耐受本治疗方案者;④合并类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、痛风、感染以及精神系统疾病等;⑤病例资料不完整。

1.4 治疗方法

1.4.1 常规治疗

两组患者均在确诊绝经后骨质疏松症后接受健康宣教:①骨质疏松症的相关知识;②早期筛查、早期预防骨质疏松症的重要性;③常见的抗骨质疏松症药物的用法及作用机制。在接受唑来膦酸治疗前,所有患者给予钙尔奇D,口服600 mg/次,2次/d;维生素D2软胶囊,口服0.125 mg/次,1次/d。

1.4.2 对照组

对照组先予0.9%氯化钠注射液500 ml静滴,再予唑来膦酸注射液5 mg,缓慢静滴,唑来膦酸输注结束后,再予0.9%氯化钠注射液500 ml静滴;治疗当天及治疗后第1、2、3天分别予对乙酰氨基酚片,口服0.5 g/次,2次/d。嘱患者治疗期间多饮水。

1.4.3 实验组

实验组在对照组治疗方案基础上,在治疗当天及治疗后第1、2、3天分别予汉防己甲素片,口服20 mg/次,3次/d。

1.5 观察指标及疗效评价标准

主要评价指标为血清炎性细胞因子水平以及APR的发生情况,如发热、肌肉关节疼痛以及胃肠道不适等。

1.5.1 炎性细胞因子水平

在以下3个时间点采集患者静脉血:①治疗

前: 输注唑来膦酸当天早晨(6:00~7:00), 空腹状态下采集; ②治疗第1天: 输注唑来膦酸后24h左右(± 2 h); ③治疗第3天: 输注唑来膦酸后72h左右(± 2 h), 检测指标包括超敏C反应蛋白(hs-CRP)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

炎症细胞因子检测方法: 实验室检查血样于入院第二天早晨(6:00~7:00)采集, 患者禁食过夜, 血样采集后立即送检。通过 RaiseCyte 流式细胞仪, 采用多重微球流式免疫荧光发光法检测血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

1.5.2 APR 的发生情况

本研究中 APR 定义为输注唑来膦酸后 3 d 内发生的发热、肌肉关节疼痛、胃肠道不适。

①比较 2 组发热情况: 在输注唑来膦酸前、当天的 14:00、17:00 和 20:00 以及治疗后第 2 天和第 3 天的 8:00、11:00、14:00、17:00 和 20:00 测量腋温。除了上述时间点外, 如果患者感觉体温升高, 则及时测量体温。体温 37.3~38 $^{\circ}$ C 为低热,

38.1~39 $^{\circ}$ C 为中热, 39.1~41 $^{\circ}$ C 为高热, 大于 41 $^{\circ}$ C 为超高热。②比较 2 组肌肉关节疼痛: 采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者疼痛, 最低 0 分, 最高 10 分, 分值越高表明疼痛越剧烈。③比较 2 组胃肠道不适发生情况: 包括恶心、呕吐、纳差等症状。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 分类资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

共纳入 80 例患者, 两组患者基线资料以及治疗前红细胞、血红蛋白、红细胞压积、白细胞、中性粒细胞、血钙、血磷、血镁、肌酐清除率、hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、骨转换指标等比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具体见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	骨密度T值	基线实验室检查						
				红细胞计数 ($\times 10^{12}$ /L)	血红蛋白 (g/L)	红细胞压积 (%)	白细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	中性粒细胞 ($\times 10^9$ /L)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)
对照组	70.25 \pm 7.39	25.42 \pm 4.86	-3.65 \pm 0.58	4.38 \pm 0.51	136.35 \pm 17.64	40.90 \pm 4.67	7.01 \pm 1.93	4.64 \pm 1.88	2.34 \pm 0.10	1.11 \pm 0.20
实验组	72.25 \pm 6.14	26.05 \pm 3.99	-3.48 \pm 0.61	4.47 \pm 0.54	137.30 \pm 16.65	41.42 \pm 4.24	6.91 \pm 2.30	4.33 \pm 2.11	2.36 \pm 0.09	1.15 \pm 0.24
t/χ^2	-1.316	-0.633	1.257	-0.758	-0.248	-0.527	0.206	0.955	-1.262	-0.675
P	0.192	0.528	0.212	0.451	0.805	0.600	0.837	0.487	0.211	0.502

项目	基线实验室检查								
	血镁 (mmol/L)	肌酐清除率 [ml/(min \cdot 1.73 m ²)]	25-羟基维生素 D3 (ng/ml)	I 型胶原氨基端前肽 (ng/ml)	β -胶原降解产物 (pg/ml)	甲状旁腺激素 (pg/ml)	N 端骨钙素 (ng/ml)	降钙素 (ng/ml)	骨型碱性磷酸酶 (ug/L)
对照组	0.90 \pm 0.16	103.32 \pm 16.67	20.67 \pm 6.22	56.83 \pm 34.43	722.38 \pm 347.10	34.49 \pm 15.35	15.34 \pm 6.17	2.26 \pm 1.70	14.59 \pm 6.31
实验组	0.92 \pm 0.16	101.88 \pm 18.91	21.51 \pm 7.18	54.04 \pm 23.51	638.89 \pm 259.23	37.63 \pm 20.03	16.32 \pm 9.21	2.85 \pm 3.01	14.28 \pm 5.28
t/χ^2	-0.444	0.362	-0.561	0.424	1.159	-0.788	-0.555	-1.070	0.244
P	0.658	0.718	0.577	0.673	0.250	0.433	0.580	0.288	0.808

2.2 两组患者治疗前、后炎症细胞因子水平比较

两组患者治疗前血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后 1 d、3 d 的血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 组间相比, 对照组治疗后 1 d、3 d 的 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均显著高于实验组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 APR 的发生情况

2.3.1 发热

对照组有 14 例发热, 其中 6 例为低热, 6 例为中热, 2 例为高热; 实验组有 6 例发热, 其中 2 例为低热, 3 例为中热, 1 例为高热。对照组发热率

(35.00%) 高于实验组 (15.00%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前、后炎症细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

炎症细胞因子	hs-CRP (mg/L)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
对照组				
治疗前	3.20 \pm 3.56	6.41 \pm 2.71	3.93 \pm 1.38	3.68 \pm 2.03
治疗后 1 d	6.86 \pm 3.89* [#]	8.71 \pm 2.80* [#]	5.28 \pm 1.52* [#]	5.91 \pm 2.14* [#]
治疗后 3 d	5.41 \pm 3.17* [#]	8.11 \pm 2.80* [#]	4.80 \pm 1.28* [#]	5.48 \pm 2.11* [#]
实验组				
治疗前	3.01 \pm 2.97	6.79 \pm 2.82	3.74 \pm 1.40	4.23 \pm 2.15
治疗后 1 d	4.70 \pm 2.87*	7.39 \pm 2.86*	4.46 \pm 1.63*	4.71 \pm 2.15*
治疗后 3 d	4.03 \pm 2.66*	7.19 \pm 2.47*	4.14 \pm 1.42*	4.45 \pm 2.04*

注: * $P<0.05$, 与治疗前比较; [#] $P<0.05$, 与同时点实验组治疗后比较。

2.3.2 肌肉关节疼痛

对照组有 11 例肌肉关节疼痛,疼痛 VAS 评分为(0.75±1.72);实验组有 4 例肌肉关节疼痛,疼痛 VAS 评分为(0.33±1.00)。对照组肌肉关节疼痛发生率(27.50%)高于实验组(10.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.3 胃肠道不适

对照组有 4 例胃肠道不适,实验组有 3 例胃肠道不适。两组胃肠道不适发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者输注唑来膦酸后急性期反应的情况比较 [例(%)]

项目	发热	肌肉关节疼痛	胃肠道不适
对照组	14(35.0)	11(27.5)	4(10.0)
实验组	6(15.0)	4(10.0)	3(7.5)
χ^2	4.267	4.021	0.157
P	0.039	0.045	0.692

3 讨论

用药依从性差是治疗骨质疏松症所面临的一个重要挑战。唑来膦酸作为常用的抗骨质疏松药物,相较于口服药物可减少胃肠道反应的发生,在一定程度上提高了患者的用药依从性^[2]。然而,唑来膦酸特有的 APR 副作用是导致患者停药最重要的因素^[5]。因此,降低 APR 的发生率是确保骨质疏松症患者持续接受唑来膦酸治疗的关键。

目前,针对 APR 的处理以对症治疗为主。尽管补液、饮水、使用激素以及非甾体抗炎药可以缓解唑来膦酸引起的发热、肌肉关节疼痛等症状,但仍缺乏有效的预防措施。唑来膦酸通过抑制法尼基焦磷酸合成酶(FPPS)活性发挥抗骨质疏松作用,当 FPPS 被抑制时,异戊烯基二磷酸等代谢产物累积,激活 $\gamma\delta$ T 细胞,引起 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放,单核细胞、巨噬细胞等接触炎症因子后,导致下游 Cox-2 表达上调及前列腺素合成激增,最终表现为发热、肌肉疼痛等急性期反应^[6,14]。因此,抑制炎症因子的表达水平是治疗 APR 的重要措施之一。Wark 等^[15]的随机对照研究表明,预防性使用乙酰氨基酚或布洛芬可以显著降低 APR 的发生率。然而,既往关于预防和治疗 APR 的研究大多数都集中在单一药物干预上,新型的联合药理策略可以更有效地减轻唑来膦酸治疗后 APR^[16]。汉防己甲素是从传统草药中提取的一种生物碱,也是汉防己甲素片中的核心有效成分。该成分通过抑制 NLRP3 信号通路,减少 IL-1 β 、

IL-6、TNF- α 及前列腺素 E2 等多种炎症因子的生成,进而发挥抗炎与镇痛作用^[10-12]。本研究评估应用汉防己甲素片对绝经后骨质疏松症患者首次接受唑来膦酸治疗后炎症细胞因子的表达水平及 APR 的影响,结果显示,汉防己甲素片可以显著降低输注唑来膦酸后血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达水平,降低 APR 的发生率,并减轻 APR 的严重程度。

已有研究报道 APR 的危险因素,其中,血清 25-羟基维生素 D3 越来越引起临床医师的重视。Lu 等^[17]研究显示,血清 25-羟基维生素 D3 是骨质疏松症患者输注唑来膦酸后发热的预测因素,25-羟基维生素 D3 水平与输注后体温呈负相关。另一项回顾性研究也发现^[18],血清 25-羟基维生素 D3 水平与唑来膦酸引起的发热风险呈负相关,25-羟基维生素 D3 高于 35 ng/ml 可以更有效地防止 APR 的发生。Crotti 等^[19]研究同样证实,与未发生 APR 的患者相比,APR 患者的血清 25-羟基维生素 D3 水平更低 [(26.3±12.7) ng/ml vs (37.0±13.5) ng/ml, $P<0.05$], 25-羟基维生素 D3 低于 30 ng/ml 的患者 APR 的发生风险增加了 3.2 倍。因此,在输注唑来膦酸前提高 25-羟基维生素 D3 水平可能有助于降低 APR 的发生率。Merlotti 等^[20]评估补充维生素 D 对 APR 的预防作用,结果发现,输注唑来膦酸前补充足够的维生素 D 可以有效减少 APR 的发生。其机制可能与维生素 D 的免疫调节作用有关。研究表明^[21-22],活性维生素 D₃ 可以抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的激活,从而降低 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达水平。本研究中,所有患者在接受唑来膦酸治疗前,均常规进行维生素 D 以及钙剂的补充,这可能是本研究 APR 发生率低于既往文献报道的原因之一。

对乙酰氨基酚与汉防己甲素片具有不同的作用靶点与效应特征。对乙酰氨基酚作为经典解热镇痛药,主要通过抑制中枢神经系统内环氧合酶(尤其是 COX-2),减少前列腺素合成,从而发挥解热与镇痛作用,但其对外周炎症的抑制能力有限^[6]。相较之下,汉防己甲素片的抗炎机制更偏上游且作用广泛,能够通过多重信号通路抑制炎症因子的生成与释放,在炎症早期有效阻断细胞因子的级联放大^[10]。唑来膦酸所引起的急性期反应,本质上是由于外周免疫细胞激活,促使炎症因子大量释放入血,引发全身性炎症反应^[5];汉防己甲素片可从外周层面抑制关键炎症因子的产生,而对乙酰氨基酚则主要在中枢层面缓解发热与疼痛症状,二者联

合形成“外周抑制、中枢缓解”的协同模式,从而实现急性期反应的更全面控制。尽管本研究采用标准剂量联合方案,未来仍可在在此基础上进一步探索是否能够通过优化对乙酰氨基酚剂量,在维持临床疗效的同时进一步降低总体用药负担。我们也注意到,对老年患者而言,增加药物种类可能带来用药负担的顾虑。然而,本方案中联合用药仅为短期预防性使用(共计4 d),其根本目的在于提升患者对年度唑来膦酸治疗的耐受性与依从性。从整体获益风险比来看,此种“短期用药负担”可视为一种策略性投入,以换取“长期治疗持续性与骨折风险降低”的重要收益。若因急性期反应导致患者中断有效抗骨质疏松治疗,后续所带来的骨折风险及健康损失将远大于短期联合用药的潜在负担。

综上所述,汉防己甲素片可以抑制绝经后骨质疏松症患者首次唑来膦酸治疗后炎症细胞因子的表达水平,降低APR的发生率,减轻APR的严重程度。本研究存在以下不足:作为回顾性研究,难免存在研究对象的选择偏倚;未对患者进行长期随访,尚不清楚对患者远期停药的影响。需开展多中心、前瞻性的研究,进一步分析汉防己甲素片防治唑来膦酸后APR的疗效。

【参考文献】

[1] ZENG Y H, YANG Y, WANG J, et al. The Healing and therapeutic effects of perioperative bisphosphonate use in patients with fragility fractures: meta-analysis of 19 clinical trials[J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(11): 1897-1907.

[2] NARAYANASAMY M, BISHOP S, SAHOTA O, et al. Acceptability and engagement amongst patients on oral and intravenous bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in older adults[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(11): afac255.

[3] CURTIS J R, YUN H F, MATTHEWS R, et al. Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population[J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2012, 64(7): 1054-1060.

[4] MODI A, SAJJAN S, INSINGA R, et al. Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(4): 1355-1363.

[5] LI C, LU K, SHI Q, et al. Predicting the individualized risk of nonadherence to zoledronic acid among osteoporosis patients receiving the first infusion of zoledronic acid: development and validation of new predictive nomograms[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221114214.

[6] 李萍, 李潇潇, 赵荣生. 骨质疏松患者首次静脉滴注唑来膦酸致急性期反应危险因素 Meta 分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(6): 425-431.

[7] REID I R, GAMBLE G D, MESENBRINK P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4380-4387.

[8] THIÉBAUD D, SAUTY A, BURCKHARDT P, et al. An *in vitro* and *in vivo* study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates[J]. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61(5): 386-392.

[9] ROELOFS A J, JAUHAINEN M, MÖNKKÖNEN H, et al. Peripheral blood monocytes are responsible for gammadelta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(2): 245-250.

[10] 安艳芳, 方立. 汉防己甲素联合阿仑膦酸钠治疗类风湿性关节炎合并骨质疏松疗效观察[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(2): 103-106.

[11] SONG M Y, WANG J X, SUN Y L, et al. Tetrandrine alleviates silicosis by inhibiting canonical and non-canonical NLRP3 inflammasome activation in lung macrophages[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1274-1284.

[12] GAO P, RAO Z W, LI M, et al. Tetrandrine represses inflammation and attenuates osteoarthritis by selective inhibition of COX-2[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(3): 505-513.

[13] 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]. *中国全科医学*, 2023, 26(14): 1671-1691.

[14] DICUONZO G, VINCENZI B, SANTINI D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2003, 23(11): 649-654.

[15] WARK J D, BENSON W, RECKNOR C, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(2): 503-512.

[16] CHEN C H, YEAP E K, HSU C H, et al. Novel combined pharmacological strategy to alleviate acute phase response following zoledronic acid treatment[J]. *Arch Osteoporos*, 2024, 19(1): 97.

[17] LU K, SHI Q, GONG Y Q, et al. Predicting the acute-phase response fever risk in bisphosphonate-naïve osteoporotic patients receiving their first dose of zoledronate[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(11): 2381-2396.

[18] LU K, SHI Q, GONG Y Q, et al. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13: 991913.

[19] CROTTI C, WATTS N B, DE SANTIS M, et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin d and previous oral bisphosphonate therapy[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(5): 405-410.

[20] MERLOTTI D, RENDINA D, MUSCARIELLO R, et al. Preventive role of vitamin D supplementation for acute phase reaction after bisphosphonate infusion in Paget's disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz138.

[21] BERNICKE B, ENGELBOGEN N, KLEIN K, et al. Analysis of the seasonal fluctuation of $\gamma\delta$ T cells and its potential relation with vitamin D₃[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1460.

[22] DE SANTIS M, CAVACIOCCHI F, CERIBELLI A, et al. Gamma-delta T lymphocytes and 25-hydroxy vitamin D levels as key factors in autoimmunity and inflammation: the case of zoledronic acid-induced acute phase reaction[J]. *Lupus*, 2015, 24(4-5): 442-447.

【收稿日期】 2025-08-17 【修回日期】 2026-01-09
【本文编辑】 崔俐俊