

联合应用阿仑膦酸钠及阿法骨化醇对围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症的影响

管玉涛 张 琼 蔡莲莲 赵 宇 吕杰强 丁红香 陈国丹

摘 要 **目的** 评价联合应用阿仑膦酸钠及阿法骨化醇对围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症的影响。**方法** 征集 2008 年 7 月~2009 年 12 月妇科更年期门诊骨量减少或骨质疏松症的围绝经期及绝经后患者 56 例,随机分为两组,实验组:口服阿仑膦酸钠 70mg 每周 1 次+阿法骨化醇胶囊 0.25 μ g 每日 2 次+复方氨基酸螯合钙 1000mg 每日 1 次;对照组:口服复方氨基酸螯合钙 1000mg 每日 1 次。两组均连续服药 48 周。治疗前、后采用双能 X 线吸收法测定腰椎 1~4 节(L₁₋₄)及左股骨密度(BMD);同时抽血检测骨代谢指标:骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原 C 端肽(CTX)、25(OH)D₃。**结果** 两组在治疗 48 周后临床疼痛等症状均明显改善与好转,有效率分别为 93.55% 和 64.00%,有显著差异($P < 0.05$);试验组 L₁₋₄ 及左股骨部位骨密度均较治疗前显著提高($P < 0.05$),两者增幅为(2.87 $\pm$ 2.75)% 和(2.53 $\pm$ 1.14)%。治疗后两组之间比较,两者差异有显著性($P < 0.05$)。试验组能有效降低 BALP 及 CTX、升高 25(OH)D₃ 水平,三者改变率分别为(-19.56 $\pm$ 17.67)%、(-6.12 $\pm$ 3.94)% 和(+6.34 $\pm$ 3.17)%,与治疗前相比,差异均有显著性($P < 0.05$);治疗后两组相比,三者改变率差异均有显著性($P < 0.05$)。**结论** 联合应用阿仑膦酸钠及阿法骨化醇在治疗围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症效果良好。

关键词 围绝经期及绝经后 骨质疏松症 骨密度 骨代谢指标 联合治疗

The Effects of Combination Therapy of Alendronate and Alfacalcidol on Osteoporosis in Patients with Perimenopause or Menopause. Guan Yutao, Zhang Qiong, Cai Lianlian, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract **Objective** To evaluate the effects of combination therapy of Alendronate and Alfacalcidol on osteoporosis for perimenopause or menopause. **Methods** 56 women who were perimenopause or menopause with low bone mineral density or osteoporosis were applied from July 2008 to December 2009 for 48 weeks. They were divided into 2 groups randomly: experimental group (taking bisphosphonates 70mg/w + alfacalcidol 0.25 μ g/bid + Osteoform 1000mg/d oral) and control group (taking the Osteoform 1000mg/d orally). BMD on lumbar 1~4 and left femur as well as biochemical markers of bone turnover such as BALP, CTX and 25(OH)D₃ were measured before and after treatment. **Results** Patients in two groups were good for improving the pain significantly, and the ratio of efficiency was 93.55% and 64.00%. There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). Changes of BMD of lumbar 1~4 and left femur were (2.87 $\pm$ 2.75)% and (2.53 $\pm$ 1.14)% respectively in experimental group, and the difference between before and after treatment was statistically distinct ($P < 0.05$). There was significant difference in therapeutic effects after treatment between two groups. The decreasing amplitude of BALP and the CTX, and increasing amplitude of 25(OH)D₃ was (3.33 $\pm$ 1.21)%, (4.87 $\pm$ 2.52)%, (6.12 $\pm$ 3.94)% respectively. The change ratio of them was (-19.56 $\pm$ 17.67)%, (-6.12 $\pm$ 3.94)% and (+6.34 $\pm$ 3.17)% respectively, and for all of them, the difference between before and after treatment was statistically distinct ($P < 0.05$). There was significant difference in therapeutic effects after treatment among them. **Conclusion** The combination of Alendronate and Alfacalcidol was effective in treating osteoporosis for perimenopause or menopause.

Key words Perimenopause or menopause; Osteoporosis; BMD; Biochemical markers of bone turnover; Combination therapy

妇女绝经后因卵巢功能消退,雌激素水平下降,使骨量逐渐丢失,易患骨质疏松症,从而容易发生骨折。绝经后妇女骨质疏松症是一种慢性进行性疾病,

其特点是长期骨吸收超过骨形成,从而导致骨量减少,骨微结构破坏,骨强度降低,骨折危险性增加,严重影响着妇女的健康。随着老年人口的增加,人民生活水平的提高,绝经后妇女骨质疏松症的患病率越来越高,严重影响女性的生存质量,也给国家及患者家庭带来了巨大的经济重负。对骨质疏松症的治疗

作者单位:325027 温州医学院附属第二医院妇产科(管玉涛、张琼、蔡莲莲、赵宇、吕杰强);检验科(丁红香);放射科(陈国丹)

通讯作者:赵宇,电子信箱:zhaoyu4567@yahoo.cn

是世界医疗卫生界所面临的难题之一,目前对骨质疏松尚无理想而特别有效的治疗方法。目前治疗和预防骨质疏松症主要应用钙剂和维生素 D 类药品,由于骨质疏松症是由钙的沉积和流失不平衡所致,单纯补钙并不能有效治疗和预防骨质疏松症,因此,需要应用一些防止钙流失的药物。本研究采用阿仑膦酸钠同时补充复方氨基酸螯合钙及阿法骨化醇治疗更年期妇女骨质疏松症病人,探讨其对骨质疏松症的疗效。

材料与方法

- 1. 研究对象:选择 2008 年 7 月~2009 年 12 月,笔者医院更年期门诊经 BDM 测量诊断为骨量减少或骨质疏松的围绝经期及绝经后年龄在 45~75 岁之间的女性,由专人进行询问病史、一般体检和相应的化验检查。排除条件:患有可影响骨转换指标的其他疾病,如慢性腹泻、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、糖尿病、类风湿关节炎、多发性骨髓瘤、骨肿瘤或合并有心血管、肝、肾和血液系统等严重原发疾病及精神病患者,及近期服用糖皮质激素类药物。要求对象均自愿参加,经医院伦理委员会同意,并签订知情同意书,研究期间膳食结构与生活方式不变。
- 2. 研究设计:随机、开放、平行对照的临床试验,期限 48 周。
- 3. 研究的药物方案:实验组:口服阿仑膦酸钠,服用阿仑膦酸钠片 70mg 每周 1 次,每次服药日早餐前至少 30min 空腹,用 200ml 以上温开水送服,服药后至餐前保持立位;同时补充复方氨基酸螯合钙口服每日 1000mg + 阿法骨化醇软胶囊每日 0.25μg,对照组:服用复方氨基酸螯合钙口服每日 1000mg。

表 1 两组基线状况的比较

组别	n	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	体重指数
试验组	33	52.34 ± 6.76	155.89 ± 3.76	52.67 ± 3.25	20.54 ± 1.92
对照组	28	51.32 ± 4.87	156.34 ± 2.87	53.86 ± 5.21	21.04 ± 2.04
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

2. 两组对骨疼痛改善情况:试验组及对照组均能有效改善骨疼痛,有效率分别为 93.55% 和 64.00%,两组之间差异有显著性($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组联合方案骨疼改善情况

组别	n	显效	有效	无效	有效率(%)
试验组	31	16	13	2	93.55
对照组	25	5	11	9	64.00

经 χ^2 方检验,有显著差异, $P < 0.01$

3. 两组对 BMD 影响:治疗 48 周后,试验组 L_{1-4}

4. 骨密度(BMD)检测:双能 X 线骨密度测量仪由美国 Lunar 公司生产,产品标准号:YZB/USA0509 型号:pradigy。测量部位: L_{1-4} 、左股骨,BMD 用克/平方厘米(g/cm^2)表示。由受过培训的专业技术人员操作(变异系数 < 1)。采用 WHO 骨质疏松诊断标准:骨量减少: $-2.5 < T < -1.0$,骨质疏松: $T \leq -2.5$ 。

5. 骨代谢指标:由北京荣志达有限公司提供的骨代谢检测试剂:血清骨形成指标骨碱性磷酸酶(BALP)、骨吸收指标 I 型胶原 C 端肽(CTX)及钙调节激素 $25(OH)D_3$ 水平,标本送至笔者医院检验科统一测定。

6. 筛查和随访:随机化前 1 个月内筛查志愿者,包括详细询问病史,测量身高、体重、血压等。同时进行乳腺机妇科检查并以薄层液基细胞学(TCT)进行宫颈防癌检查,实验室检查包括,血常规,血生化,盆腔 B 超,乳腺超声等。骨疼痛改善评分标准:显效:疼痛消失;有效:疼痛部分缓解或减轻;无效:疼痛无变化或加重。随机化后研究者和患者均知道分组结果及所服用药物,由患者本人报告服药情况及不良反应。随诊中,若不良反应较重或不能忍受,则转交主要研究者进行诊治,24 周时检测血肝肾功能,血常规等,48 周随访时重复基线检查项目。

7. 统计学方法:定量数据采用均值 ± 标准差,定量数据治疗前后比较用配对 t 检验或符号秩检验,计数治疗比较采用 χ^2 检验,统计过程用 SPSS 12.0 软件完成, $P < 0.05$ 为差异显著性。

结 果

1. 一般情况:共入组 61 例,两组间年龄、身高、体重、BMI 差异均无显著性($P > 0.05$) (表 1)。

及左骨部位骨密度均较治疗前显著提高($P < 0.05$),两者增幅为 $(2.87 \pm 2.75)\%$ 和 $(2.53 \pm 1.14)\%$;治疗后两组之间比较,两者差异有显著性($P < 0.05$) (表 3)。

4. 两组对骨转换的影响:治疗 48 周后,试验组能有效降低 BALP 及 CTX、升高 $25(OH)D_3$ 水平,三者改变率分别为 $(-19.56 \pm 17.67)\%$ 、 $(-6.12 \pm 3.94)\%$ 和 $(+6.34 \pm 3.17)\%$,与治疗前相比,差异均有显著性($P < 0.05$);治疗后两组相比,三者改变率差异均有显著性($P < 0.05$) (表 4)。

表 3 两组对 BMD 影响 (g/cm^2)

组别	n	L_{1-4}			左股骨		
		治疗前	治疗后	改变率 (%)	治疗前	治疗后	改变率 (%)
试验组	31	0.87 ± 0.10	$0.91 \pm 0.11^*$	2.87 ± 2.75	0.85 ± 0.12	$0.89 \pm 0.12^*$	2.53 ± 1.14
对照组	25	0.89 ± 0.18	0.90 ± 0.09	1.11 ± 1.09	0.87 ± 0.07	0.88 ± 0.08	1.57 ± 1.26
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

与对照组比较差异有显著性, * $P < 0.05$

表 4 两组对骨转换的影响

组别	n	BALP ($\mu\text{g}/\text{L}$)			CTX (ng/L)			25 (OH) D_3 (nmol/L)		
		治疗前	治疗后	改变率 (%)	治疗前	治疗后	改变率 (%)	治疗前	治疗后	改变率 (%)
试验组	31	27.87 ± 6.64	21.57 ± 8.33	$-19.56 \pm 17.67^*$	0.88 ± 0.11	0.82 ± 0.14	$-6.12 \pm 3.94^*$	51.36 ± 14.13	58.13 ± 16.33	$6.34 \pm 3.17^*$
对照组	25	26.32 ± 7.47	24.00 ± 6.54	-9.32 ± 7.69	0.85 ± 0.42	0.81 ± 0.27	-4.77 ± 2.42	50.51 ± 18.43	51.37 ± 15.67	2.8 ± 1.43
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较差异有显著性, * $P < 0.05$

5. 不良反应及退出原因:共 5 例 (8.20%) 未完成研究,具体原因如下:试验组退出 2 例 (上腹部隐痛不适,烧灼感)。对照组 3 例 (失访 1 例,自动退出 2 例),两组间退出率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

围绝经期及绝经期女性由于体内雌激素水平下降,骨丢失速率明显和骨脆性增加、容易发生骨折,给围绝经期及绝经期女性带来极大痛苦。研究显示,绝经后妇女的骨转换标志物会增高,而且较高的骨转换标志物提示骨折风险增加。因此骨质疏松症的治疗应着眼于抑制骨吸收及提高骨密度。阿法骨化醇在体内起调节钙、磷的平衡作用,并能增加钙和磷在肠道的吸收,降低血浆中甲状旁腺激素水平,促进胶原和骨基质蛋白合成,增加神经肌肉协调性,减少跌倒倾向;阿仑膦酸钠是一种氨基——二膦酸盐是对破骨细胞所介导的骨质再吸收的一种有效的特异性抑制剂,能有效增加骨密度,故联合应用阿仑膦酸钠及阿法骨化醇能有效改善围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症,增加骨量,减少骨折发生。

阿仑膦酸钠作为一种双膦酸盐类药物,能有效抑制破骨细胞活性,降低骨转换。大样本的随机双盲对照临床研究表明,阿仑膦酸钠可明显提高腰椎和髋部骨密度,显著降低椎体及髋部等部位骨折发生的危险性^[1]。本研究显示,阿仑膦酸钠配伍阿法骨化醇可使围绝经期妇女 BMD 显著提高,减轻骨疼痛。Brown 等^[2]用阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症患者,12 个月后发现,BDM 上升了 2.6%。同样,Lems 等^[3]对 163 例包括绝经后妇女在内的类风湿患者研究发现,用阿仑膦酸钠配伍钙剂及维生素 D_3 治疗 12 个月后,BMD 升高了 3.7%,BALP 下降了 16.9%,I 型胶原 I 端肽 (NTX) 降低了 46.4%,提示阿仑膦酸钠能有

效增加 BMD,降低骨转换。Iwamoto 等^[4]一项荟萃分析提示,绝经后患骨质疏松症的妇女应用阿仑膦酸钠治疗后,能减少 55% 的髋骨骨折,使 BALP 水平降低 39%,增加 BMD,降低骨皮质孔隙率,增加骨皮质几何结构参数。

有效治疗骨质疏松症,减少骨折,不仅要维持 BDM,而且要能有效降低骨转换。Rhee 等^[5]对 199 例绝经后妇女进行研究,随机分为两种,实验组予阿仑膦酸钠 + 骨化三醇,对照组予阿仑膦酸钠治疗 12 个月,结果发现两种在增加 BDM 无显著差异,但与对照组相比,实验组能显著降低 BALP 及 NTX 水平 ($P < 0.05$)。Trabulus 等^[6]研究发现,联合应用阿仑膦酸钠 + 阿法骨化醇能有效增加 BMD,升高 T 值,降低骨转换指标。已有研究显示^[7],骨转换标志物常在抗骨吸收治疗后 3 ~ 6 个月后出现显著下降,而骨密度的改善则相对滞后,早期骨转换标志物的变化与后期骨密度改变相关,血 BALP、CTX 是反映骨代谢活跃程度的重要指标,阿仑膦酸钠是通过快速、显著降低骨转换水平,尤其是降低骨吸收水平来增加骨密度。Watts 等^[8]研究表明阿仑膦酸钠 10mg/d 治疗 3、6 及 12 个月,骨源性碱性磷酸酶水平分别下降 34%、44% 及 43%,提示阿仑膦酸钠能够有效降低骨转换,而国内的研究也得出相同的结论^[9]。Gál 等^[10]证实,联合应用阿仑膦酸钠及阿法骨化醇 1 年后,能显著增加绝经后骨质疏松症患者的骨密度,改善骨转换。

总之,联合应用阿仑膦酸钠及阿法骨化醇对改善围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症的骨量、缓解骨痛、降低骨转换及维持 25 (OH) D_3 水平均有显著疗效,不良反应发生程度轻,耐受性好,能够提高围绝经期及绝经后妇女生活质量。

(下转第 170 页)