

• 药物研究 •

国产羟乙膦酸二钠治疗骨质疏松症 180例临床验证报告

余传林 陈卫民 徐 伟 徐继红 刘叔文 吴曙光

目的 对国产的羟乙膦酸二钠(康骨片)进行治疗骨质疏松症的临床验证,考察其疗效和安全性。**方法** 三家医院共观察骨质疏松患者180例,将病例按随机双盲法分组,其中羟乙膦酸二钠治疗组101例,安慰剂对照组79例。通过治疗前后腰椎和髋部骨密度值变化和临床症状缓解情况判断疗效。数据经配对t检验和 χ^2 检验处理。**结果** 经两个疗程共6个月的治疗,骨质疏松患者治疗前后的比较,治疗组L₂₋₄、股骨颈、大转子和Wards三角区等部位治疗后骨密度增加显著,对照组均无显著变化。两组间比较,L₂₋₄、大转子和Wards三角区骨密度指标差异有显著性。羟乙膦酸二钠还可缓解因骨质疏松引起的腰背痛等症状,增加关节活动度。治疗期间未见明显的副作用。治疗组晨尿HOP/Cr下降显著,表明羟乙膦酸二钠能抑制骨吸收。**结论** 以上结果表明,羟乙膦酸二钠(康骨片)是骨质疏松症安全有效的治疗药物。

关键词 临床验证 羟乙膦酸二钠(康骨片) 骨质疏松症 骨密度

Clinical trial of disodium etidronate in treatment of 180 cases of osteoporosis

Yu Chuanlin, Chen Weimin, Xu Wei, et al.

Pharmaceutical Institute, The First Military

Medical University, Guangzhou, 510515, China

Objectives Clinical trial was conducted to test the efficacy and safety of domestic disodium etidronate tablets (EHDP) in treatment of osteoporosis. **Methods** One hundred and eighty cases were observed in three hospitals. The patients were divided into two groups using random double-blind method, one being the treated group (n=101) receiving EHDP, while the other the control group (n=79) receiving placebo instead. The efficacy was determined by the change of bone mineral density (BMD) of lumbar vertebra and hip joint, and the improvement of clinical symptoms before and after the trial. All of the data were analysed statistically. **Results** After two courses of therapy for 6 months, the treated group demonstrated significant increases in BMD of L₂₋₄, femoral neck, greater trochanter and Wards' triangle, while the control group revealed no statistically significant increase in BMD. In addition, there was statistically difference in BMD of L₂₋₄, femoral neck, greater trochanter and Wards' triangle between the two groups. EHDP also relieved lumbago and backache caused by osteoporosis, and promoted the flexibility of joints. No apparent serious adverse effects were observed during the trial. The significant decrease of urine HOP/Cr in the treated group showed that EHDP could inhibit bone resorption. **Conclusions** The results indicate that EHDP is an efficacious and safe drug in treatment of osteoporosis.

Key Words Clinical trial Disodium etidronate Osteoporosis Bone mineral density

羟乙膦酸二钠(EHDP)属双膦酸盐化合物。国外研究表明,EHDP能较好地调节钙代

谢,抑制骨吸收。10年前美国FDA批准其用于Paget病(变形性骨炎)和恶性肿瘤所致高血钙症的治疗。近年来将EHDP用于治疗骨质疏松症的临床试验,收到了满意的疗效,随后,荷兰、

法国、英国相继批准其用于骨质疏松症的治疗^[1]。

1994年我所研制了羟乙磷酸二钠(康骨片),用于治疗骨质疏松症。我们在解放军总医院、北京医院、广州医学院第二附属医院完成了临床验证,现将验证结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 病例选择

实际入选病例180例,其中101例为羟乙磷酸二钠(康骨片)治疗组,79例为安慰剂对照组。治疗组女性86例,平均年龄60.6岁,绝经年限 13.9 ± 6.8 年;男性15例,平均年龄59.0岁。对照组女性62例,平均年龄61.5岁,绝经年限 12.9 ± 5.3 年;男性17例,平均年龄70.9岁。

入选标准:男、女均可;男性病例年龄在65岁以上,女性绝经至少一年以上;腰椎2~4骨密度前后位BMD值低于同性别骨峰值均值一个标准差以上(美国Lunar DEX L型双能X线骨密度仪测定);具有骨质疏松系列症状

符合上述标准的病例,若试验开始前3个月内使用过雌激素、孕激素、降钙素及大量钙剂或试验开始前一年内使用过双磷酸盐、氟化物治疗,属排除病例,不能入选。

1.2 药品来源与给药方案

1.2.1 药品来源

康骨片:200mg/片,由本所合成制备;

安慰剂:含淀粉,其外观与康骨片相同,由本所制备;

乳酸钙:0.5g/片(含元素钙65mg/片),北京双桥制药厂生产。

1.2.2 给药方案

按随机双盲法分组原则,将病例分为康骨片治疗组和安慰剂对照组。治疗组:康骨片每日二次,每次一片,早饭前及晚上睡前口服,连服2周,继之服乳酸钙3片/日,连用11周,共13周为一疗程;再重复一次上述服法,总疗程6个月。对照组:以安慰剂代替康骨片,服药方法与治疗组一样。

1.3 临床观察及检测项目

1.3.1 临床观察项目见表1。

表1 临床观察项目及指标

| | 等级分值 | 说明 |
|------------------------|------|---------------|
| 疼痛: | 0 | 无痛 |
| | 1 | 轻微疼痛 |
| | 2 | 中度疼痛,可以忍受 |
| | 3 | 高度疼痛,难以忍受,需服药 |
| 活动受限: | 0 | 正常工作或家务 |
| | 1 | 部分工作或家务 |
| | 2 | 限室内活动或家务 |
| | 3 | 持拐或卧床 |
| 药物反应: 头晕,恶心呕吐,腹泻腹痛,便秘等 | | |

1.3.2 检测项目

腰椎和髌部骨密度测定:腰椎2~4均值、股骨颈、大转子和Wards三角区四个部位的骨密度。

骨代谢生化检查:晨尿Hop/Cr、血Ca、血P和血ALP。

1.4 疗效判断标准

1.4.1 疼痛和活动受限评分标准

显效:“疼痛+活动受限”等级分值之和减2分以上;有效:等级分值之和减1分;无效:评分不减;恶化:评分增加。

1.4.2 骨密度评分标准

显效:治疗后腰椎2~4骨密度均值上升 $\geq 2.0\%$;有效:治疗后腰椎2~4骨密度均值上升 $0\% \sim 2.0\%$;无效:治疗后腰椎2~4骨密度均值下降 $0\% \sim 2.0\%$;恶化:治疗后腰椎2~4骨密度均值下降 $\geq 2.0\%$;

1.5 统计方法

治疗组和对照组用药前与疗程结束后骨密度、骨代谢生化指标的变化,采用配对t检验;治疗组与对照组临床疗效比较,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 骨密度

2.1.1 骨密度值的变化

治疗组和对照组用药后骨密度值的变化见表2。治疗组康骨片给药后四个部位的骨密度

表2 二组给药前后骨密度值的变化(g/cm²)

| | 治疗组 | | | 对照组 | | |
|---------|-----|-------------|----------------|-----|-------------|--------------|
| | 例数 | 给药前 | 给药后 | 例数 | 给药前 | 给药后 |
| 腰椎 2~4 | 101 | 0.867±0.114 | 0.891±0.115*** | 79 | 0.873±0.098 | 0.876±0.099* |
| 股骨颈 | 99 | 0.695±0.087 | 0.704±0.115** | 78 | 0.672±0.059 | 0.676±0.064* |
| 大转子 | 99 | 0.615±0.091 | 0.624±0.090*** | 78 | 0.579±0.070 | 0.579±0.073* |
| Wards 区 | 99 | 0.564±0.097 | 0.575±0.101*** | 78 | 0.511±0.076 | 0.509±0.072* |

注: * $P>0.05$; ** $P<0.05$; *** $P<0.01$

值均有上升,且有统计学意义,其中腰椎 2~4 骨密度上升最显著。对照组给药前后骨密度值的变化无显著性差异。组间比较表明,腰椎 2~4($P<0.01$)、大转子($P<0.05$)、Wards 三角区($P<0.05$)三个部位骨密度的变化治疗组与对照组相比差异有显著性。

2.1.2 骨密度改善情况

根据骨密度评分标准,判断给药后骨密度的改善情况,结果见表 3。

表3 给药后骨密度改善情况

| | 治疗组 | | 对照组 | |
|----|-----|------|-----|------|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 显效 | 53 | 52.5 | 21 | 26.6 |
| 有效 | 34 | 33.4 | 23 | 29.1 |
| 无效 | 11 | 10.9 | 22 | 27.8 |
| 恶化 | 3 | 3.0 | 13 | 16.5 |
| 合计 | 101 | 100 | 79 | 100 |

康骨片给药后改善骨密度的总有效率达 85.9%。结果经 χ^2 检验,治疗组对照组间比较

$P<0.01$,具有高度统计学意义。

2.2 临床症状缓解情况

根据疼痛和活动受限评分标准,判断给药后腰背痛,活动受限等临床症状的改善情况,结果见表 4。

表4 给药后临床症状改善情况

| | 治疗组 | | 对照组 | |
|----|-----|------|-----|------|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 显效 | 63 | 62.4 | 19 | 24.1 |
| 有效 | 19 | 18.8 | 23 | 29.1 |
| 无效 | 17 | 16.8 | 36 | 45.7 |
| 恶化 | 2 | 2.0 | 1 | 1.3 |
| 合计 | 101 | 100 | 79 | 100 |

康骨片给药后腰背痛,活动受限等临床症状改善的总有效率达 81.2%。结果经 χ^2 检验,治疗组对照组组间比较 $P<0.01$,具有高度统计学意义。

2.3 骨代谢生化指标

给药前后骨代谢生化指标的变化见表 5。

表5 二组骨代谢生化指标变化

| | 治疗组 | | | 对照组 | | |
|-------------|-----|-------------|----------------|-----|-------------|----------------|
| | 例数 | 给药前 | 给药后 | 例数 | 给药前 | 给药后 |
| 血 ALP(IU/L) | 96 | 56.76±19.52 | 54.15±20.38** | 71 | 63.55±18.98 | 55.99±16.84*** |
| 尿 HOP/Cr | 71 | 4.053±1.712 | 2.957±1.333* | 66 | 3.784±2.585 | 3.421±2.464*** |
| 血 Ca(mol/L) | 95 | 2.372±0.198 | 2.310±0.180*** | 70 | 2.389±0.211 | 2.309±0.178*** |
| 血 P(mol/L) | 93 | 1.157±0.189 | 1.225±0.350** | 71 | 1.126±0.206 | 1.192±0.206** |

注: * $P>0.05$; ** $P<0.05$; *** $P<0.01$

治疗组尿 Hop/Cr 值下降显著。血 ALP 值两组均显著性下降,但治疗组下降幅度小,两组组间差异比较有显著性($P<0.05$)。血 Ca、血 P 两指标的变化在正常范围内,且治疗组和对照组组间比较无统计学意义。

2.4 不良反应分析

治疗组有便秘 6 例,腹泻 2 例;对照组便秘 2 例,腹泻 1 例,头昏 1 例,均发生在治疗后期。在未中止试验情况下,经对症治疗,不良反应均失。

血、尿常规检测正常,用药过程未发生肝、肾功能等的异常改变。

未发生过敏性等不良反应。

3 讨论

原发性骨质疏松症是老年人群中常见的难治疾病,主要是由绝经或(和)年龄增长引起,发生退行性骨质疏松。骨质疏松症以骨质减少,骨结构损害为特征,患者发生骨折的危险性大大增加,从而严重危害老年人的健康。我国现有老年人口1亿多,60多岁以上人群骨质疏松发病率高达55%,骨折发生率约10%^[2]。因此,对于防治骨质疏松药物的研究越来越受到重视。

羟乙膦酸二钠(EHDP)在国外治疗原发性骨质疏松症,收到了满意疗效。我们合成的羟乙膦酸二钠(康骨片),其临床研究参照 Watts 等^[2]的方法与钙剂交替,周期性使用。治疗组101例6个月两个疗程的治疗表明,羟乙膦酸二钠(康骨片)能显著提高患者的骨密度,特别是腰椎2~4的骨密度,同时还可缓解由骨质疏松引起的腰背痛等症状,增加关节活动度。治疗期间无明显副作用。此结果与国外报道类似^[3,4]。

EHDP能有效地治疗骨质疏松症,其作用机理还不甚清楚,可能主要与其能改变破骨细胞的形态,抑制骨吸收的功能有关^[5]。骨的重建包括骨吸收和骨形成两个方面。晨尿中羟脯氨酸(HOP)主要来自骨胶原,晨尿HOP/Cr值反映骨吸收的变化。临床实验表明,康骨片治疗后晨尿HOP/Cr值显著下降,说明EHDP能抑制骨吸收。血清ALP值反映骨形成,临床实验表明,治疗组ALP值下降幅度较对照组小,组间比较差异有显著性,说明EHDP能一定程度地促进骨形成。因此,EHDP能通过抑制骨吸收,促进骨形成,降低骨转换速率,使骨密度增加。EHDP的这一作用在动物实验和体外实验中已有更深入的研究报道^[6~8]。

4 结论

4.1 有效性

康骨片对原发性骨质疏松疗效显著。该药能显著提高患者的骨密度,特别是腰椎2~4骨密度,同时还可缓解因骨质疏松引起的腰背痛等症状,增加关节活动度。

4.2 安全性

用药期间未见明显副作用。

致谢:对解放军301医院骨科卢世璧院士、刘保卫、刘邦生、刘玉杰和原新成等大夫;卫生部北京医院骨科黄公怡主任、吴宜勇主任和孙常大大夫;广州医学院第二附属医院骨科区品中院长和区敏华大夫等在临床验证过程中给予的友好合作和热情支持表示诚挚的谢意

参 考 文 献

- 1 Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*, 1990, 323(2):73.
- 2 伍汉文, 孟迅吾. 应重视骨质疏松症的研究. *中华医学杂志*, 1992, 72(5):259.
- 3 Storm T, Thansbdrig G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*, 1990, 322(18):1265.
- 4 Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis; three years of therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med*, 1993, 95(6):557.
- 5 Fleisch H. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone diseases. *Drugs*, 1991, 42(6):919.
- 6 Ongphiphadhanakul B, Jenis LG, Braverman LE, et al. Etidronate inhibits the thyroid hormone bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function. *Endocrinology*, 1993, 133(6):2502.
- 7 Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest*, 1990, 85:456.
- 8 Gasser AB, Morgan DB, Fleisch HA, et al. The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat. *Clin Sci*, 1972, 43:31.