

## · 骨形成疗法 ·

# 用一氟磷酸盐治疗骨质疏松的进展

Ivo Scerifkar

在过去的2年中,对于用氟化物治疗骨质疏松的兴趣重新显著地增加了。其中主要的原因是由于人们普遍认识到氟离子是唯一能够通过刺激骨形成来增强骨的物质。

1996年国际骨质疏松会议于5月18日至23日在荷兰阿姆斯特丹举行。来自世界各地的400多名代表出席了这次会议。许多关于氟化物对骨的影响和其对骨质疏松治疗有效性的报告在这届大会上宣读。这表明,作为唯一可以刺激骨形成的物质,氟化物治疗重新引起了许多研究者的兴趣。

### 1 Reginster 等 1996 年 MFP 研究

一氟磷酸盐减少绝经后骨质疏松患者的椎体骨折发生率;一个随机、双盲、安慰剂对照研究。(Osteoporosis International, Vol. 6 Suppl. 1, p. 239)

表 1 治疗前病人指标

治疗	MFP	Ca
人数	100	100
平均年龄(岁)	63	63
平均绝经期(岁)	50	50
卵巢切除病人人数	21	25
治疗前发生椎体骨折人数*	4	3
接受 HRT 治疗病人人数**	13	11
平均(±s.e.)BMD(g/cm <sup>2</sup> )		
腰椎	795±18	787±19
全髋	752±10	751±10
平均(±s.e.)骨碱性磷酸酶(ug/n <sup>3</sup> )	19.9±0.4	11.5±0.3
平均(±s.e.)HOP/Cr(mg/g)	16.1±0.6	15.2±0.7

注: \* Melton-Riggs25% 非校正算法; \*\* 在治疗前或随访期间

实验方案:前瞻,双盲试验。200名绝经后骨质疏松病人(腰椎T值<-2.5)随机分为2组:MFP组:一氟磷酸盐(MFP)(20mgF<sup>-</sup>)+Ca(1000mgCa<sup>++</sup>);Ca组:Ca(1000mgCa<sup>++</sup>)。此治疗进行4年。

### 2 结果

2.1 骨矿密度:腰椎BMD:安慰剂(Ca)组,腰椎BMD在4年中没有显著的变化。MFP组腰椎BMD在4年的治疗中持续增长,平均每年增加3%。治疗6个月后与安慰剂组对比已经有显著性的差异。全髋BMD:安慰剂(Ca)组,1年后增加1%,以后3年中没有增加。MFP组,1年后增加1%,与安慰剂对照没有显著差异。此后3年中,BMD增加2%,与安慰剂组对照有显著性差异(P<0.01)。

2.2 骨转化生化指标:血清骨碱性磷酸酶(S-BAP):安慰剂(Ca)组,与治疗前相比,一年后指标显著下降15%。此后该指标持续小幅增加。4年后,S-BAP仍然显著低于治疗前指标。表明Ca治疗组骨形成较小。MFP组,S-BAP持续增加。4年后该指标显著高于治疗前水平15%,表明MFP刺激骨形成。尿HOP(U-HOPr)二组均有轻度增加。MFP组骨吸收程度较低。骨转化生化指标表明,MFP组骨形成大于骨的重吸收。安慰剂(Ca)组表现相反的情况,骨的重吸收大于骨形成。

2.3 椎体和椎体外骨折率:治疗4年后有效病人,Ca组:80人(324病人年),MFP组:84人(335病人年),治疗4年中新发生椎体骨折人数,Ca组:8人(10.0%),MFP组:2人(2.4%,P=0.04)。在MFP组,椎体骨折率下降75%。治疗4年中非椎体骨折人数,Ca组:11人,14%(1髌骨骨折),MFP组:12人,14%(1髌

骨折), 差异无显著性。

表2 发生外周骨折人数

不同部位骨折数	MFP	Ca
病人人数	12	11
髌	1	1
腕	5	3
上肢	1	1
大腿或腓骨	2	1
踝、足、趾	4	7
肋	2	1
面	0	1
骨折数	15	13

入选病人=100/组, 随访期(病人年), MFP: 335, Ca: 324

副作用: 二组均主要表现为消化道反应, 二组发生率、类型、严重程度没有差异。

表3 失访病人人数

	MFP	Ca
副作用	12	15
试验本身原因	6	9
病自己决定	5	7
无法跟踪	1	6
不愿接受	1	1
没有进行治疗	1	0
总	15	20

总结: 为期4年的研究中, 200名绝经后骨质疏松病人分别接受MFP(20mgF<sup>-</sup>/天)+Ca(1000mgCa<sup>2+</sup>/天)和单独Ca治疗。MFP持续增加腰椎BMD。安慰剂(Ca)组有轻度但是显著的腰椎BMD下降。髌骨BMD两组没有差异。骨转化指标显示, MFP组骨形成大于骨的重吸收。安慰剂(Ca)组正相反。4年后MFP组于Ca组相比, 椎体骨折率由10%降至2.4%(下降75%; P=0.04), 外周骨骨折发生率二组没有区别(均为14%)。两种治疗耐受性均很好。副反应的类型和严重程度没有区别。失访率没有区别。

### 3 Ringe等1996 MFP研究

男性原发性骨质疏松患者的治疗: 为期3年的小剂量间断服用MFP+Ca的研究(Osteoporosis International, Vol. 6 Suppl. 1, p. 96)

研究方案: 前瞻性, 随机, 对照研究。64名没有椎体骨折的男性骨质疏松患者(腰椎T值<-2.5), 随机分为2组。间歇使用MFP组: MFP15mg/天F<sup>-</sup>加950mg/天Ca<sup>2+</sup>, 治疗3个月。此后单服1000mg/天Ca<sup>2+</sup>一月。然后再服MFP和Ca三个月, 依此类推。连续服用Ca组: 1000mgCa<sup>2+</sup>/天。时间为3年。

### 4 结果

4.1 有效性: 疼痛指数: 间歇性服用MFP组: 显著降低, Ca对照组: 没有变化, L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>BMD: 间歇性服用MFP组: 平均增加3%/年, Ca对照组: 平均丢失0.8%/年, P<0.01。3年中新发生椎体骨折数: 间歇性服用MFP组: 3名病人(9%)发生10个新的椎体骨折。Ca对照组: 12名病人(38%)发生29个新的椎体骨折, P<0.01。MFP使椎体骨折发生率下降76%。3年中非椎体骨骨折的发生率: 间歇性服用MFP组: 5人(16%), Ca对照组: 7人(22%), 差异没有显著性。

4.2 耐受性: 两种治疗方案的耐受性均相当好, 没有病人因为副反应退出治疗。在间歇使用MFP组有7人(22%)有轻微的下肢疼痛综合症的主诉, 不需要治疗或退出试验。

总结: 间歇性使用MFP可使BMD每年增加3%。单独使用钙剂腰椎BMD下降0.8%/年。与钙组相比, 间歇使用MFP+Ca治疗男性骨质疏松患者, 可以使椎体骨折降低76%。与持续使用氟化物相比, 间歇性使用MFP治疗的有效性和耐受性非常好, 并且使氟化物的总用量下降25%。

### 5 Devogelaer等1996 MFP研究

用一氟磷酸钠+钙治疗严重的骨质疏松的有效性(Osteoporosis International, Vol. 6, Suppl. 1, p. 252.)

研究方案: 前瞻、双盲研究。63名(11名男性, 52名女性)严重的骨质疏松患者(至少一个椎体骨折), 随机分为以下2组: MFP组: MFP(20mgF<sup>-</sup>) + Ca(1000mgCa<sup>2+</sup>), Ca组: Ca

(1000mgCa<sup>2+</sup>)。所有病人都测定 L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>BMD, 股骨近端 BMD, 新发生的椎体骨折数(脊椎 X 线侧位片), 脊柱变形指数和骨代谢指标。

## 6 结果

### 6.1 有效性见表 4。

表 4 研究时间和 BMD

组	时间 (月)	腰椎 BMD 变化/年	股骨近端 BMD 变化/年
MFP	35	+3.4%	-1.1%
Ca	35	+0.4%	1.0%
差异		P<0.01	不显著

表 5 脊柱变形指数

组	SDI 增加/年
MFP	+0.5%
Ca	+7.0%
差异	P<0.05

6.2 耐受性: 发生副作用的类型和发生率在 MFP 与 Ca 组无差异。MFP 与 Ca 组失访率无差异。

总结: 在为期 3 年的研究中, 对于所有男性和女性严重的骨质疏松患者: 与 Ca 相比, MFP 显著增加腰椎和股骨近端的 BMD。MFP 可以阻止脊柱变形指数的增加, 钙组每年增加 7%。MFP 增加骨量同时增加骨的强度。与 Ca 相比, MFP 的耐受良好。MFP 对治疗严重的骨质疏松患者来说, 是一个有效的、耐受性良好的、相当便宜的药物。

## 骨质疏松的氟化物治疗在美国

氟疗在欧洲被广泛并成功地用于治疗骨质疏松。现在, Mission 制药公司, 一个小型的美国公司, 已经获得 FDA 批准生产一种缓释的氟化物制剂。其申请基于 C. Y. C. Pak 及其同事的两个大样本的对骨折的研究。

### 1 PaK 等缓释 NaF(SRF)1996 研究

缓释氟化物治疗绝经后骨质疏松症的有效性 (Osteoporosis International, Vol. 6. Suppl. 1, p. 240, 271)

研究方案: 前瞻, 双盲研究。110 名严重的骨质疏松病人随机分为以下二组: 缓释 NaF

(SRF) 组: 服用 SRNaF25 BID12 个月, 随后服用安慰剂 BID2 个月。一个周期 14 个月, 持续 5 年。安慰剂 BID。每组均服用 400mgCa<sup>2+</sup> BID。

## 2 结果

### 2.1 有效性

表 1 BMD/年

组	L <sub>2</sub> ~L <sub>4</sub>	股骨颈	桡骨干
SRNaF	+0.82%	+2.38%	+0.48%
安慰剂	+0.15%	+0.98%	+0.67%
差异	P<0.0001	P<0.01	无显著性

表 2 新发生椎体骨折, 病人/年

组	治疗时间	骨丢失			无骨折率
		轻	严重	轻+严重	
SRNaF	3.31	0.009	0.140	0.064	84
安慰剂	3.06	0.188	0.225	0.205	57
差异	无差异	P=0.004	P=0.19	P=0.002	P=0.001

周期使用 NaF 的病人椎体骨折较安慰剂组低 2.9 倍

表 3 非椎体骨骨折, 病人/年

组	髌	其他
SRNaF	0.006	0.0216
安慰剂	0.0062	0.0311
差异	不显著	不显著

骨的质量: 骨组织形态学和联结性 SR 组与安慰剂组没有差异。超声传导速度二组没有差异。

### 2.2 耐受性

表 4 副反应

类型	SRFNaF	安慰剂	差异
轻度胃肠道反应	9.3%	7.1%	不显著
轻度肌肉骨骼反应	11.1%	14.3%	不显著
微骨折	无	无	
大便潜血	5.0%	6.7%	不显著

表 5 失访

原因	SRFNaF	安慰剂
副作用	0	1
交通问题	6	3
缺乏兴趣	6	6
耻骨骨折	1	
与治疗无关	4	7
总	17(32%)	17(30%)

总结: 用 50mg/天 SRNaF 周期性治疗 3.0~3.3 年, 观察到以下结果。椎体骨折下降 2.9 倍/年腰椎和股骨颈 BMD 显著增加, 桡骨干没

有明显差异。组织形态学和连结性研究表明骨结构正常。外周骨骨折发生率没有变化。SR-NaF治疗的耐受性与安慰剂一样好。根据以上结果,美国FDA已经接受SRNaF作为NDA在美国销售。

### 3 Riggs等1996NaF(1996)研究

绝经后骨质疏松妇女氟疗的临床研究:延续性观察和补充分析,1996年国际骨质疏松会议,骨质疏松MFP治疗的卫星会议,阿姆斯特丹,1996年5月21日。

作者曾于New England Medical Journal, Vol. 322, p. 802-809, 1990期杂志上发表了一个前瞻, 双盲临床研究的结果。此研究在Mayo Clinic进行, 包括202名绝经后骨质疏松妇女, 所有病人随机分为2组。NaF 175mg/天(胶囊)。安慰剂: 每组病人均接受1000mgCa<sup>2+</sup>/天。4年以后, NaF组BMD显著增加(L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> 8.2%/年, 股骨颈1.8%/年)。每年椎体骨折率比安慰剂组低15%。这个差异在临床上是十分重要的(每100万病人少发生300次椎体骨折, 相当于在中国每年少发生36000次椎体骨折)。但是由于病人的样本不够大(NaF 66人, 安慰剂组69人), 所以差异没有统计学意义。

延续性观察和补充分析: NaF组病有50人将NaF+Ca的治疗持续到6年。此次采用较小的NaF剂量, 观察结果见表6

表6 NaF治疗效果(NaF mg/d)

指标	<37.5	37.5~59	>60
病人年	21	8	280
腰椎BMD/年	+2.3%	+5.3%	+11.0%
椎体骨折*	24	30	45

\*椎体骨折率100人/年

结论: NaF+Ca疗法促骨形成作用至少可以持续6年(与其他治疗相比, 如PTH, 雌激素, 降钙素)。BMD的增加于NaF每日剂量成正比。低剂量组椎体骨折发生率显著低于中量或大剂量组。小剂量(小于37.5mg/dNaF)可以有效的降低椎体骨折发生率。并且耐受性良好。氟化物治疗必须遵循小剂量NaF的原则(<

37.5mg/d)

## 联合疗法

### 1 Bongers等MFP+Pamidronate 1996研究

联合应用二磷盐和一氟磷酸盐对骨质疏松患者的影响((Osteoporosis International, Vol. 6. Suppl. 1, p. 244)

研究方案: 开放, 前瞻性研究。32名骨质疏松患者(9男, 23女), 平均年龄65±12岁, 接受MFP(20mgF<sup>-</sup>/d)和150mg/dPamidronate, 此外补充Ca和Vitamine D。

### 2 结果

腰椎BMD: 2年后增加20%±10%。副反应: 治疗的耐受性很好

总结: 联合使用Pamidronate和MFP显著增加腰椎BMD, 没有严重的副反应。

### 3 Gambacciani等雌激素+MFP 1995研究

小剂量MFP和雌激素贴剂对绝经后椎体骨量丢失的影响(Europ. Menopause J. Vol. 2, 16-20, 1995)

研究方案: 前瞻, 开放性试验。60名绝经后骨量减少的妇女(L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> BMD < -1 T score)被随机分为以下3组, 治疗24个月。对照组(n=18), 钙: 50mg/dCa<sup>2+</sup>, 雌激素贴剂(n=14), 雌激素贴剂每日释放50μg雌二醇。病人同时在每月前14天口服10mg/dhydrogesterone, 同时补充钙剂。雌激素贴剂+MFP(n=15), 雌激素贴剂+MFP(10mg/dF<sup>-</sup>)

### 4 结果

有效性: 2年的研究显示以下结果, 对照组(Ca); 骨钙素没有明显变化。尿HOP/Cr比值显著增加21%。L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> BMD显著下降5.9%。雌二醇贴膜组: 骨钙素显著下降25%, 尿HOP/Cr显著下降32%。L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> BMD显著下降2.3%。

雌二醇贴膜+MFP组: 骨钙素显著增加

10%。尿 HOP/Cr 显著下降 19%。L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>BMD 显著增加 4.1%。BMD 的增加与单独使用雌二醇贴膜相比差异有显著性。

耐受性:所有治疗耐受性均很好。

总结:这些骨量减少的绝经后妇女表现出明显的椎体骨骨量丢失,同时伴有尿 HOP/Cr 的增加,没有骨钙素的变化,因此骨量丢失是由于骨形成的增加不能代偿骨的重吸收的增加。用雌二醇贴膜进行 HRT 可以抑制骨的重吸收。它可以使 BMD 增加,即使骨形成没有增加。MFP+雌二醇贴膜可以显著提高 BMD,因为这种疗法可以同时抑制骨的重吸收和促进骨形成。因此 MFP+HRT 是治疗绝经后骨量减少的非常合理的方法。

### 5 Reginster 等 MFP+tibolone 1996 研究

联合使用 tibolone 和氟化物可以显著地提高绝经后骨质疏松妇女的 BMD。(Osteoporosis International, Vol. 6, Suppl. 1, p. 210)

试验方案:前瞻性研究。94 名绝经后骨量减少妇女随机分为以下 2 组,进行为期 2 年的治疗。MFP 组: MFP26.4mgF 1000mgCa<sup>2+</sup> MFP + tibolone 组: MFP26.4mgF 1000mgCa<sup>2+</sup>, 同时服用 2.5mg tibolone (Livial)。

### 6 结果

表 7 治疗 2 年后 BMD 的变化

部位	MFP	MFP+tibolone	P
L <sub>2</sub> ~L <sub>4</sub> (DXA)	+14%	+33%	0.015
全髌(DXA)	+2.6%	+7.9%	0.015
股骨颈(DXA)	+7%	+14%	0.015

注:所有治疗的耐受性均很好

总结:联合使用 MFP+tibolone 治疗绝经后骨量减少的妇女可以显著增加 L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> 的 BMD(33%)。单独使用 MFP 可以使 BMD 增加 14%。全髌 BMD 在 MFP 组不显著地增加了 2.6%, 在 MFP + tibolone 组显著增加了 7.9%。股骨颈 BMD 在 MFP 组显著地增加了 7.3%, 在 MFP + tibolone 组显著增加了

14.1%。联合使用 MFP 和 tibolone,同时补充钙剂是治疗绝经后骨量减少病人的合理而有效的方法。

### 总结

近 2 年来发表的有关研究纠正了许多错误的观点,有利于骨质疏松的氟化物治疗。

纠正的错误观点:①氟化物会增加椎体外骨的骨折发生率,只要使用合适的剂量并且使用 MFP 治疗,椎体外骨折不会增加,甚至会减少。②氟化物增加骨矿密度,但是会降低骨的强度,只要使用合适的剂量并且使用 MFP 或缓释 NaF 治疗,骨的强度会增加。③氟化物的毒性很大:只要使用合适的剂量并且使用 MFP 治疗,它所产生的副作用与钙剂相当。使用 NaF 治疗时典型的消化道副作用在使用 MFP 治疗时几乎被根除。使用 MFP 治疗,特别是使用间歇疗法,下肢疼痛综合症罕见有发生。④氟化物可以增加椎体骨的 BMD,但是它同时从骨骼其他部位“窃钙”,通过局部和全身 DXA 的检查发现,氟化物可以增加全身所有骨骼的 BMD。氟化物对椎体的 BMD 增加作用最为明显。⑤美国没有批准使用氟化物:NaF 是广泛应用的一种普药。最近 FDA 很好地评价了一种缓释的 NaF 制剂。

使氟疗发挥最大效果的方法:①使用适当的剂量,每日理想的剂量是 10~20mgF<sup>-</sup>(2~4 片特乐定<sup>®</sup>)。②使用耐受性好、生物利用度高的氟化物,MFP,如一氟磷酸谷酰胺和一氟磷酸钠,是目前耐受性最好和生物利用度最高的氟化物。MFP 可以和钙剂同时服用。③同时补充钙剂,任何骨质疏松的治疗都必须补充钙盐。在特乐定中,钙与 MFP 以理想的比例相混合。④考虑与其他治疗骨质疏松的药物合用,氟化物,如 MFP 和 NaF,是刺激骨形成的最有效的药物。因此与其他抑制骨的重吸收的药物合用是合理的。最近的研究表明 MFP 可以强化雌激素、二磷盐和 tibolone 的作用。⑤MFP+抗重吸收药物联合应用,是治疗骨质疏松的最合理的疗法。