

依屈磷酸二钠预防绝经后骨丢失的临床观察

张忠兰 刘建立 袁艺 董振南 俞雄 张志平

摘要 依屈磷酸二钠(Etidronate, HEBP)是第一代双磷酸盐。对骨骼的主要作用是抑制破骨细胞介导的骨吸收,很多体外及体内实验证实,二磷酸盐对正常动物及实验诱发的骨吸收都有明显的抑制效果。本文目的:观察依屈磷酸二钠对绝经后骨丢失的预防效果。方法:北京地区绝经后伴有骨量减少或骨质疏松的妇女服用 HEBP 二个疗程(每三月为一疗程连服 14 日,服药同时及停药期间服钙剂及维生素 D),与单纯服钙剂及维生素 D 者进行双盲的前瞻性观察,观察指标为腰椎骨密度(BMD),骨质疏松症症状及骨代谢生化指标。结果:HEBP 组 BMD 上升,血 AKP 及 BGP 下降,尿 HOP/Cr 下降,表明服用 HEBP 可以抑制骨转换,预防绝经后骨丢失。治疗前后的血压、脉搏、血尿常规化验、肝肾功能等均无异常变化,副反应少,均不需处理而自行消失。

关键词 骨丢失 依屈磷酸二钠 骨转换 绝经后 骨质疏松

骨质疏松是一种以骨量减少,骨的显微结构破坏导致骨的脆性增加及骨折危险性增高为特征的代谢性骨病。原发性骨质疏松症主要发生于中老年人,尤其是绝经后妇女。骨质疏松症的后果是并发骨折,其中髌部骨折不仅使患者的生命受到威胁,日常生活不能自理,也给社会和家庭带来巨大的经济和人力负担。因此,有效地预防骨质疏松症对于提高老年人,尤其是老年妇女的生活质量,降低病死率,减轻社会的卫生保健负担都有重要意义。现将我院 1994.10~1995.6 在北京地区应用依屈磷酸二钠预防绝经后骨丢失的双盲前瞻性观察结果分析如下。

1 资料与方法

1.1 观察对象的条件

1. 绝经 1 年以上,无内分泌疾病及影响骨代谢的慢性病。

2. 3 个月内未用过雌激素、降钙素及大量钙剂,1 年内未使用过药物剂量的氟化物、二磷酸盐及补肾中药。

3. 2~4 腰椎骨密度低于女性骨峰值的 1 个标准差(SD)以上。

符合以上条件的 79 例妇女,随机编号发药,完成全部复查项目及表格填写后由上海医工院公布编号,分为治疗组(57 例)与对照组(22 例)。两组的年龄,绝经年数,体重指数(BMI)及 BMD 的差异均不显著,具有可比性(表 1)。

治疗组中 8 例,对照组中 1 例在胸腰椎侧位 X 线照片上显示有压缩性骨折。79 例中骨质疏松者 20 例(BMD 较峰值骨量低 2.5SD 以上),骨量减少者 59 例(BMD 较峰值骨量低 1.0~2.5SD)。70 岁以上者 15 例。

表 1 病人情况

	治疗组 (57 例)	对照组 (22 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.66 ± 6.67	62.27 ± 5.95	0.800
绝经(年, $\bar{x} \pm s$)	14.09 ± 8.15	11.50 ± 6.03	0.130
BMI($\bar{x} \pm s$)	24.42 ± 3.89	24.47 ± 2.7	0.956
BMD(mg/cm ² , $\bar{x} \pm s$)	859 ± 108	893 ± 105	0.214
血总钙(mMOL/L, $\bar{x} \pm s$)	2.38 ± 0.16	2.35 ± 0.12	0.438

* BMI = 体重(kg) ÷ 身高(m)²

1.2 用药方法,剂量及药物来源

(一) 治疗组:

1. 依屈磷酸二钠(Etidronate, HEBP):

作者单位:100853,解放军总医院妇产科(张忠兰 刘建立 袁艺 董振南),200437,上海医学工业研究院(俞雄 张志平)

400mg(二片)/日,早餐前1小时服用,共14日,三个月后再重复用14日。药物由上海医药工业研究院研制,浙江天晴制药总厂提供。

2. 钙尔奇 D(Caltrate, 600mgCa + VitaminD);每晚一粒,连续服用6个月,药物由美国 Lederle 公司生产,每粒含元素钙 600mg,维生素 D125 单位。

(二) 对照组:

1. 安慰剂:外型、用量、用法及提供单位均与 HEBP 相同。

2. 钙尔奇 D;用量、用法与治疗组相同

1.3 观察项目:

1. 2~4 腰椎 BMD(双能 X 线骨密度仪测定):治疗前及治疗后6个月各测定一次。

2. 骨质疏松症症状:按其无、轻、中、重分别评为 0~3 分,治疗前及治疗中每月评分一次。

3. 骨代谢生化指标:血 AKP, BGP 及尿 Ca/Cr,治疗前及治疗后6个月各测定一次。

2 结果

2.1 2~4 腰椎 BMD 的变化:治疗组平均增加 41.43±37.86mg,有统计学意义($p=0.000$),对照组平均增加 17.00±38.44mg,亦有统计学意义($p=0.033$)(表 2),但两组的变化相比,治疗组的增加显著($p<0.05$,表 2)

表 2 L₂₋₄ BMD 变化(mg/cm², $\bar{x} \pm s$)

	治疗组(57例)	对照组(22例)	p 值
治疗前	859±108	893±105	
治疗6个月	902±111	907±100	
p 值	0.000	0.033	
平均增加值	41.43±37.86	17.00±38.44	$p<0.05$

如将 BMD 上升 >2% 定为显效,上升 0.5~2% 定为有效,变化在 ±0.5% 之间为进步,下降 >2% 为无效,则显效加有效率在治疗组为 85.96%(平均增加 5.01%),对照组有效率为 54.55%(平均增加 2.03%)(表 3)。

2.2 骨质疏松症症状的变化:治疗组 56 例有症状,症状计分平均下降 2.143±0.980($\bar{x} \pm s$),对照组 18 例有症状,症状计分下降 1.67+

0.855,两组的变化相比,差异显著($p<0.001$)。

表 3 HEBP 对 BMD 的有效率

	治疗组(57例)	对照组(22例)
显效(BMD上升>2%)	45例,78.95%	3例,40.91%
良效(BMD上升0.5~2%)	4例,7.02%	3例,13.64%
进步(BMD上升及下降均<0.5%)	4例,7.02%	4例,18.18%
无效(BMD下降>0.5%)	4例,7.02%	6例,27.27%
有效率(显效+良效)	49例,85.96%	12例,54.55%

如果症状计分减少 2 分为显效,减少 1 分为有效,症状加重为无效,则治疗组的有效率为 91%,对照组为 77.77%;治疗组的显效率(89.3%)明显高于对照组(33.33%)(表 4)

2.3 骨代谢生化指标的变化:

1. 血碱性磷酸酶(AKP):治疗组下降显著,对照组亦有下降(表 5),两组的变化相比差异显著, $p<0.01$ (表 6)。

表 4 骨质疏松症症状变化

	治疗组(56例)	对照组(18例)
显效(3→1分或2→0分)	50例,89.3%	6例,33.3%
良效(3→2分或2→1分)	1例,1.8%	8例,44.4%
进步(有所减轻)	0	0
无效(未减轻)	5例,9.0%	4例,22.2%
有效率(显效+良效)	51例,91%	14例,77.7%

2. 血骨钙素(BGP):治疗组与对照组均下降(表 5),但两组变化的差异无显著性($p>0.5$,表 6)。

3. 尿 Ca/Cr:两组治疗后均稍上升,但无统计学意义(表 5)。

1. 尿 HOP/Cr:治疗组下降 2.388±10.062,与治疗前相比无统计学差异,但对照组治疗后上升 3.074±0.643,两组的变化相比,有统计学意义($p<0.05$)。

2.4 血总钙:治疗组平均增加 0.102±0.193mmol/L,对照组平均增加 0.123±0.153mmol/L,两组的变化无差异($p=0.937$)。

表5 生化指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(57例)			对照组(22例)		
	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值
血 AKP(u/L)	72.94±18.63	18.96±13.14	0.000	80.31±18.89	59.30±14.87	0.047
血 BGP(ng/ml)	4.73±0.68	4.25±0.93	0.000	4.86±0.63	4.49±0.76	0.011
尿 Ca/Cr(mMOL/mMOL)	0.308±0.209	0.361±0.233	>0.5, <0.5	0.274±0.230	0.354±0.204	>0.5, <0.5
尿 HPr/Cr(uMOL/mMOL)	11.227±12.092	7.884±3.455	<0.1	6.135±4.628	9.838±4.429	<0.05

表6 生化指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组	对照组	P值
血 AKP	-23.225±16.232	-11.287±9.189	<0.01
血 BGP	-0.483±0.744	-0.376±0.637	>0.5
尿 Ca/Cr	0.04175±0.2505	0.07545±0.2735	>0.5
尿 HPr/Cr	-2.3877±10.062	1.0741±0.6430	<0.05

2.5 血尿常规化验,血小板计数,肝肾功能、血压及脉搏变化均在正常范围。

治疗组中有33例体重轻微增加,13例未改变,11例轻微下降;对照组中体重增加、不变及轻微下降分别为3、9及10例。从身高变化判断,治疗后未发现新的脊柱压缩性骨折。

2.6 药物副反应:治疗的最初1~2周内,两组均有少数妇女出现胃部不适及大便干燥(表7)。第二个月以后,两组均只见胃部不适,均能坚持服药,不需药物处理。无一例因药物反应退出治疗。

表7 副反应

	治疗组(57例)	对照组(22例)
第一月	7例(胃不适6,便干1)	4例(胃不适3,便干1)
第二月	3例(胃不适)	1例(胃不适)
第三至六月	1例(胃不适)	1例(胃不适)

3 讨论

绝经后骨质疏松症的主要发生机制是骨转换增加,骨吸收加速而发生骨丢失。有效地抑制骨吸收即可以防止骨质疏松症的发生,雌激素、降钙素、双磷酸盐都是骨吸收抑制剂。双磷酸盐是焦磷酸盐的类似物,以C原子取代P-O-P中

的O原子。在C原子上连接不同的接结构就成为不同的双磷酸盐,它们与矿化基质中的羟磷灰石结晶有高度亲和力,且不被焦磷酸酶降解,可长期沉淀在骨组织内,直到该处骨组织被吸收,时间可长达数年至数十年。很多体外及体内实验证实,二磷酸盐对正常动物及实验诱发的骨吸收都有明显的抑制效果,其作用机制主要是抑制破骨细胞的功能,降低骨转换。HEBP是第一代二磷酸盐,与其它的二磷酸盐的区别是可能抑制骨矿化,间断应用可避免这种副作用,而抑制骨转换的作用并不减弱,近年来采用每3个月内连续14天的方案^[1]。

本文79例应用HEBP治疗6个月中,每3个月中连服14天,共二次,治疗期间及间歇期持续服用钙剂及少量维生素D,腰椎BMD上升,骨质疏松症状改善,均较单服同量钙剂与维生素D者显著,骨代谢生化指标显示骨转换抑制,血AKP及BGP一致性下降,尿HOP/Cr在治疗组下降,对照组上升,治疗前后的血尿常规,肝肾功能等均无异常变化,副反应少,病人乐于接受。双磷酸盐经胃肠道吸收量少,与食物或饮料中的阳离子相遇时吸收更少,故必须用白水空腹送服,至少30分钟后再进食或饮水,餐后2~3小时服用吸收减少。

参 考 文 献

- 1 John A. Kanis. Osteoporosis Oxford; Blackwell Science Ltd, 1994, 184-193