

绝经后骨质疏松症五种治疗方案临床疗效观察 (附 389 例资料分析)

汪延华 贾敬华 赵广碧 杨明功

摘要 为探讨绝经后骨质疏松症的有效治疗方案,本文对近年临床实施的五种方案 389 例疗效观察结果作了总结。发现益钙宁(鳗鱼降钙素,Elcatonin Elc),或其联合方案对止痛效果肯定、迅速,骨密度(BMD)也有明显提高,尤其Elc加钙尔奇D方案效果最好。利维爱(livial)加钙尔奇D有效但缓慢。而单钙尔奇D近期效果不肯定。并对方案与适用人群作出了建议。

关键词 骨质疏松症 Elcatonin Livial 钙尔奇D

Therapeutic effects of five treatment methods on postmenopausal osteoporosis

Wang Yanhua, Jia Jinghua, Zhao Guangbi and Yang Minggong
(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital,
Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract This paper reports on the effects of five treatment methods on the postmenopausal osteoporosis (389 cases). The results are as follows. 1. The pain remission rates after 2 weeks were 65% for method A (Elcatonin 10⁵ twice a week), 74.7% for method B (Elcatonin plus Caltrate-D 600mg/day) and 25.3% for method C (Elc plus Caltrate-D and Livial 1.25mg once every night). Their recovery rates within the fourth week were 100%, 81.3% and 97.5%. And their effective rates were all 100%. The recovery rate for the method E (Livial plus Caltrate-D) was only 1.2%. For the method D (Caltrate-D 600mg/day), however, none of the patients recovered. 2. In the third month, the percentages of bone mass density (BMD) increasing absolute value to peak BMD value for the treatment methods A, B, C and E were 11.0%, 14.6%, 12.1% and 6.2%, but -3.5% (37 cases) for the method D. Our results indicated that the treatment effectiveness with single Elcatonin or its combination methods was remarkable and quick. Particularly, the effectiveness of method B was very marked. The efficacy of method E was slow. And the curative effect of single Caltrate-D) was not affirmable within short term.

Key words Postmenopausal osteoporosis Elcatonin Livial Caltrate-D.

当前普遍认为骨质疏松症的预防比治疗更为有效,且最具成功效果的药物是骨吸收抑制剂。但随着人类社会人口老龄化进展迅速,绝经后及老年性骨质疏松症发生率的增长日益显著。因此,骨质疏松症的治疗是现实面对的全球性重要的迫切的健康问题之一。我院临床自1995年~1997年初应用益钙宁(鳗鱼降钙素,

Elatonin, Elc)、livial、钙尔奇D(Caltrate-D)组合成五种治疗方案,对绝经期骨质疏松症的治疗进行了临床观察。

1 资料与方法

1.1 对象:46~65岁绝经期符合诊断标准^[1]的I型原发性骨质疏松症者389例。平均年龄54.5岁。绝经年限1.5~15年,平均6.5年。都有明显腰背疼痛和肢体酸麻痛症状。职业81%为脑力劳动,15%为工人,余为家庭妇女。均作

脊柱摄片。有椎体压缩性楔形改变者占 57.8%，其中一个椎体改变(称骨折₁)29.3%，2 个椎体改变(称骨折₂)占 28.5%，(见下表 1)。

表 1 各年龄组(岁)病例分布及方案组的脊椎压缩骨折例数

方案组	年 龄 组					56-65/台(%)	骨 折			
	46-50	51-55	56-60	61-65	合 计		骨折 1	骨折 2	合 计	%
A	3	4	24	29	60	88.3	20	15	35	58.3
B	4	6	28	53	91	89.0	26	49	75	82.4
C	19	27	32	1	79	41.7	29	32	61	77.2
D	10	15	29	23	77	67.5	12	9	21	27.2
E	15	43	19	5	82	29.2	27	6	33	40.2
合 计	51	95	132	111	389	62.4	114	111	225	57.8

1.2 分组:五个治疗方案组。A组:Elc10U 肌注,每周两次。B组:Elc+钙尔奇 D 一天一片(含 600mg 元素钙和 VitD₃125U);C组:Elc+Caltrate-D+livial 1.25mg/天;D组:钙尔奇 D 一片/日;E:钙尔奇 D1 片/天+livial 1.25mg/日。疗程三月。

1.3 指标:

疼痛:程度分 4~0 五度。4 为难忍,活动受到限制;3 为能忍受,但明显,活动受限;2 痛明显,活动不受限;1 痛不明显;0,一般不痛,但在

静到动时偶有酸楚。每周末面诊记录一次,连续观察 3 个月。缓解率为 4~1%;治愈率为 4~0%;有效率为缓解率加治愈率之和。

骨密度(BMD)以线密度 BMC(g/cm)及面密度 BMC/BW(g/cm²)记。用中国测试研究院 SPAN 型骨密度仪在右侧桡骨中下 1/3 处取测试点测试治疗前和治疗 3 个月后的 BMD 三次的均值为指标。由专人操作测量。

2 结果

2.1 治疗后疼痛缓解情况(表 2、表 3)

表 2 治疗后各疼痛程度的病例分布

组别	治前 N	治 疗 后																			
		第 一 周					第 二 周					第 三 周					第 四 周				
		4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0
A	60	48	1	1	7	0	2	0	28	21	0	0	0	1	59	0	0	0	0	0	60
B	91	74	8	0	9	0	1	10	15	43	22	0	1	2	23	65	0	0	3	14	74
C	79	66	5	2	6	0	0	0	2	18	59	0	0	0	2	77	0	0	0	2	77
D	77	77	0	0	0	0	76	0	1	0	0	66	8	3	0	0	31	29	15	2	0
E	82	82	0	0	0	0	80	2	0	0	0	60	6	13	3	0	3	22	37	19	1

表 3 各组治疗后疼痛的缓解率(%),治愈率(%)和有效率(%)

组别	1 周			2 周			3 周			4 周		
	缓解	治愈	有效	缓解	治愈	有效	缓解	治愈	有效	缓解	治愈	有效
A	20	0	20	65	35	100	1.7	98.3	100	0	100	100
B	19	0	19	74.7	24.2	98.9	28.6	71.4	100	18.7	81.3	100
C	16.5	0	16.5	25.2	74.7	100	2.5	97.5	100	2.5	97.5	100
D	0	0	0	1.3	0	1.3	14.3	0	14.3	59.7	0	59.7
E	0	0	0	2.5	0	2.5	26.8	0	26.8	95.1	1.2	96.3

结果显示用 Elc 的 A、B、C 三组在第二周末有效率在 98.9~100%。也都有良好的治愈率。至第 4 周治愈率达 81.3%~100%。有效率

均达 100%。而 E 组较差至第 4 周治愈率仅 1.2%。而缓解率达到 95.1%。证明还是有效。唯 D 组至第 4 周无 1 例治愈。缓解率也只

59.7%。

2.2 BMD 改变情况(见表4、表5)

表4 治疗前、后 BMC (g/cm²),BMC/BW(g/cm²)测定结果(\bar{x} s)

组别	N	前				后			
		BMC	BMC/BW	BMC	BMC/BW	BMC	BMC/BW	BMC	BMC/BW
A	60	0.589	0.087	0.168	0.092	0.679	0.050	0.580	0.048
B	91	0.536	0.078	0.172	0.064	0.681	0.048	0.585	0.039
C	79	0.575	0.077	0.561	0.060	0.637	0.038	0.593	0.033
D	77	0.663	0.067	0.561	0.056	0.659	0.057	0.567	0.056
E	82	0.621	0.061	0.519	0.055	0.687	0.039	0.589	0.065

治疗后 D 组 BMC 略降低,而 BMC/BW 虽略有提高,但前后比较差异无显著性($p > 0.05$)。余组 BMC、BMC/BW 均有不同程度的升高。各自前后比较差异有非常显著性意义($p < 0.001$)。

各组 BMD 均值增加的绝对值均值及其占峰值的百分比(表5);通过增加的绝对值均值和绝对值均值占峰值的百分比这两个指标,可以对各组间比较。结果表明 A、B、C 三组均增高明显。与 E、D 比较有非常显著性差异($p <$

0.001)。3 组之间比较 BMC 除 B 与 C 组比为 $p < 0.05$ 外,余均为 $p < 0.001$ 。而 BMC/BW B 与 A、C $p < 0.01$ 。而 A 与 C $p > 0.05$ 。E 与 D 比 BMC $p < 0.001$,而 BMC/BW $p < 0.05$ 。结果表明 BMD 升高的程度各组间的差异是具有统计学意义的。证明 A、B、C 三组均显著,且以 B 组最为突出。大致可见其比较次序为: B > C > A > E。而 D 组有 37 例(48%)反而降低。并结合其前后均值差异无显著性($p > 0.05$)(表1)表明其 BMD 保持或部分继续在丢失中。

表5 治疗后 BMD 增减绝对值的均值及其占峰值的%

组别	N	BMC			BMC/BW			
		绝对值	(g/cm ²)	占峰值%	绝对值	(g/cm ²)	占峰值%	
A	60	0.088	0.065	8.71	60	0.086	0.052	11.0
B	91	0.113	0.084	14.20	91	0.114	0.056	14.6
C	79	0.112	0.061	12.9	79	0.094	0.045	12.1
D1	44	-0.027	0.025	2.2	37	-0.027	0.027	-3.5
D2	34	0.027	0.022	3.6	40	0.032	0.034	4.1
E	82	0.066	0.012	6.5	82	0.048	0.037	6.2

注:1.本地区峰值^[2](30~39岁)BMC 1.01 ± 0.13 g/cm²,BMC/BW 0.78 ± 0.09 g/cm²

2. D1-D2 组中降低人群,D2 为增高人群

3 讨论

3.1 益钙宁在骨质疏松症的治疗中止痛作用肯定、迅速、疗效显著:结果表明 A、B、C 三个 Ele 治疗组第 4 周治愈率分别为 100%、81%、97.5%,有效率均为 100%。而非 Ele 参予的 E、D 组治愈率分别为 1.2 和 0% (表2)。尤其 A 组为单纯 Ele 组,其治愈率和有效率均为 100%。显示本文止痛作用主要是 Ele。Ele 是鳗鱼降钙素衍生物。关于降钙素镇痛机制现以 β -内啡肽(β -Ep)增加学说最为人们普遍接受。由于本组对象均为绝经后人群。其 β -Ep 水平低下^[1]、痛

觉敏感。注射 Ele 后作为内源性神经递质的 β -Ep 血中浓度急速上升。在下丘脑中枢对疼痛信息的传递等起调节和抑制作用,达到止痛作用。故本组 Ele 的止痛作用可以肯定。且结果显示在第二周末即有明显的普遍效果(表3)。与有关资料^[1]相似。甚至有观察^[6]第 1 周后缓解率达 60%。故作用迅速。结果也表明 A、B、C 组 BMD 增加普遍明显。也较非 Ele 组效果好(表4)。反映 Ele 疗效显著。资料^[4]认为 Ele 是直接作用于破骨细胞。主要通过 PKA(Protein Kinase A)系的信息传递抑制破骨细胞的骨吸收

活性。从而抑制了骨的吸收。能防止骨量减少。但对已经减少的骨量很难增加^[5]。而本组结果见 BMD 有显著增加。是否由于骨吸收过程被抑制,诱导了骨重建过程的其他因素的平衡,促进了骨形成过程的结果?而这种 BMD 上升在治疗中何种范围、多长时间内维持?有待探讨。但也有报导认为 Calcitonin、Estrogen 这些抑制骨吸收的激素也有促进骨形成作用^[3]。

3.2 方案组疗效评价:结果表现各方案组均有效。只是程度不一。E1c 和 E1c 联合方案控制症状迅速,提高 BMD 明显。故疗效显著。其方案之间疗效程度差异也很显著 ($p < 0.01 \sim 0.001$)。显示:B 方案最好,C 次之,而 A 方案又次于 C。但 C 方案包括了 B 内容。为何效果不如 B?这可能两方案人群条件不一。C 组人群 60% 处 46~55 岁,更年期症状明显。激素紊乱因素明显。而 livial 调理又非短期过到平衡。何况我们的用量是否足够?都值得研究。而 B 组 56~65 岁占 89%。治疗前 BMD 最低。伴骨折者最多,占 82.4%。表明病情最重。是否在一定

范围内病情越重,治疗效果越好?这些都值得探讨。因此,还不能简单地定论 B 优于 C。只能说 B 方案在本组人群中显示了最好的效果。E 组第 3 周开始疼痛缓解率只 76.8%,2 个月后 BMD 增高仅为峰值的 6.2%,治疗前后 BMD 水平差异有显著意义 ($p < 0.01$)。证明有效,但缓慢。至于 D 组第 4 周疼痛缓解率 59%,且无一例治愈。而治疗前后 BMD 比较差异无显著性 ($p > 0.05$)。且有半数呈负值变化(表 5)。反映 BMD 在继续丢失中。与有的资料^[3]相似。在骨质疏松症治疗中,补钙是防治的必须而基本的因素之一。但单纯补钙很难达到良好效果^[6]。主张联合用药。因此,本文结果提示单纯补钙方案 D 的近期疗效可疑。

3.3 方案的客观性和适用建议:各方案组是从治疗对象作回顾性总结归纳得来的。即患者根据各自实际条件得以坚持某一方案完成疗程。这反映了不同人群的实用性和适用范围。根据本组临床体会,对方案的适用对象作如下建议,大体是实用的,见表 6。

表 6 对象及主要适应征

方案	年龄	疼痛	更年期症状	BMD ↓	HRT 禁忌	胃肠痛
A	50 <	++++	-	++++	+	+
B	50 <	++++	-	++++	+	-
C	<50	++++	++++	++++	-	-
D	≥46	±	-	+	+	-
E	<50	++++	++++	++++	+	-

参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编 骨质疏松症,北京:化学工业出版社,1992:170
- 2 汪延华,赵广碧,贾敬华 中国合肥地区农民骨矿含量研究,中国骨质疏松杂志,1995,2(2):73
- 3 嵯峨进 均エルカトニンの镇痛作用:第三届全国老年代谢性骨病和骨密度测量学术会议和第二届代谢性骨病学术会议资料,1996.9. 上海
- 4 野田俊治 Elcatonin(鳗鱼降钙素衍生物)抑制骨减少的作用及机理,第三届全国老年代谢性骨病和骨密度测量学术会议和第二届代谢性骨病学术会议资料 1996. 3.

上海

- 5 刘忠厚主编,骨质疏松症,北京:化工出版社,1992:207-208
- 6 渡边哲夫 山内世 关于 Elcatonin 对骨质疏松症引起的疼痛的疗效观察。见:刘忠厚,主编. 骨质疏松症,北京:化工出版社,1992:490
- 7 杨定焯,李载权,翁玲玲等. 绝经后骨质疏松症患者的缺钙和补钙的作用. 中国骨质疏松杂志,1996;2(3):11
- 8 黄震钟,任家佩,张相林,等,骨质疏松症药物治疗,见:刘忠厚. 主编,骨质疏松症,北京:化工出版社,1992:209
- 9 Jepper R, Neri A, Kaufman H, et al: Menopausal hot flushes and plasma B-endorphins. Obstet Gynecol 1987;70:150