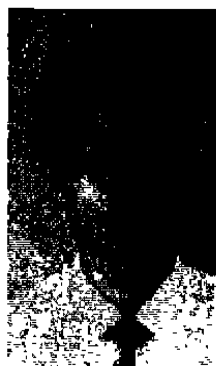


DASRR 程序治疗原发性骨质疏松症的临床研究

徐栋梁 李佛保 杨忠汉 万 勇 黄芝胜



目的 作者将 ADFR 方案改进成 DASRR, 程序治疗绝经后骨质疏松症, 观察其疗效。**方法** 应用 DASRR 程序对照治疗 102 例患者。DASRR 组按程序先用二膦酸盐 2 周, 以抑制骨吸收活动, 然后用氟化物一个月, 以刺激骨形成, 用维生素 D₃ 及钙剂 2 个月以加强成骨, 停药一个月自发诱导下一个骨代谢周期。对照组只用维生素 D₃ 及钙剂。**结果** 经两个重复程序(8 个月)治疗, DASRR 组骨密度多增加, 其中腰椎骨增加 4.26% ($P < 0.05$), 85% 以上患者的骨痛能缓解。**结论** DASRR 方案具有强的增加骨密度的能力, 比 ADFR 方案在理论更符合骨质疏松代谢规律, 在实践上更易实施并取得可靠疗效。

关键词 骨质疏松症 DASRR 程序治疗

Clinical studies of DASRR programmed therapy of primary osteoporosis

Xu Dongliang, Li Fobao, Yang Zhonghan, Wan Yong and Huang Zhisheng

Dept. of Orthopedics, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Purpose The authors modified the scheme ADFR into DASRR, with which postmenopausal osteoporotic patients were treated, and investigated its effects. **Methods** 102 cases were matched and divided into two groups randomly; one group was dealt with DASRR. The scheme began with bisphosphonate for 2 weeks in order to depress bone resorptive activity, followed by fluoride for one month to stimulate bone formation, vitamin D₃ combined with calcium to strengthen the bone mineralization and bone formation for 2 months, and then let them free for 1 month to initiate the next bone metabolic cycle. The others were treated only with vitamin D₃ and calcium. **Results** After 2 repeated courses (8 months), bone mineral density (BMD) in majority of patients was increased in the group DASRR. Lumbar BMD increased 4.26%. Pains in more than 85% of patients were relieved. **Conclusions** Scheme DASRR has strong ability to increase BMD, accords with metabolic law of osteoporosis theoretically, is easier to be carried out and has outstanding effects than the scheme ADFR does.

Key words Osteoporosis DASRR Programmed treatment

Parfitt^[1]研究表明, 骨代谢的程序性过程 为激活 (Activation, A)、吸收 (Resorption, R)

作者单位: 510080 广州 中山医科大学第一附属医院骨科

第一作者简介: 男, 36 岁, 1962 年 7 月 23 日出生, 1980 年 9 月~1985 年 6 月 就读湖南衡阳医学院医疗系, 获学士学位, 1985 年 6 月~1987 年 8 月 留校工作两年, 任病理教研室助教。1987 年 9 月~1990 年 7 月 就读于中山医科大学病理学专业, 获硕士学位, 导师为刘子君、丘钜世教授, 主攻方向为骨病理。硕士论文“骨肉瘤细胞破坏骨质的模型及应用初探”发表于中山医科大学学报。1990 年 7 月至现在为中山医科大学第一附属医院骨科。1992 年 12 月 晋升助理研究员、主治医师, 1993 年 9 月~1996 年 8 月 攻读并获得中山医科大学第一附属医院骨外科专业博士学位, 主攻方向为骨质疏松症, 导师是李佛保、黄承达教授。博士论文发表于中华创伤杂志、中国骨质疏松杂志及中山医科大学学报

和骨形成(Formation, F), 即 ARF 过程。治疗上采取 ADFR 过程, 即骨吸收激活、骨吸收抑制(Depression, D)、停药(Free, F)三个阶段, 再重复(Repeat, R)^[2]。由于 ADFR 过程副作用明显, 患者及医生难以接受及实施, 所以本研究提出 DASRR 程序治疗原发性骨质疏松症, 即先抑制患者的骨吸收(D), 然后激化成骨细胞的活性(A), 再加强成骨(Strengthening, S), 最后停药发动骨吸收过程(Resorption, R), 再重复(R)DASR 过程, 观察其疗效及副作用, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例情况

病例来源: 骨质疏松症专科门诊、住院病人、家庭病床病人。一般情况: 102 例绝经后妇女, 年龄 52~84 岁, 平均 65.5 岁; 绝经时间 4.5~33 年, 平均 18.5 年。

1.2 诊断标准与入选病例要求

所有病例均需达到以下 4 个要求: ①绝经后妇女; ②全身、腰椎或股骨上段任一部位骨密度值与正常年轻妇女骨密度比低 2 个标准差; ③骨血钙、磷及碱性磷酸酶值在正常参考值范围内; ④排除继发性骨质疏松症。

1.3 治疗方法

1.3.1 程序治疗: ①抑制骨吸收阶段(D), 每天用二膦酸盐类化合物羟乙膦酸钠(商品名为邦得林), 400mg, 2 周; ②激活成骨细胞阶段(A), 本研究用含单氟磷酸盐及钙剂的特乐定, 其每天用氟 15 mg, 钙 450 mg, 连续使用 1 个月; ③加强成骨阶段(S), 每天用阿法 D₃(α D₃) 0.25 μ g、钙尔奇 D 1 片(含维生素 D₃125IU 和钙 600 mg), 连续两个月。④骨吸收再次启动阶段(R), 停药 1 个月; ⑤重复阶段(R), 按 DASR

程序重复一个疗程。随机选择的对照组患者则与上述加强阶段相同, 即每天用 α D₃ 0.25 μ g、维生素 D₃125IU 和钙 600mg。坚持治疗 8 个月, 第 3.5~4.5 月停 1 个月药。

1.3.2 根据老年人骨代谢的周期一般为 4~5 个月^[4], 故每一疗程定为 4.5 个月。服药时间均统一在饭前半小时服。能坚持治疗 2 个疗程以上者均为追踪观察对象。在第 2 疗程加强治疗阶段后即采集观察结果。

1.4 观察指标及疗效评价: 用药前后检查疼痛和骨密度变化。

1.4.1 骨密度(BMD): 美国 HOLOGIC 公司 QDR-2000 型双能 X 线吸收骨密度仪, 变异系数(CV)<1.0%。测量全身、腰椎正位及双髋部三部位各自总骨密度进行统计分析。

1.4.2 疼痛缓解: 疼痛主要观察胸、腰、骶及四肢骨休息痛。疼痛程度按如下标准分极: 0 级为无痛; I 级为注意力集中于患处时才觉痛; II 级为活动或工作等注意力分散时觉痛, 不影响睡眠, 需用弱止痛剂; III 级疼痛影响睡眠, 不能忍受, 需用强止痛剂。减轻两级及两级以上为显效, 减轻 1 级为有效, 不能减轻为无效, 加重 1 级及 1 级以上为恶化。显效与有效合计为总有效率。

1.5 统计方法 用两样本均数比较 *t* 检验法统计 BMD。疼痛缓解总有效率两组用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疼痛缓解

DASRR 组和对照组分别有 52.9%(27/51)、31.4%(16/51)的病例中有骨休息痛患者。观察表明, 两组在缓解骨质疏松症疼痛方面作用相似, 未见统计学差异, 详见表 1。

表 1 疼痛缓解总有效率(%)

分组	治疗前(例)	1 周	2 周	4 周	3.5 月	4.5 月	5 月	8 月
DASRR	27	40.7	85.2*	88.8*	96.3*	74.1*	88.8*	96.3*
α D ₃ +Ca	16	37.5	87.5	87.5	93.8	56.3	75.0	93.8

注: * $P>0.05$

2.2 BMD 变化

BMD 上升, 腰椎为显著, 达 4.26%, (表 2)。

DASRR 程序治疗, 全身、腰椎及髌部

表 2 DASRR 治疗 BMD(g/cm³) 的变化

组别	全身		腰椎		髌部	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DASRR	0.669±0.142	0.673±0.126	0.657±0.133	0.685±0.125*	0.592±0.131	0.602±0.115
D ₃ +Ca	0.675±0.134	0.672±0.142	0.654±0.142	0.663±0.117	0.596±0.124	0.587±0.116

注: * $P < 0.05$

3 讨论

3.1 骨代谢 ARF 规律与骨质疏松治疗的 ADFR 方案和 DASRR 方案

Parfitt 提出骨转换的 ARF 程序性过程^[1], Rasmussen 等人应用 ADFR 程序治疗方案治疗 9 例绝经后骨质疏松症患者, 每一程序为 3 周。骨活检表明, 骨形成表面增加 85%, 骨吸收表面不变^[2]。其他作者的程序时间多为 90 天左右(60~105 天)。激活期多用磷酸盐 3 天或人甲状旁腺素 14 天, 骨吸收抑制期多用二磷酸盐 14 天, 停药期多服用钙剂, 多持续 70 余天(30~84)。BMD 上升、不变及下降均有报道, 以前两种结果为多^[3]。ADFR 过程中, 激活期常导致骨丢失及增加骨小梁穿孔的机会^[3], 有可能导致骨折或显微骨折。部分病人尚会使骨痛加重。患者及医生难以接受及实施。所以本研究提出 DASRR 程序治疗原发性骨质疏松症, 即先抑制患者的骨吸收, 第二步是激活成骨细胞活性, 而不是激活破骨细胞活性。因为正常骨代谢状况下, 骨重塑的不同阶段, 骨表面基本上保持 1% 的活跃骨吸收面与 5% 的活跃成骨面, 不活跃的吸收面及成骨面均为 6%, 余下的 82% 的广大骨表面均为静止面^[1]。所以 1% 的活跃骨吸收面与 5% 的活跃成骨面基本上构成了骨代谢平衡, 可以理解, 单位面积上的活跃骨吸收面移去的骨质比单位面积活跃成骨面生成的骨质高达 5 倍。在 ADFR 方案中, 首先激活的是破骨细胞的活性, 让破骨细胞建造骨重塑所必需的大量“基建工地”, 而未采取措施促进成骨细

胞在此“工地”上“兴建”新骨质“大厦”。骨质疏松症的形成机理就是老年人骨形成弥补不了骨吸收造成的缺损。所以 ADFR 方案更难以保证骨形成弥补骨吸收造成的缺损。本研究中, 摒弃 ADFR 中激活骨吸收的方法, 而是激活更多的成骨细胞并加强成骨和矿化, 完全停药以诱导自发骨吸收, 启动下一个骨代谢周期。只有这种自发骨吸收的出现, 才能启动骨改建重塑。而 ADFR 的作者在停药期均应用了钙剂, 钙具备骨吸收抑制作用。多疗程 DASRR 过程, 遵循了骨转换规律, 有目的地抑制骨吸收, 刺激并加强骨形成, 有效地治疗骨质疏松症。

3.2 DASRR 对 BMD 的影响

全身、腰椎骨及髌部 BMD 均呈上升趋势。以腰椎 BMD 增加最为显著, 达 4.26%, 与治疗前及对照组相比均显示统计学差异($P < 0.05$)。维生素 D₃ 加钙剂方案治疗骨质疏松症患者是常用措施之一, 除腰椎 BMD 增加 1.4% 外, 全身 BMD 及髌部 BMD 均下降。ADFR 方案治疗 BMD 有上升有下降。其变化幅度为 -4.0~16.4%/每年, 在 BMD 增加的报道中, BMD 的增加幅度约每年 4% 左右^[3], 相当于 DASRR 方案 8 个月的疗效。

3.3 DASRR 对骨痛的缓解

DASRR 能缓解 85% 以上的患者的骨质性疼痛, 并且未见疼痛加重者。比对照组能更稳定缓解疼痛。胃肠道反应及其他毒副作用与对照组无统计学差异。

3.4 DASRR 治疗骨质疏松症的展望

(下转 23 页)

用 SPA 做了患病率统计。同本组各种诊断方法的患病率做比较(表 6)显示,采用骨量截断值方法与相关研究结果较为一致。我们认为采用此诊断标准较为适宜。

目前普遍认为正常人群中存在生理性骨质疏松,且随年龄而增多。徐顺清等^[4]认为,普通人群的骨矿含量随年龄增加而降低,并不是因为随年龄增加骨矿含量下降,而是因为随年龄增加人群中的骨矿含量异常人数增加。本研究也显示,高年龄组中高骨密度者也有相当比例。其中 $BMD > 150 \text{ mg/cm}^3$ 在 60~69 岁男性有 21.1%,女性有 6.2%。并非普遍降低趋势。但我们认为这种筛选方法,必须有相当大的样本作依据。我们的样本不够大,尚难据此得出骨质疏松的诊断标准。

综上所述,我们认为,在 QCT BMD 分析做骨质疏松诊断时,采用健康年青人 BMD 均值以下 2.5 s 作为骨量截断值的方法是较为合适的。能够较好地筛选出骨质疏松者。在今后的工作中,我们将进一步验证此诊断标准与骨质疏松骨折发生率的关系。为确定可靠的骨质疏松诊断标准而努力。

参 考 文 献

- 1 徐均超,梅其在,任忠,等.正常人群的骨密度定量 CT 测

量.中华放射学杂志,1991,25(6):325~330.

- 2 Genant HK, Bock JE, Ettinge B, et al. Quantitative computed tomography. Primer on osteoporosis. 1988, 15~38.
- 3 Kokai K. Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry, effect of obesity and menopausal status. Calcif Tissue Int, 1991, 49(2):101~105.
- 4 徐顺清,包克光,林希建,等.桡骨骨矿物质含量的正常值研究.中国老年学杂志,1995,15(3):137~140.
- 5 李景学,蔡跃增.仍需完善的骨质疏松诊断标准.中国骨质疏松杂志,1997,3(3):89~91.
- 6 杨定焯,张纪淮.骨密度测量中正常参考值的建立和应用.国外医学 临床放射学分册,1993,(1):30~33.
- 7 Genant HK, Block JE, Steiger P. Appropriate use of bone densitometry. Radiology, 1989, 170(3):817~822.
- 8 Kanis JA, McClos KY. Epidemiology of vertebral osteoporosis. Bone, 1992, 13:S1~S10.
- 9 Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. How many women have osteoporosis. J Bone Miner Res, 1992, 7:1005~1010.
- 10 Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, et al. Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis related fractures. Huidovre Osteoporosis Study. Osteoporosis Int, 1993, 3:127~132.
- 11 朱汉民,王赞舜,陈淑英,等.老年骨质疏松的发生率和有关因素调查.中华医学杂志,1990,70(5):248~251.
- 12 大西利夫,森本茂人,熊原雄一.加龄与骨粗松症.临床妇产科学,1987,41(4):231~236.

(上接 10 页)

虽然本研究首先提出并应用 DASRR 治疗骨质疏松症,从两个疗程 8 个月的疗效来看,疗效是确切的。但观察时间不长,病例数有限,所以有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Parfitt AM. The quantitative approach to bone morphology. A critique of current methods and their interpretation. in: Frame B, Clinical aspects of metabolic bone disease.

Amsterdam, Excerpta Medica, 1973, 86~94.

- 2 Rasmussen H, Bordier P, Marie L, et al. Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis. Metab Bone Dis Relat Res, 1980, 2:107~111.
- 3 Melsen F, Mosekilde L, Brixen K, et al. ADFR-The concept and its performance. in: Chapter, Osteoporosis (Marcus R, Feldman D, and Kelsey J eds.). Academic Press, 1996, 1145~1158.
- 4 朱宪彝主编.代谢性骨病学.天津:科学技术出版社,1989, 39.