

应用 MFP+钙剂对原发性骨质疏松的治疗

赵亮 唐海 任素梅 罗先正



随着人口老龄化的发展,骨质减少及骨质疏松症的患者日趋增多,对此病的认识也逐步提高。近十年来,对其成因、机制、诊断及治疗的研究有很大进展,文献众多,方案也较多。但可用于临床促进成骨的药物,

目前,仅有氟制剂一种,较为认可的为单氟磷酸盐。我院为进一步增强其临床效果,自行设计方案,应用单氟磷酸盐谷氨酰胺和钙剂治疗,四个月以后观察患者骨密度、BGP、DYP、临床症状及并发症情况,并对结果进行讨论。

1 材料和方法

应用的钙剂及单氟磷酸盐为意大利罗达公司提供,成分为单氟磷酸盐、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙等,相当于氟 5mg/片、Ca150mg/片。服用方法为每日 3 次,每次 1 片,另外补充碳酸钙片(我院自制),含钙 200mg/片,达到钙 1000mg/日。

随机选取原发性骨质疏松症病人,其中男性 7 例,40~75 岁,平均年龄为 67.8 岁,女性 8 例,56~66 岁,平均年龄为 59.8 岁,总平均年龄为 64.5 岁,平均体重 60.3kg。除外患有甲亢、甲低、甲旁亢、肾病、糖尿病、激素代谢异常病人及恶性肿瘤的病人。女性患者绝经为 3 年以上,疼痛以四级十分为标准评定(具体见后)。血 BGP、尿 PYD 测量试剂盒为 Metry 公司制

造,精确度 1%~2%。两者均为治疗前及停药后各测 1 次。BMD 测量为 LUNAR 公司的 DPXL 型双能量 X 线骨密度测量仪,腰椎测量精确度为 0.5%,本仪器定时定人定模型校正及测量。测量治疗前与停药后腰椎骨密度值,以 L_{2-4} 为准。

疼痛强度指标:由患者本人判断,以 0~10 数字疼痛强度量化分级法(NRS 通用分级法)记录:0~1 表示无疼痛,2~4 为轻度疼痛,5~7 为中度疼痛,8~10 为重度疼痛。本法结合了定性及定量两种方法的优点,便于临床评估。

统计方法:配对比较 t 检验。

2 结果

上述治疗方案观察随诊四个月后,全部病人主诉疼痛明显减轻,2 例疼痛消失,按疼痛程度量化标准治疗前平均分为 5.1 分,下降至治疗后的平均分为 2.2 分,效果明显。同时观察了患者血 BGP、尿 PYD 的变化情况,显示前者轻微增高,后者轻微下降,幅度较小,无统计学差异,而腰椎(L_{2-4})BMD 平均值的测量,所有病人均轻度增高,前后对比有显著性差异。同组病人,男、女性病人数值相比,男性增幅略高于女性,但无统计学差异。具体结果如表 1、2 所示。

表 1 治疗前、后 L_{2-4} BMD 值的变化(mg/cm^2)

指标	例数	年龄(岁)	治疗前	治疗后	增加幅度(%)
男性	7	67.8±4.4	0.837±0.027	0.895±0.02*	7
女性	8	59.8±1.5	0.825±0.02	0.858±0.02*	4
合计	15	64.5±1.8	0.831±0.016	0.876±0.018*	5.40

注:治疗前后对比, * $P < 0.05$

作者单位:北京友谊医院骨科

作者简介:赵亮,男,29岁,毕业于北京医科大学。毕业后至今在北京友谊医院骨科一直从事于临床及基础研究,现主要从事于骨关节病、骨质疏松的工作,曾撰写多篇生物力学、膝关节疾患及关节病的药物治疗的论文

临床应用观察期内未出现下肢疼痛综合征患者,所有病人未出现骨折及明显胃肠道副作用。

3 讨论

患有骨质疏松症的人数越来越多,其危险

表2 治疗前、后生化指标的改变

时间	BGP (ng/ml)	PYD (nM/mM)	Ca (mg%)	P (mg%)	ALP
男: 治疗前	3.82±0.3	29.6±2.34	9.4	4.1	58
治疗后	4.03±0.2*	28.1±2.16*	9.5	4.3	61
女: 治疗前	3.71±0.2	31.2±3.10	9.2	4.2	59
治疗后	3.82±0.3*	29.8±3.05*	9.3	3.9	60

注:治疗前后对比,* $P>0.05$

逐渐被人们所认识,因此对其研究也越来越受重视。就其药物来讲,大部分均为抗骨质吸收的药物,如雌激素、降钙素,而氟制剂为促进成骨的药物。后者对于严重骨质疏松患者的治疗是十分必要的,这是因为骨质疏松的治疗是全面的,既需要抑制骨吸收,同时也要促进骨形成。

1961年在美国高氟地区的流行病学调查,得出骨质疏松发病率明显低于其他地区,支持了氟疗的理论^[4],之后许多学者的研究,相继肯定了这种方法。但同时也有许多人提出了疑问^[2],主要集中在有些病例氟疗无效,有些病人下肢疼痛综合征的发生率较高。此外,过量应用时编织骨形成,以及对骨矿化的影响,并可导致骨软化。虽然有这些疑问及争议,但更为广泛的研究和试验进一步证实了NaF的作用,长期应用可增加骨量,特别是中轴骨的骨量,并可降低骨折发生率^[1]。因此WHO于1984年正式推出氟疗法,使得其应用及研究更为深入,人们不断地寻求新的剂型来避免NaF引起的胃肠道副作用。1982年Erisson等首先应用新一代氟制剂(MFP),使氟疗取得了新进展^[7],并被Affinito P等在以后临床试验中证实并发展。

我院应用单氟磷酸盐和钙剂的组合是基于病人的剂量相关性研究而取得的。目前认为氟

的摄取量15~20mg/日左右为宜,过小则无效,过量则副作用增多^[3],而Ca剂的摄取在氟疗中是必要的,这点Frey H于1986年就曾提出^[5]。CR Libarati也认为同时补钙剂也可预防骨丢失、骨软化。且大部分病人处于缺钙状态。大量的文献报导^[9]氟、钙比应为1:30~1:50,这样有利于氟的促成骨细胞的分泌作用,也有利于矿化的形成,而特乐定正是基于这些研究,其氟、钙比例为1:30,我院对其进行了15例治疗,四个月的观察表明,L₂₋₄骨密度增加,平均增加0.045(g/cm²),统计有显著性差异($P<0.05$),且临床症状明显改善,疼痛指数从5.1下降到2.2,证实了MFP+钙治疗效果确实可靠,能够提高腰椎BMD,与国外文献报导一致。Venturino于1988年报导氟+钙治疗骨质疏松,其症状改善100%。

本文观察时间虽仅四个月,但调整了氟、钙剂量,统计BMD平均增加5.4%,此结果十分令人鼓舞。且比Riginster等人的研究结果较高。他们的双盲对照研究,特乐定治疗一年后,L₂₋₄BMD增加4.9%,而单纯钙组增加仅为0.6%。说明了我们的氟+钙疗法有一定优越性。

有人认为氟与钙比例为1:30~1:50,但我们认为这个比例对钙来讲欠少。其原因是单氟磷酸盐的生物利用度很高,约90%左右(Delwas1990年报告提出),而钙剂虽然工艺改善,但其吸收率仍较差,约30%左右,而且绝大部分病人都处于钙缺乏状态,因此,不仅考虑到F、Ca的矿化情况,还要考虑到其临床吸收、代谢特点,钙剂补充不仅必需,而且剂量要足够,因此我们认为应每日不少于1g。具体的剂量仍有待于进一步探讨及对照研究。

氟制剂对于成骨细胞的作用机制,目前已经被较清楚的阐明,证实为氟制剂导致成骨细胞p-tyr-protein蛋白增加,而使细胞有丝分裂活动增强,细胞数量和活性增加,骨生成从而增多^[10]。最新的研究表明,氟还可以刺激前成骨细胞,使之产生大量促骨形成的细胞因子,刺激

成骨细胞分泌类骨质。氟置换羟基磷灰石中的羟基而成为氟磷灰石,后者不被破骨细胞作用,由于两种成份交替出现,使之出现机械-压电效应,进一步促进成骨。我院的观察结果显示 BGP 轻度增加, PYD 轻度下降, 从一个侧面反映了氟制剂促进成骨抑制破骨的作用, 虽然无统计学差异, 考虑可能与观察时间较短有关。

氟化物用于骨质疏松的治疗, 能够确实增加椎体的 BMD, 增加骨矿物含量, 缓解疼痛症状。以前的研究曾经对氟化物是否同时引起骨的质量的改变及脆性的增加提出疑问。早期的研究表明, 长期氟化物摄入过多时, 大体所见, 可使骨质较坚硬, 松质骨增加和扩大, 组织学可见骨小梁增粗, 骨细胞排列异常, 间隙扩大, 常有编织骨形成, 新生骨小梁矿化不良, 皮质骨松度增加, 骨脆性增加, 引起骨强度下降, 但均是在长期、大剂量、单一氟剂治疗时比较明显。近来进一步的研究显示, 小剂量的 MFP + 钙治疗, 椎体 BMD 增加的同时, 周围骨(股骨颈桡骨)的 BMD 无明显下降, 甚至还有轻度增加^[8-10], 也就是说, 松质骨 BMD 增加的同时不会损害皮质骨的完整性^[11]。这样的氟 + 钙组合不仅促进了类骨质的矿化, 减低了骨脆性, 增加了骨强度, 又避免了周围骨丢失。Riggs 等人对有一个以上 VSF(脊柱椎体骨折)的 OP(骨质疏松)病人的调查结果显示: F + 钙可降低 VFR(椎体骨折率)50%以上。而 Ringe 等人的 3 年回顾性调查也得出: F + 钙治疗后, VFR 从 34% 下降至 19%^[6]。Pak 等人更为细致的研究显示: VFR 在 5 年中下降了 50%^[11]。我院的随访时间虽然较短, 但 4 个月中, 未发生一例骨折。因此我们目前认为, 小剂量 MFP + 钙(钙要足够)治疗, 作用于成骨细胞, 促进类骨质生成的同时, 又保证了骨矿化, 维持了一个较为平衡的状态, 避免了骨质矿化失衡引起的骨质量下降, 脆性增加及骨折率上升。但对于骨质及骨量

的关系问题还需进一步在各个方面深入研究。

我们的观察中, 未见氟疗中的下肢疼痛综合征患者。文献报导单纯 MFP 治疗出现下肢疼痛综合征发生率为 10%~20%^[8], 与之相比我们的发生率也是较低的。考虑其原因, 可能是与加大了钙剂量或者与 MFP 吸收平缓有关。总之, 我们认为 MFP 和钙剂组合治疗骨质疏松, 能够提高腰椎 BMD 值, 增加骨量, 缓解症状, 降低中轴骨骨折发生率^[6], 值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Riggs BL, Hodgson JF, Hoffman DL, et al. Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium; clinical tolerance and fracture occurrence. *J Am Med Assoc*, 1980, 243: 446.
- 2 Frey H. Fluoride in the treatment of osteoporosis. *Acta Med Scand*, 1986, 220: 193~4.
- 3 Mamelle N, Meunier PJ, Netter P. Fluoride and vertebral fractures. *Lancet*, 1990, 336: 243.
- 4 Rich C, Ensink J, Ivanovich P. The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. *J Clin Invest*, 1964, 43: 545~556.
- 5 Frey H. Fluoride in osteoporosis by manipulation of coherent bone cell population. *Clin Orthop*, 1986, 143: 227~244.
- 6 Ringe J D. Fluoridetherapie der Osteoporose. *Arzneimitteltherapie*, 1989, 7: 276~286.
- 7 Ericsson Y. Therapie und Prophylaxe der Osteoporose mit kompatiblen Fluor- und Calciumverbindungen. *Med Orthop. Techn*, 1982, 102: 9~12.
- 8 Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer J P, Stein F. Fluoride treatment for osteoporosis. *Lancet*, 336, 48-49.
- 9 Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer J P, Reaimont P. Huau. Le traitement fluoro-calcique dell'osteoporosis fracture d'involution. *Louvai Medical*, 106, 407-432.
- 10 Kanis J A. Effect of fluoride on postmenopausal osteoporosis. *New England J Med*, 323, 415.
- 11 Pak CYC, Sakhaee K, Rubin CD, et al. Sustained release sodium fluoride in the management of established postmenopausal osteoporosis. *Am J Med Sci* 31: 23-32.