

活性维生素 D 治疗原发性骨质疏松的疗效观察

赵淑惠 董洁英 黄妙清 孙文萍
薛延 陈文利 孙葆明 何玉香

摘要 为了评价 $1\alpha\text{OHD}_3$ 对原发性骨质疏松病人治疗的有效性,作者应用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 对32例(男19例,女13例)骨质疏松病人进行为期6个月的治疗。作者对病人的临床症状, L_{2-4} BMD 和 BMC 及相关生化指标进行检查,并对结果进行统计学分析。临床结果表明,服用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 6个月可以使男性和女性病人的BMD 分别增加5.0%和4.6%。但是 $1\alpha\text{OHD}_3$ 对抗骨吸收的作用男女有差别,女性病人的骨转换率治疗后增高。

关键词 原发性骨质疏松 骨密度 $1\alpha\text{OHD}_3$

The Clinical study of $1\alpha\text{OHD}_3$ on primary osteoporotic patients

Zhao Shuhui, Dong Jieying, Huang Miaoqing, et al
Ji Shui Tan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract In order to evaluate the effect of $1\alpha\text{OHD}_3$ on primary osteoporosis patients, 32 patients (male 19, female 13) were studied for 6 months. The symptoms, MMD and BMC of L_{2-4} , and biochemistry markets of bone turnover were recorded. The results were analyzed using statistic method. The results showed that the BMD of the L_{2-4} , of the male and female patients increased 5.0% and 4.6% respectively while the antiresorption effect of $1\alpha\text{OHD}_3$ revealed difference between the males and females, showing a increase of bone turnover in the females.

Key words primary osteoporosis Bone mineral density $1\alpha\text{OHD}_3$

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 缺乏是引起骨质疏松症和肠钙吸收障碍的主要原因之一,本文自1995年3月至12月应用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 片治疗了32例骨质疏松的患者。 $1\alpha\text{OHD}_3$ 片不需要经肾脏 1α 羟化酶作用,可在肝脏微粒体由 25 羟化酶直接作用下转化成 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,发挥其促进肠Ca的吸收,促进骨转换的作用。现将患者服用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 处,每片 $0.5\mu\text{g}$,每天1片,六个月对骨矿和骨代谢的影响报告如下:

1 材料与方法

1.1 对象:选自本院门诊老年患者,男19例,年

龄56~83岁,平均年龄 67 ± 8 岁,BMD 或 BMC 低于男性,峰值骨量1~2个SD的2例,低于2~2.5个SD的3例,低于2.5个SD的共14例。女性13例,年龄60~80岁,平均年龄 69 ± 6 岁,腰椎($L_2\sim L_4$)BMD 或 BMC 均低于女性峰值骨量2.5个SD。

1.2 检查方法

1)采用美国Norland公司XR-26型双能X线骨密度仪测定受检者腰椎($L_2\sim L_4$)的骨密度(BMD)和骨矿含量(BMC)。原发性骨质疏松症诊断标准参照WHO的新标准^[1],所测得BMD 或 BMC 的值低于同性别骨峰值1~2.5SD之

间者为骨量减少,低于同性别骨峰值2.5SD以下者诊断为骨质疏松症。

2)酶联免疫法测定血清骨钙素(BGP),单位用 ng/ml 表示,试剂盒由日本帝人株式会社提供。批内 CV3.7%;批间 CV5.5%;质控血清 14.0 ± 82 。

3)酶联免疫法测定空腹尿 I 型胶原交联 N 末端肽(NTX),单位用 nmolBCE/mmolCr,试剂盒由美国 OSTEEX 公司生产。批内与批间 CV 分别为 2.2%和 11.0%。

4)氯胺 T 法测定空腹尿羟脯氨酸(HOP)及苦味酸法测尿肌酐(Cr),并计算 HOP/Cr 比值,单位用 mg/g 表示,批内与批间 CV 分别为 4.5%和 8.3%。并用邻甲酚肽酷酮法测定尿钙(Ca),计算 Ca/Cr 比值,单位用 mg/g 表示。

5)血 Ca. (mmol/L)、P. (mmol/L)和 ALP (IU/L)用生化自动分析仪测定。

1.3 给药方法:1 α OHD₃0.5 μ g 片,每日一次,连续服用六个月为 27 例,服用三个月的为 5 例。

1.4 统计学处理:用 t 检验比较治疗前后的差异。

2 结果

2.1 临床症状改善情况

1 α OHD₃治疗后的临床症状改善情况总结

如下:27 例病人中,6 人在 4 周时症状改善(22%),18 人在 8 周时症状改善(67%),3 人在 12 周时症状改善(11%)。

表1 各种症状改善率

症状	例数	显著	中度	轻度	不变	总有效率
自发腰背疼痛	27	14 (52%)	7 (26%)	3 (11%)	3 (11%)	89%
起坐痛	24	11 (46%)	6 (25%)	5 (21%)	2 (8%)	92%
前弯及后仰痛	23	10 (44%)	4 (17%)	5 (22%)	4 (17%)	83%
肌肉痉挛	27	16 (59%)	7 (26%)	4 (15%)	0 (0%)	100%

表2 治疗有效率

例数	显著	有效	轻度有效	不变	总有效率
27	14 (50%)	6 (24%)	5 (17%)	2 (9%)	91%

疗效评定标准:显效:症状改善80%以上,有效:症状改善50~80%,轻度有效:症状改善30~50%,不变:症状改善20%以下。

2.2 骨密度(BMD)及骨矿含量(BMC)的改变

表3 治疗前后 BMD 和 BMC 的变化

指标	男		性		女		性	
	治疗前 (n=19)	三个月 (n=15)	治疗前	六个月 (n=17)	治疗前 (n=13)	三个月 (n=10)	治疗前	六个月 (n=10)
BMD(g/cm ²)	0.754 \pm 0.02	0.764 \pm 0.02	0.791 \pm 0.02***	0.675 \pm 0.02	0.683 \pm 0.03	0.706 \pm 0.03**		
BMC(g/cm)	37.1 \pm 1.2	38.2 \pm 1.4*	38.9 \pm 1.4***	29.2 \pm 1.2	29.5 \pm 1.4	29.3 \pm 1.1		

注:治疗前与治疗后比较;*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

从表3可见:1 α OHD₃片治疗前后对 32 例患者进行腰椎(L₂~L₄)BMD 和 BMC 检查,结果表明:治疗三个月后 BMD 和 BMC 男性有 47% 升高,53% 下降;女性有 80% 升高,20% 下降。治疗六个月后,男性 BMD 有 76% 升高,24% 下

降,BMC 有 82% 升高,女性 BMD 和 BMC 均有 70% 升高,30% 下降。1 α OHD₃片治疗后六个月男性与女性 BMD 分别为 0.791 \pm 0.091 和 0.706 \pm 0.03,明显高于治疗前(P<0.01)。男性 BMD 在治疗后三个月和六个月都明显高于

治疗前($P < 0.05$),而女性 BMC 治疗后无显著变化($P > 0.05$)(见表4)。

$1\alpha\text{OHD}_3$ 治疗后的生化参数的变化见表4,表5。

2.3 治疗前后生化参数的改变

表4 治疗前后血 Ca、P、ALP、BGP、25OHD 的变化

指标	男		性		女	
	治疗前 (n=19)	三个月 (n=18)	六个月 (n=18)	治疗前	三个月 (n=11)	六个月 (n=10)
Ca(mmol/L)	2.44±0.1	2.44±0.14	2.45±0.08	2.44±0.14	2.48±0.15	2.35±0.12***
P(mmol/L)	0.94±0.1	0.97±0.14	0.98±0.01	1.09±0.16	1.12±0.09	1.11±0.12
ALP(IU/L)	58±3.3	54±2.6***	58.4±0.4	65.8±4.9	65.3±5.5	74.4±6.1***
BGP(ng/mL)	6.8±0.86	6.8±0.69	6.6±0.75	6.9±0.72	6.3±0.74	9.7±0.94***
25OHD(ng/L)	18.6±2	24.1±3.6***	26.2±1.7***	11.9±2.1	16.3±1.8***	18.5±2.4***

注:治疗后与治疗前比较:*** $P < 0.001$

表5 治疗前后尿中 HOP/Cr、Ca/Cr 和 NTX/Cr 比值的变化

指标	男		性		女	
	治疗前 (n=18)	三个月 (n=18)	六个月 (n=17)	治疗前	三个月 (n=13)	六个月 (n=12)
HOP/Cr(mg/g)	16.3±1.5	18±1.9***	19.2±3.7**	2.32±2.5	30.7±3.8***	23.7±4.8
Ca/Cr(mg/g)	98±11	164±27***	148±36***	174±28	235±38***	180±23
NTX/Cr (nmol/mmol)	74±19	62±7.3**	58±13**	52±13	82±18***	855±12***

注:治疗后与治疗前比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$

从表4可见除治疗后六个月女性血 Ca 明显低于治疗前($P < 0.001$)的水平,血 Ca 和血 P 总的来说治疗前后无明显改变。男性血清 ALP 和 BGP 在治疗前后无明显改变,而女性治疗后六个月血清 ALP 和 BGP 分别为 74.4 ± 6.1 及 9.7 ± 0.94 明显高于治疗前($P < 0.001$),而血清25OHD的水平无论男性或女性在治疗后三个月和六个月都高于治疗前。

从表5可见,女性治疗后三个月尿 HOP/Cr、Ca/Cr 比值明显高于治疗前($P < 0.001$),治疗后六个月虽然亦有升高但与治疗前无显著性差异。而男性治疗后三个月和六个月尿 HOP/Cr 及 Ca/Cr 比值明显高于治疗前($P < 0.01$)。而治疗前后尿 NTX/Cr 比值男女性都有明显差异,男性治疗后三个月和六个月

BTX/Cr 均明显低于治疗前($p < 0.001$),而女性治疗后三个月和六个月 NTX/Cr 均明显高于治疗前($P < 0.001$)。

3 讨论

血清25(OH)D 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平随年龄的增高而下降。有报道,北京地区61岁以上老人血清25(OH)D 水平比年青人下降33.2%,即有57%老年人25OHD 处于低水平^[2]。其中原因之一是由人体的 VitD 有80%来源于皮肤,老年人户外活动少,光照少,由皮肤合成和食物摄取的 VitD 均减少;原因之二是肾脏 1α 羟化酶活性随年龄增高而降低, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成减少,致使肠钙吸收减少。因此,补充 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$

或 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对老年骨质疏松负钙平衡的调节很有必要。

本文采用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 片,口服后很快由肠道吸收,在肝脏25羟化酶的作用下,其侧链25位被羟化,转化成活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,具有促进肠道对钙、磷的吸收,提高血钙水平的作用,促进骨的转化,加速骨的形成,因而缓解因骨质疏松而引起的骨痛,缓解因缺钙而造成的小腿肌肉痉挛,其改善症状的总有效率达91%。

本组病例在治疗前后测定的血清Ca、P均无显著差异,说明 $0.5\mu\text{g}/\text{日}$ 的剂量对血清Ca、P的浓度无明显的影响,不会出现高钙血症。男性血清ALP和BGP治疗前后无显著差异,女性在治疗后六个月血清ALP和治疗后三个月和六个月血清BGP都明显高于对照组($P < 0.05$),说明VitD具有刺激成骨细胞合成BGP,促进骨形成的作用^[5]。

NTX和HOP均是反映骨吸收的重要生化指标。I型胶原交联N末端肽(NTX)是胶原形成中出现的一种吡啶胶原交联在尿中的排泄。因此尿中的NTX是比HOP更具有特异性,更灵敏的骨吸收指标^[1]。本文在治疗后测得的NTX值,男性较治疗前有明显下降趋势,而女性在治疗后有上升趋势。此结果与我们以前的报道很相似^[5],说明活性VitD对骨的作用是双向的,既能刺激成骨细胞活性,促进骨的形成,又能刺激破骨细胞的活性增高和数量增多,促进骨的转换率增高,显示出 $1\alpha\text{-D}_3$ 对低转换率的老年性骨质疏松(II型)有较好治疗效能。但我们认为,在长期使用中,对于骨吸收增加迅速的女性患者,在用药时间及剂量方面酌情掌握。

本组病例经每天服用 $0.5\mu\text{g}1\alpha\text{OHD}_3$ 治疗半年后腰椎(L₂₋₄)骨密度在男性和女性分别增

加了5.0%和4.6%,骨矿含量分别增加了4.9%和0.34%,说明 $1\alpha\text{OHD}_3$ 对增加小梁骨的骨密度和骨矿含量效果是明显的,这与Orimo教授的报道是相似的^[3],而且更明显;但在骨代谢生化指标的改变与Orimo教授报道不同,部分女性患者在服用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 后骨转换不是降低而是升高,对其临床意义有待于进一步探讨。

血清25OHD水平在治疗后三个月和六个月明显高于治疗前,这可能是季节变化的影响。本观察开始于春季,治疗后三个月和六个月为夏季和秋季。而健康人血清25OHD水平夏秋季明显高于冬春季^[3]。

本组病例服用 $1\alpha\text{OHD}_3$ 片,除个别病例有胃部不适或恶心外,无其他副作用,未发生高钙血症,较安全,对防治骨质疏松有一定疗效。

参 考 文 献

- 1 Kams JA, Melton III LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *JBMR*, 1994, 9:1137~38.
- 2 刘忠厚主编. 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992: 4:1~51.
- 3 Gallagher JC, Bishop C W, Knutson JC, et al. Effects of increasing doses of 1α -hydroxyvitamin D_3 on calcium homeostasis in postmenopausal osteopenic women. *JBMR*, 1994, 9:607~14.
- 4 Hanson OA, Weis MAE, Bollen Am, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption; quantitation of type I collagen cross-linked N telopeptides in urine. *JBMR*, 1992, 7:1251~58.
- 5 刘忠厚主编. 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1992: 372~75.
- 6 Orimo H, Shuraki M, Hayashi Y, et al. Effects of $1\alpha\text{OHD}_3$ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1994, 54: 370~76.