

阿仑膦酸盐治疗原发性骨质疏松症的临床研究

徐栋梁 李伟保 廖威明 万勇 黄纲 盛璞义

摘要 目的 观察阿仑膦酸盐治疗原发性骨质疏松症患者的疗效、安全性和耐受性。方法 对照观察阿仑膦酸盐使用6个月前后疼痛、骨密度、血常规、血生化、副作用等方面的变化。结果 患者在3个月内疼痛缓解,全身各部位骨密度上升,其中男、女性腰椎总骨密度分别上升3.1%、3.5%,副作用轻微且多在用药初期可自行缓解。结论 阿仑膦酸盐治疗原发性骨质疏松症疗效好、安全、耐受性好。

关键词 阿仑膦酸盐 原发性骨质疏松症 骨密度 副作用

Clinical trials of alendronate in treatment of primary osteoporosis

Xu Dongliang, Li Fobao, Liao Weiming, et al

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

Abstract Objective Investigating the effect, safety, and tolerance of alendronate on primary osteoporosis. **Methods** Comparing the changes in pain, bone mineral density (BMD), blood routine test, blood biochemistry, side effects etc. before and after 6 months of administration of alendronate. **Results** Pain of the patients were relieved in 3 months. BMD of major areas of total skeleton was increased, in which the total lumbar BMD of male and female patients were increased by 3.1% and 3.5%, respectively. The side effects were slight and disappeared in early stage of administration. **Conclusion** Alendronate is effective, safe and well-tolerated in primary osteoporosis.

Key words Alendronate Primary osteoporosis Bone mineral density Side effects

骨形成和骨吸收是骨代谢的两个基本过程。骨形成的相对减弱和骨吸收的相对增强导致骨质疏松的发生。二膦酸盐类化合物具有强抗骨吸收作用,新一代二膦酸盐——阿仑膦酸盐(Alendronate, ALN)能选择性地抑制骨再塑周期中破骨细胞的骨吸收作用,而对成骨细胞无直接的作用^[1],故 ALN 抑制骨吸收而不抑制骨形成,可促进骨质疏松症患者的骨密度上升^[2]。中国人群尚无 ALN 临床应用报道,故作者从 ALN 对69例患者的疗效、安全性和耐受性进行临床研究,报道如下。

1 临床资料和方法

1.1 临床资料

自1997年1月至1998年1月,共观察69例原发性骨质疏松症患者,其中女性52例,年龄48~88(平均64.89)岁,绝经年龄39~60(平均45.76)岁。男性17例,年龄49~70(平均61.18)岁。诊断标准:全身、腰椎或股骨上段任一处骨密度(BMD)低于正常同性别年青人2s,同时排除继发性骨质疏松的原因。

1.2 研究方法

所有患者每日服用 ALN10mg,连续6个月每天清晨空腹,用200ml 冷或温开水送服,至少半小时后进食。ALN 使用河北制药公司提供的

“固邦”。患者用药前后各检查一次 BMD、疼痛(包括平卧痛、静坐痛、行走痛、负重痛等)变化、新发骨折、血和尿常规、谷丙转氨酶(AST)、肌苷(Cr)、钙(Ca)、磷(P)和碱性磷酸酶(ALP)等。腰椎 BMD(L₂₋₄)、第2(L₂)、第3(L₃)和第4(L₄)BMD 为必测项目;治疗前后,测正位或侧位 BMD 应一致。11例女性及3例男性测髋部 BMD;1例患者则加测全身(Total)、次全身(Subtot)、左右上肢(Left and right arm)、下肢(Leg)、胸椎(T spine)、腰椎(L spine)、骨盆(Pelvis)、头(Head)、股骨颈(Neck)、粗隆间(Inter)、Ward's 三角(Ward's)。

2 结果

2.1 女性患者

经 ALN 治疗6个月,RBC、PLT、AST、Cr 及尿常规无明显变化($P>0.05$),WBC 降低($P=0.004$),Ca 上升($P=0.010$),P 下降($P=0.000$),ALP 下降($P=0.026$)。疼痛多在3个月以内缓解;无1例出现新骨折。腰椎骨密度上升3.5%($P=0.001$)、股骨上段各区骨密度多增加,右侧股骨颈及左侧 Ward's 三角区骨密度下降,详见表1。

2.2 男性患者

ALN 治疗6个月,RBC、PLT、AST、Cr 及尿常规无明显变化($P>0.05$),WBC 降低($P=0.039$),Ca、P、ALP 变化无统计学意义的差别。疼痛多在3个月以内缓解;无1例出现新骨折。腰椎总 BMD 上升3.1%($P=0.000$),股骨上段各区 BMD 均增加,详见表2。

2.3 典型病例

×××,女,71岁绝经后31年。腰背痛5年,冬春为重,睡眠中可被痛醒,驼背致季肋部与髂嵴相抵撞,严重影响日常生活,身高降低22cm,第6、8、11胸椎压缩一半左右,DEXA 检查严重骨质疏松症。经过 ALN 治疗,一个月内疼痛完全缓解。无任何副作用。复查 BMD,除左下肢外,各部位 BMD 均上升,正位腰椎、双髋、全身总 BMD 分别上升9.84%、10.45%和2.32%。

表1 ALN 治疗前后女性患者各项观察指标变化

($\bar{x} \pm s$)

指 标	例数	治疗前	治疗后
RBC($\times 10^{12}/L$)	47	4.21 $\pm$ 0.54	4.26 $\pm$ 0.34
WBC($\times 10^9/L$)	47	8.64 $\pm$ 2.91	7.38 $\pm$ 1.53**
PLT($\times 10^9/L$)	47	202.89 $\pm$ 63.24	211.60 $\pm$ 45.49
AST(U/L)	51	28.90 $\pm$ 33.05	25.10 $\pm$ 10.47
Cr(μ mol/L)	51	74.08 $\pm$ 18.88	70.80 $\pm$ 19.00
Ca(mmol/L)	51	2.38 $\pm$ 0.14	2.45 $\pm$ 0.11**
P(mmol/L)	50	1.30 $\pm$ 0.21	1.16 $\pm$ 0.14**
ALP(U/L)	51	89.06 $\pm$ 35.13	76.86 $\pm$ 24.13*
L ₂₋₄	52	0.618 $\pm$ 0.110	0.639 $\pm$ 0.118**
L ₂	52	0.573 $\pm$ 0.117	0.587 $\pm$ 0.123**
L ₃	52	0.622 $\pm$ 0.116	0.640 $\pm$ 0.115**
L ₄	52	0.663 $\pm$ 0.110	0.694 $\pm$ 0.121**
Left neck	11	0.539 $\pm$ 0.096	0.543 $\pm$ 0.100
Right neck	11	0.534 $\pm$ 0.110	0.528 $\pm$ 0.113
Left Ward's	11	0.348 $\pm$ 0.086	0.351 $\pm$ 0.109
Right Ward's	11	0.362 $\pm$ 0.147	0.355 $\pm$ 0.127
Left inter	11	0.730 $\pm$ 0.166	0.746 $\pm$ 0.168
Right inter	11	0.717 $\pm$ 0.178	0.732 $\pm$ 0.183

注:BMD单位: g/cm²,与治疗前比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,表2同

表2 ALN 治疗前后男性患者各项观察指标变化

($\bar{x} \pm s$)

指标	例数	治疗前	治疗后
RBC($\times 10^{12}/L$)	17	4.74 $\pm$ 0.71	4.64 $\pm$ 0.65
WBC($\times 10^9/L$)	17	8.83 $\pm$ 2.62	7.78 $\pm$ 1.92
PLT($\times 10^9/L$)	17	232.53 $\pm$ 129.40	207.27 $\pm$ 88.36
AST(U/L)	17	29.20 $\pm$ 20.24	32.53 $\pm$ 18.65
Cr(μ mol/L)	17	94.07 $\pm$ 31.24	85.00 $\pm$ 16.42
Ca(mmol/L)	17	2.38 $\pm$ 0.10	2.37 $\pm$ 0.12
P(mmol/L)	17	1.21 $\pm$ 0.17	1.10 $\pm$ 0.17
ALP(U/L)	17	88.60 $\pm$ 18.60	76.00 $\pm$ 43.15
L ₂₋₄	17	0.635 $\pm$ 0.102	0.655 $\pm$ 0.102**
L ₁	17	0.570 $\pm$ 0.106	0.591 $\pm$ 0.102
L ₂	17	0.610 $\pm$ 0.101	0.612 $\pm$ 0.102
L ₄	17	0.720 $\pm$ 0.148	0.737 $\pm$ 0.148
Left neck	3	0.557 $\pm$ 0.030	0.606 $\pm$ 0.040*
Right neck	3	0.530 $\pm$ 0.040	0.556 $\pm$ 0.028
Left Ward's	3	0.362 $\pm$ 0.040	0.403 $\pm$ 0.094
Right Ward's	3	0.357 $\pm$ 0.043	0.379 $\pm$ 0.018
Left inter	3	0.748 $\pm$ 0.039	0.776 $\pm$ 0.047*
Right inter	3	0.749 $\pm$ 0.093	0.786 $\pm$ 0.097*

注:BMD单位: g/cm²

3 讨论

3.1 ALN 增加 BMD 的作用

ALN 是一种氨基二膦酸盐,以其强效的抗骨吸收作用用于骨质疏松的治疗。低剂量(1.0~5.0mg/d)即可产生量效关系,连续2年服药,

患者腰椎 BMD 增加 0.65%~5.67%,四肢及全身 BMD 亦有增加^[2]。每天用量 20mg,6 个月后,骨转换率均明显降低,腰椎 BMD 增加 3.7%,股骨 BMD 得到保持,短期应用 ALN 即出现显著疗效^[3,4]。Hirsch^[4]等提出,腰椎骨 BMD 的变化是初步疗效的标志,全身和股骨 BMD 的变化是进一步疗效的标志。本研究中,使用的剂量是每天 10mg,男女性患者除腰椎 BMD 明显增加外,全身及股骨上段 BMD 亦有增加。将腰椎骨 BMD 增加作为第一个终点(Primary endpoint),全身和股骨 BMD 上升作为第二个终点(second endpoint)为标准来评价,ALN 每天用 10mg 剂量对中国人群是恰当的,疗效既可靠且稳定,能达到治疗的目的。使用相同的剂量,女性比男性疗效相对显著。目前,抗骨质疏松的药物较多,但能促进大多数患者的多部位骨密度上升的药物不多,ALN 的疗效是最强的。

3.2 ALN 对骨代谢的影响

Harris^[5]的研究表明,服用 ALN 一个月,患者骨吸收代谢即受到明显抑制,第 3~6 个月达到最大程度;同期内,骨形成的标志物如血清骨钙素和碱性磷酸酶亦下降。这种骨代谢的变化与骨吸收被抑制,骨丢失减少甚至停止的机制是一致的。本研究男女性患者血清碱性磷酸酶均下降。本研究中尚显示白细胞降低、男女性血钙、血磷变化的不同趋势均有待进一步研究。

3.3 应用 ALN 的安全性和耐受性

应用 ALN 半年,患者表现的副作用不多,亦不严重。多为服药初期轻度恶心,两周后,既

使不停药,恶心症状多可自动消失。便秘、皮疹、头晕亦多为轻度,用药初期出现并在短期内消除。除便秘在服药 3 个月内尚可见外,其他副作用均在 1 个月内自行消失。这些便秘者常为老人习惯性者,有些在服药前即存在,有些在服药后略有加重。增加饮水量和进食蔬菜水果即可缓解。所以,每天服用 10mg ALN 是安全的、可耐受的。

参 考 文 献

- 1 Sato M. Bisphosphonate action, alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*. 1991;88:2095-2105.
- 2 Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(1):265-274.
- 3 Buffo L, Rossini M, Buoncristiano A, et al. Diphosphonates: an alternative to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. Experience with alendronate. *Minerva Ginecol*. 1996; 48(6):263-272.
- 4 Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, et al. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9(11):1833-1837.
- 5 Hirsch LJ, Pryor Tillotson S. An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Ital Med Int*. 1995; 10 Suppl:22S-26S.
- 6 Harris ST. The effects of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76:1399-1406.

(上接第9页)

骨材料力学特性主要受骨的多孔性,胶原排列走向,矿盐质量等因素的影响,本实验中尽管骨结构力学指标发生显著性变化,但其材料力学指标无明显改变,究其原因,主要是与骨矿盐质量、骨胶原纤维走向和多孔性无明显变化有关。

结论:三点弯曲力学实验中,在一定范围内

提高加载速度,主要影响骨结构力学特性,而对骨材料力学特性无明显影响。

参 考 文 献

- 1 崔伟,刘成林.基础骨生物力学(一).中国骨质疏松杂志,1997,4:82-85.
- 2 过邦辅编译.临床骨科生物力学基础.上海:上海远东出版社,1993.461-462.
- 3 邓增杰,周敬恩.工程材料的断裂与疲劳.北京:机械工业出版社,1995.209.