

·骨形成疗法·

单纯应用一氟磷酸盐或与抗骨吸收药物联合应用对骨质疏松进行间歇性或连续性治疗

Johann D. Ringe Klinikum Leverkusen, 德国

在过去的5年中,我们进行了两个大型的前瞻性对照研究,以探讨一氟磷酸盐(MFP)和钙的混和片剂⁽¹⁾(以下称为“混和片剂”)对于骨质疏松患者的疗效。

1 一氟磷酸盐和钙的混和片剂治疗男性骨质疏松

1.1 病人和研究方法

本研究针对于患有 I 期骨质疏松的男性,即 T-值小于 -2.5 但没有脆性骨折。在 300 名男性骨质疏松患者中,筛选 60 名年龄在 32~68 岁(平均 52 岁)的患者并将其分为两组。A 组病人每日口服三片混和片剂并另行补钙,共相当于每日接受 15mg 的氟和 950mg 钙。治疗三个月后,停用混和片剂一个月,只单独每日补钙 1000mg。然后再恢复开始的混和片剂的治疗,三个月后再停用一个月。如此间歇治疗持续进行 3 年。另一组(B 组)每日接受 1000mg 的钙。

两组病人的基本特性显示于表 1,二者在年龄、身高和体重方面无明显差异。有趣的是,尽

表 1 入选男性骨质疏松患者的基本特性 ($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组(MFP+Ca)	B 组(Ca)
患者数	30	30
年龄(岁)	52±8	52±7
年龄范围(岁)33~68	37~64	37~64
体重(kg)	77±10	73±7
身高(cm)	175±6	174±6
腰背休息痛(是/否)	18/12	16/14

注:(1)每片含 38mg 的一氟磷酸钠和 1000mg 葡萄糖酸钙及橘瓣酸钙,相当于 10mg 元素氟和 150mg 元素钙

管没有明显椎体骨折发生,两组病人中腰痛者的百分比都较高(大于 50%)。

2 结果

图 1 显示出“疼痛和活动综合评分”(CPMS)的变化。该评分满分为 4 分,它综合评价了腰痛(休息痛、活动痛和负重痛)、活动受限和用止痛药的程度。应用 MFP 和 Ca 进行治疗的 A 组病人,在 36 个月中,CPMS 显著减少了大约 2 分;而单纯补钙的 B 组病人的 CPMS 则没有明显改善。

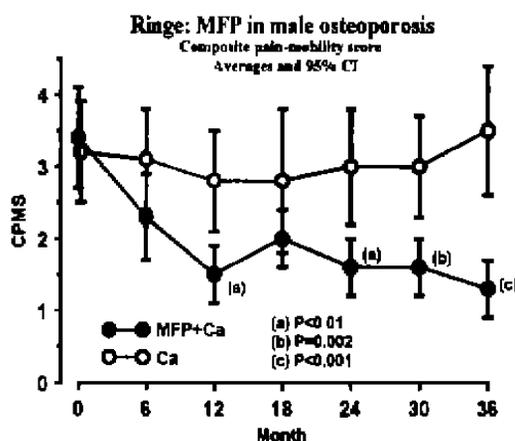


图 1 三年中疼痛活动度综合评分(CPMS)的变化(均值且 95%CI)

表 2 报告了三年期间本研究所出现的副反应。MFP+Ca 组有 7 人(23%)出现下肢疼痛(LEP),一般比较轻微且停药 2~3 周后自行消失,没有因 LEP 而停止治疗的病例。B 组没有出现 LEP,因此 LEP 可能与 MFP 有关。

表2 三年期间的副反应出现情况

指标	A组(MFP+Ca)		B组	
	No.	Percent	No.	Percent
LEP	7	23%	0	0%
上消化道症状	2	7%	7	23%
腹泻	2	7%	2	7%
肾绞痛	1	3%	0	0%

注:下肢疼痛,停药2~3周后自行消失

上消化道症状在B组出现的较多,两组都有7%的人有腹泻,可见这些副作用与钙剂有关。A组有一例出现肾绞痛,可能与治疗无关。总之,本研究的三年期间所出现的副作用适度并且可以耐受,没有导致中途退出的病例出现。

图2显示的是L₂~L₄的BMD的平均变化百分比。A组腰椎BMD经3年的治疗显著升高,而B组则有轻微但明显的下降。两组的差异在治疗开始后6个月时就已明显表现出来($P < 0.05$),之后就更加显著($P < 0.001$)。

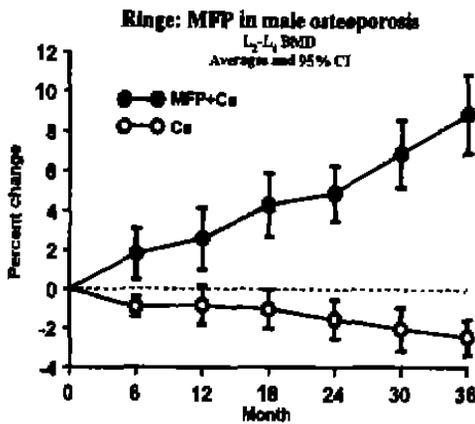


图2 L₂~L₄ BMD的平均变化百分比 (均值且95%CI) ringe et al. 1998

图3显示的是股骨颈BMD的变化。在治疗后的前2年,两组病人的该值都未有明显变化。之后,MFP+Ca组的股骨颈BMD增加而钙剂对照组却显著下降。到第三年末,A组该处的BMD值明显高于B组($P < 0.001$)。在股骨颈有相当比例的皮质骨,本结果证明MFP对皮质骨没有负面作用,这与过去用高剂量氟化物所进行的研究的结果恰恰相反,且那时测量

BMD的仪器和手段还不十分有效。

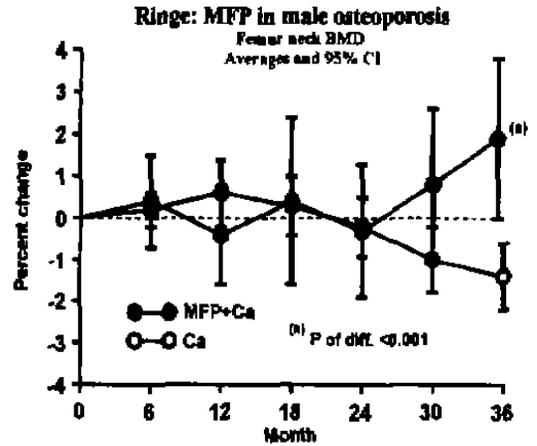


图3 股骨颈BMD变化的平均百分数 (均值且95%CI) Ringe et al. 1998

对于桡骨1/3处BMD的检测也得了类似的结果(见图4),这是一个以皮质骨为主的部位。而在MFP+Ca组,此部位的BMD值在治疗的第一年里相对于对照组就有明显增加。

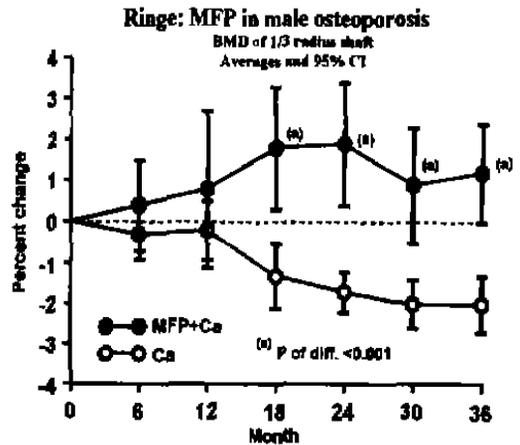


图4 桡骨1/3处BMD变化的平均百分数 (均值且95%CI) Ringe et al. 1998

本研究最重要的结果,是治疗对于脆性骨折所发生的影响。表3报告了三年期间椎体外骨折发生的个数和百分比。在MFP组(A组),有3个椎体外骨折分别发生在3名病人身上。而在单纯补充钙剂的B组病人的椎体外骨折发生率较高,即共有8名患者发生11个骨折。尽管由于病人数目较少,两组相比没有明显的统计学差异,但通过MFP+Ca的治疗使得椎体外骨

折有所下降。

表3 椎体外骨折发生的情况

时间	A组 ⁽¹⁾	B组 ⁽¹⁾
第1年	0/0(0%)	2/2(7%)
第2年	1/1(3%)	6/4(13%)
第3年	2/2(7%)	3/2(7%)
整个3年期间	3/3(10%)	11/8(27%) ⁽²⁾

注：(1)骨折个数/患骨折的病人数(发生骨折的患者的百分比)；(2)与A组相比 $P = 0.08$

更为重要的是MFP治疗对椎体骨折的影响(图4)。三年里,MFP组(A组)有3人发生4个椎体骨折,而B组则有12人发生17个椎体骨折。MFP的治疗作用具有统计学意义($P = 0.008$)和临床相关性,它可预防75%的患者发生新椎体骨折。

表4 椎体骨折的发生情况

时间	A组 ⁽¹⁾	B组 ⁽¹⁾
第1年	2/1(3%)	3/3(10%)
第2年	2/2(7%)	7/4(13%)
第3年	0/0(0%)	7/7(23%)
整个3年期间	4/3(10%)	17/12(40%) ⁽²⁾

注：(1)骨折个数/患骨折的病人数(发生骨折的患者的百分比)；(2)与A组相比 $P = 0.008$

图5显示了两组患者中,发生新椎体骨折和椎体外骨折的显著差异。

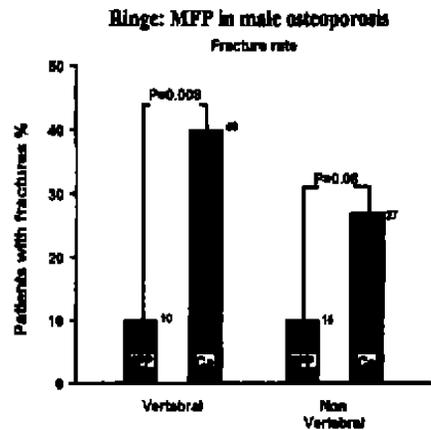


图5 3年中两组新椎体骨折和椎体外骨折的发生情况
Ringe et al. 1998

3 结论

对于男性骨质疏松患者,应用低剂量MFP联合补充钙剂间歇治疗持续3年,可有效地:1. 缓解骨质疏松症状(腰痛和活动受限);2. 增加腰椎、股骨颈和桡骨1/3处的骨密度(BMD);3. 减少63%的椎体外脆性骨折的发生;4. 减少75%的新椎体骨折的发生;5. MFP+Ca的耐受性较好,在连续3年的治疗中,没有需要停药病例;6. 由此可见,MFP+Ca是治疗男性骨质疏松的首选方案。

我国首次开展全球性的世界骨质疏松日活动

经卫生部疾病控制司批准,由中国老年学学会骨质疏松委员会承办1999年10月20日世界骨质疏松日活动。今年主题:骨质疏松早期诊断。具体做法为:

1. 10月20~24日在昆明举办大型的全国第三期骨质疏松讲习班,提高医务工作者的诊治水平。
2. 组织全国各省、市的骨质疏松委员会在全国范围内举办骨质疏松专家咨询、义诊。
3. 在电视、报纸上做宣传报道,让广大中老年朋友特别是中老年妇女了解骨质疏松的病因及诊断、治疗和预防的措施。
4. 印刷大型公益宣传广告,以提高广大人民群众对骨质疏松危害的认识。