

阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床观察

肖建德 阎德文 吴清平 李卓成 吴建龙 孙月玲

摘要 目的 评价阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症的近期临床疗效和安全性。方法 绝经后骨质疏松患者 34 例(诊断条件:按 WHO 标准诊断骨质疏松,自然绝经后,临床上排除其他继发疾病,肝肾功能、血钙、血磷、血 ALP 正常),连续服用阿仑膦酸钠(10mg/d,早餐前顿服)和碳酸钙(凯思立 D 500mg/d 或钙尔奇 D 600mg/d 晚餐前顿服),6 个月后复测患者骨密度,包括腰椎(L₂₋₄)正、侧位(AP_{L2-4},Lat_{L2-4})和左股骨近端(Total)及股骨颈(Neck);在服药期间每月随诊一次,观察患者临床症状、肝肾功能、血钙、血磷、血 ALP 以及血常规和晨尿羟脯氨酸(Hop/Cr)等生化指标的变化。结果 治疗后骨密度明显上升(AP_{L2-4} 0.768±0.097vs 0.792±0.094, $P<0.05$, Lat_{L2-4} 0.528±0.113vs 0.551±0.101, $P<0.05$, Neck 0.585±0.094vs 0.611±0.075, $P<0.05$, Total 0.684±0.107vs 0.701±0.093, $P<0.05$),各部位骨密度平均增长率分别为 3.28%、4.41%、4.77%、2.56%;在服药 1~3 月内骨痛缓解;血钙水平升高($P<0.01$),血磷、血 ALP 水平和晨尿 Hop/Cr 值下降($P<0.01$);肝肾功能及血常规无异常改变;主观消化道不适发生率为 22.86%,多可自行缓解。结论 阿仑膦酸钠近期治疗绝经后骨质疏松症是安全、有效的。

关键词 临床研究 阿仑膦酸钠 绝经后骨质疏松 骨密度

Clinical trial of alendronate in treatment of postmenopausal osteoporosis

Xiao Jiande, Yan Dewen, Wu Qingping, et al.

Department of Orthopedics, Shenzhen Red Cross Hospital, Shenzhen 518029, China

Abstract Objective To test the efficacy and safety of alendronate sodium (ALN) in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Parameters of bone remodelling, lumbar spine (AP_{L2-4}, Lat_{L2-4}) and femoral (Neck, Total) bone mineral density (BMD) were assessed in 34 postmenopausal women with osteoporosis (BMD t-score <-2.5). They received ALN (10mg/d) and calcium carbonate (500—600mg/d) for 6 months. The efficacy was determined by the change of BMD parameters of bone remodelling (serum alkaline phosphatase, ALP and fasting urinary hydroxyproline excretion, HOP/Cr), and the improvement of clinical symptoms before and after the trial. **Results** BMD at all skeletal sites significantly increased after treatment for 6 months: AP_{L2-4} 0.768±0.097vs 0.792±0.094, $P<0.05$, Lat_{L2-4} 0.528±0.113vs 0.551±0.101, $P<0.05$, Neck 0.585±0.094vs 0.611±0.075, $P<0.05$, Total 0.684±0.107vs 0.701±0.093, $P<0.05$; the rates of change were 3.28% in AP_{L2-4}, 4.41% in Lat_{L2-4}, 4.77% in Neck, and 2.56% in Total. Serum ALP and urinary Hop/Cr significantly decreased after treatment.

作者单位: 518029 深圳市红十字会医院

作者简介: 肖建德, 男, 55 岁, 主任医师, 从事骨科临床研究工作 30 年。现为深圳市红十字会医院副院长兼骨科主任, 中山大学兼职教授, 加拿大不列颠哥伦比亚大学博士后。

Serum calcium increased and serum phosphate decreased markedly, but both within the normal range. ALN also relieved backache caused by osteoporosis, and no apparent serious adverse effects were observed during the trial. **Conclusion** ALN is an efficacious and safe drug in treatment of postmenopausal osteoporosis for short duration.

Key words Clinical trial Alendronate sodium Postmenopausal osteoporosis Bone mineral density

阿仑膦酸钠(alendronate sodium, ALN)是二膦酸盐类药物,动物实验表明 ALN 具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用,国外研究证实 ALN 特别适于治疗高转换型骨质疏松症^[1,2]。我们采用国产阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症妇女,以验证该药的有效性和安全性。

1 材料和方法

骨质疏松症按 WHO 诊断标准确诊^[3],均为自然绝经后的初诊妇女,临床上排除其他继发性骨质疏松,肝肾功能、血钙、血磷、血 ALP 正常。试验观察病例数共 37 例,其中因离开深圳回内地而失访者 2 例,因食道烧灼感而中止治疗者 1 例,实际进入分析者 34 例,占观察例数的 91.9%。34 例病人中,平均年龄为 56.5 ± 6.3 岁,平均绝经年龄为 49.8 ± 4.5 岁,其绝经年限为 0~22 年,中位数为 4.5 年,平均身高 156.3 ± 4.7 cm,平均体重为 58.0 ± 7.5 kg。

所有患者连续服用阿仑膦酸钠(由海南曼克星制药厂提供,商品名天可[®],批号 970403, 10 mg/d,早餐前顿服)和碳酸钙(凯思立 D 500mg/d 或钙尔奇 D600 mg/d 晚餐前顿服),6 个月后复测患者骨密度以及血清钙、磷、ALP 和晨尿羟脯氨酸(Hop/Cr);在服药期间每月随诊一次,观察患者临床症状、肝肾功能及血常规

等生化指标,其中骨痛的评价按文献进行^[4]。骨密度检测采用 DEXA (Hologic2000 型),CV<0.45%,检测部位包括腰椎(L₂₋₄)正、侧位(AP_{L2-4},Lat_{L2-4})和左股骨近端(Total)、股骨颈(Neck),扫描方式为扇形扫描,骨密度复测采用“比较”分析方式;生化指标采用 Beckman 生化分析仪(CX7△)。数据显著性检验采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 临床效果分析

2.1.1 疼痛缓解

34 例病人中合并骨痛者 19 例(其中 1 级 10 例,2 级 9 例),占总例数的 55.88%;服用阿仑膦酸钠 1 月末时仍骨痛者 11 例(均为 1 级),占 32.35%;服药第 3 月末时仅存骨痛者 3 例,占 8.82%;至 6 月末观察结果时所有患者疼痛均已消失。

2.1.2 骨折的发生

在治疗期间未见新骨折病例。

2.1.3 骨密度的变化

由表 1 可知,阿仑膦酸钠治疗 6 个月后,腰椎正、侧位及左股骨近端和股骨颈骨密度均明显上升($P<0.05$),各部位骨密度平均增长率分别为 3.28%、4.41%、4.77%、2.56%。

表 1 治疗前后腰椎和股骨近端骨密度的变化

项目	AP _{L2-4} (g/cm ²) (33)	Lat _{L2-4} (g/cm ²) (33)	Neck(g/cm ²) (34)	Total(g/cm ²) (34)
治疗前	0.766 ± 0.097	0.528 ± 0.113	0.585 ± 0.094	0.684 ± 0.107
治疗后	0.792 ± 0.091	0.551 ± 0.101	0.611 ± 0.075	0.701 ± 0.093
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.1.4 血清 ALP、血钙、血磷水平及晨尿 Hop/Cr 值的变化

阿仑膦酸钠治疗 6 个月后,血钙水平升高、血磷和血 ALP 水平及晨尿 Hop/Cr 值均下降,差异有极显著性意义(见表 3),提示破骨细胞受到抑制,骨转换减弱。

2.2 副反应的评价

本组资料共发现主观不良反应 8 例 11 例次(包括 1 例中止治疗者),其发生率为

22.86%(8/35)。副反应多发生在服药第 1 个月内,且轻微,一般 3~5 天可自行缓解,多不影响治疗。本组以腹痛为多(3/11),其中有 1 例发生于服药 6 个月时,表现为上腹隐痛,自述“胀非胀、痛非痛”,自觉十分难受,经对症处理无效,停药 4 天后腹痛消失。本组未发现药物过敏反应,手心痒 1 例,难以确定与服药有关。在服药期间,血、尿常规正常,肝、肾功能未发现异常改变。

表 3 治疗前后血清 ALP、钙、磷水平和尿 Hop/Cr 值的变化

项目	Ca ²⁺ (mmol/L)	PO ⁻ (mmol/L)	ALP(U/L)	Hop/Cr(mg/mg)
治疗前(34)	2.26±0.08	1.23±0.17	140.04±41.53	26.91±7.82
治疗后(34)	2.34±0.12	1.18±0.17	136.99±39.45	21.45±8.43
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

绝经后骨质疏松症,是高转换型的,其骨吸收大于骨形成^[6]。雌激素替代治疗是绝经后骨质疏松症疗效确切的治疗方法,但雌激素并非适合所有的绝经妇女,长期使用雌激素可能会导致子宫出血,且有增加子宫内膜癌和乳腺癌的危险^[6]。阿仑膦酸钠(alendronate sodium, ALN)是新型二膦酸盐,动物实验证实具有抑制骨吸收、促进骨形成的作用,特别适用于治疗高转换型骨质疏松症^[1,2]。通常认为,ALN 主要作用于破骨细胞以抑制骨吸收;其轻微的增加骨量的作用机制尚不很清楚,可能是 ALN 增加了骨外膜的骨沉积,而补偿了骨内膜的不足;亦可能是抑制了骨吸收,使负钙平衡变为正钙平衡,导致骨矿含量的增加^[2]。

本组资料显示,ALN 持续口服 6 个月可明显增加绝经后骨质疏松妇女腰椎骨量,其骨增长率达 2.56%~4.77%;同时可缓解腰背疼痛,一般在服药 1~3 个月内明显,因此具有良好的抗骨质疏松效果,与文献报道一致^[2,7,8]。至于骨折,尽管在观察期内未见新骨折发生,但观察时间尚短,需延长治疗时间进行评估。治疗

后血清 ALP 水平和晨尿 Hop/Cr 值均明显降低,提示 ALN 抑制破骨细胞活性,降低骨转换率。通常静脉注射二膦酸盐如帕米膦酸钠(pamidronate)可降低血钙水平^[9],而我们的治疗显示 ALN 治疗后血钙有所升高,可能与 ALN 口服吸收缓慢,且同时补充钙剂有关。服药期间主要表现为胃肠道不适,发生率为 22.86%,通常无需停药,多可通过改进服药方式(如适当的多饮水等)而缓解,且对肝肾功能及血细胞无明显毒副作用,因此 ALN 短期服用是安全的。此外,ALN 服用方便,每天仅一次,但服用时需要大量饮水,有时难为某些病人所接受。

总之,我们认为,阿仑膦酸钠是治疗绝经后骨质疏松症的安全有效的药物,特别适合于不愿或不适合使用雌激素替代治疗的患者。至于其长期疗效和安全性尚有待于进一步观察证实。

参 考 文 献

- 1 Patel S. Current and potential future drug treatments for osteoporosis. Ann Rheum Dis, 1996;55:700.

(下转第 21 页)