

· 临床研究 ·

绝经期骨质疏松雌激素替代治疗临床研究

李兰 周倜 邵晋康 雷昆

摘要 1995~1998 三年中,对绝经期骨质疏松(MOP)111 例进行为期 2 年的前瞻性雌激素替代治疗(HRT)研究,其中 56 人应用利维爱(Livial)为研究组,55 人应用尼尔雌醇为对照组,经过 2 年随访,终点结论是 HRT 对缓解更年期症状,提高患者生活质量,增加骨密度(BMD)都有效果,但研究组明显优于对照组,具有统计学意义。HRT 的副作用为出血:治疗组 5.35%,对照组 10.9%,乳房胀痛:治疗组 7.14%,对照组 9.09%。经济承受力差,中途退出治疗组 8.92%,对照组 3.63%。从而证实 Livial 作为 HRT,对 MOP 治疗的正作用强,副作用少,是 HRT 首选药,今后如能降低药价,更适合我国医疗改革的国情,使患者经济承受力能够接受,将会在更多 MOP 治疗中起到积极作用。

关键词 绝经期骨质疏松 HRT Livial 尼尔雌醇

Effect of hormone replacement therapy on postmenopausal osteoporosis

Li Lan, Zhou Ti, Shao Jinkang, Lei Kun

Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China

Abstract 111 patients with postmenopausal osteoporosis received hormone replacement therapy (HRT) for three years (from 1995 to 1998). These patients were divided into two groups according to the drugs taken. One group of 56 women who took livial was regraded as study group, and the other group of 55 women who took nylestriol was regraded as control group. Both were observed for two years. The results showed that both drugs had certain effect on relieving climacteric syndrome, raising patient's living quality and increasing bone mineral density, but the result of bone mineral density in the study group was much better than that in the control group. Patients who withdrew from the study for untoward side effects or financial problem were more in number in the control group than in the study group. It is concluded that livial has a high efficacy on postmenopausal osteoporosis and less untoward effect; if its price goes cheaper, it might play a more important role in the therapy of postmenopausal osteoporosis.

Key words Postmenopausal osteoporosis Hormone replacement therapy Livial
Nylestriol

1 材料和方法

1.1 病例选择

1995~1998 三年中,内分泌、骨科和妇科

门诊中经 BMD 检查确诊为 MOP 患者 111 人,随机分为研究组 56 人,平均年龄 58.3 岁(47~71 岁),平均绝经 5.2 年(3~18 年)。对照组 55 人,平均年龄 57.6 岁(46~69 岁),平均绝经 5.8 年(3.5~16 年)。所有入选患者均经严格的病史询问和体格检查,排除其他原因影响骨矿

代谢疾病,生活习惯及用药史。全部入选者均经腰段 X 射线照片,生化分析血 Ca、P、ALP、BuN、Cr 及肝功能。24 小时尿 Ca、P 和羟脯氨酸(Hyp)测定。由资深医师统一填写观察记录,每 6 个月复查一次。

1.2 诊断标准

按照 1996 年阿姆斯特丹第 5 届国际骨质疏松会议的标准,腰椎 2~4 或/和股骨颈、Wards 区,大转子 BMD 检测中,降低 2.5 标准差(SD)以上者诊断,<2.5~1.0 SD 为骨量减少而予以删除。

1.3 仪器

本院骨密度仪为美国 Lunar 公司生产双能 X 线 DPX-L 型,由美中互利公司提供。批内及批间差异(CV)为 18 及 19,机器自检每周 1 次,准确度为 0.01。

1.4 治疗用药

(1)基础用药,两组患者统一应用活性钙胶囊每日元素钙 600mg,鲜牛奶半斤,维生素 D₂ 每月肌注 1 次 30 万单位。(2)雌激素,研究组应用 Livial 2.5mg/日,3 个月以后,1.25mg/日,维持 2 年。由南京欧加农公司(Organon)提供,对照组应用尼尔雌醇 2mg/半月,3 个月,以后 1mg/半月,维持 2 年(北京四环制药二厂提

供)。(3)运动:两组患者均坚持户外快步行走,每天清晨半小时。

1.5 统计学处理

测试结果以均值±标准差($\bar{x} \pm s$),组间比较用方差分析,t 检验求 P 值,统计学软件用 SAS 6.0 在 IBM-586 微机上进行。

2 结果

2.1 治疗前后自觉症状改变

两组 HRT 病例均有不同程度改善,中途退出者因乳房胀或触痛,治疗组 7.14%,对照组 9.09%,因出血治疗组 5.35%,对照组 10.9%。

2.2 治疗前后 BMD 改变

两组 HRT 均有不同提高,研究组 BMD 增高的幅度及增加 1.0 SD 的比例均显著高于对照组($P < 0.01$)。

2.3 治疗前后生化改变

两组病例 ALP 均有不同程度降低,24 小时尿 Hyp 均有不同程度减少,提示骨矿物质分解减少,与对照组比较,研究组明显高于对照组,显示了 Livial 良好的正性骨代谢作用,两组病例肝、肾功能的毒副作用均未发现。

表 1 治疗前后自觉症状改善

组别	例数	多汗	烦躁	疲乏	腰腿痛	周身痛	骨压痛	乳房痛	阴道出血	中途退出(%)			
										出血	乳房胀痛	经费不足	合计
研究组 56	41(0)	44(0)	37(2)	56(12)	50(16)	38(0)	54(25)	0(3)	0(6)	3(5.35)	4(7.14)	5(8.92)	12(21.42)
对照组 55	46(5)	45(3)	43(4)	55(13)	48(9)	35(4)	51(31)	0(15)	0(12)	6(10.9)	5(9.09)	2(3.63)	13(23.63)
t 检验	<0.01	<0.01	<0.01	>0.1	<0.005	<0.01	>0.1	<0.001	<0.001				

注:()内为治疗后症状仍存在的例数

表 2 治疗前后 BMD 改变(L₂₋₄ g/cm² $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	前	后	增高 1.0SD 以上(n 和%)
治疗组	56	0.801±0.053	0.874±0.044	43(76.7)
对照组	65	0.812±0.046	0.8370±0.056	21(38.1)
t 检验		>0.1	<0.01	<0.001

3 讨论

雌激素缺乏是导致绝经期骨质疏松的重要原因之一,早在 1941 年 Albright^[1]已经应用雌激素治疗老年妇女骨质疏松,半个世纪以来,有关骨质疏松基础与临床研究成果已经有许多积累,尤其对大鼠切除卵巢,导致骨质疏松动物模

表 3 治疗前后生化改变

组 别	SGPT (u/L)		Cr (mmol/L)		Ca (mmol/L)		P (mmol/L)		ALP (Iu/L)		HYP (mmol/L 24h.u)	
	前	后	前	后	前	后	前	后	前	后	前	后
治疗组 (n=56)	28.3	26.4	66.5	67.3	2.26	2.31	4.02	4.13	97.3	81.5 *	210.5	173.8 *
对照组 (n=55)	26.6	27.6	62.7	63.5	2.18	2.22	4.25	4.18	88.6	83.8 *	202.3	196.2

注: P 值 * < 0.01, ▽ < 0.1

型的建立,提高了雌激素在预防与治疗雌激素缺乏性骨质疏松的基础研究水平。我院所进行的为期 2 年前瞻性骨质疏松(OP)HRT 临床研究,就是基于这种研究成果而设计的,目的是观察与比较二种国内常用的雌激素对 MOP 治疗效果及其副作用。与国内同类研究相比在观察例数与时间上均占有明显优势。但与国际上相比,均远远落后。因此在我们这组病例中仍要延长观察至少 3 年以上时间,同时继续扩大病例数量,所以这一研究尚属初步总结阶段。尽管如此,结合文献复习,对 MOP 的 HRT 已经具有信心,深信坚持长期 5~10 年以上 HRT 必将提高患者生活质量和降低 MOP 病人骨折并发症,同时对降低高脂血症和冠心病发病率及致死率均将取得明显效果,而且 HRT 可减少结肠癌发病危险 30%~45%,但是长期 HRT 治疗时乳腺、生殖道、子宫内膜、卵巢是否会引起恶性肿瘤,这是大家所共同担忧的问题,因而曾限制了临床广泛的推广与应用,最近国外在 51 个流行病研究中心^[5]对数以万计的 HRT 与肿瘤发生率相关研究中发现,50~70 岁,妇女乳癌发生率每 1000 人中:未接受 HRT 组 45 例, HRT 治疗 5 年组 45 例,10 年组 51 例,15 年组 58 例,尽管随着 HRT 时间的延长,乳癌发生率有增多趋势,但由于乳癌属低纸别肿瘤,死亡率并没有增加。为了减少 HRT 可能引起的子宫内膜、乳腺等不良反应,国际上开发研究选择作于骨骼、心血管器官,而对乳腺及子宫内膜无副作用新制剂,称为“雌激素受体调节剂”(SREM)。Livial 是 7-甲基异炔诺酮,在体内转化为 3 α -OH 与 3 β -OH 代谢产物及 Δ^4 异构体,前二者与雌激素受体结合,而 Δ^4 异构体则

与孕激素、雄激素受体相结合,对子宫内膜、乳腺上皮细胞没有刺激作用,显示了 Livial 的特殊“组织特异性”,相反体外研究显示它可抑制乳腺上皮增殖,促进乳癌细胞凋亡,对乳腺有保护作用^[3]。但从本组病例中可以看出,在有效地提高 BMD、改善临床症状基础上,乳腺胀痛发生率 7.14%,出血 5.35%,虽然比对照组 HRT 发生率低,但仍需提高 Livial 长期 HRT 的警惕性,必须定期检查,早期发现其致癌的可能性,Livial 除了选择性对骨代谢有抑制破骨细胞活性,同时也抑制成骨细胞活性,但两者抑制作用不相同,结果成骨作用占优势,从而骨合成增加外。对脂代谢也有着良好的调节作用^[7-9],Livial 可降低甘油三脂(TG)、总胆固醇(Ch)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),可显著降低脂蛋白(a)(Lipoprotein(a))。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)没有变化,尽管 HDL-C 降低可能没有好处,但综合考虑这种显著降脂肪作用,是使冠心病发生率显著降低,使其相对危险度(RR)降至 0.50~0.65,因冠心病死亡的 RR 为 0.4~0.5。Livial 的“组织特异性”的表现为 SERM 的进一步研究奠定了基础。Raloxifene 是新一代的 SERM,对子宫内膜及乳腺无不良反应,能防止骨矿丢失,但改善血脂作用差,对妇女生殖道作用尚不清楚,只适用于有雌激素禁忌,又不能耐受二磷酸盐的 OP 高危患者,有的学者认为 Raloxifene 不等于雌激素,其基础与临床研究尚在继续中。总之通过本组为期 2 年的临床观察发现 HRT 有正副二种作用,尽管 2 年中没有患癌症病人,但在 HRT 长期治疗中要全面衡量其利弊;冠心病及 OP 骨折发生率远远高于乳癌与子宫内膜癌,HRT 减少骨

折总发病率给多数妇女带来益处,远远超过略有增加的癌的低患病率疾病所致危害,因此全面衡量 HRT 是利大于弊,当然 HRT 需在医师监护下使用才能提高治疗效果,极大的减少副作用。

参 考 文 献

- 1 Albright F, Rifkenstem C. The parathyroid glands and metabolit bone disease. Baltimore: Wilham and Wilkins Company, 1948. 78.
- 2 Herschberger LG, et al. Myotrophic activity of 19 nortestosterone and other steroids determined by the modified levator muscle method. Proc Soc Exp Biol Med, 1953;83:175-180.
- 3 Markiewisz L, Gurspide E. *In vitro* evaluation of estrogenic, estrogenic antagonistic effects of a steroidal drug (Org OD14) and its metabolites on human endometrium. J Steroid Biochem, 1990;35:535-541.
- 4 Rymer J, et al. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. Osteoporosis Int, 1994;4:314-317.
- 5 Gompel A, et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. Gynecol Endocrinol, 1997;11(Suppl1):77-79.
- 6 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and HRT: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet, 1997;350:1047-1059.
- 7 Bjarnason NH, et al. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82:1752-1756.
- 8 Haenggi W, et al. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimes on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study. Br J Obstet Gynaecol, 1997;104:708-717.
- 9 DeAloysio D, et al. Use of Org ODI4 for the treatment of climacteric complaints. Maturitas, 1987. (Supp 1): 49-65.