

·药物研究·

国产羟乙膦酸钠防治原发性骨质疏松症的临床观察

卓铁军 周秀明 申志祥 金尔雅

摘要 目的 观察国产羟乙膦酸钠治疗骨质疏松症的疗效。方法 羟乙膦酸钠组68例,服羟乙膦酸钠二疗程共6个月,对照组48例;2组每日均服碳酸钙0.6g,维生素D 125单位,连续半年。结果 羟乙膦酸钠组腰椎及髋部BMD均升高,骨痛明显改善,与此同时,血清碱性磷酸酶、骨钙素、酸性磷酸酶及尿吡啶酚/肌酐比值明显降低,对照组用药前后无明显改变。不良反应轻。结论 羟乙膦酸钠是治疗原发性骨质疏松症安全、有效、方便、经济的药物。

关键词 原发性骨质疏松症 羟乙膦酸钠 骨密度 治疗

Clinical Study on primary osteoporosis treated with etidronate disodium

Zhuo Tiejun, Zhou Xiuming, Shen Zhixiang, et al

Jiangsu Provincial Geriatrics Hospital, Nanjing 210024, China

Abstract Objective To observe the efficacy of China-made etidronate disodium (ET) in treating primary osteoporosis. **Method** 68 cases of osteoporosis were treated with ET for two courses (400mg per morning for 14 days and three months for one course). The control group consisted of 48 cases. The two groups were all treated with calcium carbonate-vitamin D 0.6g q. n. for half a year. **Result** The bone mineral density of lumbar vertebra and hip was increased and bone pain was alleviated in ED group. Serum ALP, ACP, BGP and urine Pyd/Cr ratio were significantly decreased while the control group had no obvious change. The side effect of ED was slight. **Conclusion** ED is an effective medicine for treating primary osteoporosis and is characterized by safety, convenience and economy.

Key words Osteoporosis Etidronate disodium Bone mineral density Treatment

羟乙膦酸钠(edidronate)属第一代双膦酸盐化合物,20年前FDA批准其用于Paget病(变形性骨炎)和恶性肿瘤所致的高钙血症的治疗。近年来将羟乙膦酸钠长期、序贯法用于治疗骨质疏松症(OP),收到满意的疗效^[1,2],其主要药理作用为抑制骨吸收。我院于1998年应用羟

乙膦酸钠治疗原发性骨质疏松症,将临床结果分析如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象

(1)男女无内分泌疾病及影响骨代谢的慢性病,肝肾功能正常,3个月未用雌激素、孕激素、降钙素和大量钙剂,1年内未使用二膦酸盐、氟化物及补肾中药。女性绝经后。

(2)腰椎骨密度(BMD)低于同性别峰值骨

密度2个标准差(SD)以上。符合此条件者116例,随机分成2组,羟乙膦酸钠组68例,女52例、男16例,年龄49~73岁,平均 62.6 ± 7.9 岁。绝经年限 11.1 ± 6.5 年,体重指数(BMI) 22.6 ± 2.5 ,有15例发生骨折,占22.1%,其中 Colle's 骨折4例、股骨颈骨折3例、脊柱骨折2例、其他部位6例。对照组48例,女32例、男16例,年龄48~75岁,平均 63.7 ± 8.1 岁,绝经年限 12 ± 5.3 年,BMI 23 ± 2.6 ,有11例发生骨折,占22.9%,其中 Colle's 骨折2例、股骨颈骨折2例、脊柱骨折2例、其他部位5例。

1.2 用药方法

羟乙膦酸钠组给予羟乙膦酸钠(商品名:邦特林,由成都菊乐制药有限公司生产,每片200mg),二个疗程(每日早餐前服400mg,一小時后进餐,连服14日)。羟乙膦酸钠组和对照组均服用碳酸钙·维生素D[(商品名:钙尔奇D, Caltrate D, 苏州 Lederle 公司生产,每片含碳酸钙1500mg(元素钙600mg)、维生素D125IU],1片,饭后服,连续6个月。

1.3 观察项目

(1)临床症状:观察自发性腰背疼痛或/和负重疼痛、局部压痛、叩打痛及运动时疼痛的改善。疼痛可分为轻:可意识到疼痛,但不影响到工作;中:疼痛可忍受或部分影响到工作;重:疼

痛无法忍受或不能工作。
(2)药物反应:观察用药后副反应及肝肾功能、血尿常规等变化。

(3)BMD 测量:采用美国 Lunar 公司生产的 Expert-XL 双能 X 吸收骨密度仪(DEXA),测定腰椎2~4、股骨颈、大转子和 Wards 三角区4个部位的 BMD,以 g/cm^2 表示。

(4)骨代谢生化指标测定:血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)、酸性磷酸酶(ACP)和尿吡啶酚/肌肝(Pyd/Cr)比值。

1.4 统计方法

2组疗效用 Ridit 检验,各指标间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 BMD 值的变化幅度比较:用药前2组 BMD 经 t 检验差异无显著意义($P>0.05$),和基线比较,羟乙膦酸钠组用药后4个部位 BMD 均上升,以腰椎 $_{2-4}$ 变化显著($P<0.05$),对照组用药后 BMD 腰椎 $_{2-4}$ 及 Ward's 三角区稍有上升,其余下降,无统计学意义。2组组间 BMD 差值比较,羟乙膦酸钠组疗效显著优于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 2组用药前后 BMD 值变化的比较($\bar{x}\pm s g/cm^2$)

部位	羟乙膦酸钠组(n=68)			对照组(n=48)		
	用药前	用药后	差值	用药前	用药后	差值
腰椎 $_{2-4}$	0.847 ± 0.119^a	0.901 ± 0.101	0.056 ± 0.11^{ab}	0.851 ± 0.138	0.862 ± 0.115	0.01 ± 0.078^c
股骨颈	0.759 ± 0.106^d	0.777 ± 0.103	0.018 ± 0.111^{ad}	0.734 ± 0.109	0.723 ± 0.116	-0.012 ± 0.066^e
Wards	0.558 ± 0.09^d	0.583 ± 0.113	0.022 ± 0.115^{ad}	0.533 ± 0.107	0.546 ± 0.112	0.013 ± 0.063^e
大转子	0.623 ± 0.12^d	0.641 ± 0.078	0.018 ± 0.103^{ad}	0.622 ± 0.12	0.615 ± 0.13	-0.005 ± 0.041^e

注:2组用药前后自身对照 t 检验;^a $P>0.05$,^b $P<0.05$,2组组间比较 t 检验;^d $P>0.05$,^e $P<0.05$

2.2 骨代谢生化各指标的比较:用药前2组骨代谢生化各项指标经 t 检验无显著差异,用药后羟乙膦酸钠组血清和尿生化指标比值下降,具有统计学意义,对照组各生化指标下降不明

显,2组组间比较差异有非常显著性,血清钙和磷2项指标变化不明显。见表2。

2.3 疼痛症状缓解情况的比较:根据疼痛的判定标准,2组用药后腰背疼痛等临床症状的改善

情况,羟乙膦酸钠组总有效率为85%,对照组为40%,差异显著。见表3。

2.4 不良反应:羟乙膦酸钠组在治疗中上腹部

不适5例,经对症治疗症状消失。肝肾功能、血尿常规在用药期间均无异常,治疗期间无新的骨折发生。

表2 2组骨代谢生化指标变化比较(±s)

项目	羟乙膦酸钠组(n=68)			对照组(n=48)		
	用药前	用药后	差值	用药前	用药后	差值
CA mmol/L	2.24±0.1 ^d	2.26±0.11	-0.03±0.16 ^{ad}	2.26±0.11	2.27±0.1	0.01±0.1 ^a
Pmmol/L	1.17±0.17 ^d	1.21±0.18	-0.02±0.24 ^{ad}	1.20±0.22	1.20±0.15	-0.02±0.24 ^a
ALP U/L	85±17 ^d	74±19	-11±17 ^{ac}	81±18	78±17	-3±13 ^a
BGP ng/L	6.6±1.6 ^d	4.7±1.3	-1.9±1.8 ^{at}	5.9±1.2	6.1±1.5	0.13±1.3 ^a
ACP U/L	2.7±0.7 ^d	2.4±0.5	-0.3±0.8 ^{bd}	2.9±0.9	2.8±0.9	-0.2±0.6 ^a
Pyd/Cr nmol/μmol	48±12 ^d	41±10	-7±9 ^{cd}	43±13	44±11	1±5 ^a

注:2组用药前后自身对照t检验:^aP>0.05,^bP<0.05,^cP<0.01,2组组间比较t检验:^dP>0.05,^eP<0.05,^fP<0.01

表3 2组骨痛症状改善情况的比较(例)

组别	总有效		无效		R 值
	数	%	数	%	
羟乙膦酸钠组	58	85	10	15	0.3841 ^c
对照组	19	40	29	60	0.6542

注:2组间比较经 Ridit 分析^cP<0.01

3 讨论

原发性骨质疏松症,是随着年龄增长必然发生的一种生理性退行性全身骨骼疾病,其骨吸收大于骨形成,骨重建呈负平衡,因此发生骨量减少,骨的微观结构破坏,骨的脆性增加,最终导致骨折以至致残的严重临床后果。目前OP在世界常见病中已跃居第七位,我国OP患者现约有九千万人,所以在我国作为老年病之一的OP诊治工作显得十分重要。本文研究显示羟乙膦酸钠组接受治疗半年后,BMD及骨代谢生化指标较对照组发生显著变化。我们选用的骨代谢主要生化指标为血清ALP、BGP、ACP及尿Pyd/Cr比值,血清ALP由成骨细胞和肝脏产生,在肝脏正常情况下,可作为成骨的指标,BGP由成骨细胞合成分泌的一种非胶原蛋白,特异性表示成骨活性,为骨形成的敏感指标。ACP主要由破骨细胞释放,ACP水平可以反应破骨细胞活性和骨吸收状况^[3],Pyd是骨内I型胶原的重要组成成分,是特异性反应骨吸收的敏感指标。血清ALP、BGP、ACP及尿

Pyd/Cr比值4项是临床常用的推断代谢性骨病、反应骨转换率的特异性生化指标。羟乙膦酸钠组用药后ALP、BGP、ACP和尿Pyd/Cr比值均降低。结果提示羟乙膦酸钠在体内抑制破骨细胞的骨吸收,降低骨转换。由于抑制骨吸收,骨吸收深度减少或者骨转换的降低,使骨吸收和骨形成的不平衡得到改善,因而维持或骨量增加^[4]。本文羟乙膦酸钠组用药后腰椎及髌部的BMD均增加,平均腰椎增加为6.3%、股骨颈2.4%、Ward's三角区4.5%、股骨大转子2.9%,腰椎BMD有非常显著上升。另外,OP引起的腰背疼痛症状也改善,关节活动度增加,均较单服碳酸钙-维生素D者变化显著。

4 结论

临床研究表明:服用羟乙膦酸钠半年后,BMD增加,原发性骨质疏松症患者骨痛症状改善,不良反应轻微、无新的骨折发生,另外该药的间歇、周期性治疗方法,科学、方便、经济,均值得临床推广。

参 考 文 献

1 Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. New Engl J Med,1990,323(2):73.

(下转第32页)

PT 的骨量丢失,与文献报道基本一致。

原发性甲旁亢早期骨代谢变化的特点是骨转化增快,包括骨合成和骨吸收均增快^[6]。在本研究中,在 PHPT 病人中,血 AP 和 OC 均明显升高,特别是 OC 与血 PTH 有明显相关性改变,说明血清 OC 水平与血 PTH 水平一样也可反映 PHPT 的严重程度,在成功行甲旁亢切除术后,血 AP 和 OC 均明显下降至正常水平,说明其高骨转换已得到纠正。血 OC 是骨的非胶原蛋白,主要由成骨细胞合成,很久以来,一直作为反映骨合成的指标^[7],在未治疗的 PHPT,其 OC 水平升高,反映其骨合成代谢过程增快。但由于同时存在过高的骨吸收,因此,其骨合成增加仍不足以代偿骨的丢失。

血 BSP 是细胞基质中的一种非胶原蛋白。血清 BSP 是一个非常有潜力的反映骨胶质的指标。在一些骨代谢性疾病的病人如 Paget's 病,多发性骨髓瘤及 PHPT 等,血清 BSP 水平明显升高^[8],但是,在 PHPT 手术治疗后,血清 BSP 水平的变化未见报道。本研究中显示,在未经治疗的 PHPT,血清 BSP 水平明显升高,提示其骨吸收增快。在手术后,血清 BSP 水平明显降低,已接近正常值,说明通过成功手术治疗,PHPT 病人增快的骨吸收过程已降至正常。通过本研究提示,骨生化指标的测定,一方面可以反映 PHPT 早期病人的骨代谢状况,并对 PHPT 的早期诊断提供帮助,另一方面还可观察甲状旁腺切除术对 PHPT 的疗效。

结论:在 PHPT,血骨钙素可以很好地反映其骨合成代谢,而血 BSP 可以很好反映 PHPT

的骨吸收过程,测定 OC 及 BSP 可对 PHPT 的早期诊断及治疗疗效提供依据。成功的手术治疗,可以降低 PHPT 病人的骨转化,阻止其骨矿密度的进一步下降。

参 考 文 献

- 1 Silverberg SJ,Shane E,de la Cruz L,et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1989;4:283-291.
- 2 Parisien MV,Silverberg SJ,Shane E,et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:930-938.
- 3 Seibel MJ,Gartenberg F,Silverberg SJ,et al. Urinary hydroxyproline cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:481-486.
- 4 Karmatschek M,Maier I,Seibel MJ,et al. Improved purification of human bone sialoprotein and development of a homologous radioimmunoassay. *Clin Chem*. 1997;43:2076-2082.
- 5 Thorsen K,Kristoffersson AO,Lorentzon RP. Changes in bone mass and serum markers of bone metabolism after parathyroidectomy. *Surgery*. 1997;122:882-887.
- 6 Parisien M,Cosman F,Mellish RWE,et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic and normal women. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1393-1399.
- 7 Minisola S,Carnevale V,Pacitti MT,et al. Serum osteocalcin in metabolic bone disease: what is its real significance? *J Endocrinol Invest*. 1993;16:277-279.
- 8 Seibel MJ,Woitge HW,Pecherstorfer M,et al. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3289-3296.