

DASRR 程序治疗 131 例绝经后骨质疏松症妇女的 5 年临床研究

徐栋梁 李佛保 杨忠汉 何爱珊 黄芝胜

【摘要】 目的 观察 DASRR 程序治疗方案长期治疗绝经后骨质疏松症的疗效。**方法** 131 例绝经后骨质疏松症患者,用 DASRR 方案按程序先用二膦酸盐 2 周(羟乙膦酸钠)或 4 周(阿仑膦酸钠),以抑制骨吸收活动;接着用氟化物 1 个月,以刺激骨形成;再用活性维生素 D₃ 及钙剂 1 个月以加强成骨,停药 1 个月自发诱导下一个骨代谢周期。再按上述程序重复周期。**结果** 通过 2~12 个重复程序的治疗,骨密度(BMD)多呈明显上升趋势,其中腰椎增加 13.41% ($P < 0.05$),双髋部平均 BMD 增加 9.36% ($P < 0.05$);骨折率逐年降低。**结论** DASRR 程序长期治疗绝经后骨质疏松症能更显著增加腰椎和髋部 BMD,降低新骨折率。

【关键词】 DASRR 程序; 绝经后骨质疏松症; 骨密度

Five-year clinical study of DASRR programmed therapy of 131 postmenopausal osteoporotic women XU Dongliang, LI Fobao, YANG Zhonghan, et al. Department of Orthopedic Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University. Guangzhou 510080, China

【Abstract】 Objective To investigate long-term effect of DASRR programmed regime on postmenopausal osteoporotic women. **Methods** 131 osteoporotic women were subjected to the DASRR scheme. It began with bisphosphonate for 2 weeks(etidronate) or 4 weeks (alendronate) in order to depress bone resorptive activity, followed by fluoride for 1 month to stimulate bone formation, then vitamin D₃ combined with calcium to strengthen the bone mineralization and bone formation for 1 month, and then the medication stopped for 1 month to naturally initiate the next bone metabolic cycle. **Results** After 2 to 12 repeated courses(8-48 months), the bone mineral density(BMD) in the majority of patients increased significantly. Lumbar and mean both hip BMD increased 13.41% and 9.36% ($P < 0.05$) respectively by year 4. Fracture rates decreased year by year. **Conclusion** Lumbar and hip BMD increased and fracture rates decreased more significantly under long-term DASRR programmed scheme in postmenopausal osteoporotic women.

【Key words】 DASRR programme; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density

骨质疏松症的治疗尚为十分棘手的问题。迄今为止,长期观察单种药物、联合或周期用药方案疗效的报道很少,疗效不一,每一种药物或方案的短期和长期疗效亦常常不一致,可能与临床上对骨代谢过程的调控程度不同有关。Parfitt^[1]的研究表明骨重建呈程序性过程,即激活、吸收及骨形成三步(ARF)。在治疗上采取 ADFR 程序,即激活破骨细胞、抑制骨吸收、停药及重复上述三个步骤而进行下一个疗程^[2]。由于 ADFR 方案的副作用及实施问题,所以笔者^[3]5 年前提出用 DASRR 程序治疗原发性骨质疏松症,即先抑制破骨细胞的骨吸收(D),第 2 步是激化成骨细胞的活性(A),第 3 步加强成骨

(S),第 4 步是停药,让骨组织自发骨吸收(R),然后重复(R)DASRR 过程,通过两个疗程后疗效显著。笔者现已用 DASRR 程序治疗绝经后骨质疏松症 5 年的追踪观察结果,报道如下。

材料和方法

1. 病例资料:131 例绝经后妇女,年龄 49~86 岁,平均 61.7 岁;绝经时间 2.5~35.6 年,平均 10.9 年。

2. 病例入选要求:绝经后妇女腰椎、左或右髋部任一部位骨密度 T 值降低 2 个标准差,血钙、磷及碱性磷酸酶值基本正常,排除继发性骨质疏松症。

3. 治疗方法:程序治疗 D 阶段:用国产或进口阿仑膦酸钠(固邦或福善美)。每早空服 10 mg,初期少部分病人使用羟乙膦酸钠,后全部改用阿仑膦

基金项目:国家教委博士点基金资助项目(9754);国家卫生部(默沙东)科研基金资助项目(97-06)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院骨科

酸钠;A 阶段:用氟化物(特乐定,Tridin)1 日 3 次,每次 1 片;S 阶段:用活性维生素 D₃(阿法 D₃,每天用 0.25 μg ~ 0.50 μg)加钙剂(钙尔奇-D,每日 1 粒,含元素钙 600 mg);R 阶段:停药。每阶段均 1 个月;重复阶段:按 DASR 程序重复疗程。

能坚持治疗 2 个疗程以上者均为追踪观察对象。在加强治疗阶段后采集观察结果。任何阶段停

$$\text{BMD 变化率}(\%) = \frac{\text{某阶段 BMD 合计值} - \text{该阶段病人治疗前 BMD 合计值}}{\text{该阶段病人治疗前 BMD 合计值}} \times 100\%$$

所以每阶段病人 BMD 与治疗前 BMD 差别的统计学意义均可用配对 t 检验。

(2)新骨折发生率:椎骨及四肢骨折均以正侧位 X 线照片显示骨折为标准。

结 果

1. BMD 变化: DASRR 程序治疗, 腰椎及髋部

表 1 DASRR 治疗骨密度和骨折率的变化

疗程	例数	腰椎 BMD 增长率 (%)	胸腰椎骨折率 (%)	髋部 BMD 增长率 (%)	髋部骨折率 (%)	腕部骨折率 (%)
2	131	4.61 ± 2.57	0.76	2.73 ± 3.89	0.00	0.00
4	74	6.67 ± 4.14	1.35	4.51 ± 4.20	1.35	0.00
6	51	8.04 ± 3.76	0.00	5.87 ± 2.53	0.00	1.96
8	48	9.62 ± 5.57	2.08	8.06 ± 3.22	0.00	0.00
10	23	11.77 ± 4.51	0.00	8.97 ± 2.65	0.00	0.00
12	16	13.41 ± 3.25	0.00	9.36 ± 3.30	0.00	0.00

讨 论

骨质疏松症的治疗追踪 3 年及 3 年以上的很少,而且多在第 1 年表现较好的疗效,1 年后 BMD 很少能以第 1 年同样的速度上升,甚至出现 BMD 下降的情况。这是因为忽略了骨代谢的两个偶联过程^[4]。

1. DASRR 方案与 ADFR 方案

Rasmussen 等^[2]首先应用 ADFR 程序治疗方案。多数作者^[5]的程序时间为 90 d 左右(60 ~ 105 d)。BMD 上升、不变及下降均有报道,以前两种结果为多。Harris 等^[6]对 423 位绝经后骨质疏松症病人进行 3 年磷酸盐和羟乙膦酸钠的 ADFR 程序治疗研究,ADFR 组 BMD 比单用羟乙膦酸钠的病人增加明显,ADFR 组第 1 ~ 3 年 BMD 分别增加 4.12%、5.40%、5.45%,而单用羟乙膦酸钠的病人 BMD 分别增加 3.45%、4.37%、4.70%。ADFR 组第 1 ~ 3 年股骨颈 BMD 分别增加 1.28%、1.10%、1.86%单用羟乙膦酸钠的病人第 1 ~ 3 年股骨颈 BMD 分别增加 1.36%、1.13%、0.98%。Lyritis^[7]对 100 位女性骨质

药超过 1 周及任一疗程停药超过 1 个月即为中止。

4. 观察指标及疗效评价

(1)BMD: Hologic QDR-2000 型双能 X 线吸收骨密度仪测量,并统计腰椎正位 BMD 及双髋部平均 BMD。每两疗程测 1 次 BMD。每次观察 BMD 增加的百分数的计算方法为:

BMD 多数增加,且增加的幅度较大,少数患者 BMD 下降,下降的幅度较小。治疗后 BMD 显著高于治疗前(P < 0.05),以腰椎为显著,详见表 1。

2. 新骨折发生率:骨折共 5 人次,其中胸椎为 2 例、腰椎、桡骨和股骨转子间骨折各 1 例,详见表 1。

疏松病人用改良的 ADFR 方案观察 4 年,第 1 年 BMD 明显上升,第 2 年不如第 1 年上升快,到第 4 年时 BMD 基本稳定,无明显改变。而本 DASRR 方案中各部位 BMD 上升的百分率均较大。

2. DASRR 方案与联合用药方案对 BMD 的影响

Pitt 等^[7]用羟乙膦酸钠 14 d、钙剂和维生素 D 76 d 为一个周期,共 8 个周期用药的治疗方案,两年后,其 BMD 增加了 4.5(1.65)%。Filipponi 等^[9]用骨膦治疗 120 位绝经后妇女 2 年,并补充钙和维生素 D。两组连续用药的病人腰椎 BMD 分别增加 3.07% 和 2.69%,股骨颈分别增加 2.12% 和 2.09%,间断用药组的病人 BMD 增加少,腰椎分别为 0.53% 和 1.22%;股骨颈分别增加 0.30% 和 0.77%。本组患者 BMD 上升比上述联合用药方案更明显。

3. DASRR 与单种药物长期使用对 BMD 的影响

Shikari 等^[10]用 αD₃ 治疗 113 名女性骨质疏松病人 2 年,BMD 在第 1、2 年分别增加 1.81% 及 2.32%。Chesnut III 等^[11]用阿仑膦酸钠连续治疗 2 年,其腰椎和髋部 BMD 分别增加 7.21% 及 5.27%,

第 1 年上升较快,分别达 5% 及 4% 以上。Tucci 等^[12]连续应用阿仑膦酸钠 3 年,腰椎和髋部 BMD 分别增加约 10.0% 及 3.8%。均不及本 DASRR 方案中各部位 BMD 上升的幅度大、用量量少。

4. DASRR 防治骨质疏松性骨折

Shikari 等^[10]用 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 为 113 名女性骨质疏松病人治疗 2 年,每年新骨折率为 1.75%。Black 等^[13]对 3 658 例病人进行阿仑膦酸钠 3~4 年的治疗,其总骨折率比对照组减少 70%。本研究治疗过程中骨折人数少,并呈下降趋势。

参 考 文 献

- 1 Parfitt AM. The quantitative approach to bone morphology. A critique of current methods and their interpretation. In: Frame B. Clinical aspects of metabolic bone disease. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973, 86-94.
- 2 Rasmussen H, Bordier P, Marie L, et al. Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1980, 2: 107-111.
- 3 徐栋梁, 李佛保, 杨忠汉, 等. DASRR 程序治疗原发性骨质疏松症的临床研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(3): 8-10, 23.
- 4 Heaney RP. Design considerations for osteoporosis trials. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Chapter 59: Osteoporosis. Academic Press, 1996, 1125-1143.
- 5 Mosekilde L, Brixen K, Stenicke T. ADFR-the concept and its performance. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Chapter 60: Osteoporosis. Academic Press, 1996, 1145-1158.
- 6 Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med*, 1993, 95: 557-567.
- 7 Lyritis GP, Tsakalakis N, Paspatis I, et al. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. *Clin Rheumatol*, 1997, 16: 354-360.
- 8 Pitt P, Li F, Todd P, et al. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax*, 1998, 53: 351-356.
- 9 Filippini P, Cristallini S, Policiani G, et al. Intermittent versus continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*, 2000, 26: 269-274.
- 10 Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, et al. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D_3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr J*, 1996, 43: 211-220.
- 11 Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of postmenopausal osteoporotic women: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*, 1995, 99: 144-152.
- 12 Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J med*, 1996, 101: 488-501.
- 13 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture intervention trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 4118-4124.