福善美对绝经后妇女骨密度的影响

陆敬辉 张浩 黄琪仁 胡云秋 刘玉娟 马寄晓

摘要: **目的** 评价福善美(Fosamax)治疗绝经后骨质疏松症妇女的近期及中期疗效,以及改善骨量作用。**方法** 绝经1年以上女性80名,分成4组,A组:14例,年龄 $54.97 \pm 5.51(47 \sim 62)$ 岁,绝经年限 ≤ 10 年,疗程6个月~1年;B组:23例,年龄 $55.55 \pm 3.66(50 \sim 62)$ 岁,绝经年限 ≤ 10 年,疗程1年以上;C组:18例,年龄 $68.18 \pm 5.59(59 \sim 78)$ 岁,绝经年限 > 10 年,疗程6个月~1年;D组:25例,年龄 $67.25 \pm 6.19(52 \sim 80)$ 岁,绝经年限 > 10 年,疗程1年以上。患者每天接受口服福善美10 mg和元素钙500 mg,疗程6个月~2.8年。治疗前、后应用双能X线吸收仪(Hologic QDR 2000型)进行骨密度(BMD)测定。**结果** 4组不论绝经年限长短,通过6个月~2年以上福善美治疗,腰椎BMD平均增加百分率3.74%~5.45%,较基础值均有明显增加($P < 0.001$),4组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。股骨颈部位治疗后BMD平均增加百分率为0.84%~4.21%,其中绝经年限相同时,疗程长者高于短者,即B组高于A组,D组高于C组;疗程相同时,绝经年限长者高于短者,即C组高于A组,D组高于B组,但4组间差异无显著性($P > 0.05$)。大转子部位治疗后BMD增加平均变化百分率1.42%~4.69%;A组为3.11%($P < 0.001$),B组为2.24%($P < 0.01$),C组为1.42%($P > 0.05$),D组为4.69%($P < 0.001$)。组间比较:A组与B组比较无差异($P > 0.05$),A组BMD增加幅度大于C组($P < 0.05$),D组BMD增加百分率高于B组($P < 0.01$),D组BMD增加百分率高于C组($P < 0.01$)。**结论** 福善美能显著增加腰椎骨密度,但需要增加疗程才能增加皮质骨的骨密度。福善美在改善股骨颈BMD疗效方面,有绝经年限长的患者比绝经年限短的患者好的倾向,有利于减少老年人股骨颈骨折的发生。

关键词: 福善美;骨质疏松症;骨密度;骨折

Effect of fosamax on bone mineral density in postmenopausal women LU Jinghui, ZHANG Hao, HUANG Qiren, et al. Osteoporosis Prevention and Treatment Center, Sixth Shanghai People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract: Objective To evaluate the short-and long-term effects of Fosamax on bone mineral density in postmenopausal women with primary osteoporosis. **Methods** Eighty women with menopause duration more than one year were divided into 4 groups. Group A: 14 cases, mean age $54.97 \pm 5.51(47-62)$ years, menopause duration ≤ 10 years, after 6 months to 1 year's therapy. Group B: 23 cases, mean age $55.55 \pm 3.66(50-62)$ years, menopause duration ≤ 10 years, after more than 1 year's therapy; Group C: menopause duration > 10 years, after 6 months to 1 year's therapy. Group D: 25 cases, mean age $67.25 \pm 6.19(52-80)$ years, menopause duration > 10 years, after more than 1 year's therapy. All patients were treated with oral Fosamax 10 mg/day and supplementation of elementary calcium 500 mg/day. The treatment period lasted from 6 months to 2.8 years. BMD were evaluated by the dual energy x-ray absorptiometry (Hologic QDR 2000) before and after the therapy. **Results** After 6 months to 2.8 years' Fosamax therapy, in all of the four groups, lumbar BMD increased 3.74%-5.45% on an average, significantly higher ($P < 0.001$) than baseline no matter how long the menopause duration. But the differences between four groups showed no statistical significance ($P > 0.05$). The femoral neck BMD increased 0.84%-4.21% on an average after therapy, and increased more the with longer treatment course than in the group with shorter treatment course when they had the same duration of menopause, it means that BMD increased more in Group B than in Group A, and more in Group D than in Group C. in the increased more longer menopause group with than in the group shorter menopause, therapy. BM it means BMD increased more that in Group C than in Groups A and more in Group D than in group B. But there were no significant differences between the 4 groups (P

> 0.05)。After fosamax therapy, BMD at greater trochanters in the four groups increased 1.42%-4.69% on an average ; increased 3.11% in Group A (P < 0.001), 2.24% in Group B (P < 0.01), 1.42% in Group C (P > 0.05), and 4.69% in Group D (P < 0.001). In comparison, there was no difference between Group A and Group B (P > 0.05). BMD in Group A increased more than in Group C (P < 0.05). The rates of increase in BMD were higher in Group D than in Group B (P < 0.01). and higher in Group D than in Group C (P < 0.01).

Conclusions Fosamax significantly improves BMD of lumbar shines. To increase the cortical bone BMD, it needs longer to samax therapy. In treating BMD at femoral neck , Fosamax does better in women with longer menopause duration and it is good for lowering the incidences of femoral neck fracture in old persons.

Key words: Fosamax; Osteoporosis; Bone mineral density; Fracture

阿伦膦酸钠是第3代双膦酸盐,是近年来防治骨质疏松症的主要药物之一;具有强烈抑制骨吸收,降低骨转换,预防骨量丢失,增加骨量,降低骨折发生率的作用。国内有关福善美(Fosamax)的报告多数疗程在1年以内^[1,2]。笔者对80例绝经后妇女用福善美治疗6个月到2.8年的效果进行分析。

1 材料和方法

1.1 对象

收集自1999年1月至2000年11月服用福善美治疗,并在本院门诊定期随访的绝经后妇女80例,年龄47~80岁,绝经一年以上,骨密度(BMD)诊断

符合骨量减少,低于同性别骨峰值1个标准差(T < -1.0 SD)或低于同性别骨峰值2个标准差(T < -2.0 SD)。疗程半年以上。

1.1.1 按绝经年限长短分成2组:绝经年限 ≤ 10年共37例,其中疗程6个月~1年(A组)14例,年龄 54.97 ± 5.51(47~62)岁;疗程1年以上(B组)23例,年龄 55.55 ± 3.66(50~62)岁。

绝经年限 > 10年共43例,其中疗程6个月~1年(C组)18例,年龄 68.18 ± 5.59(59~78)岁;疗程1年以上(D组)25例,年龄 67.25 ± 6.19(52~80)岁。

1.1.2 患者基本情况见表1。

表1 患者基本情况

项目	绝经 ≤ 10年		绝经 > 10年	
	疗程 ≤ 1年	疗程 > 1年	疗程 ≤ 1年	疗程 > 1年
组别	A组	B组	C组	D组
例数	14	23	18	25
疗程(年)	0.76 ± 0.18	1.51 ± 0.51	0.79 ± 0.19	1.44 ± 0.31
(范围)	0.5~1.0	1.08~2.8	0.5~1.0	1.08~2.0
平均年龄(岁)	54.97 ± 5.51	55.55 ± 3.66	68.18 ± 5.59	67.25 ± 6.19
(范围)	47~62	50~62	59~78	52~80
绝经年限(岁)	5.61 ± 3.16	5.39 ± 2.73	20.57 ± 4.32	20.12 ± 6.29
(范围)	1~10	1~10	13~29	11~34
体重指数(kg/m ²)	23.82 ± 2.66	22.54 ± 2.82	23.80 ± 2.46	23.20 ± 2.28
腰椎 L ₂₋₄ BMD(g/cm ²)	0.743 ± 0.084	0.801 ± 0.113	0.777 ± 0.125	0.745 ± 0.089
股骨颈 BMD(g/cm ²)	0.658 ± 0.080	0.633 ± 0.074	0.590 ± 0.069*	0.562 ± 0.079**
大转子 BMD(g/cm ²)	0.508 ± 0.063	0.535 ± 0.048	0.471 ± 0.059	0.474 ± 0.080

注: * 除绝经年限、疗程长短、股骨颈 BMD 外,4组间患者的基本情况无差异(P > 0.05); A组与C组比较* P < 0.05; B组与D组比较** P < 0.05

1.2 方法

1.2.1 所有患者服用美国默沙东公司生产的福善美 10 mg/片,每日清晨空腹服1片,同时饮水250 ml以上;服用后至少半小时不能卧床和进早餐,但可以正常活动;每日补充元素钙500 mg以上。

1.2.2 所有患者每月门诊随访,均询问骨折史以及详细体检,治疗前及治疗后每半年查血尿常规及肝肾功能。

1.2.3 治疗前后应用双能X线吸收仪(Hologic QDR

2000型)作BMD测定,测定部位腰椎L₂₋₄(L₂₋₄)、股骨颈(FEMORAL NECK)、大转子(TROCHANTER)。

1.2.4 仪器精确度:每天开机检测患者前,对厂方提供的人体腰椎模块做质控扫描,连续观测2年,体外长期精度CV值为0.44%;对7位志愿者腰椎、股骨的骨密度进行扫描,每位重复5次,每次均重新定位,体内短期精度CV值(CV的均方根,RMS CV)分别L₂₋₄为0.97%, Neck为1.93%, Trochanter为1.48%。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 10.0 对治疗前后用配对样本 T 检验,组间用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 BMD 改变见表 2。

表 2 治疗前后 BMD 改变情况

项目	绝经 ≤ 10 年		绝经 > 10 年	
	疗程 ≤ 1 年	疗程 > 1 年	疗程 ≤ 1 年	疗程 > 1 年
组别	A 组	B 组	C 组	D 组
例数	14	23	18	25
腰椎 L_{2-4} BMD (g/cm^2)				
治疗前	0.743 $\pm$ 0.084	0.801 $\pm$ 0.113	0.777 $\pm$ 0.125	0.745 $\pm$ 0.089
治疗后	0.774 $\pm$ 0.080	0.830 $\pm$ 0.113	0.815 $\pm$ 0.141	0.784 $\pm$ 0.087
平均变化百分率 (%)	4.21***	3.74***	4.79***	5.45***
股骨颈 BMD (g/cm^2)				
治疗前	0.658 $\pm$ 0.080	0.633 $\pm$ 0.074	0.590 $\pm$ 0.069	0.562 $\pm$ 0.079
治疗后	0.663 $\pm$ 0.072	0.647 $\pm$ 0.068	0.600 $\pm$ 0.073	0.586 $\pm$ 0.090
平均变化百分率 (%)	0.84	2.38*	1.79	4.21**
大转子 BMD (g/cm^2)				
治疗前	0.508 $\pm$ 0.063	0.535 $\pm$ 0.048	0.471 $\pm$ 0.059	0.474 $\pm$ 0.080
治疗后	0.523 $\pm$ 0.065	0.546 $\pm$ 0.043	0.477 $\pm$ 0.054	0.497 $\pm$ 0.088
平均变化百分率 (%)	3.11*** $\blacktriangle$	2.24**	1.42	4.69*** $\blacklozenge$ ***

注:与治疗前比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$;组间比较:A组与C组比较 $\blacktriangle$ $P < 0.05$,B组与D组比较 $\blacklozenge$ $P < 0.01$,C组与D组比较 $\blackstar$ $P < 0.01$

2.1.1 腰椎 L_{2-4} BMD:4个亚组 BMD 平均变化百分率与基础值比为 3.74% ~ 5.45%,差异均有显著性 ($P < 0.001$);但 4 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.1.2 股骨颈 BMD:治疗后与基础值比平均变化百分率:A组为 0.84% ($P > 0.05$),B组为 2.38% ($P < 0.05$),C组为 1.79% ($P > 0.05$),D组为 4.21% ($P < 0.01$)。提示①不论绝经年限长短,疗程长的患者 BMD 增加高于疗程短的患者,即 B 组 BMD 高于 A 组,D 组 BMD 增加高于 C 组;②当疗程相同时,绝经年限长的患者组骨密度增加值高于绝经年限短的患者组,即 C 组高于 A 组,D 组高于 B 组;但 4 组之间无明显差异。

2.1.3 大转子 BMD:治疗后 BMD 与基础值比平均变化百分率:A组为 3.11% ($P < 0.001$),B组为 2.24% ($P < 0.01$),C组为 1.42% ($P > 0.05$),D组为 4.69% ($P < 0.001$);组间比较:A组与B组比较无差异 ($P > 0.05$),A组 BMD 增加幅度大于 C 组 ($P < 0.05$),D组 BMD 增加百分率高于 B 组 ($P < 0.01$),D组 BMD 增加百分率高于 C 组 ($P < 0.01$)。

2.2 不良反应

治疗前后血尿常规及肝肾功能无明显变化。

3 讨论

3.1 通过 6 个月以上的治疗,4 组患者腰椎 BMD

平均变化百分率与基础值比均有极明显增加 ($P < 0.001$),与文献报道一致^[1,3]。福善美是一种氨基双磷酸盐类药物^[4]:①对破骨细胞发挥细胞毒作用;②诱导成骨细胞分泌抑制因子,阻断破骨细胞启动的破骨过程,抑制骨吸收;③强力亲和磷酸钙,吸附于骨组织中羟基磷灰石结晶表面,抑制其结晶和非结晶前体物质形成,阻止骨骼中钙盐“逸出”。口服后能降低骨代谢率,增加骨量。本组资料观察到不论绝经年限长短,疗程 ≤ 1 年或 > 1 年,4 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示用福善美治疗半年以上腰椎 BMD 增加趋向稳定。

3.2 据 Devogelaer 等^[5]研究椎体 BMD 增加在治疗 2 年后达平台期,而髌部没有达到平台期,说明治疗髌部骨质疏松需要经过较长疗程。股骨颈部位以皮质骨为主,要达到治疗目的需要经过较长疗程。如本研究中 BMD 增加值 B 组高于 A 组,D 组高于 C 组,与文献报道相符。本研究还观察到治疗后 BMD 增加值 C 组高于 A 组,D 组高于 B 组;提示疗程相同时,绝经年限长的患者股骨颈部位 BMD 增加的疗效好于绝经年限短的患者,有利于减少老人股骨颈骨折的发生率。

3.3 骨质疏松治疗的最终目的是减少骨折发生率^[6]。随着年龄的增长骨折发生率增加,BMD 与骨

(下转第 60 页)

初现和月经初潮年龄的前移可以看出,良好的后天条件使性腺及骨骼的生长发育加快,PBM随性成熟而较早到来。

3.2 BMD与相关因素分析:影响BMD的因素很多,根据直线相关分析,各测点BMD与年龄、绝经年限、生育胎次呈极显著负相关($P < 0.001$),BMD与体重极显著正相关($P < 0.001$),与BMI显著正相关($P < 0.01 \sim 0.001$)。部分测点和某年龄段与补钙、运动、日常劳动有正相关。以上因素的相关意义明确提示骨保健应采取的策略和相应措施。

3.3 失骨率:人体大约在40岁后就进入骨丢失期,女性失骨较男性早、多、快。本组均为女性,其髌部BMD在30岁后就有所降低,但40~49岁组BMD不是继续下降而是有所回升($N \uparrow 0.31\%$ 、 $W \uparrow 0.12\%$ 、 $T \uparrow 0.5\%$),这与上海近期报道的有些相似^[4]。现代女性多实行晚婚晚育,许多妇女年逾30岁才生育哺乳,可能因此失骨偏多,而不再生育后至绝经之前机体有机会进行补偿性调节,获得一定程度的骨代谢正平衡,使BMD有所回升。进入绝经期后,由于雌激素急剧下降而出现失骨加速阶段,OP开始显现,年失骨率2.02%(W)、1.33%(N)、1.07%(T);本组70~79岁又出现第二失骨加速期,年失骨率2.07%(W)、1.54%(N)、1.99%(T),这意味着年龄老化使骨骼衰老再度加重,使BMD、骨强度、骨抗力均进一步降低,髌部骨折的危险随之明显增加。总计50岁后(40年)的年平均失骨率为1.17%(N)、1.53%(W)、1.14%(T)。>80岁组累计失骨率在32%~53%之间,即相当于一生中骨量丢失约1/3~1/2,不同部位失骨率为53%(W)>41%(N)≤40%(T)。不少老年人体重倾向增加,日益脆弱的骨架必须支撑

更沉重的身体,因此不堪重负,常有非创伤性骨折的发生。

3.4 OP患病率:本组用不同标准筛查OP详见表3,以-2.5SD诊断,40岁开始有低骨量,50岁开始有OP,敏感性依次为Ward's > Neck > Troch;50岁以上OP患病率W 47.13%(80.43%)、N 27.33%(44.55%)、T 26.11%(40.22%)。如以-2SD诊断,则OP始发于40岁,50~岁组达50%,70~岁组高达100%(W),高于国内多数学者的报道^[5-7],因此以取WHO标准更为合理。我们同时研究的腰椎组有1/4的腰椎压缩骨折者(>70岁)不能根据BMD值诊断骨质疏松,呈假阴性,这是DEXA在测量老人腰椎时的缺陷。相比之下,髌部则少受干扰,其BMD测量对高龄者有更好的临床应用价值。

【参 考 文 献】

- [1] 朴俊红,庞莲萍,刘忠厚,等. 中国人口状况及原发性骨质疏松诊断标准和发生率. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8: 1-7.
- [2] Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, et al. Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res, 1995, 10: 711-715.
- [3] 马锦富,杨定焯. 成都地区骨峰值的研究. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(3): 16-18.
- [4] 王洪复,朱国英. 骨密度峰值与骨质疏松诊断. 骨质疏松和骨矿盐疾病基础与临床, 2002, 1: 13-17.
- [5] 吴青,陶国枢,刘晓玲,等. 北京市区1333人双能X骨密度测定及骨质疏松症患病情况调查. 中国骨质疏松杂志, 1995, 1: 76-80.
- [6] 明庆华. 骨质疏松症的流行病学. 见:胡慎明,劳汉昌,主编. 骨质疏松及防治. 昆明:云南科技出版社. 1999. 73-91.
- [7] Kanis JA, Pitt EA. Epidemiology of osteoporosis. Bone, 1992, 13: 7-15.

(收稿日期:2004-09-28)