

利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的疗效及安全性

李裕明 张众志 邓秀玲 王琳芳 陈璐璐

摘要：目的 探讨利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效，并评价其安全性。方法 54 例绝经后骨质疏松症患者采取随机双盲、安慰剂平行对照方式进行 12 个月的药物研究，以双能量 X 线骨密度测量仪比较治疗前后 0 月、6 月、12 月腰椎及髌部骨密度(BMD)改变，同时检测骨代谢标志物血 Ca、ALP、BGP 及尿 NTX 在治疗前后的变化，并监测血常规、肝肾功能、心电图、X 线等药物安全性指标，记录不良事件。结果 腰椎(L2-4)BMD 用药 6 月时增加(3.29 ± 1.18)%，12 月时为(4.51 ± 1.64)%，而对照组分别为(-0.62 ± 0.24)%和(0.48 ± 0.18)%，股骨颈、大转子和 Ward's 三角区 BMD 改变在药物组和对照组差异无显著性，反映骨形成标记物 ALP 和 BGP 在 6 月和 12 月时，药物组显著降低，骨吸收标记物 NTx 在治疗 6 月和 12 月较治疗前显著降低($P < 0.01$)。主要不良反应为消化道反应 2 例(7.1%)、皮肤瘙痒、皮疹 2 例(7.1%)和血尿 1 例(3.6%)。结论 利塞膦酸钠能有效阻止绝经后妇女的骨丢失，以腰椎骨量增加最为显著，并且显示该药物具有良好的安全性。

关键词：利塞膦酸钠；骨质疏松症；绝经后；骨密度

Effect and safety of oral administration of risedronate sodium for treatment of osteoporosis in postmenopausal women Li Yuming ,ZHANG Zhongzhi ,DENG Xiuling ,et al. Department of Endocrinology , Tongji Medical College Union Hospital ,Wuhan 430022 ,China

Abstract : Objective To evaluate the effect and safety of oral administration of risedronate sodium in treatment of osteoporosis in postmenopausal women. **Methods** One year randomized ,double blind placebo controlled study was conducted among 54 postmenopausal women with osteoporosis. The bone mineral density(BMD) ,bone metabolism markers and adverse events were compared before and after given Risedronate sodium or placebo. BMD was measured by dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) and osteal-metabolize markers were analyzed. **Results**

Remarkable increase in BMD of the lumbar spine [$(3.29 \pm 1.18)\%$ (4.51 ± 1.64)%] was found after 6 and 12 months treatment comparing with the placebo group [$(-0.62 \pm 0.24)\%$ (0.48 ± 0.18)%]. The resorption markers of bone turnover decreased to a stable nadir over 6 and 12 months(NTx , $P < 0.05$) and the formation marker over 12 months(ALP , $P < 0.05$;BGP , $P < 0.05$). The safety profile of risedronate sodium was similar to that of placebo. There were no trends toward increased frequency of any adverse experience except for gastrointestinal symptoms(7.1%) ,rash(7.1%) and hematuria(3.6%) ,which were usually mild ,transient ,and resolved with continued treatment. **Conclusions** Risedronate is an efficacious and safe drug in treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words : Risedronate sodium ; Osteoporosis ; Postmenopausal ; Bone mineral density

随着社会人口步入老龄化，原发型骨质疏松症的发病率越来越高，而绝经后骨质疏松症(PMOP)又是其中最为多见的一类。目前，双膦酸盐作为一类有效的骨吸收抑制剂，已成为防治骨质疏松症的主

要药物。本研究应用国产第三代双膦酸盐利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症，观察其临床疗效，研究其对骨密度和骨转换的影响，并评价其临床安全性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

参加本研究者符合下列标准且为知情同意者：年龄 45 ~ 68 岁且绝经 1 年以上妇女 60 人，平均年

作者单位：430022 武汉，华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科(李裕明、张众志、邓秀玲、陈璐璐)，急症外科(王琳芳)

通讯作者：李裕明，Email: liyuming@medmail.com.cn

龄(58.26±6.14)岁,平均绝经年数(6.42±2.17)年,无器质性疾病及烟酒嗜好,排除其他骨代谢性疾病以及骨代谢性药物的影响,其中腰椎(L2-4)的BMD在本地区健康女性的峰值骨量的-2.5标准差以下。采用随机双盲对照试验,分组为治疗组及对照组,每组30人。

1.2 药品及用法

利塞膦酸钠(residronate,批号:2002HL0192),每片含利塞膦酸钠5mg;安慰剂的外形、色泽与治疗药相同,均由河南天方药业股份有限公司提供。钙剂:由惠氏-百宫制药有限公司生产的钙尔奇D(Caltrate D),每片含元素钙600mg,维生素D125IU。服药:BMD测定后2周内开始用药,晨起空腹口服利塞膦酸钠或安慰剂一片,30min后方可进餐。所有受试者傍晚加服钙尔奇D一片。

1.3 BMD的测量

采用QDR-2000 plus型双能X线骨密度测量仪(美国Hologic公司),分别在受试前、治疗后6个月、12个月测腰椎(L2-4)、左侧股骨颈(Neck)、Wards三角区及转子区(Troch)的BMD(g/cm²)。主要疗效是以腰椎(L2-4)BMD改变为判断标准,髌部BMD改变为次要观察指标。

1.4 骨代谢标志物测定

血钙(Ca)、血清P和碱性磷酸酶(ALP):分别于受试前、治疗后6个月、12个月取空腹静脉血2ml,血钙用甲基百里酸蓝微量比色法(正常范围2.09~2.66mmol/L)测定;ALP用对硝基苯磷酸动力学法(正常范围60~114IU/L)测定。骨钙素(BGP):分别于同时间段留取血清用放射免疫法测定,试剂盒由天津医科大学总医院实验室提供,单位为ng/ml,正常值范围(23.3±10.5)ng/ml。I型胶原交联氨基末端肽(NTX):分别于0月、6月、12月收集受试者晨尿1ml,-70℃冻存管保存,用双抗夹心ELISA法测定晨尿中NTX,试剂盒购于大连泛邦化工有限公司(美国Market试剂公司),nmol BCE/nmol Cr,批内误差<10%,批间误差<10%。检测仪器:宝特公司ELX 80型微孔板酶标仪,操作严格按试剂盒说明书进行。绝经女性正常值(43.5±2.9)岁(51~60岁);(50.3±7.8)岁(61~70岁)。

1.5 药物安全性

记录病情变化、新骨折发生、不良事件、伴发疾病及用药。每次访视(受试前、治疗后6个月、12个月)进行体格检查、血、尿常规、肝、肾功能测定(血常规用日本SYSMEX公司SF-3000五类血球分析仪测

定,肝肾功能由日本OLYMPUS公司AV 2700全自动生化分析仪检测,尿常规用泰利特500尿自动分析仪检查);每次访视行心电图检查。X线检查:分别在试验前和治疗12月时行胸腰椎侧位X线检查。

1.6 统计学处理

所有的统计检验均采用双侧检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,BMD改变用t检验,骨代谢标志物改变用Wilcoxon秩和检验,药物安全性异常病例数用卡方检验,P值小于或等于0.05将被认为所检验的差别有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

完成药物试验经历12个月,治疗组30例完成28例,2例因为药物不良反应退出;对照组30例完成26例,2例因其他疾病退出,1例因依从性差而退出,1例因不良事件退出。

2.2 BMD及骨代谢指标变化

数据显示用药前两组腰椎及髌部BMD差异无显著性。腰椎(L2-4)BMD变化如表1所示,用药后6月时药物组腰椎BMD增加为(3.29±1.18)%,12月时为(4.51±1.64)%,而安慰剂组结果分别为(-0.62±0.24)%和(0.48±0.18)%,药物组BMD增加显著高于对照组(P<0.01)。股骨颈、Wards区和大转子的BMD在6月和12月时改变与对照组差异无统计学意义。

骨代谢指标的变化:治疗组血Ca治疗前、治疗后6个月及12个月时与对照组无差异;骨形成标志物ALP和BGP用药12个月后有显著下降(-18.14±5.66,-2.73±0.65),与对照组(-6.31±1.93,-0.73±0.32)比较差异有显著性(P<0.05),而6个月时两组差异无统计学意义;骨吸收标志物NTx药物组降低较对照组差异有显著性,6个月和12个月较治疗前变化分别为-4.36±1.65和-3.64±1.52,而对照组为-1.12±0.37和-1.47±0.44(表2)。

表1 两组受试者试验前后BMD变化率的比较(%)

部位	药物组		安慰组	
	0~6月	0~12月	0~6月	0~12月
腰椎(L2-4)	3.29±1.18*	4.51±1.64*	-0.62±0.24	0.48±0.18
股骨颈	1.25±0.41	2.48±0.64	0.56±0.21	1.14±0.35
Wards三角	1.52±0.61	2.13±0.67	0.82±0.27	0.96±0.31
大转子	0.88±0.24	1.30±0.37	0.51±0.18	0.48±0.17

注:与安慰组对比* P<0.01

表 2 两组受试者试验前后骨代谢生化指标变化的比较

	药物组		安慰组	
	6 月	12 月	6 月	12 月
Ca mmol/L	- 0.28 ± 0.13	- 0.25 ± 0.11	- 0.16 ± 0.12	- 0.24 ± 0.14
ALP U/L	- 14.71 ± 4.33	- 18.14 ± 5.66*	- 7.85 ± 2.63	- 6.31 ± 1.93
BGP ng/ml	- 2.29 ± 0.60	- 2.73 ± 0.65*	- 1.01 ± 0.52	- 0.73 ± 0.32
NTx/Cmmol BCE/mmol	- 4.36 ± 1.65*	- 3.64 ± 1.52*	- 1.12 ± 0.37	- 1.47 ± 0.44

注:与安慰组对比 * $P < 0.05$, * $P < 0.01$

2.3 安全性评价

所有受试者治疗前后血、尿常规、心电图、肝功能、肾功能检查无显著改变,无严重肝肾功能损害,X 线检查无新骨折发生。不良事件中药物组消化系统(腹痛、恶心、呕吐)2 例占 7.1%,泌尿系统(尿急、血尿)1 例占 3.6%,皮肤瘙痒、皮疹 2 例占 7.1%。其中治疗组 1 例因严重皮肤过敏退出,1 例因肉眼血尿退出。对照组中 1 例因依从性差退出,1 例因住院治疗其他疾病退出,1 例因皮肤瘙痒及血尿退出,1 例因胃部不适退出。不良事件发生率两组之间差异无显著性。

3 讨论

绝经后骨质疏松症具有发病率高及易于骨折的特征,严重影响患者生命及生活质量。其病因主要是绝经后雌激素水平的迅速下降,导致以破骨细胞介导的骨转换异常活跃,骨吸收明显加快,骨钙释放和丢失增多,胶原纤维分解增加,骨微结构改变,出现不可避免的骨骼变形且易于骨折。

双膦酸盐作为一类有效的骨吸收抑制剂,因其显著疗效及安全性而应用于骨代谢疾病。利塞膦酸钠是第三代含氮双膦酸盐,既有较强的骨吸收抑制作用,也避免第一代双膦酸盐骨矿化障碍的副作用,可改善骨微结构,降低骨折发生率^[1,2]。其抗骨吸收强度分别是其他双膦酸盐如依替膦酸盐(ETD)、氯膦酸盐(CLD)、帕米膦酸盐(PAD)和阿仑膦酸盐(ALD)的 5000、500、50 和 5 倍,主要用于变形性骨炎、骨质疏松症等骨病的治疗。

本试验结果显示药物组腰椎 BMD 在用药后有显著增加,此结果与许多相关双膦酸盐治疗 OP 的疗效观察结果相似^[3-5]。在药物组髌部(股骨颈、Wards 区和大转子)BMD 虽有增加,但与对照组无显著差异,这可能与骨骼本身的结构特点有关系。腰椎骨结构是以小梁骨为主,小梁骨的表面积与体积之比较高,骨转换较皮质骨活跃,容易较早出现骨质疏松,Kimmel 等^[6]研究结果显示腰椎是全身骨转换

最高的部位。而双膦酸盐对骨组织的吸附是随骨转换变化而具有选择性,在骨重建活跃的地方其含量最高^[7],更易于发生骨质疏松的逆转效应。利塞膦酸钠增加 BMD 主要是抑制骨转换的作用结果,其抗骨吸收的机制可能有 3 种解释:①直接改变破骨细胞的形态学,从而抑制其功能;②与骨基质理化结合,直接干扰骨吸收;③直接抑制成骨细胞介导的细胞因子如白介素 6(IL-6)^[8]、肿瘤坏死因子(TNF)的产生,从而抑制成骨细胞的合成。而对破骨细胞的影响是双膦酸盐的主要作用机制。双膦酸盐首先迅速地体液中清除并结合到矿物质暴露的地方,在破骨细胞的周围聚集达到一定的浓度,然后破骨细胞从酸性环境下的骨中释放,而破骨细胞可能通过钙络合或胞饮作用摄入双膦酸盐。双膦酸盐进入细胞,存在于胞浆和其他亚细胞结构中,影响不同的细胞生理过程,使骨吸收能力降低,甚至导致破骨细胞凋亡^[9]。近年来研究显示其作用靶点主要是抑制细胞内甲羟戊酸合成途径的酶,如牻牛儿酰牻牛儿基(gerany lgerany lation)合成酶和法呢基(farnesy lation)合成酶,这些酶影响蛋白异戊二烯化,造成甲羟戊酸合成途径中间物牻牛儿焦磷酸和法呢基焦磷酸生成减少;这些产物也是 GTP 结合蛋白(ras, rac, rho)所需要的,GTP 结合蛋白异戊二烯化减少,影响破骨细胞的信号传递、细胞内微结构改变及细胞凋亡,它们对破骨细胞的增殖、存活、膜通透、细胞结构蛋白等有调节作用^[10,11]。

骨代谢标记物是检测骨吸收与骨形成变化的生化指标,使之指导临床治疗并判断疗效。本研究骨代谢标记物的测定结果反映了利塞膦酸钠对骨转换的抑制。治疗前后药物组血 Ca 和 P 改变与对照组无显著差异,因血 Ca 和 P 受多因素影响,检查结果需与其他骨代谢标志物结合分析;骨形成标志物 ALP 代表成骨细胞活性,BGP 主要也是由成骨细胞分泌,骨转换率增加时,ALP 和 BGP 均有增高^[12,13],本试验药物组治疗后两者相对于对照组有显著下降;骨吸收标志物 NTx 为骨 I 型胶原分子中一种吡

啟淋形成位点,破骨细胞活性增强时分泌酸与蛋白胶原酶,Ⅰ型胶原分解造成 NTx 生成排出增加^[14],而服用利塞膦酸钠后 NTx 明显降低。这些结果显示国产利塞膦酸钠有很强的抑制骨吸收作用,使骨高转换率得以降低。

对于利塞膦酸钠的安全性,有回顾性研究认为使用利塞膦酸钠并未增加人群死亡率^[15],该药主要不良反应是消化道症状^[16]。国产利塞膦酸钠在本次临床研究中同样显示相似疗效,药物安全性也得到肯定。药物组不良反应主要表现为胃肠道症状、皮疹和血尿,但均能耐受并逐渐缓解。

【参 考 文 献】

- [1] Borah B ,Dufresne TE ,Chmielewski PA ,et al. risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* , 2004 ,34 :736-746.
- [2] Harrington JT ,Ste-Marie LG ,Brandi ML ,et al. risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004 ,74 :129-135.
- [3] Fogelman I ,Ribot C ,Smith R ,et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass : results from a multinational ,double-blind ,placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ,85 :1895-1900.
- [4] Rozkydal Z ,Janicek P. The effect of alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bratisl Lek Listy* 2003 ,104 :309-313.
- [5] Lufkin EG ,Sarkar S ,Kulkarni PM ,et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis :review of randomized clinical studies and rationale for the Evista alendronate comparison (EVA) trial. *Curr Med Res Opin* 2004 ,20 :351-357.
- [6] Kimmel DB ,Jee WS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *Anat Rec* ,1982 ,203 :31-45.
- [7] Gatti D ,Adami S. New bisphosphonates in the treatment of bone disease. *Drugs Aging* ,1999 ,15 :285-296.
- [8] Giuliani N ,Pedrazzoni M ,Passeri G ,et al. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol* , 1998 ,27 :38-41.
- [9] Fleisch H. Bisphosphonates :mechanisms of action. *Endo Rev* ,1998 ,19 :80-100.
- [10] Luckman SP ,Hughes DE ,Coxon FP ,et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins ,including ras. *J Bone Miner Res* ,1998 ,13 :1668-1678.
- [11] Fraser PC ,Miepe HH ,Robert V ,et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation ,function ,and survival :Inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* ,2000 ,15 :1467-1476.
- [12] Ross PD ,Kress BC ,Parson RE ,et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures : A prospective study. *Osteoporos Int* 2000 ,11 :76-82.
- [13] De Leo V ,Ditto A ,la Marca A ,et al. Bone mineral density and biomarker of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue* 2000 ,66 :263-267.
- [14] Dresner-pollak R ,Karmeli F ,Eliakin R ,et al. Increased urinary N-telopeptide cross-linked type I collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000 ,95 :699-704.
- [15] Steinbuch M ,D'Agostino RB ,Mandel JS ,et al. Assessment of mortality in patients enrolled in a risedronate clinical trial program : a retrospective cohort study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002 ,35 :320-326.
- [16] Hamilton B ,McCoy K ,Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003 ,14 :259-262.

(收稿日期 :2005-11-26)