

骨质疏松性骨折药物治疗的优化方案研究

张华伟 余存泰 沈惠良 赵尔红 黄公怡

摘要：目的 探讨不同的抗骨质疏松药物组合方案对于治疗骨质疏松性骨折患者的骨密度及新发骨折的影响,进而提出适合我国人群的既经济又有效的骨质疏松症规范化的防治方案。方法 240 例骨质疏松性骨折患者随机被分为:单纯钙剂组、钙+骨化三醇组、钙+降钙素组、钙+骨化三醇+降钙素组等 4 组进行药物治疗观察 1 年。观察药物治疗期间骨密度、再发骨折发生情况。结果 共有 2 例新发骨折发生,三者联合用药组用药前后骨密度的改善最为明显,虽然其在脊柱骨密度方面提高较其他两组大,但差异无显著性($P > 0.05$),而在股骨颈部骨密度提高较其他两组却差异有非常显著性($P < 0.001$)。结论 对于老年骨质疏松性骨折患者的抗骨质疏松性药物的治疗可以提高骨密度,降低新骨折的发生率。联合用药对提高骨密度优于单一用药。本研究期间只有两例发生再骨折可能缘于病例样本量少和随访时间较短有关。

关键词：骨质疏松；骨质疏松性骨折；抗骨质疏松药物

A study of optimal project of drugs for treatment of osteoporotic fracture ZHANG Huachou , YU Cuntai , SHEN Huiliang , et al . Department of Orthopaedic Surgery , Beijing Hospital , Beijing 100730 , China

Abstract : Objective To study the re-fracture rate and the changes of BMD in spine and hip after treatment by anti-osteoporotic drugs among the different drug-combined groups. **Methods** 240 cases of osteoporotic fracture patients were randomly divided into four groups which were treated with calcium , calcium + calcitriol , calcium + calcitonin , and calcium + calcitonin + calcitriol for one year to observe the changes of BMD between spine and hip by DEXA and re-fracture rate by X-ray. **Results** The BMD increased more significantly in the calcium + calcitonin + calcitriol group compared with the other groups ($P < 0.05$). **Conclusions** The anti-osteoporotic drugs of calcitonin and calcitriol can increase the BMD of osteoporotic fracture patients and the combined use of anti-osteoporotic drugs was more efficient than the sole use of one kind of drug.

Key words : Osteoporosis ; Osteoporotic fracture ; Anti-osteoporotic drugs

伴随着人口老龄化的加剧,骨质疏松性骨折发病率呈逐年上升的态势,给社会和家庭造成严重的经济负担。骨质疏松症是一个多因素疾病,对其防治也是从多方面来进行的。比如营养、运动、良好的生活习惯和药物等诸多方面。近年来对防治骨质疏松症药物的研究取得了长足的进展,针对骨质疏松症的发病中骨吸收相对过度,而骨形成相对不足的特点,目前所采用的防治骨质疏松症的药物主要有基础性用药如钙剂和维生素 D 的补充、骨吸收抑制

剂、骨形成促进作用的制剂 3 大类。尽管目前已经拥有多种的防治骨质疏松症药物和手段。但对于适合我国人群的既经济又有效的骨质疏松症规范化的防治方案尚在探讨之中,在同一人群中针对不同的骨转换状态和个体特点,不同药物之间的联合用药方案的疗效都值得深入的研究,以便制定出更合理、更规范的骨质疏松症的治疗方案。本研究探讨了 3 种不同的药物组合方案对于治疗骨质疏松性骨折患者的提高骨密度及预防再发骨折的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

参加研究者均为因老年骨质疏松性骨折而入院患者,共 240 人。入院后通过详细询问病史、体格检查和必要的实验室化验检查,所有入组对象均已排除患有甲亢、加旁亢、严重糖尿病、内分泌及代谢性

基金项目：国家十五攻关课题(2001BA702B03(A))；中央保健专项资金科研课题(北 D032)

作者单位：100730 北京,卫生部北京医院骨科(张华伟、黄公怡)；广州医学院附属第二人民医院骨科(余存泰)；北京宣武医院骨科(沈惠良)；北京同仁医院骨科(赵尔红)

通讯作者：张华伟,Email: hczhang@medmail.com.cn

疾病、严重肝肾功能异常及肿瘤患者。女性要求绝经 5 年以上 ,半年来未用过钙制剂、降钙素以及既往未用过雌激素治疗。入组者随机被分为 4 组进行药物治疗观察 1 年。这 4 组分别为 :单纯钙剂组、钙 + 骨化三醇组、钙 + 降钙素组、钙 + 骨化三醇 + 降钙素组。因各种原因共有 42 人失随访。

1.2 观察指标

分别于用药半年、1 年后通过拍摄胸腰椎片以及其他部位的问诊调查观察新的骨折发生情况以及通过双能量骨密度仪(美国 LUNAR 公司)测量脊柱及髌部骨密度的变化情况。

1.3 统计学处理

组内资料采用配对 t 检验方法进行分析、组间资料采用分散分析方法(ANOVA)。所有数据分析均采用 StatView 4.5 统计分析软件进行分析 , $P < 0.05$ 为差异有显著性 , $P < 0.01$ 为差异有非常显著性。

2 结果

2.1 在入组的 240 人当中 ,有中途退出、死亡、未能按要求服药等原因共 42 人失随访。最终完成研究的共有 198 人 ,其中单纯钙剂组 42 人、钙 + 骨化三醇组 54 人、钙 + 降钙素组 52 人、钙 + 骨化三醇 + 降钙素组 50 人。其基本情况如表 1 所示。

表 1 入组对象的基本情况

| 骨密度 | 分 组 | 单纯钙剂组 N = 42 | 钙 + 降钙素组 N = 52 | 钙 + 骨化三醇组 N = 54 | 钙 + 降钙素 + 骨化三醇组 N = 50 |
|-----------|-----|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------------|
| 给药前脊柱 | | 0.933 ± 0.220 | 0.684 ± 0.100 | 0.684 ± 0.114 | 0.689 ± 0.160 |
| 给药前髌部 | | 0.672 ± 0.157 | 0.477 ± 0.074 | 0.508 ± 0.171 | 0.602 ± 0.065 |
| 给药后半年脊柱 | | 1.045 ± 0.005 | 0.695 ± 0.103 | 0.741 ± 0.131 | 0.778 ± 0.132 |
| 给药后半年髌部 | | 0.698 ± 0.030 | 0.488 ± 0.078 | 0.571 ± 0.110 | 0.608 ± 0.054 |
| 给药后 1 年脊柱 | | 0.999 ± 0.213 | 0.705 ± 0.102 | 0.726 ± 0.131 | 0.766 ± 0.077 |
| 给药后 1 年髌部 | | 0.681 ± 0.108 | 0.495 ± 0.077 | 0.530 ± 0.097 | 0.617 ± 0.048 |

2.2 研究期间出现 2 例新的髌部骨折发生现象。

2.3 初步研究结果显示 3 者联合用药组骨密度的改善最为明显。其中单纯钙剂组用药前后骨密度变化不大 , $P > 0.05$ 。钙 + 骨化三醇组用药半年和 1 年后和用药前相比脊柱和股骨颈部骨密度均有非常显著提高($P < 0.01$) ,但是用药半年和 1 年之间没有显著差别($P > 0.05$) ,而在 Ward 三角区半年和 1 年之间却有显著差别($P < 0.001$)。钙 + 降钙素组用药 1 年后和用药前相比脊柱骨密度有显著变化($P < 0.01$) ,但是用药半年内无显著变化。在股骨颈部骨密度无论是半年还是 1 年均均有非常显著变化($P < 0.001$)。钙 + 骨化三醇 + 降钙素组无论是在脊柱还是在股骨颈部骨密度在用药半年和 1 年后与用药前相比均有非常显著变化($P < 0.001$)。在 3 组联合用药组中钙 + 骨化三醇 + 降钙素组的脊柱骨密度提高较其他两组大 ,但差异无显著性($P > 0.05$) ,如图 1 所示 ,而在股骨颈部骨密度却差异有非常显著性($P < 0.001$) ,如图 2 所示。

3 讨论

3.1 钙与骨质疏松症的防治

钙是人体骨骼结构和生命活动中的重要元素之一 ,钙的摄入不足或排泄过多都可导致体内钙的缺乏 ,进而引起骨质疏松的发生。虽然钙的缺乏引起骨质疏松症的作用是非常复杂的 ,但是作为基础营

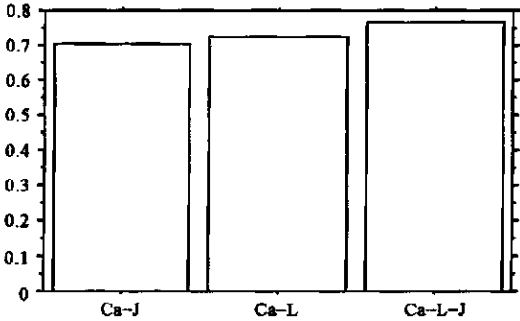


图 1 在 3 组联合用药组中钙 + 骨化三醇 + 降钙素组的脊柱骨密度提高较其他两组大 ,但差异无显著性($P > 0.05$) ,其中 Ca-J、Ca-L、Ca-L-J 分别代表钙 + 降钙素组、钙 + 骨化三醇组和钙 + 骨化三醇 + 降钙素组

养剂合理的钙剂补充对于预防和治疗骨质疏松症都具有十分重要的意义。在本组研究中发现单纯补充钙剂组骨密度的变化不大 ,前后相比差异无显著性 ,对于单纯补充钙剂在治疗骨质疏松症的作用评估应当重新思考。2003 年 WHO 发表的骨质疏松症防治蓝皮书里明确指出钙剂的补充主要用于低钙摄入人群以及缺钙的老年人 ,长期补钙是有益的 ,补钙 1 年后对 BMD 每年约有 0.25% 的正性作用 ,如果绝经后持续 30 年则有 7.5% 的累积期望效益^[1]。美国 FDA 把钙剂作为食品管理 ,而不是作为药品管理。在治疗或预防骨质疏松症时推荐与骨松治疗药物合用 ,

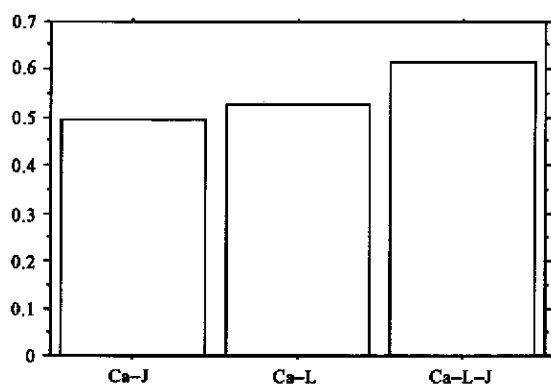


图2 在3组联合用药组中钙+骨化三醇+降钙素组的股骨颈骨密度提高较其他两组大,差异有非常显著性($P < 0.001$),其中 Ca-J、Ca-L、Ca-L-J 分别代表钙+降钙素组、钙+骨化三醇组和钙+骨化三醇+降钙素组

钙剂补充是提高骨峰值和防治骨质疏松的重要营养素^[2,3]。钙剂的合理补充在预防骨质疏松方面的作用是提高骨峰值,作为基础营养剂配合其他抗骨质疏松药物在治疗骨质疏松方面对维持老年期的皮质骨的骨量有一定的作用。单纯补钙对减少绝经后骨质疏松骨量的丢失的作用远不如雌激素和二磷酸盐但优于不补钙的。

3.2 联合用药对于预防新发骨折的作用

伴随着年龄的增长,约有 85% 的骨折发生于大于 60 岁的妇女。妇女有过 1 次脊柱压缩骨折后,再次发生脊柱压缩骨折的危险增加 11 倍^[4],而且于骨折后第 2 年发生脊柱压缩骨折的危险增加 5 倍^[5]。因此对于具有骨质疏松症高危因素的人如 40 岁以后有轻微外伤而引起骨折的病史、母亲有骨质疏松性骨折的病史、年龄大于或等于 65 岁、体形瘦小、闭经时间过长或过早停经、长期使用皮质激素或患有影响骨代谢疾病的患者^[6]都应该及早采取骨质疏松的防治措施,防止发生第 1 次的骨质疏松性骨折的发生,而对于已经发生过骨质疏松性骨折的患者更应该采取积极的治疗措施以预防第 2 次骨折的发生。在本组研究中发现联合用药组骨密度提高较单一用药组明显,而且三者联合用药较两组联合用药组提高明显。说明联合用药对于提高骨密度,进而提高骨强度,降低新发骨折的发生率具有一定作用。虽然文献报道骨密度变化大致可以反映 60% ~ 70% 的骨强度的变化^[7],但是增加骨量,改善骨结构是一个较长的过程,且受到许多因素的影响,本研究观察时间只有 1 年,相对较短,尚很难确定联合用药能够降低多少新发骨折的发病率,有待于进一步的随访追踪研究。WHO 把钙剂和维生素 D 类药的联

合应用作为抗骨质疏松症治疗的基础用药^[8],对于患有严重骨质疏松症的患者应采取三者联合用药的方式,根据患者的不同情况,加用降钙素或二磷酸盐类药才能取得比较好的疗效。

3.3 新发骨折的原因

在本组研究中出现两例髌部新发骨折的病例,一例出现在用药 3 月后,1 例出现在用药半年后,二者均为联合用药钙+降钙素组患者,考虑发生新发骨折的因素有用药前二者髌部的骨密度就比较低、接受抗骨质疏松治疗时间尚短以及意外摔倒等因素有关,且前者的因素与再发骨折的关系可能更密切。因此发生骨质疏松性骨折后采取积极治疗骨质疏松症的措施,提高骨的密度,增强骨的强度,同时采取一定的预防摔倒措施对于再发骨折的发生是至关重要的。活性维生素 D 的联合应用不仅仅是提高钙剂的吸收率促进新骨的矿化同时也可以提高神经肌肉的应激反应,降低摔倒的机率^[9],进而防治新的骨折发生。本研究期间只有两例发生再骨折可能缘于病例样本量少和随访时间较短有关。

致谢 作者在此向所有参加本研究的志愿者表示衷心的感谢!

【参考文献】

- [1] 2003 年骨质疏松蓝皮书. WHO technical report series 921, 2003.
- [2] Lazanas M, Lambrinoudaki I, Tsekos G, et al. Bone mineral density and body composition in non wasted HIV-infected male patients. *Osteoporosis Int*, 1998, 8(Suppl 3): S431.
- [3] NIH Consensus. Development panel on osteoporosis: prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*, 2001, 285(6): 785-795.
- [4] Melton III LJ, Atkinson EJ, Cooper C, et al. Vertebral fracture predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int*, 1999, 10: 214-221.
- [5] Robert L, Stuart L, Cyrus C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*, 2001, 285: 320-323.
- [6] Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: Clinical guidelines. *Clinical Therapeutics*, 1999, 21(6): 1025-1044.
- [7] Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporosis Int*, 2003, 14(Suppl 3): S13-S18.
- [8] Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporosis Int*, 2004, 15: 511-519.
- [9] Aerssens J, Audekercke RV, Talalaj M, et al. Effect of 1-vitamin D3 and estrogen therapy on cortical bone mechanical properties in the ovariectomized rat model. *J Endocrinol*, 1996, 137(4): 1358-1364.

(收稿日期: 2006-09-22)