

# 雌孕激素联合阿仑膦酸钠 治疗围绝经期骨量减少

陈援越 史晓林 刘建芳 廖筱美

中图分类号: R71 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)07-0508-04

**摘要:**目的 探讨雌孕激素联合阿仑膦酸钠治疗围绝经期骨质疏松症、骨量减少临床疗效,评价其安全性。方法 95 例围绝经期骨质疏松症、骨量减少患者作为期半年、1 年随机双盲、安慰剂平行对照研究。用药半年、1 年比较治疗前后 SOS、T 值和药物的副作用。用超声定量骨密度仪进行胫骨 SOS、T 值测定,采用微粒子化学发光免疫分析仪测定性激素雌二醇( $E_2$ )、促卵泡生成素(FSH),用 B 超检测子宫内膜厚度及记录患者腹痛、恶心、消化不良情况。结果 用药组 A 组、B 组治疗半年胫骨 SOS 分别平均增加 4.18%、1.23%,T 值分别平均上升 86.75%、17.24%,与 C 组比较 A 组差异有显著性( $P < 0.05$ )、B 组差异无显著性( $P > 0.05$ );A 组血清激素水平  $E_2$  平均上升 78.56 pmol/L,FSH 平均下降 32.57 mIU/ml,较 C 组差异有显著性( $P < 0.01$ );A 组、B 组子宫内膜厚度分别平均下降了 2.41%、2.65%,分别出现腹痛 3.13%、6.45%,明显消化不良 3.13%、3.22%,发生恶心 0%、3.22%,两组分别与 C 组比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。用药组 B 组治疗 1 年胫骨 SOS 平均增加 5.00%,T 值平均增加 77.59%,与 C 组比较差异有显著性( $P < 0.01$ );出现腹痛 6.45%,明显消化不良 6.45%,发生恶心 3.22%,与 C 组比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。结论 雌孕激素联合阿仑膦酸钠治疗围绝经期骨质疏松症、骨量减少有效而且安全。

**关键词:** 骨密度;阿仑膦酸钠;激素替代疗法;围绝经

**Analysis of efficacy and safety of HRT plus alendronate in perimenopausal women** CHEN Yuanyue, SHI Xiaolin, LIU Jianfang, et al. Department of Gynecology, Ninth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Beihai 536000, China

**Abstract:** **Objective** To assess efficacy and safety of Oral administration of alendronate sodium plus HRT in treatment of perimenopausal women with primary osteoporosis. **Methods** Ninety-five women with perimenopausal duration were divided into 3 groups. Patients in Group A received HRT and alendronate from six months. Patients in Group B received alendronate from six months and one year. Compared with patients in Group C received elementary calcium from six months and one year. To observe SOS, FSH,  $E_2$ , The thickness of endometrium on B ultrasonography etc. **Results** Group A: in the 6th month SOS increased markedly ( $P < 0.05$ ), FSH decreased ( $P < 0.01$ ),  $E_2$  increased markedly ( $P < 0.01$ ), the thickness of endometrium in normal scope compared with Group C ( $P > 0.05$ ) after HRT. Group B: in the 6th month SOS increased unmarkedly ( $P > 0.05$ ), the thickness of endometrium in normal scope compared with Group C ( $P > 0.05$ ), but SOS increased markedly after one year treatment ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Short time HRT and alendronate or long term alendronate is an efficient and safe procedure in treating the primary osteoporosis of perimenopausal.

**Key words:** BMD; Alendronate; Hormone replacement therapy (HRT); Perimenopausal

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性骨

骼疾病,以骨量减少,骨的微结构退化,骨强度减低,从而导致骨折易感性增高为特征的系统性骨骼疾病。据估计,在美国有 280 万人骨质疏松症患者,其中 80% 为妇女;绝经后(50 岁以上)妇女中,骨质疏松的患病率高达 40%;在发生髋骨骨折的患

基金项目:浙江省卫生厅科研基金项目(2005B113)

作者单位:536000 北海市,广西北海市人民医院妇科(陈援越)浙江省新华医院骨科(史晓林、刘建芳、廖筱美)

通讯作者:陈援越,Email: wugang6068@163.com

者中,大约有 20% 会由于并发症在 1 年内死去<sup>[1]</sup>。我国中老年骨量减少患病率 38.5%<sup>[2]</sup>,女性 60 岁组骨质疏松患病率 70% ,70 岁组 92% ,骨质疏松妇女近一半因此导致骨折。虽然大多数骨折并不直接引起死亡,但其对健康、生活质量、社会负担带来的影响非常巨大。随着人口老龄化加剧,骨质疏松症已经成为一个越来越严重的公共健康问题<sup>[3]</sup>。

参考世界卫生组织( WHO )的标准,结合我国国情,以种族、性别、地区的峰值骨量( 均值为 M )为依据,以受试者骨密度( bone mineral density ,BMD )低于峰值 1.0 ~ 2.0 个标准差诊断为骨量减少,低于 2.0 个标准差诊断为骨质疏松,低于 2.0 个标准差伴有一处或多处骨折为严重骨质疏松( 参照 1999 年中国老年学会骨质疏松委员会、骨质疏松诊断标准学科组制定的骨量减少及骨质疏松诊断 )。

探讨激素替代( hormone replacement therapy ,HRT )与阿仑膦酸钠( alendronate )联合治疗对围绝经妇女胫骨 SOS 的影响及其治疗的安全性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2004 年 12 月至 2006 年 5 月收集就诊于浙江省新华医院妇科门诊围绝经( 月经紊乱至绝经后 1 年 )妇女 100 例,平均年龄( 49.8 ± 2.6 )岁,均有完整的子宫、子宫内膜厚度 < 5 mm ,体重指数为 18 ~ 28 kg/m<sup>2</sup>,无血栓及心肌梗塞病史,无性激素使用禁忌证,治疗前 3 个月内无雌、孕、雄激素类药物使用史,6 个月内无双磷酸盐类药物使用,按随机表分组,A 组 34 例,B 组 33 例,C 组 33 例。3 组妇女胫骨 SOS 及子宫内膜厚度均有可比性。见表 1。

表 1 各组妇女治疗前一般情况及胫骨 SOS、子宫内膜厚度比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别(例)	例数	平均年龄(岁)	绝经时间(年)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	胫骨 SOS <sup>*</sup> (m/s)	子宫内膜厚度 <sup>*</sup> (mm)
A	34	49.4 ± 3.1	0.6 ± 0.4	23.5 ± 5.1	3788.9 ± 100.2	2.95 ± 1.40
B	33	50.1 ± 2.2	0.6 ± 0.3	23.9 ± 5.8	3796.2 ± 105.3	3.11 ± 1.21
C	33	50.0 ± 2.4	0.6 ± 0.3	24.1 ± 5.6	3805.4 ± 138.9	2.85 ± 1.32

注:各组间比较,\* P > 0.05

表 2 各组妇女治疗前后胫骨 SOS( SOS ,m/s ) T 值的变化(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	治疗前		治疗半年		治疗 1 年	
		SOS	T 值	SOS	T 值	SOS	T 值
A	32	3789.1 ± 94.2	-2.34 ± 0.50	3954.3 ± 116.1 *	-0.31 ± 0.58 **		
B	31	3805.3 ± 107.2	-2.32 ± 0.60	3852.5 ± 108.6	-1.92 ± 0.57	3995.4 ± 102.1 **	-0.52 ± 0.54 **
C	32	3808.2 ± 130.1	-2.27 ± 0.78	3825.3 ± 125.3	-2.17 ± 0.38	3848.8 ± 96.3	-2.05 ± 0.63

注: \* P < 0.05 , \*\* P < 0.01

1.2 服药方法

A 组:口服激素替代治疗( 倍美力片 0.625 mg/d × 21 d + 安宫黄体酮片 6 mg/d × 10 d )+ 阿仑膦酸钠片 10 mg/d ,连续半年;B 组:口服阿仑膦酸钠片 10 mg/d ,连续 1 年;C 组( 对照组 ):口服钙尔奇 D 片 600 mg/d ( 每片含元素钙 600 mg、维生素 D 125 IU ) ,连续 1 年。倍美力、钙尔奇 D 由惠氏百宫制药公司产品,阿仑膦酸钠片为默沙东制药有限公司产品。

1.3 观察项目和方法

分别在治疗前、治疗 6 个月与 1 年对以下指标进行观察:① SOS :使用以色列进口 Omnisense 7000s 型超声定量骨密度仪,测定胫骨 SOS ,包括超声传导速度( SOS ,m/s ) ,T 值 ,SOS 值误差为 ± 50。② 检测肝、肾功能、血糖、血常规、尿常规。③ 性激素 E<sub>2</sub>、FSH 治疗前后分别抽空腹 12 h 静脉血,分离血清待测性激素 E<sub>2</sub>、FSH ,采用微粒子化学发光免疫分析仪( BECKMAN-COULTER 试剂盒,批内误差 < 5% ,批间误差 < 10% )。④ 子宫内膜厚度:用美国 PHILIPS 公司型号飞凡的 B 超检测。⑤ 消化道症状:记录患者主诉腹痛、恶心、消化不良情况。

1.4 统计学处理

对各参数治疗组与对照组间的改变采用组间的两两比较,行 t 检验。

2 结果

2.1 随诊情况

完成计划观察者 95 例( 95% ) ,其中 A 组 32 例、B 组 31 例、C 组 32 例,因未及时服药、无 SOS 结果等,行退出处理。

2.2 胫骨 SOS、T 值变化

治疗半年,A 组、B 组 SOS 分别平均上升 4.18%、1.23% ,T 值分别平均上升 86.75%、17.24% ,与 C 组比较 A 组差异有显著性( P < 0.05 ) ,B 组差异无显著性( P > 0.05 )。治疗 1 年,B 组 SOS、T 值分别平均上升 5.00%、77.59% ,与 C 组比较差异有显著性( P < 0.01 )。见表 2。

### 2.3 血清 E<sub>2</sub>、FSH 的变化

治疗半年 ,A 组 E<sub>2</sub> 平均上升 78.56 pmol/L, FSH 平均下降 32.57 mIU/ml ,与 C 组比较差异有显著性 (  $P < 0.01$  )。见表 3。

表 3 治疗前后血清 FSH( mIU/ml ) E<sub>2</sub>( pmol/L )  
激素水平的比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	治疗前		治疗半年	
		FSH	E <sub>2</sub>	FSH	E <sub>2</sub>
A	32	62.67 ± 41.05	62.07 ± 30.02	30.10 ± 20.16**	140.63 ± 85.30**
C	32	65.58 ± 39.09	65.48 ± 26.30	64.01 ± 38.06	67.03 ± 25.07

注 \*\*  $P < 0.01$

### 2.4 治疗后子宫内膜厚度的改变

治疗半年 ,A 组、B 组子宫内膜厚度平均下降了 2.41%、2.65% ,两组分别与 C 组比较差异均无显著性 (  $P > 0.05$  )。见表 4。

表 4 治疗前后子宫内膜厚度( 单侧、mm )的改变 (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	治疗前	治疗半年	P 值
A	32	2.90 ± 1.43	2.83 ± 1.45	> 0.05
B	31	3.02 ± 1.18	2.94 ± 1.21	> 0.05
C	32	2.80 ± 1.35	2.89 ± 1.38	> 0.05

### 2.5 治疗后腹痛、恶心、消化不良的发生

治疗半年 ,A 组、B 组出现腹痛平均上升 3.13%、6.45% ,明显消化不良平均上升 3.13%、3.22% ,发生恶心平均上升 0%、3.22% ,两组分别与 C 组比较差异无显著性 (  $P > 0.05$  )。治疗 1 年 ,B 组出现腹痛平均上升 6.45% ,明显消化不良平均上升 6.45% ,发生恶心平均上升 3.22% ,与 C 组比较差异无显著性 (  $P > 0.05$  )。见表 5。

表 5 治疗后腹痛、恶心、消化不良的发生( 例数 )

组别	例数	治疗 0.5 年			治疗 1 年		
		腹痛	恶心	消化不良	腹痛	恶心	消化不良
A	32	1	0	1			
B	31	2	1	1	2	1	2
C	32	1	0	2	1	0	2

## 3 讨论

### 3.1 雌孕激素联合阿仑磷酸钠对骨密度的影响

骨质疏松症是中老年妇女常见疾患之一 ,其特点是骨量减少 ,骨折危险性增加。Albright 等( 1941 )首先认识到雌激素缺乏是绝经期骨质疏松症的重要原因。此后许多研究都证实雌激素能延缓和预防骨质疏松症<sup>[4]</sup>。绝经后骨质疏松症( 原发性 I 型骨质疏松症 )是因为绝经后卵巢激素分泌不足 ,骨量丢失加速引起骨质疏松<sup>[5]</sup>。妇女在绝经后的前几年骨丢失现象最为严重 ,每年约丢失 1% ~ 3% ,而且这种快速丢失可一直持续到 75 岁。程国钧<sup>[6]</sup>认为骨

质的丢失在绝经后 10 年内最明显。雌激素替代疗法可防止骨量过快丢失 ,从而稳定了骨密度 ,减少骨质疏松性骨折的发生。有研究认为 ,维持骨量的最佳雌激素剂量是联结雌激素 0.625 mg/d、雌二醇 2 mg/d。而在妇女原发性骨质疏松症的防治中 ,激素替代疗法被认为是药物治疗的首选治疗方法。

阿仑磷酸钠是一种氨基双磷酸盐类药物<sup>[7]</sup> :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。

国内外学者对绝经后妇女骨质疏松、骨量减少防治有较多报道 ,但对围绝经妇女少见报道 ,而吴宜勇等<sup>[8]</sup>证实绝经早期骨量丢失率最快。在 BMD 测定上 ,文献一般测定的也是腰椎或脊椎的 BMD ,但迟晓星等<sup>[9]</sup>研究选择了桡骨远端和胫骨中段 BMD。我们也认为围绝经妇女骨量丢失率最快 ,必须早期预防、早期治疗 ,然而 ,单一的激素替代疗法或阿仑磷酸钠等的防治 ,效果不尽人意 ;又小腿胫骨起支撑人体重量的重要作用 ,骨折后危害大 ,胫骨 SOS 等测定应用骨密度超声仪较腰椎骨、股骨颈用双能 X 线骨密度仪 DEXA 测量方便、经济。本组资料用骨密度超声仪观察围绝经妇女疗程半年 ,A 组雌孕激素联合阿仑磷酸钠用药组 ,胫骨 SOS、T 值分别与 C 组比较差异有显著性 (  $P < 0.05$  ) (  $P < 0.01$  ) ;同样半年 ,B 组阿仑磷酸钠用药组 ,胫骨 SOS、T 值分别与 C 组比较差异均无显著性 (  $P > 0.05$  ) ;治疗 1 年 ,B 组胫骨 SOS、T 值分别与 C 组比较差异有显著性 (  $P < 0.01$  )。表明了雌孕激素加阿仑磷酸钠治疗半年可使胫骨 SOS、T 值增加 4.18%、86.75%。也就是说 ,联合治疗组半年时间 ,骨超声检测提示 ,骨骼状况明显改善 ,较阿仑磷酸钠单用组起效快、疗程短、作用强。阿仑磷酸钠治疗半年 ,胫骨 SOS、T 值改变虽无明显临床意义 ,但继续追加半年 ,胫骨 SOS、T 值平均上升 5.00%、77.59% ,也揭示阿仑磷酸钠疗程 1 年 ,疗效仍较强。本研究也预示了围绝经妇女骨质疏松、骨量减少防治有较好的前景。

### 3.2 HRT 对 E<sub>2</sub>、FSH 的影响

倍美力( Conjugated estrogen ,CE )和安宫黄体酮( Mibroxprogesterone acetate )对围绝经期患者进行激素替代治疗。CE 是一种从孕马尿中提取的天然类固醇类雌激素 ,0.625 mg 的 CE 效能等于硫酸雌酮

1.2 g 或戊酸雌二醇 2 mg,口服吸收后大部分经肝脏代谢成雌激素起作用,长期应用实践证明该药用于 HRT 是安全可靠<sup>[10]</sup>。为避免雌激素对子宫内膜的刺激,加服孕激素。林琳等<sup>[11]</sup>为更年期综合征患者激素替代用药 4 个月后,治疗组妇女的血 FSH 明显下降, $E_2$ 明显升高,与用药前相比差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。井激扬等<sup>[12]</sup>用妇舒宁贴膜治疗围绝经期妇女 6 个月,血 FSH 值明显下降,治疗前与治疗 6 个月后比较,差异有显著性,血  $E_2$ 值治疗 6 个月后明显升高,达卵泡中期水平。本文资料显示,应用雌激素替代疗法组 6 个月,A 组血清激素水平  $E_2$  平均上升 78.56 pmol/L,FSH 平均下降 32.57 mIU/ml,较 C 组差异均有显著性( $P < 0.01$ ),与林琳、井激扬报道相似,但  $E_2$ 值达卵泡早期水平<sup>[13]</sup>,较文献  $E_2$  平均水平低。本研究发现该剂量为临床效应的较低有效剂量,不良反应少,安全性高。

### 3.3 HRT 对子宫内膜的影响

HRT 治疗可增加 BMD,延缓骨丢失速度,还具有其他有益作用如缓解更年期症状、改善泌尿生殖系统功能不全,但其有潜在的致子宫出血、子宫内膜癌危险性增加等不良作用,因而要充分考虑个体因素<sup>[14]</sup>。Bako 等<sup>[15]</sup>在阴道超声下观察正常周期内膜厚度由增生早期的 4~5 mm(双层)到黄体晚期的 11~13 mm。Gisela<sup>[16]</sup>研究的子宫内膜组织学变化认为,完全发育的正常分泌期子宫内膜的厚度可以从 1 mm 到 10 mm。袁耀萼等<sup>[17]</sup>在研究子宫内膜过度增生的病例中,提出邻近绝经期的内膜厚度若  $> 12$  mm 需进一步检查。研究结果表明,A 组、B 组子宫内膜厚度为增生早期的 4~5 mm(双层)左右,治疗 6 个月,A 组子宫内膜厚度平均下降了 2.41%,B 组平均下降了 2.65%,两组分别与 C 组比较差异均无显著性( $P > 0.05$ );即治疗 6 个月,子宫内膜厚度仍为增生早期,且无一例患者内膜厚度  $> 12$  mm,也无一例患者阴道不规则出血,提示该剂量雌激素替代疗法对子宫是较安全的。

### 3.4 对消化道的影

二磷酸盐对 BMD 有确实的增加作用,但有损伤食道的可能,因此推荐空腹服用,服药后应站立 1 h<sup>[14]</sup>。阿仑膦酸盐副反应小,主要为胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等<sup>[18]</sup>。产生上消化道副反应的主要原因是阿仑膦酸钠在消化道释放氨基,后者对消化道有刺激作用;此外,本药要求早餐前 30 min 服用,也是产生上消化道反应的一个原因。何耀华等<sup>[19]</sup>研究证实口服阿仑膦酸钠耐受性好。本

资料发现,治疗半年,A 组、B 组分别出现腹痛 3.13%、6.45%,消化不良 3.13%、3.22%,发生恶心 0%、3.22%,治疗 1 年,B 组出现腹痛 6.45%、恶心 3.22%、明显消化不良 6.45%,两组分别与 C 组比较用药耐受性方面差异均无显著性( $P > 0.05$ ),与何耀华等报道相似。不良反应均能够忍受,且继续用药 1~2 周后消失,无一例因不良反应退出。本研究发现在站立位服药并饮足量的水(至少 170 ml 水)可减少胃肠道的副反应。

## 【参 考 文 献】

- [1] PENG Ji, ZHOU Haibin, LIANG Yuan, et al. Meta analysis on the curative effectiveness of post-menopausal osteoporosis. Medicine and Society 2004, 17(3): 7-11 (in Chinese).
- [2] LI Ninghua, QU Pinzhong, ZHU Hanmin, et al. Study on prevalence rate of osteopenia in the middle-aged and elderly population in some areas of China. Chinese Journal of Preventive Medicine 2001, 35(3): 205 (in Chinese).
- [3] HAN Quanshui, LIANG Xiaoping, LIN Xiaolan, et al. Bone density and osteoporosis among middle-aged and elderly populations in Shenzhen City, Guangdong Province. Chinese Journal of Health Education 2004, 20(7): Community service of Health Education (in Chinese).
- [4] Morice AH, Kastelik JA. Cough 1: chronic cough in adults. Thorax, 2003, 58(10): 901-907.
- [5] XIE Shuxiang. Postmenopausal osteoporosis. Journal of Practical Obstetrics And Gynecology, 1999, 15(3): 171 (in Chinese).
- [6] CHENG Guojun. Relative contribution of ageing and menopause to the changes of lumbar bone density in 1400 Beijing women. Chinese Journal of Obstetrics And Gynecology, 1997, 32(9): 532 (in Chinese).
- [7] WANG Hongfu, ZHU Guoying. Bone density peak and osteoporosis diagnosis. Foundation and clinic of osteoporosis and Bone mineral disease, 2002, 1: 13-17 (in Chinese).
- [8] WU Yiyong, LIU Jianli, XING Shumin, et al. Comparative study on two different dosages of conjugated equine estrogen continuously combined with medroxyprogesterone in prevention of postmenopausal osteoporosis. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002, 37(5): 267 (in Chinese).
- [9] CHI Xiaoxing, CUI Hongbin. Effect of soyisoflavone on climacteric syndrome and bone mineral density in women. Chinese Journal of Osteoporosis 2005, 11(3): 311 (in Chinese).
- [10] Ministry of public health continuing education commission of medical science. Sex hormone supplement therapy. Beijing: Beijing medical College combined Publishing house of Chinese Peking Union Medical College, 1999, 84-90 (in Chinese).
- [11] LIN Lin, DING Yan, HE Jin, et al. Analysis of the efficacy and safety of short time HRT on the symptoms of postmenopausal. Journal of Xinjiang Medical University, 2005, 28(5): 463-469 (in Chinese).

( 上接第 511 页 )

- [ 12 ] JING Jiyang ,XIE Ling. Clinical analysis on fushunning membrane treating 60 cases of peirmenopausal period syndrome. Mod Diagn Treat ,2006 ,17 ( 1 ) :15-16( in Chinese ).
- [ 13 ] SHAO Jingyu ,ZHOU Peiying ,JI Huiling ,et al. Clinical practice of sex hormone. Publishing house of Fudan University ,2003 ,11 :362( in Chinese ).
- [ 14 ] ZHOU Zhiguang ,LI Xia. Diagnose and treat of the primary osteoporosis. Chinese Journal of Geriatrics ,2003 ,22( 6 ) :328-329( in Chinese ).
- [ 15 ] Bakos O ,Lundkvist O ,Bergh T. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial growth and texture in spontaneous ovulatory cycles-a descriptive study. Human Report ,1993 ,8( 6 ) :799-806.

- [ 16 ] Gisela DH. Organization psychopathology and of endometrium. SHANGHAI : scientific and technical publishing house ,1984 ,140.
- [ 17 ] YUAN Yaoe ,SHENG Danqing. New technique and new theory of gynaecology and obstetrics. SHANGHAI : Publishing house of shanghai scientific education ,1996 ,263( in Chinese ).
- [ 18 ] Daifotis AG ,Karpf DB. Summary of safety profile and future research with alendronate. Br J Rheumatol ,1997 ,36 ( Suppl 1 ) 20-23.
- [ 19 ] HE Yaohua ,QIU Guixing ,QIN Mingwei ,et al. Effect of oral administration alendronate sodium for treatment of postmenopausal women with osteoporosis. Journal of Clinical Orthopaedics ,2002 ,5 ( 3 ) :185-188( in Chinese ).

( 收稿日期 :2008-02-19 )