

阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症 3 年临床观察

陈瑾瑜 盛正妍 游利 陈琳 潘凌

中图分类号: R681.4; R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)04-0284-04

摘要:目的 观察阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症 3 年疗效。方法 选取 2005 年 8 月至 2006 年 1 月骨质疏松门诊 PMOP 患者 115 例,口服阿仑膦酸钠 70 mg 每周 1 次,同时每天补充钙剂 800 mg 和活性维生素 D 0.25 μg ,疗程 3 年。定期测定治疗前后的腰椎、股骨颈与全髋骨密度值(BMD)及骨转换标记物。统计分析采用 SPSS 13.0 软件。结果 治疗 3 年后,腰椎、股骨颈和全髋部位骨密度均较治疗前显著提高($P < 0.01$)增幅分别为 8.1%、3.5%和 4.0%。治疗 6 个月,血清 ALP、骨钙素和尿钙/肌酐比值分别下降 16.7%、24.1%和 13.4%,均较治疗前显著下降($P < 0.01$),其后各骨转换标记物仍维持较低水平,但无进一步下降。Pearson 相关分析显示治疗 6 个月时骨钙素和尿钙/尿肌酐比值的变化与 3 年后腰椎、股骨颈和全髋部位 BMD 的变化值均呈负相关($P < 0.01$),血清 ALP 与腰椎 BMD 的变化值呈负相关($r = -0.231, P < 0.01$)。治疗期间新发骨折 4 例。结论 阿仑膦酸钠是治疗中国 PMOP 患者安全而有效的药物,治疗 6 月可显著降低骨转换标记物,3 年中显著增加骨密度,而且,早期骨转换标记物的下降与 3 年后骨密度的改善呈负相关。

关键词: 阿仑膦酸钠; 骨密度; 骨转换标记物; 骨质疏松症

The efficacy of 3 years alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis CHEN Jinyu, SHENG Zhengyan, YOU Li, et al. Department of Osteoporosis, The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of 3 years alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis, and to explore the relationship between early changes in biochemical markers of bone turnover and 3 years response in bone mineral density (BMD). **Methods** From Aug 2005 to Jan 2006, 115 postmenopausal Chinese women with established osteoporosis were enrolled from the outpatient department of osteoporosis, Shanghai First People's Hospital. 70 mg per week alendronate and 800 mg calcium plus 0.25 μg calcitriol supplement were used for up to 3 years. Biochemical markers of bone turnover and BMD in lumbar spine, femoral neck, and total hip were measured. Statistical analysis was carried out using the SPSS 13.0 for Windows. **Results** 3 years alendronate therapy produced a significant increase in BMD at the lumbar spine (8.1%), femoral neck (3.5%), and total hip (4.0%) (all $P < 0.01$). At 6 months, serum alkaline phosphatase (ALP), serum osteocalcin (OC), and urine calcium/creatinine (uCa/Cr) were significantly decreased from baseline (16.7%, 24.1%, and 13.4%, respectively, all $P < 0.01$). After then, those biochemical markers of bone turnover remained in a low level. Pearson studies revealed that 6 months changes in OC and uCa/Cr were negative correlated with 3 years changes in BMD at the lumbar spine, femoral neck, and total hip (all $P < 0.01$). 6 months changes in ALP was also associated with 3 years changes in lumbar spine BMD ($r = -0.231, P < 0.01$). 4 cases of new fracture occurred during treatment. **Conclusion** Alendronate was effective and safe in post menopausal Chinese women with osteoporosis. 3 years alendronate therapy produced efficacies in increasing in BMD and decreasing in markers of bone turnover, and the early changes in markers of bone turnover were associated with long-term improvement in BMD.

Key words: Alendronate; Bone mineral density; Biochemical markers of bone turnover; Osteoporosis

绝经后妇女骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是一种慢性进行性疾病, 其特点是长期骨吸收超过骨形成, 从而导致骨量减少, 骨微结构破坏, 骨强度降低, 骨折危险性增加^[1]。研究显示, 绝经后妇女的骨转换标记物会升高, 而且较高的骨转换标记物提示骨折风险增加^[2]。阿仑膦酸钠是一种强力的抗骨吸收药物, 能迅速降低绝经后妇女骨转换指标至绝经前水平, 并逐渐增加骨密度, 进而降低骨折风险, 其近期疗效已得到肯定^[1,3,4]。对于其长期疗效, 国际上已有用药 10 年的研究报道^[5], 但国内尚未见长期疗效的研究报道。

本研究报道用阿仑膦酸钠治疗 PMOP 满 3 年的疗效, 观察阿仑膦酸钠对降低骨转换标记物, 增加骨密度的作用, 并探讨早期骨转换标记物变化与长期骨密度变化的相关性。

1 材料和方法

1.1 对象

选取自 2005 年 8 月至 2006 年 1 月上海交通大学附属第一人民医院骨质疏松科门诊初诊患者, 均为绝经后妇女, 上海居民。入选者符合 WHO 骨质疏松诊断标准, 即有脆性骨折史, 或第 1~4 腰椎 (L₁₋₄) 或股骨颈骨密度 T 值 ≤ -2.5 。排除标准包括: ①肝病、肾病、胃十二指肠溃疡、甲状旁腺功能亢进、糖尿病、软骨症、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤等可能与继发性疾病相关的疾病史。②服用皮质类固醇、降钙素、活性维生素 D₃、性激素等可能影响骨代谢的药物。③妇科恶性肿瘤史。④严重心血管病史。

1.2 治疗用药

口服阿仑膦酸钠 (alendronate, 福善美, 默沙东), 70 mg 每周 1 次。同时补充钙剂每天 800 mg, 活性维生素 D (罗盖全) 每天 0.25 μ g。

1.3 观察项目及检测方法

1.3.1 骨密度 (BMD) 测定 治疗开始前、治疗后 1、2 和 3 年, 采用美国通用电气公司生产的 Prodigy 型双能 X 线吸收骨密度仪, 测量 L₁₋₄ 骨密度、股骨颈骨密度和全髋骨密度。腰椎部位变异系数控制在 1.5% 以下, 股骨颈和全髋部位变异系数控制在 1.2% 以下, 由 1 名操作人员完成所有 BMD 测定。(以本院建立的上海市正常女性峰值骨密度为参考数据库)。

1.3.2 生化标记物分析 清晨空腹采血, 离心后提取血清, -20°C 储存。采用 Modular Analytics 型全自动生化分析仪测定血清碱性磷酸酶 (ALP), 采用放射免疫分析法测定血清骨钙素 (osteocalcin, OC) 含量。采集空腹第 2 次晨尿, 测定尿钙/尿肌酐比值。观察时间点为治疗开始前、治疗后 6 个月、1、2 和 3 年。

1.4 统计学处理

定量数据采用均值 \pm 标准差表示, 定量数据治疗前后比较采用配对资料 *T* 检验; 相关分析采用 Pearson 检验。统计分析采用 SPSS 13.0 软件, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

共入组患者 115 例, 其中 8 例 (7.0%) 患者用药 2~15 个月后退出现治疗, 最后 107 例患者治疗满 3 年进行总结。年龄 51~80 岁, 平均 (67.5 \pm 9.0) 岁。治疗前伴有骨折史者 35 例, 其中椎体骨折 13 例, 髌部骨折 5 例, 其他骨折 17 例。治疗期间新发骨折 4 例 (3.7%), 其中腰椎压缩性骨折 2 例, 肋骨骨折 2 例。

退出治疗原因有: 上腹部隐痛不适、烧灼感等消化道症状 5 例, 停药后症状缓解; 肺癌死亡 1 例; 住址变迁失访 2 例。

2.2 治疗前后骨密度变化

治疗 1 年后, 腰椎、股骨颈和全髋部位骨密度均较治疗前显著提高 ($P < 0.01$); 治疗 2 年后, 各部位骨密度仍继续增加, 与治疗 1 年比较, 均有显著提高 ($P < 0.01$); 治疗 3 年后, 腰椎骨密度仍继续增加, 较治疗 2 年后有显著提高 ($P < 0.01$), 而股骨颈和全髋部位骨密度基本维持不变。总体上, 治疗 3 年后, 腰椎、股骨颈和全髋部位骨密度均较治疗前显著提高 ($P < 0.01$), 增幅分别为 (8.1 \pm 6.3) %、(3.5 \pm 7.2) %、(4.0 \pm 4.6) %。

2.3 治疗前后骨转换标记物变化

治疗 6 个月后, 血清 ALP、骨钙素和尿钙/尿肌酐比值分别下降 16.7% \pm 20.5%、24.1% \pm 37.8% 和 13.4% \pm 43.9%, 均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$); 治疗 1、2 和 3 年后, 各骨转换标记物仍维持较低水平, 但无进一步显著下降, 见表 2。

表 1 各部位 BMD 治疗前后变化

部位	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年	增加值(%)
L ₁₋₄ BMD	0.822 ± 0.140	0.854 ± 0.145 ^a	0.877 ± 0.148 ^{ab}	0.889 ± 0.147 ^{ab}	8.1 ± 6.3
股骨颈 BMD	0.686 ± 0.116	0.702 ± 0.114 ^a	0.722 ± 0.120 ^{ab}	0.711 ± 0.137 ^a	3.5 ± 7.2
全髋 BMD	0.728 ± 110	0.748 ± 0.105 ^a	0.765 ± 0.097 ^{ab}	0.756 ± 0.110 ^a	4.0 ± 6.3

注 配对资料 *T* 检验 ,与治疗前比较 ,^a*P* < 0.01 ;与 1 年前比较 ,^b*P* < 0.01

表 2 骨转换标记物治疗前后变化

项目	治疗前	治疗后 6 月	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年	半年下降值(%)
ALP	81.2 ± 28.2	65.3 ± 23.2 ^a	60.3 ± 33.0 ^a	61.3 ± 14.0 ^a	54.5 ± 20.5 ^a	16.7 ± 20.5
OC	16.2 ± 7.2	11.2 ± 5.5 ^a	11.2 ± 5.5 ^a	11.1 ± 4.0 ^a	9.9 ± 3.5 ^a	24.1 ± 37.8
尿钙/肌酐	0.58 ± 0.32	0.47 ± 0.26 ^a	0.47 ± 0.16 ^a	0.45 ± 0.24 ^a	0.47 ± 0.24 ^a	13.4 ± 43.9

注 配对资料 *T* 检验 ,与治疗前比较 ,^a*P* < 0.01

2.4 早期骨转换标记物变化与 3 年后 BMD 变化的相关性分析

Pearson 相关分析显示治疗 6 个月后骨转换标记物的变化值与 3 年后骨密度的变化值呈负相关 ,其中 ,骨钙素和尿钙/尿肌酐比值与 3 年后腰椎、股骨颈和全髋部位 BMD 的变化值均呈负相关 ,而血清 ALP 变化仅与腰椎 BMD 呈负相关。相关系数及 *P* 值(双侧检验)见表 3。

表 3 各部位早期骨转换标记物变化与 3 年后 BMD 变化的相关性分析

部位	ALP	OC	尿钙/肌酐
L ₁₋₄	-0.231 * (0.000)	-0.39 * (0.007)	-0.222 * (0.000)
股骨颈	-0.085 (0.172)	-0.266 * (0.001)	-0.285 * (0.000)
全髋	-0.027 (0.315)	-0.235 * (0.009)	-0.269 * (0.000)

注 Pearson 检验 , * *P* < 0.01(two-tailed)

3 讨论

骨质疏松症是中老年人特别是绝经后妇女的常见病 ,随着人口老龄化 ,骨质疏松性骨折所带来的并发症和巨额医疗费用已使其成为一个全球性的公共健康问题^[6]。阿仑膦酸钠作为一种双膦酸盐类药物 ,具有较强的抗骨吸收作用 ,是目前治疗 PMOP 最常用的药物之一。但有关该药物的最佳治疗剂量、用药时间、长期疗效及可能的副作用仍有待观察研究^[7]。国内孟迅吾等^[3]曾报道阿仑膦酸钠治疗 PMOP 的 6 个月疗效 ,认为短期内该药物治疗 PMOP 安全有效 ;笔者^[4]也曾报道阿仑膦酸钠治疗 PMOP 半年后 ,能显著降低骨转换标记物并增加骨密度。但国内尚未见长期用药的研究报道。

目前国际上已有观察用药时间长达 10 年的研究报道^[5] ,发现阿仑膦酸钠 10 mg/d 治疗绝经后白人妇女的骨质疏松患者 ,能持久增加腰椎和髋部骨密

度 ,且治疗期间患者耐受性良好 ,而停药后疗效则逐渐减退。本研究发现 ,对于中国 PMOP 患者 ,阿仑膦酸钠治疗 3 年内 ,腰椎骨密度逐年增加 ,股骨颈和全髋骨密度在开始两年内显著增加 ,而后维持在较高水平 ,总体上 ,治疗后 3 年 ,腰椎、股骨颈和全髋部位骨密度均较治疗前显著提高 ,增幅分别为(8.1 ± 6.3)%、(3.5 ± 7.2)%、(4.0 ± 4.6)%。骨转换标记物包括血清 ALP、骨钙素和尿钙/尿肌酐比值 ,治疗 6 个月后均较治疗前显著下降 ,其后维持较低水平。治疗期间新发骨折仅 4 例(3.7%)。本研究结果证实阿仑膦酸钠能显著抑制骨吸收 ,增加骨密度 ,降低骨折风险 ,其对中国绝经后妇女同样有效。

已有研究显示^[2,8] ,骨转换标记物常在抗骨吸收治疗 3 ~ 6 个月后即出现显著下降 ,而骨密度的改善则相对滞后 ,早期骨转换标记物的变化与后期骨密度改变相关。但这种相关性受到许多因素干扰 ,如骨转换标记物检测方法、BMD 检测部位、BMD 测定误差、给药方法、观察时间、观察人群等。本研究发现 ,治疗 6 个月后骨转换标记物的变化值与 3 年后骨密度的变化值呈负相关 ,其中 ,骨钙素和尿钙/肌酐比值与 3 年后腰椎、股骨颈和全髋部位 BMD 的变化值均呈负相关 ,而血清 ALP 变化仅与腰椎 BMD 呈负相关。造成这一差异的原因 ,我们认为骨钙素和血清 ALP 虽同为骨形成标记物 ,但骨钙素为成骨细胞分泌的非胶原骨基质蛋白 ,而 ALP 除了由成骨细胞合成外 ,肝、肾、小肠等也可合成 ,故特异性较差。本中心自 2007 年开始已同时检测骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)作为骨转换标记物 ,其意义有待进一步观察。

鉴于早期骨转换标记物变化与远期 BMD 改变存在相关性 ,所以抗骨吸收治疗期间检测骨转换生化标记物对于了解骨代谢 ,指导临床用药具有重要意义。首先 ,大多数无骨折的 PMOP 患者无临床症

状 ,治疗期间疗效无主观感觉 ,因此长期依从性可能受到影响 ,如果能早期观察到骨转换生化标记物的变化 ,则有助于增强患者继续用药的意愿。其次 ,对于骨转换生化标记物变化不明显的患者 ,可能揭示患者依从性较差或药物吸收不良 ,故有助于临床医师及时发现问题并干预治疗 ,从而提高疗效。

【 参 考 文 献 】

- [1] Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006 ,28(2) :151-173.
- [2] Szulc P , Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover : potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2008 ,19(12) :1683-1704.
- [3] 孟迅吾 ,朱汉民 ,刘建立 ,等 . 阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的疗效和耐受性 . 基础医学与临床 ,2007 ,27(2) :174-177.
- [4] 陈瑾瑜 ,盛正妍 ,游利 ,等 . 不同药物治疗绝经后骨质疏松

症的近期疗效分析 . 中华老年医学杂志 ,2007 ,26(10) :770-771.

- [5] Black DM , Schwartz AV , Ensrud KE , et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment : the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) : a randomized trial. JAMA 2006 ,296(24) :2927-2938.
- [6] Bonnick SL. Osteoporosis in men and women. Clin Cornerstone 2006 ,8(1) :28-39.
- [7] Sebban A. Osteoporosis : how long should we treat ? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes ,2008 ,15(6) :502-507.
- [8] Greenspan SL , Resnick NM , Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate , hormone replacement therapy , or combination therapy : a three-year , double-blind , placebo-controlled , randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab ,2005 ,90(5) :2762-2767.

(收稿日期 :2009-03-04)