

激素替代联合二磷酸盐预防和治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价

魏丽 李鸣远 刘忠厚 蒋业斌

中图分类号: R31 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)07-0437-12

摘要:目的 评价联合与单一用激素替代和二磷酸盐预防和治疗绝经后骨质疏松的疗效性和安全性。方法 计算机检索 MEDLINE(1966 ~ 2008.10) \ EMbase(1984 ~ 2005) \ PubMed(1966 ~ 2008.10) \ Cochrane 图书馆(CENTRAL 2008 年第三期) \ 中国生物医学文献光盘数据库(1978 ~ 2006 年) \ 和中国期刊全文数据库(1979 ~ 2008.10) \ 并手工检索相关领域其他杂志。对纳入文献进行质量评价。数据分析采用 RevMan 5.0, 对于异质性小的研究合并效应量。结果 共纳入 13 个随机对照试验, 包括 3341 例患者。Meta 分析结果显示 ①联合治疗组与二磷酸盐单一用药组比较, 在增加腰椎骨密度和减少骨折风险方面无明显差别, 在降低骨转化标志物及药物副作用方面无优势。②联合治疗组与激素替代单一治疗组比较, 在增加腰椎骨密度、药物副作用方面具有明显优势, 在减少骨折风险、降低骨转化标志物方面无明显差别。结论 激素替代联合二磷酸盐预防和治疗绝经后骨质疏松症疗效优于激素替代单一治疗, 但与二磷酸盐单一治疗比较并没有优势, 且副作用明显增加。

关键词: 激素替代治疗; 二磷酸盐; 骨质疏松症; 绝经后; 系统评价

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.07.001

Hormone replacement therapy combined with bisphosphonate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review WEI Li, LI Mingyuan, LIU Zhonghou, et al.

Department of Osteoporosis and Rheumatoid, the First Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Abstract: **Objective** To assess the efficacy and safety of hormone replacement therapy (HRT) combined with bisphosphonate (BPS) on bone mineral density (BMD), fractures, Biochemical markers of bone turnover, Adverse events (AEs) in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods** We searched MEDLINE (1966 to October 2008), EMBASE (1984 to 2008), PubMed (1966 to October 2008), The Cochrane Library (CENTRAL Issue III, 2008), CBM (1978 to 2006), CNKI (1979 to October 2008). Some related journals were hand searched as well. The quality of included randomized controlled trials (RCTs) was evaluated and meta-analysis was conducted by The Cochrane Collaboration's software RevMan5.0. **Results** Thirteen studies involving 3341 patients were included. ① Compared with combined therapy with bisphosphonate group, there were no significant difference between increased spine BMD and reduced the risk of vertebral fracture, but combined therapy was less reduced levels of biochemical markers of bone turnover and risk of AEs than bisphosphonate group. ② There were significant difference between increased spine BMD and reduced risk of AEs in combined therapy and HRT, but no significant difference between reduced the risk of vertebral fracture and reduced levels of biochemical markers of bone turnover. **Conclusion** Hormone replacement therapy combined with bisphosphonate is effective in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, it is better increasing spine BMD, and is less AEs than HRT. But compared with bisphosphonate group, there are no advantage in combination therapy, in particular, a significant increasing in AEs.

Key words: Hormone replacement therapy; Bisphosphonate; Osteoporosis; Postmenopausal; Systematic review

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院骨内科(魏丽、李鸣远); 中国老年学学会骨质疏松委员会(刘忠厚); 美国密西根大学骨质疏松及关节病研究室(蒋业斌)

通讯作者: 魏丽, Email: weilig989@yahoo.com.cn

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的,导致脆性增加,易发生骨折的全身性骨病^[1],主要有疼痛、身长缩短、驼背、呼吸系统障碍等表现。骨质疏松症目前在全世界常见病、多发病中的地位逐渐上升至第7位,而绝经后女性因雌激素缺乏在绝经后5~10年骨量快速丢失,更易发生骨质疏松。WHO分别于1994年^[2]和2003年^[3]制定和沿用了骨质疏松症的诊断标准,但仅限于欧美白人妇女。而我国参考WHO的标准,制定符合我国国情的诊断标准^[4]。

现阶段治疗骨质疏松症的药物有骨矿化药物(钙剂、维生素D)、骨吸收抑制剂(激素替代治疗、选择性雌激素受体调节剂、二磷酸盐、降钙素等)、骨形成促进剂(氟制剂、甲状旁腺激素、雄激素及同化激素等)。激素替代疗法(Hormone Replacement Therapy, HRT)可纠正绝经后女性的异常变化,用于绝经后骨质疏松症,尤其是围绝经期和绝经早期,可明显降低髋部及椎体骨折。二磷酸盐因为可显著降低骨转换,提高腰椎及髋部骨量,还能改善骨质量,有效减少骨质疏松椎体和非椎体骨折的发生率,目前作为治疗原发性骨质疏松症一线药物。二磷酸盐(bisphosphonate BPs)包括阿伦磷酸钠(alendronate ALN)、利塞磷酸盐(risedronate)、氯磷酸盐(clodronate)、依替磷酸盐(etidronate)、伊班磷酸盐(ibandronate)等。目前常用单一的骨吸收抑制剂治疗骨质疏松,为了进一步明确两种骨吸收抑制剂联合治疗绝经后骨质疏松的有效性和安全性,本研究利用Cochrane系统评价的方法对所纳入的随机对照试验进行系统评价,进一步了解激素替代联合二磷酸盐预防和治疗绝经后骨质疏松的疗效性和安全性。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)

1.1.2 研究对象 原发性骨质疏松症或骨量减少的绝经后女性,符合WHO对骨质疏松及骨量减少的诊断标准,其种族、国籍、年龄不限。

1.1.3 干预措施试验组 激素替代联合二磷酸盐治疗组(联合治疗组)、对照组:分为雌激素替代单一治疗组(HRT组)或二磷酸盐单一治疗组(BPs组),其中包括不同剂量和给药途径的比较。

1.1.4 观察指标 主要指标骨密度(BMD)包括腰椎、股骨颈、股骨大转子等,新发骨折(椎体、非椎体)

的数目;次要指标骨转化标志物(碱性磷酸酶、脱氧吡啶诺林/肌酐、血降钙素等)药物副作用等。

1.2 检索策略

英文数据库以“hormone replacement therapy”、“alendronate”、“risedronate”、“clodronate”、“etidronate”、“ibandronate”、“osteoporosis”、“Postmenopausal”等为检索词,RCT检索式参照Cochrane Handbook 5.0,检索MEDLINE(1966~2008.10)、EMbase(1984~2005)、PubMed(1966~2008.10)、Cochrane图书馆(CENTRAL 2008年第三期)。中文数据库以“激素替代治疗”、“阿伦磷酸钠”、“利塞磷酸盐”、“氯磷酸盐”、“依替磷酸盐”、“伊班磷酸盐”、“骨质疏松症”等为检索词,检索中国生物医学文献光盘数据库(1978~2006年)和中国期刊全文数据库(1979~2008.10)。手工检索1994~2008年的《中国骨质疏松杂志》、《中华内分泌杂志》、《国际骨质疏松杂志》、《中华妇产科杂志》等,及检索相关文献包括杂志增刊及会议摘要文献。同时检索<http://www.clinicaltrials.gov/>等临床试验注册网站,寻找正在进行尚未完成或已完成未发表的临床试验。追查已纳入试验的参考文献,与主要作者联系以获取以上检索未发现的相关信息。

1.3 资料提取

由两名评价员根据随机方法、盲法、失访情况等独立录入试验相关数据,分别评价文献的质量,遇不同意见讨论解决或咨询第三位评价者。

1.4 质量评价

纳入研究的方法学质量依据Cochrane评价手册4.2.6随机对照试验治疗的质量评价标准进行评估①随机分配方法;②隐蔽分组;③盲法;④失访及其处理。基于以上4项标准将纳入研究分为3个质量等级:A级(低度偏倚):即以上4项评价指标均为充分,表明存在相应偏倚的可能性很小。B级(中度偏倚):4项评价指标中有一项或一项以上为不清楚,表明存在相应偏倚的中度可能性。C级(高度偏倚):4项评价指标中有一项或一项以上指标为不充分或未使用,表明存在相应偏倚的高度可能性。

1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0,进行Meta分析。异质性检验采用卡方检验(χ^2 检验),合并统计量的检验采用Z_u检验。计数资料采用相对危险度(RR),小概率事件用比值比(OR),计量资料采用加权均数差或标准化均数差(WMD或SMD)。各效应量均以95%CI表示。根据研究的临床同质

性、干预措施、观察指标的测量部位、用药时间和方法不同、骨折发生的部位及数目、骨转化标志物水平、药物不良反应的表现等进行亚组分析,亚组内各研究有统计学同质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用亚组分析或 Meta 回归来分析异质性来源并通过敏感性分析检测结果的可靠性。对于两组间异质性过大或不能提供原始数据的研究采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

初检出文献 983 篇,排除各数据库重复收录文献 896 篇,阅读原始文献标题及摘要,剔除非 RCT 文献及完全不符合纳入标准的文献后获得 28 篇,详细阅读全文,排除 15 篇文献,最终纳入高质量的随机对照试验 13 篇^[5-17]。排除的 14 篇文献中包括 2 篇是关于糖皮质激素所致的骨质疏松症;3 篇关于男性骨质疏松症;3 篇为性别未明的骨质疏松症;3 篇关于绝经前女性;1 篇为观察阿伦磷酸钠与激素替代治疗过程中对唾液、牙周病、龈沟液的分析;1 篇为阿伦磷酸钠联合激素替代治疗过程中对 C-反应蛋白、内皮细胞选择素、性激素结合球蛋白的分析;2 篇是二磷酸盐在多发性骨髓瘤继发骨质疏松的治疗。纳入文献流程图见图 1。

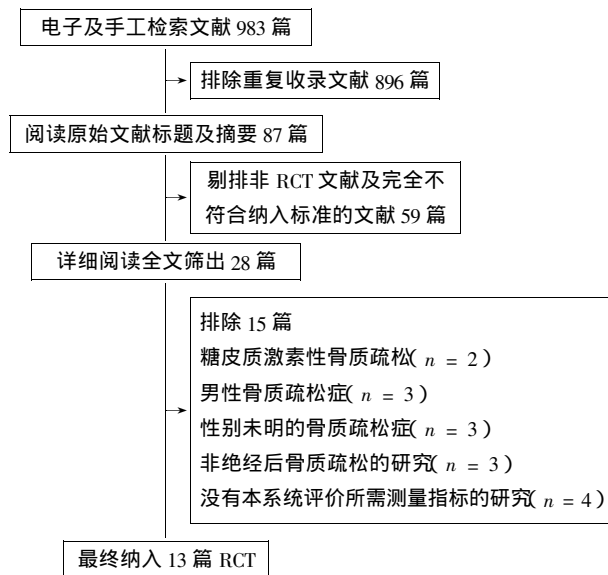


图 1 纳入文献流程图

2.2 纳入研究的一般情况

2.2.1 研究设计:13 个研究均采用平行设计,并在设计中估计样本量。13 个研究中试验时间最短 1

年、最长 4 年;13 个研究^[5-17]采用双模拟,均为开放性试验。

2.2.2 研究对象:13 个研究共纳入患者 3341 例,13 个研究^[5-17]均为患原发性骨质疏松症的绝经后妇女,其中 4 个研究^[7-9,16]包含骨量减少的绝经后妇女。3 个研究^[6,8,9]明确绝经至少 1 年的妇女。2 项研究^[8,15]提示对象有骨折病史。只有 1 个研究^[14]在纳入试验前使用雌激素替代疗法的妇女。

2.2.3 干预措施:试验组中 11 个研究^[5-7,9-14,16,17]使用 HRT + 阿伦磷酸钠,1 个研究^[8]使用 HRT + 利塞磷酸盐,1 个研究^[15]使用 HRT + 依替二磷酸钠,8 个研究^[5-7,9,11,15-17]中的 HRT 由雌激素 + 孕激素组成,其余 5 个研究^[8,10,12-14] HRT 为雌激素,1 个研究^[9]中 HRT 给药途径分为口服和经皮两种,2 个研究^[10,13]阿伦磷酸钠剂量分为 5 mg/d 和 10 mg/d。对照组中 13 个研究^[5-17]均有 HRT,其中 8 个研究^[5-7,11-13,15-16]有阿伦磷酸钠。

2.2.4 测量指标:主要指标中 13 个研究^[5-17]均报道骨密度(g/cm^2)的改变,有 3 个研究^[6,8,15]报道椎体的骨折发生数;次要标准中 10 个研究^[5,6,8,10-15,17]报道了骨转化标志物,除 4 个研究^[5,7,9,10]未对副作用的发生情况进行描述,其他均有描述。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

2.3.1 随机方法:7 个研究^[5,6,10,13-16]描述了产生随机序列的方法,随机方法充分,发生选择性偏倚的可能性低,其余 6 个研究^[7-9,11,12,17]只提到随机分组,但未描述具体方法,有选择性偏倚的中度可能性。

2.3.2 隐蔽分组:除 4 个研究^[11,12,14,16]采用隐藏分配方案,发生选择性偏倚的可能性低外,其余研究隐蔽分组情况不清楚,有发生选择性偏倚的中度可能性。

2.3.3 盲法:9 个研究^[6-8,10-14,16]采用双盲,1 个研究^[17]采用单盲,其发生实施偏倚和测量偏倚的可能性低;另 3 个研究^[5,9,15]未提及是否采用盲法,有发生实施偏倚和测量偏倚的中度可能性。

2.3.4 损耗性偏倚的评估:4 个研究^[7,9,14,16]的失访率/剔除率/退出率低于 10%,发生损耗性偏倚的可能性低;3 个研究^[6,13,15]的失访率/剔除率/退率大于 10%,有发生损耗性偏倚的中度可能性;另其余研究^[5,8,10-12,17]的失访率/剔除率/退出率大于 20%,有发生损耗性偏倚的高度可能性。

2.3.5 结果报告完整性:13 项研究对于所有结局指标均进行了报告。

附表 纳入研究的一般情况

研究	纳入对象		干预措施		测量指标	观察试验期 (月)	方法学质量评价				
	治疗组	对照组	治疗组	对照组			随机方法	分配隐藏	盲法	失访	意向处理分析
M. B. Tiras ^[5]	32	①32 ②31	微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 醋酸炔诺酮 1.0 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 元素钙 1500 mg/d	①阿伦磷酸钠 10 mg/d + 元素钙 1500 mg/d ②微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 醋酸炔诺酮 1.0 mg/d + 元素钙 1500 mg/d	腰椎、股骨颈骨密度、碱性磷酸酶(BAP)、血钙(Ca)、血磷(P)、骨钙素(OC)、甲状旁腺素(PTH)、尿钙/肌酐值、不良事件	6 ,12	充分	不清楚	不清楚	有	不清楚
Stefano Palombi ^[6]	220	①220 ②219	马结合雌激素 0.625 mg/d + 醋酸甲羟孕酮 2.5 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d	①阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d ②马结合雌激素 0.625 mg/d + 醋酸羟甲孕酮 2.5 mg/d + 钙 1000 mg/d	腰椎骨密度、骨钙素(OC)、脱氧吡啶啉/肌酐(DPD)、不良事件、新发骨折	12	充分	不清楚	充分	有	有
Susan L. Greenspan ^[7]	94	①93 ②93	结合雌激素 0.625 mg/d + 羟甲孕酮 2.5 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 ~ 800 IU	①阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 ~ 800 IU ②结合雌激素 0.625 mg/d + 羟甲孕酮 2.5 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 ~ 800 IU	股骨颈、股骨大转子、股骨干骨密度、外径大小	6 ,12 ,18 , 24 ,30 ,36	不清楚	不清楚	充分	无	不清楚
Steven T. Harris ^[8]	261	263	马结合雌激素 0.625 mg/d + 利塞磷酸盐 + 钙 1000 mg/d(如 25-羟维生素 D < 39.9 nmol/L 则同时给予维生素 D < 500 IU/d)	马结合雌激素 0.625 mg/d + 安慰剂 + 钙 1000 mg/d (如 25-羟维生素 D < 39.9 nmol/L 则同时给予维生素 D < 500 IU/d)	腰椎、股骨颈、股骨大转子、桡骨远端、桡骨干骨密度、碱性磷酸酶(BAP)、尿脱氧吡啶啉/肌酐(DPD)、尿 N-端 肽/肌酐(NTX)、不良事件、新发骨折	6 ,12	不清楚	不清楚	充分	有	不清楚
Inci Davas ^[9]	①19 ②20	①22 ②19	①口服结合雌激素 0.625 mg/d + 口服醋酸甲羟孕酮 5 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d ②经皮雌激素 0.05 mg/两周 + 口服醋酸甲羟孕酮 5 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d	①口服结合雌激素 0.625 mg/d + 口服醋酸甲羟孕酮 5 mg/d + 钙 1000 mg/d ②经皮雌激素 0.05 mg/两周 + 口服醋酸甲羟孕酮 5 mg/d + 钙 1000 mg/d	腰椎骨密度	12	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚
Stefano Palombi ^[10]	①50 ②50	50	①微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 碳酸钙 1000 mg/d + 维生素 D 0.5 μg/d ②微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 阿伦磷酸钠 5 mg/d + 碳酸钙 1000 mg/d + 维生素 D 0.5 μg/d	微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 安慰剂 + 碳酸钙 1000 mg/d + 维生素 D 0.5 μg/d	腰椎、股骨颈、股骨大转子骨密度、骨钙素(OC)、碱性磷酸酶(BAP)、尿脱氧吡啶啉(DPD)、吡啶啉(PYD)	6 ,12 , 18 ,24	充分	不清楚	充分	有	不清楚

续附表

研究	纳入对象		干预措施		测量指标	观察试验期 (月)	方法学质量评价				
	治疗组	对照组	治疗组	对照组			随机方法	分配隐藏	盲法	失访	意向处理分析
Sirpa Evió ^[11]	30	①30 ②30	雌二醇 2 mg/d + 炔诺酮 1.0 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d	①阿伦磷酸钠 10 mg/d ②雌二醇 2 mg/d + 炔诺酮 1.0 mg/d	腰椎、股骨颈、总的髌部骨密度,尿 N-端肽/肌酐(NTX),血清人 I 型胶原氨基末端前肽(PINP),不良事件	6 ,12 , 18 ,24	不清楚	充分	充分	有	不清楚
Susan L. Greenspan ^[12]	140	①92 ②143	结合雌激素 0.625 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d	①阿伦磷酸钠 10 mg/d ②结合雌激素 0.625 mg/d	腰椎、股骨颈、股骨大转子、总的髌部骨密度,碱性磷酸酶(BAP),尿 N-端肽/肌酐(NTX),不良事件	24	不清楚	充分	充分	有	有
Stefano Palombi ^[13]	①50 ②50	50	①微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d ②微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d + 阿伦磷酸钠 5 mg/d	微粒化 17β-雌二醇 2 mg/d	腰椎、股骨颈、股骨大转子骨密度,骨钙素(OC),骨碱性磷酸酶(BAP),尿脱氧吡啶啉(DPD),吡啶啉(PYD),不良事件	6 ,12 , 18 ,24	充分	不清楚	充分	有	不清楚
Robert Lindsay ^[14]	214	214	马结合雌激素 0.625 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 IU/d	马结合雌激素 0.625 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 IU/d	腰椎、股骨颈、股骨大转子骨密度,骨碱性磷酸酶(BAP),尿 N-端肽/肌酐(NTX),不良事件	6 ,12	充分	充分	充分	有	不清楚
Sunil J. Wimalawansa ^[15]	19	①17 ②18	结合雌激素 0.625 mg/d + 炔诺酮 150 mg/d(每月 12 天) + 依替二磷酸钠 400 mg/d(每 12 月周期给予 14 天) + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 IU/d	①依替二磷酸钠 400 mg/d(每 12 月周期给予 14 天) + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 IU/d ②结合雌激素 0.625 mg/d + 炔诺酮 150 mg/d(每月 12 天) + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 IU/d	腰椎、总髌部骨密度,身高,骨折发生率,骨碱性磷酸酶(BAP),尿脱氧吡啶啉/肌酐(DPD),不良事件、新发骨折	24 ,48	充分	不清楚	不清楚	有	不清楚
Susan L. Greenspan ^[16]	94	①93 ②93	结合雌激素 0.625 mg/d + 羟甲孕酮 2.5 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 ~ 800 IU	①阿伦磷酸钠 10 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 ~ 800 IU ②结合雌激素 0.625 mg/d + 羟甲孕酮 2.5 mg/d + 钙 1000 mg/d + 维生素 D 400 ~ 800 IU	腰椎、股骨颈、股骨大转子、总髌部骨密度,不良事件	6 ,12 ,18 , 24 ,30 ,36	充分	充分	充分	有	有
Li-Nien Tseng ^[17]	79	72	马结合雌激素 0.625 mg/d + 甲羟孕酮 5 mg/d + 阿伦磷酸钠 10 mg/d + 碳酸钙 500 mg/d	马结合雌激素 0.625 mg/d + 甲羟孕酮 5 mg/d + 安慰剂 + 碳酸钙 500 mg/d	腰椎、股骨颈、股骨大转子、骨密度,NTX,OC,不良事件	6 ,12 ,18 , 24 ,30 ,36	不清楚	不清楚	单盲	有	未采用

2.3.6 其他潜在影响真实性的因素 :不考虑其他因素对其真实性的影响。

2.4 纳入研究的结果分析

2.4.1 主要测量指标

2.4.1.1 二磷酸盐联合激素替代治疗对骨密度的影响 ①与 BPs 组比较 :7 个研究^[5-7, 11-12, 15-16]报告了联合治疗与二磷酸盐单一治疗绝经后骨质疏松对骨密度影响的比较,共 1206 例。7 个研究结果提示两组间均可提高各部位骨密度值,对其中 2 个研究^[5, 6]进行合并后,各研究间存在统计学异质性($P = 0.04$, $I^2 = 75\%$),考虑各组间样本量差异较大原因所致,去除大权重的研究后,两组间无统计学差异,故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示 HRT + BPS 组与 BPS 组对腰椎骨密度影响无统计学差异($MD = 0.02$, 95% CI $[-0.02, 0.06]$, $P = 0.34$) (见图 2)。1 个研究^[5]结果显示 HRT + ALN 组与 ALN 组都可明

显升高股骨颈骨密度,但两组间无统计学差异($P > 0.05$),但另一项研究^[16]显示 3 年后联合治疗明显优于阿伦磷酸钠组($P < 0.01$)。1 个研究^[7]分析治疗后横断面面积、剖面系数在股骨颈中联合治疗组高于阿伦磷酸钠组,具有统计学差异($P < 0.05$),而在股骨大转子、股骨干中两组无明显统计学差异。1 个研究^[11]显示分别于 12 月、24 月测定腰椎、股骨颈、总髌部 BMD 均有明显升高,但两组无统计学差异。1 个研究^[12]显示两组在 2 年研究中,提高各部位 BMD 均无统计学差异,但在第 3 年将两组治疗均调整为安慰剂后,在腰椎 BMD 方面,阿伦磷酸钠组明显高于联合治疗组,均有统计学意义(2.5%, CI $[0.7\%, 4.3\%]$, $P < 0.001$)。1 个在 2 年、4 年的研究^[15]显示联合治疗组与依替二磷酸钠组比较在增加腰椎、总髌部 BMD 具有明显优势,有统计学意义(2 年 $P < 0.01$, 4 年 $P < 0.05$)。

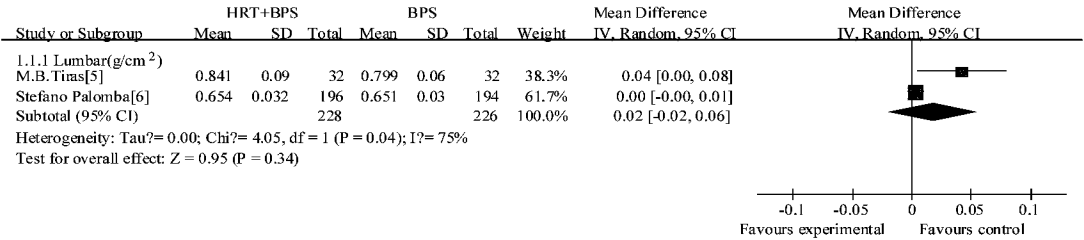


图 2 联合治疗与二磷酸盐单一治疗对骨密度影响的比较

②与 HRT 组比较 :13 个研究^[5-17]报告了联合治疗与激素替代单一治疗对骨密度影响的比较,共 2739 例。13 个研究提示激素替代单一与联合治疗均可提高各部位骨密度值,对其中 2 个研究^[5, 9]进行合并后,各研究间存在统计学同质性($P = 0.86$, $I^2 = 0\%$)故合并效应量。Meta 分析后,提示 HRT + BPS 组的腰椎骨密度明显高于 HRT 组,其差异有统计学意义($MD = 0.03$, 95% CI $[0.02, 0.04]$, $P < 0.00001$) (见图 3)。13 个研究中有 4 个研究^[5, 11, 14, 17]结果显示腰椎骨密度增长联合治疗优于 HRT 治疗,有统计学差异,但在总髌部、股骨颈骨密度上无统计学意义,有 1 个研究^[15]显示总髌部也有统计学差异($P < 0.05$)。1 个研究^[16]提示无论脊柱还是非脊柱 BMD 联合治疗均优于 HRT 组($P < 0.01$)。1 个 12 月的研究^[8]提示利塞磷酸盐联合 HRT 仅在股骨颈、桡骨干 BMD 优于单一用 HRT,有统计学意义,但在腰椎 BMD 中无明显差异。2 个研究^[10, 13]中联合治疗组的阿伦磷酸钠有 10 mg/d 和 5 mg/d 两组剂量,均提示含有不同剂量的联合治疗组对提高 BMD 均优于 HRT 组。其中 1 个研究^[13]显示 6 个月腰椎、股骨大

转子、股骨颈骨密度增高联合治疗组(ALN 10 mg/d)明显优于联合治疗组(ALN 5 mg/d)及 HRT 组,具有统计学意义($P < 0.05$),但在 12 个月腰椎 BMD 增高联合治疗组的不同剂量间无明显统计学差异,均优于 HRT 组($P < 0.05$)。1 个研究^[9]将雌激素给药方法分为口服和经皮给药,两种方法无统计学意义。1 个研究^[7]分析 ALN + HRT 治疗后股骨颈、股骨大转子的横断面面积、皮质厚度、BMD 均优于 HRT 组,具有统计学差异($P < 0.05$),但在股骨干无明显差异。

2.4.1.2 二磷酸盐联合激素替代治疗对骨折风险的影响 ①与 BPs 组比较 :2 个研究^[6, 15]提及给予药物治疗后出现新发骨折,由于 1 个研究^[6]无非椎体骨折,故仅对椎体骨折进行合并,各研究间无异质性($P = 0.5$, $I^2 = 0\%$)故合并效应量。Meta 分析显示, HRT + BPS 组骨折发生率与 BPS 组无明显统计学差异($RR 0.55$, 95% CI $[0.16, 1.89]$, $P = 0.35$) (见图 4)。

②与 HRT 组比较 :3 个研究^[6, 8, 15]提及给予药物治疗后出现新发骨折,分为 2 个亚组,分别为椎体骨折和非椎体骨折。各亚组研究间无异质性(椎体骨

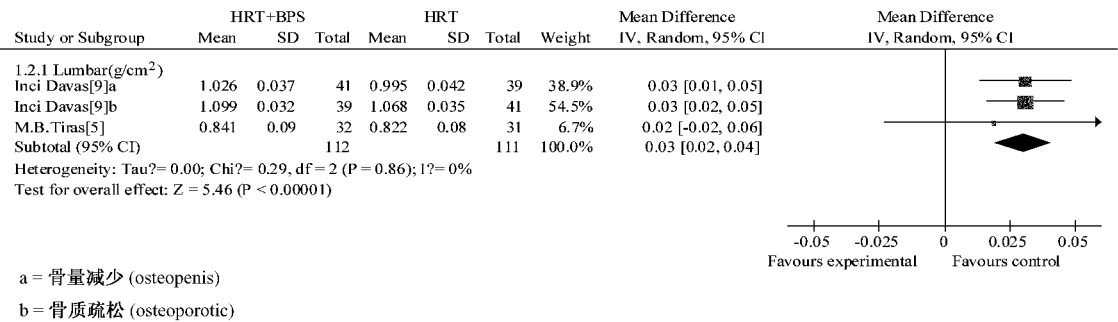


图 3 联合治疗与激素替代单一治疗对骨密度影响的比较

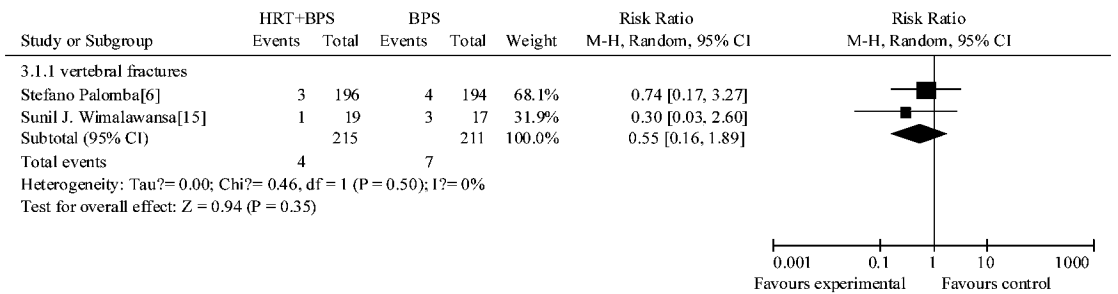


图 4 联合治疗与二磷酸盐单一治疗对骨折影响的比较

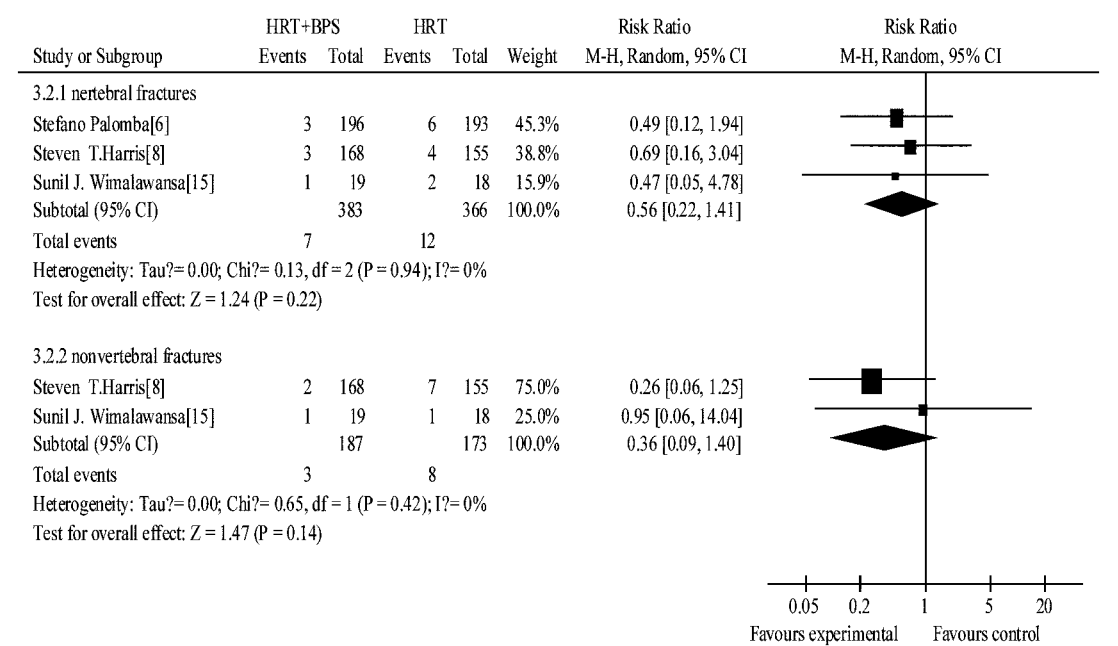


图 5 联合治疗与激素替代单一治疗对骨折影响的比较

折 $P = 0.94$, $I^2 = 0\%$;非椎体骨折 $P = 0.42$, $I^2 = 0\%$)故合并效应量。Meta 分析显示 ,HRT + BPS 组椎体和非椎体骨折发生率与 HRT 组无明显统计学差异(RR 0.56 ,95% CI[0.22 ,1.41] , $P = 0.22$;RR 0.36 95% C[0.09 ,1.40] , $P = 0.14$)(见图 5)。

2.4.2 次要测量指标

2.4.2.1 二磷酸盐联合激素替代治疗对骨转化标

志物的影响 ①与 BPs 组比较 5 个研究^[5 6 11 12 15]报告了联合治疗与二磷酸盐单一治疗对骨转化标志物影响的比较。5 个研究显示 2 个治疗组均可明显降低骨转化标志物(如 OC ,NTX ,DPD 等)。对其中 2 个研究^[5 6]进行合并后 ,Meta 分析提示降低骨钙素 BPS 优于 HRT + BPS 组 ,有统计学意义(MD = - 0.49 95% CI[- 0.54 , - 0.44] , $P < 0.00001$)(见图

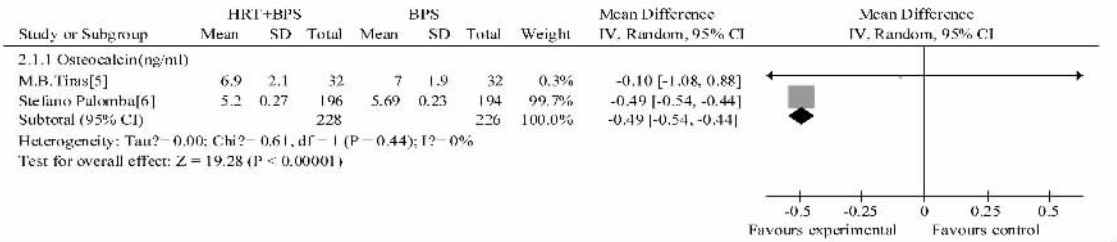


图 6 联合治疗与二磷酸盐单一治疗对骨转化标志物影响的比较

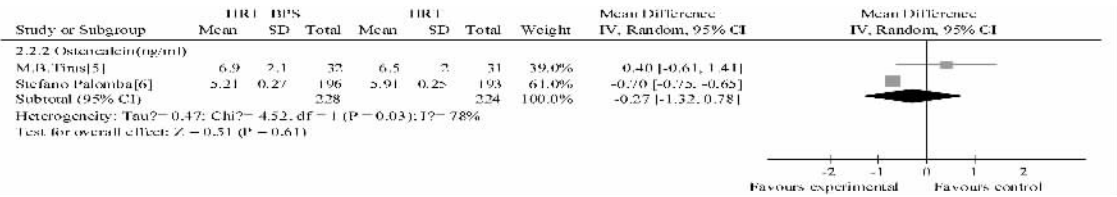


图 7 联合治疗与激素替代单一治疗对骨转化标志物影响的比较

6)。1 个研究^[5]显示甲状旁腺素(PTH)在 6 月 ALN + HRT 组和 ALN 组均明显升高,但在 12 月略有下降,ALN 组较 ALN + HRT 组下降较明显,具有统计学意义($P < 0.005$)。2 个研究^[6,15]显示 BPS 组脱氧吡啶啉(DPD)值的下降幅度明显高于 BPS + HRT 组,具有统计学差异($P < 0.001$)。1 个研究^[11]显示尿 N-端肽/肌酐(NTX)值在 ALN 组明显低于 HRT + ALN 组,具有统计学意义($P = 0.002$)。但血钙、血磷、25(OH)D、1,25(OH)₂D₃ 值两组无明显差异性^[5,15]。

②与 HRT 组比较:10 个研究^[5-6,8,10-15,17]报告了联合治疗与激素替代单一治疗对骨转化标志物影响的比较,均显示两组对破骨的骨标志物具有降低作用。对其中 2 个研究^[5,6]进行合并,各研究间存在统计学异质性($P = 0.03$, $I^2 = 78\%$),其基线无明显差异,去除大权重的研究后,两组间无统计学差异,故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示 HRT + BPS 组与 BPS 组对骨钙素影响无统计学差异($MD = -0.27$, 95% CI [-1.32, 0.78], $P = 0.61$) (见图 8)。5 个研究^[8,11,12,14,17]显示联合治疗组对 NTX 的下降明显优于激素替代组,有显著统计学差异,其中 1 个研究^[17]提示对 NTX、OC 值的下降的时间联合治疗组早于激素替代组。3 个研究^[13-15]显示联合治疗组对 BAP 的下降优于 HRT 组,有统计学意义,其中 1 个研究^[13]提示联合治疗组中阿伦磷酸钠有 10 mg/d、5 mg/d 两组剂量,对 BAP 影响无统计学意义。1 个研究^[10]显示在 1 个 2 年的研究中 OC、BAP、DPD、PYD 两组无统计学差异。

2.4.2.2 二磷酸盐联合激素替代治疗对药物副作用的影响

①与 BPs 组比较:5 个研究^[5,6,11,15,16]合并结果显示 HRT + BPS 组乳房触痛、子宫出血、子宫痛性痉挛发生率高于 BPS 组($RR\ 2.66$, 95% CI [1.77, 4.01], $P < 0.00001$; $RR\ 4.96$, 95% CI [2.41, 10.19], $P < 0.0001$; $RR\ 8.95$, 95% CI [1.14, 70.12], $P = 0.04$)。两方案的上消化道症状、胸痛、腿痛或背痛、心肌梗塞的差异无统计学意义(见图 8)。

②与 HRT 组比较:9 个研究^[5,6,8,11,13-17]合并结果显示 HRT + BPS 组高血压发生率低于 HRT 组($RR\ 0.43$, 95% CI [0.20, 0.92], $P = 0.03$)。两方案的上消化道症状、乳房触痛、子宫痛性痉挛、子宫出血、胸痛、腿痛或背痛、心肌梗塞的差异无统计学意义(见图 9)。

3 讨论

3.1 疗效性评价

本系统评价显示激素替代联合二磷酸盐在预防和绝经后骨质疏松提高腰椎骨密度方面,优于激素替代单一治疗,但与双磷酸盐单一治疗比较无差别。联合治疗组在预防骨折发生上与激素替代或二磷酸盐比较无明显优势,降低骨钙素水平也不如二磷酸盐组,与激素替代组无差别。对于提高非椎体骨密度(如股骨大转子、股骨颈等),降低其他骨转化标志物(如 BAP、NTX、DPD 等),由于数据资料不详,无法得出相关结论,有待进一步研究。

3.2 安全性评价

本系统评价显示与二磷酸盐组比较,联合治疗组的乳房触痛、子宫出血、子宫痛性痉挛发生率明显升高,两组其他不良反应发生率相近,无差异;与激

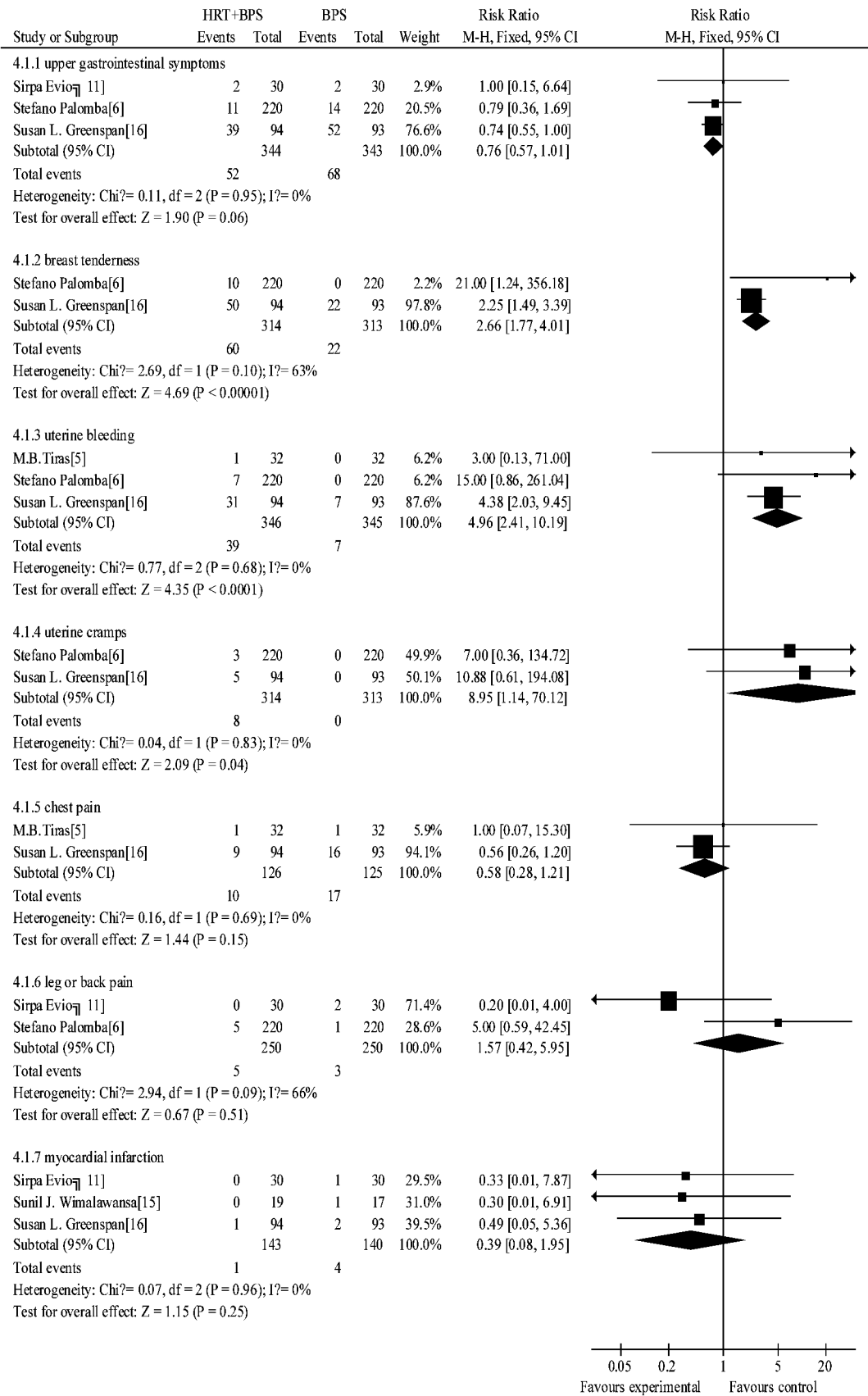


图 8 联合治疗与二磷酸盐单一治疗对药物副作用的比较

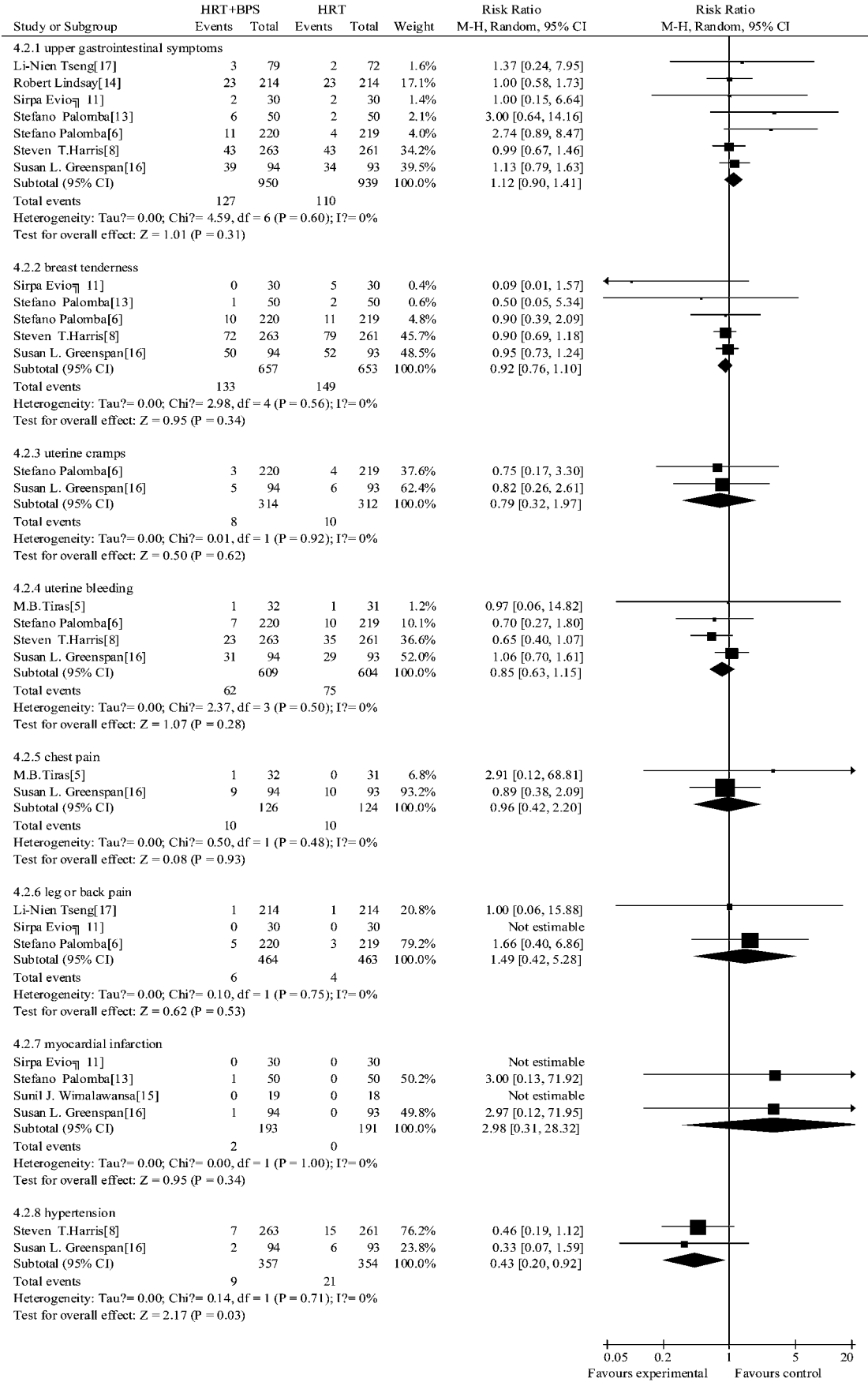


图 9 联合治疗与激素替代单一治疗对药物副作用的比较

素替代组比较,联合治疗组的高血压发生率低于 HRT 组,其他不良反应发生率无差别。本研究显示,联合治疗发生的药物不良事件明显多于单一用药,具有叠加效应。

目前认为雌激素相关的药物不良反应有胃肠道症状、体重增加、偏头痛、全身肿胀、乳房胀痛、阴道分泌物增多出血等,同时可能增加乳腺癌、子宫内膜癌的风险。双磷酸盐的药物不良反应主要有上消化道症状、食管黏膜损害等。可行减量或使用孕激素拮抗,以减轻雌激素相关副作用,但对于双磷酸盐相关副作用,减少剂量并不能达到减轻副作用的目的,而正确的用药方法更重要。

3.3 药物剂量及途径的选择

有 2 个研究^[10,13]阿伦磷酸钠的剂量分为 5 mg/d、10 mg/d,提高椎体与非椎体的 BMD 均显著高于激素替代治疗组,且 10 mg/d 显著优于 5 mg/d,但对骨折发生率、降低骨转化标志物、副作用两组无明显差别,表明阿伦磷酸钠 10 mg/d 是较合理的剂量选择。1 个研究^[9]将雌激素分为口服及经皮给药,研究显示在提高骨密度方面,两种方法无差别。

3.4 本系统评价的局限性

本系统评价虽纳入 13 个研究,但各研究的干预措施、试验时间等存在较大差异,各亚组样本量不大,且几乎所有研究对 BMD 分析均采用增加百分率的图表表示,仅 3 个研究^[5,6,9]提供试验结束时的 BMD 具体数据,对除腰椎以外其他部位(髌部、桡骨、全身等)的 BMD 数据更少,大部分研究只能用描述性分析;对于新发椎体及非椎体骨折,均未指明是否为骨质疏松性骨折,故药物对降低非椎体骨折风险的评价受到很大的限制;对于骨转化标志物的研究,仅有 2 个研究^[5,6]有骨钙素原始数据,故进行了分析,其他研究由于缺少原始数据,只能做描述性分析。今后的研究在结果的报告上应尽可能提供详尽的原始数据,以便为临床提供更好的指导意义,对系统评价的结论需谨慎对待,在新试验结束时可能需要更新。

3.5 结论

FDA 认为雌激素可以作为安全有效地预防骨质疏松的一线药物,二磷酸盐可以作为安全有效地预防和治疗骨质疏松的一线药物。同时建议在绝经后骨量快速丢失期,尤其在绝经 1~3 年内应给以雌激素治疗为首选。但还没有有力的证据证明长期联合用药的有效性、安全性,本系统评价研究结果显示联合治疗其增加骨密度优于激素替代单一治疗,且

药物副作用少,但与二磷酸盐比较,并没有优势,甚至在增加骨密度、降低骨转化标志物上略逊于二磷酸盐单一治疗,且副作用明显增加。由于本系统评价纳入研究的相关原始数据不全,部分结果只能做描述性分析,今后尚需开展更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验和临床经济学评价以提供可靠的证据。

【参考文献】

- [1] Moayyeri A, Soltani A, Bahrami H, et al. Preferred skeletal site for osteoporosis screening in high-risk populations. *Public Health*, 2006, 120(9): 863-871.
- [2] Kanis JA, Melton LJ III, Christiansea C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 1137-1141.
- [3] Report of a WHO Scientific Group. Prevention and Management of Osteoporosis. WHO Technical Report Series, 2003, 921.
- [4] 刘忠厚,主编.骨矿与临床.北京:中国科学技术出版社,2006.
- [5] Tiras MB, Noyan V, Yildiz A, et al. Effects of Alendronate and Hormone Replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective randomized study. *European Society of Human Reproduction and Embryology*, 2000, 15(10): 2087-2092.
- [6] Stefano Palomba, Francesco Orio Jr, Tiziana Russo, et al. Bsm1 vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 943-952.
- [7] Susan L Greenspan, Thomas J Beck, Neil M Resnick, et al. Effect of Hormone Replacement, Alendronate, or Combination Therapy on Hip Structural Geometry: A 3-Year, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of bone and mineral research*, 2005, 20: 1525-1532.
- [8] Steven T Harris, Erikf Eriksen, Michael Davidson, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86: 1890-1897.
- [9] Inci Davas, Aysun Altintas, Tevfik Yoldemir, et al. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women. *American Society for Reproductive Medicine*, 2003, 80: 536-540.
- [10] Stefano Palomba, Francesco Orio, Jr., Tiziana Russo, et al. Dose reduction and discontinuation of alendronate in postmenopausal osteoporotic women who were receiving estrogen therapy. *American Society for Reproductive Medicine*, 2004, 81: 476-478.
- [11] Sirpa Eviö, Aila Tiitinen, Kalevi Laitinen, et al. Effects of Alendronate and Hormone Replacement Therapy, Alone and in Combination, on Bone Mass and Markers of Bone Turnover in Elderly Women with Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(2): 626-631.

(上接第 483 页)

- [12] Susan L Greenspan ,Ronald D Emkey ,Henry G Bone III , et al. Significant Differential Effects of Alendronate , Estrogen , or Combination Therapy on the Rate of Bone Loss after Discontinuation of Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Ann Intern Med* , 2002 , 137 :875-883.
- [13] Stefano Palomba ,Francesco Orio ,Annamaria Colao ,et al. Effect of Estrogen Replacement Plus Low-Dose Alendronate Treatment on Bone Density in Surgically Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2002 , 87(4) :1502-1508.
- [14] Robert Lindsay ,Felicia Cosman , Rogerio A Lobo ,et al. Addition of Alendronate to Ongoing Hormone Replacement Therapy in the Treatment of Osteoporosis : A Randomized , Controlled Clinical Trial.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , 1999 , 84 : 3076-3081.

- [15] Sunil J. Wimalawansa. A Four-Year Randomized Controlled Trial of Hormone Replacement and Bisphosphonate , Alone or in Combination , in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Am J Med* ,1998 ,104 : 219-226.
- [16] Susan L Greenspan ,Neil M Resnick , Robert A Parker. Combination Therapy With Hormone Replacement and Alendronate for Prevention of Bone Loss in Elderly Women. *JAMA* 2003 289 :2525-2533.
- [17] Li-Nien Tseng ,Wayne Huey-Herng Sheu , Esther Shih-Chu Ho ,et al. Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006 55 :741-747.

(收稿日期 : 2009-06-07)