

静脉注射双膦酸盐治疗更年期骨质疏松症疗效分析

赵方 丛宝华 刘丽杰 董庆卓 宋飞

中图分类号: R969 文献标识码: B 文章编号: 1006-7108(2011)07-0587-03

摘要: 目的 探讨双膦酸盐(艾本)治疗老年骨质疏松症的临床疗效。方法 选择60例更年期骨质疏松症患者随机分为对照组及实验组,实验组应用二膦酸盐2mg每三个月一次静滴,同时口服活性维生素D和钙剂,对照组给予平衡盐溶液每三个月一次,同时口服活性维生素D和钙剂。分别于治疗前和治疗后3个月、6个月、9个月、12个月进行骨密度测量。结果 治疗后3个月和6个月骨密度增加不明显,治疗9个月和12个月后骨密度显著升高,与对照组有显著性差异($P < 0.01$)。结论 使用二膦酸盐治疗骨质疏松,能在一定程度上抑制骨丢失,增加骨密度,治疗骨质疏松,改善老年骨质疏松患者的生活质量。

关键词: 双膦酸盐; 骨质疏松; 骨密度

The efficacy analysis of intravenous bisphosphonate for the treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHAO Fang, CONG Baohua, LIU Lijie, et al. Department of Orthopedics, Jinqiu Hospital of Liaoning, Shenyang 110016, China

Corresponding author: ZHAO Fang, Email: ZhaoFang001@medmail.com.cn

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of the bisphosphonate (Aiben) for the treatment of osteoporosis in the elderly. **Methods** Sixty postmenopausal osteoporosis patients were selected and divided into the control group and the experimental group. The patients in the experimental group were treated with 2mg intravenous bisphosphonate, once every 3 months, and oral vitamin D and calcium. The patients in the control group were treated with the balanced salt solution, once every 3 months, and oral vitamin D and calcium. Bone mineral densities were measured before the treatment, and 3, 6, 9, and 12 months after the treatment. **Results** The bone mineral densities of the patients in experimental group did not increased obviously on 3 and 6 months after the treatment. However, they increased significantly 9 and 12 months after the treatment. The difference was significant comparing with those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The bisphosphonate use for the treatment of can inhibit bone loss in some degree, and increase bone mineral density, and improve the life quality of the elder osteoporosis patients.

Key words: Bisphosphonate; Osteoporosis; Bone mineral density

进入二十一世纪随着社会文明的进步和经济发展、人民生活水平普遍提高、医疗卫生条件改善和科学技术进步的结果,我国平均人口寿命不断延长,人口老龄化已是未来中国社会面临的诸多亟待应对问题之一,骨质疏松症作为老年常见骨科疾病以及作为骨折潜在危险因素已经被越来越多的中国医生及学者所认识。具不完全统计中国现有约8000万以

上骨质疏松患者。如何有效治疗骨质疏松症和预防因骨质疏松造成骨折的风险的重要性就显得尤为重要。在骨质疏松症的规范治疗中,双膦酸盐类药物的应用越来越广泛^[1],其中包括口服应用及到静脉应用;目前已发展到第三代双膦酸盐药物,伊班膦酸钠(艾本)作为含氮的第三代双膦酸盐药物是国内目前临床应用较有代表性的一种,伊班膦酸钠进入体内,主要分布于骨组织,与磷酸钙结合。当发生骨吸收时,伊班膦酸钠从局部释放出来,选择性地沉积于破骨细胞下面,使破骨细胞难以到达骨质,无法发

作者单位: 110016 沈阳,辽宁省金秋医院骨科

通讯作者: 赵方, Email: ZhaoFang001@medmail.com.cn

挥作用。吞食了伊班膦酸钠的破骨细胞活性下降,甚至凋亡。破骨前体细胞因不能到达骨基质,无法分化为成熟的破骨细胞,使破骨细胞数量减少,从而阻遏破骨过程,有效增加骨密度,从而降低了骨折的发生率,治疗骨质疏松。本文为研究及观察静脉应用双膦酸盐的疗效,进行如下研究。

1 材料与方法

1.1 对象

选择60例女性绝经后骨质疏松症患者,平均年龄:48~65岁,平均55岁。纳入标准:根据骨密度测定值 $> -2.5SD$,并排除慢性肝病、肾功疾病,甲状腺疾病、甲状旁腺疾病,同时排除应用糖皮质激素、性激素及结核肿瘤炎症等病例。

1.2 方法

1.2.1 分组方法:随机双盲分为实验组及对照组,

每组30人。实验组:应用静脉伊班膦酸钠(艾本)2mg每三个月一次,同时口服活性维生素D和钙剂。对照组:给予安慰剂:平衡盐溶液每三个月一次,同时口服活性维生素D和钙剂。

1.2.2 观察方法:应用本院法国DMS生产的Iexxos双能X线骨密度测定仪,其精确度 $< 1\%$, $CV < 0.5\%$,每个工作日均对其进行体模测定,以保证检测的质量。对被检者腰椎前后位(取腰₁₋₄平均值)骨密度测定,然后由微机处理,显示骨密度图像和数据。治疗前测定所有样本的BMD值,并在治疗后第3个月,6个月,9个月,12个月接受门诊随访并且进行每季度一次BMD测定其骨密度值,分析骨密度变化情况。

1.3 统计处理

应用SPSS13.0分析治疗组与对照组不同时间点上骨密度值的平均值是否有差异。

表1 腰椎骨密度变化情况表(g/cm^2) ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	治疗前 BMD	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 月
对照组	0.4461 \pm 0.021	0.442 \pm 0.067	0.4434 \pm 0.011	0.445 \pm 0.014	0.452 \pm 0.0098
实验组	0.4452 \pm 0.034	0.455 \pm 0.034	0.4461 \pm 0.101	0.489 \pm 0.067	0.508 \pm 0.021
t	1.345	1.436	1.478	6.078	7.754
P	>0.1	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001

2 结果

治疗前实验及对照组两样本骨密度平均值无差异,应用药物治疗三个月及六个月后骨密度值平均值较治疗前均有所提高但实验及对照组样本无统计学意义, P 值均大于0.05,应用九个月后及十二个月后,实验及对照组 t 值分别为6.078和7.754。 P 值均小于0.01。说明有统计学意义。腰椎骨密度平均值较治疗前也有明显增加。根据其他研究成果,说明静脉应用双膦酸盐半年以上者疗效较明显。

3 讨论

二膦酸盐类药物是最有效的骨吸收抑制剂。^[2]由于它能减少各种原因引起的骨吸收,目前被广泛用于骨转移癌、原发骨肿瘤和骨质疏松症等疾病的治疗。二膦酸盐的作用机理是:(1)抑制破骨细胞前体的分化和募集,抑制破骨细胞形成;(2)破骨细胞吞噬二膦酸盐,导致破骨细胞凋亡;(3)附着于骨表面,影响破骨细胞活性;(4)干扰破骨细胞从基质接受骨吸收信号;(5)通过成骨细胞介导,降低破骨细胞活性。^[3]本研究发现伊班膦酸钠能够抑制破骨

细胞活性,骨破坏明显减少,在治疗3个月和6个月内骨量变化不明显,分析认为原因可能是骨代谢周期较长,因此在6个月内骨量变化不大,应用3~6个月骨量有少量增加可能与维生素D及钙剂的应用有关,用药后9个月出现骨量明显增加,并建议用双膦酸盐治疗骨质疏松症半年内如无特殊需要,不要测定骨密度,建议一年后复查意义更大。与相关研究相比静脉用药效果较口服用药好,^[4,6]这可能与药物依从性较好有关,相对口服用药是否每次都按时及按服药标准服药有关。本研究表明二膦酸盐与维生素D及钙剂的联合应用治疗绝经后骨质疏松症效果更佳。相关研究表明二膦酸盐的不良反应主要是胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,这可能是因为药物中所含氨基对消化道的刺激引起^[7]本研究中发现,约有15%左右患者出院后出现发热,咳嗽,咳痰、头痛等副反应,但大都是在第一次用药后出现,第二次出现副反应的比率明显下降。基本符合这一理论。本研究说明临床应用静脉注射双膦酸盐治疗骨质疏松症应长期应用,坚持应用9个月~12个月以上,效果较好。现国外已有报道,连续5年以上静脉注射二膦酸盐治疗骨质疏松症的

(下转第604页)

- [8] Belkoff SM, Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2003, 28(14): 1555-1559.
- [9] Krebs J, Aebli N, Goss BC, et al. Cardiovascular changes after pulmonary cement embolism; an experimental study in sheep. *Am J Neuroradiol*, 2007, 28(6): 1046-1050.
- [10] McAfee PC, Bohlman HH, Ducker T, et al. Failure of stabilization of the spine with methylmethacrylate: A retrospective analysis of twenty-four cases. *J Bone Joint Surg*, 1986; 68(8): 1145-1157.
- [11] Boger A, Heini P, Windolf M, et al. Adjacent vertebral failure after vertebroplasty: a biomechanical study of low-modulus PMMA cement. *Eur Spine J*, 2007, 16(12): 2118-2125.
- [12] Thies RS, Banduy M, Ashton BA, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein22 induces osteoblastic differentiation in W-20-17 stromal cells. *Endocrinology*, 1992, 130(3): 1318-1324.
- [13] Ginebra MP, Albuixech L, Fernandez-Barragan E, et al. Mechanical performance of acrylic bone cements containing different radiopacifying agents. *Biomaterials*, 2002, 23(8): 1873-1882.
- [14] Sun M, Hu Y, Lu R, et al. Preparation and osteogenic activity of combining calcium phosphate cement with bone morphogenetic protein composite as a bone graft material [Article in Chinese]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2002, 40(12): 932-935.
- [15] 闫楷忠, 王宸, 沈伟中. 局部应用 CPC/rhBMP-2 复合材料对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(6): 550-553.
- [16] 周英杰, 赵刚, 刘宏建, 等. 复合 BMP 的磷酸钙骨水泥应用于椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折 15 例. *郑州大学学报(医学版)*, 2009, 44(5): 1101-1103.
- [17] 刘宏建, 杜靖远, 王义生, 等. 3 种充填材料应用于绝经后骨质疏松症山羊经皮椎体成形术后椎体的超微结构观察. *郑州大学学报(医学版)*, 2007, 42(1): 97-100.

(收稿日期: 2011-02-09)

(上接第 588 页)

研究, 可较为明显提高骨量改善患者骨质疏松程度, 降低骨折风险, 能有效提高绝经后骨质疏松症患者生活质量,^[8] 甚至可降低死亡率。

【参 考 文 献】

- [1] Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(2): 340-349.
- [2] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京: 北京科学出版社, 1998: 142-162; 238-244.
- [3] Felsenberg D, Miller P, Armbrrecht G, et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 2005, 37(5): 651-654.
- [4] Bauer DC, Gamero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment levels of

bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *Bone Miner Res*, 2006, 21(2): 292-299.

- [5] Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, et al. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a reanalysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res*, 2005, 17(2): 150-156.
- [6] Frieder B, Graham R, Russell G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 423-433.
- [7] Reid DM. Once-monthly dosing: an effective step forward. *Bone*, 2006, 38(4 Suppl 1): 18-22.
- [8] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007. [e-publication 10.1056/NEJMoa074941 at www.nejm.org]

(收稿日期: 2010-09-06)

静脉注射双膦酸盐治疗更年期骨质疏松症疗效分析

作者: [赵方](#), [丛宝华](#), [刘丽杰](#), [董庆卓](#), [宋飞](#)
作者单位: [辽宁省金秋医院骨科, 沈阳, 110016](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(7)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201107008.aspx