

帕米膦酸二钠治疗绝经后妇女骨质疏松症 3年临床观察

陈飞 陈月云 刘瑶 王安才 周进 胡素颖

中图分类号: R825.8 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)07-0596-04

摘要: 目的 观察帕米膦酸二钠治疗绝经后妇女骨质疏松症3年疗效。方法 选取2007年8月至2008年6月PMOP患者97例,每月三次静脉输注帕米膦酸钠30mg,同时每天补充钙剂800 mg~1200mg和活性维生素D 0.25 μ g,疗程3年。定期测定治疗前后的腰椎、股骨颈与全髌骨密度值(BMD)及骨转换标记物(血清CTX、尿CTX、NTX、血清TRACP5b)。结果 ①治疗3年后,腰椎、股骨颈和全髌部位BMD均较治疗前显著提高($P<0.001$);②治疗6个月,血清I型胶原交联羧基端肽(CTX)、I型胶原交联氨基端肽(NTX)、尿CTX/Cr、尿NTX/Cr、尿吡啶啉/肌酐(PYD/Cr)、尿脱氧吡啶啉/肌酐(DPYD/Cr)和血浆抗酒石酸酸性磷酸酶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个月时尿吡啶啉和脱氧吡啶啉、血浆抗酒石酸酸性磷酸酶的变化与3年后腰椎、股骨颈和全髌部位BMD的变化值均呈负相关($P<0.01$)。③治疗后疼痛明显缓解生活能力明显改善,治疗期间新发骨折2例。结论 帕米膦酸二钠是治疗PMOP安全有效,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: 帕米膦酸钠;骨密度;骨转换标记物;骨质疏松症

The 3-year clinical observation of pamidronate disodium for the treatment of postmenopausal osteoporosis CHEN Fei, CHEN Yueyun, LIU Yao, et al. Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, 241000, China

Corresponding author: WANG Ancai, Email: yjswac@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of pamidronate disodium for the 3-year treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** Ninety-seven cases of PMOP from August 2007 to June 2008 were selected. The patients were treated with intravenous pamidronate disodium (30mg, 3 times per month), and supplemented with 800-1200 mg calcium and 0.25 μ g vitamin D daily, for 3 years. BMD of the lumbar vertebra, the femoral neck, and the total hip and the bone turnover markers including serum CTX, urine CTX, NTX, and serum TRACP5b, were measured before and after the treatment. **Results** 1) BMD of the lumbar vertebra, the femoral neck, and the total hip increased significantly after the 3-year treatment, comparing to BMD before the treatment ($P<0.001$). 2) Serum CTX and NTX, urine CTX/Cr, NTX/Cr, PYD/Cr, DPYD/Cr, and serum TRAP significantly decreased after 6-month treatment, comparing to those before the treatment ($P<0.01$). The bone turnover markers remained in a low level and did not decrease further thereafter. Pearson's correlation analysis showed that the changes of PYD, DPYD, and PRAP in 6 months after the treatment were negatively associated with the changes of BMD of the lumbar vertebra, the femoral neck, and the total hip in 3-year after the treatment ($P<0.01$). 3) The pain was significantly ameliorated and the life quality was significantly improved after the treatment. Two new fractures occurred during the treatment. **Conclusion** Pamidronate disodium was efficient and safe in the treatment of

作者单位: 241000 芜湖, 皖南医学院弋矶山医院干部内科(陈飞、王安才、陈月云); 皖南医学院弋矶山医院营养室(刘瑶); 泾县人民医院内分泌科(周进); 芜湖中医医院内分泌科(胡素颖); 陈飞现在工作单位(芜湖市第一人民医院内分泌代谢病科)

通讯作者: 王安才, Email: yjswac@sina.com

PMOP. The decline of bone turnover markers in early stage was negatively correlated with the improvement of BMD in 3 years after the treatment.

Key words: Pamidronate disodium; BMD; BTM; 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。绝经期妇女患病率较高,妇女在绝经期内骨量丢失明显加快,每年达2%~3%^[1]。研究显示,绝经后妇女的骨转换标记物升高,较高的骨转换标记物提示骨折风险增加^[2]。治疗初期骨吸收标志物的减少能反映长期的骨折风险小^[3,4]。本研究目的观察帕米膦酸二钠对妇女PMOP疗效及治疗早期骨转换标记物变化与BMD变化间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象选取自2007年8月至2010年6月内分泌科门诊初诊患者,均为绝经后妇女。入选者符合WHO骨质疏松诊断标准,近3个月未使用影响骨代谢的药物,如维生素D、雌激素、钙制剂、双磷酸盐等。排除标准包括:①肝病、肾病、胃十二指肠溃疡、甲状腺功能亢进、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D、性激素等可能影响骨代谢的药物。③妇科恶性肿瘤史。④严重心血管疾病史。

1.2 治疗用药帕米膦酸钠,静脉滴注,每月连续3天,每天30mg/5%葡萄糖250ml。同时补充钙剂每天800mg~1200mg,活性维生素D(罗盖全)每天0.25ug。

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,采用德国西门子公司生产的双能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。

1.3.2 生化标记物分析:清晨空腹采血,提取血浆,-20℃储存。血清I型胶原交联羧基端肽(CTX)、I型胶原交联氨基端肽(NTX)应用电化学发光免疫法测定;血浆抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP5b)应用酶联免疫法;采集空腹第2次晨尿,尿吡啶啉、脱氧吡啶啉、I型胶原交联羧基端肽(CTX)和I型胶原交联氨基端肽(NTX)应用酶联免疫测定法;尿肌酐(Cr)采用酶法测定采用酶法,以纠正尿浓度的影

响。观察时间点为治疗开始前、治疗后6个月、1、2和3年。

1.4 观察指标

1.4.1 止痛疗效评价标准:治疗前后对疼痛进行分级,评价疗效。

根据WHO疼痛程度分级分为4级:0级:无痛;1级(轻度):虽有疼痛但可以忍受,能正常生活,睡眠不受干扰;2级(中度):疼痛明显,不能忍受,要求服用止痛剂,睡眠受干扰;3级(重度):疼痛剧烈,不能忍受,需要止痛剂,睡眠严重受到干扰,可伴有植物神经功能紊乱或被动体位。治疗后疼痛控制评价标准:完全缓解(CR):疼痛程度为0级,治疗后完全无痛;部分缓解(PR):疼痛程度为1级,疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本上不受到干扰,能正常生活;轻度缓解(MR):疼痛程度为2级,疼痛较给药前减轻,但仍感明显疼痛,睡眠仍受到干扰;无效(NR):与治疗前比较无减轻。总有效率为CR+PR。

1.4.2 生活能力疗效评价标准:活动能力分级0级:活动自如;I级:活动受限;II级:活动明显受限;III级:完全不能活动。显效:活动能力提高II级或以上;有效:活动能力提高I级;无效:活动能力未提高或减弱。

1.5 统计学处理定量数据采用均值±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Person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

患者97例,其中3例(3.0%)患者用药7~19个月后退出现治疗,94例患者完成3年观察,年龄68~96岁,平均 (72.5 ± 6.7) 岁。治疗前伴有骨折史者15例。治疗期间新发腰椎压缩性骨折2例(2%)。退出治疗原因有:心肌梗死死亡1例,脑溢血死亡1例;肝癌死亡1例。

2.2 骨密度变化

治疗1年后,腰椎、股骨颈和全髋部位BMD均较治疗前显著提高($P < 0.01$);2年后,各部位BMD仍继续增加,与治疗1年比较,均有显著提高($P < 0.01$);3年后,腰椎骨密度仍继续增加,较治疗后

2 年有显著提高($P < 0.01$),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($P < 0.01$),见表 1。

表 1 各部位 BMD 治疗前后的变化(g/cm^2)($\bar{x} \pm s$)

部位(BMD)	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年	治疗后 3 年	增加值(%)
L1-4	0.816 $\pm$ 0.136	0.847 $\pm$ 0.148 ^a	0.881 $\pm$ 0.144 ^{ab}	0.891 $\pm$ 0.150 ^{ab}	8.4 $\pm$ 5.1
股骨颈	0.667 $\pm$ 0.190	0.713 $\pm$ 0.167 ^a	0.725 $\pm$ 0.121 ^{ab}	0.723 $\pm$ 0.129 ^{ab}	7.7 $\pm$ 4.5
全髋	0.736 $\pm$ 0.135	0.761 $\pm$ 0.113 ^a	0.773 $\pm$ 0.089 ^{ab}	0.789 $\pm$ 0.109 ^a	6.7 $\pm$ 7.3

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与治疗 1 年比较,^b $P < 0.01$

2.3 骨转换标记物变化

治疗 6 个月后,血清 CTX、尿 CTX/Cr 和尿 NTX/Cr、脱氧吡啶啉(DPYD/Cr)、尿吡啶啉/肌酐(PYD/Cr)和血浆抗酒石酸酸性磷酸酶 5b

(TRACP5b)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 2 骨转换标记物治疗前后的变化($\bar{x} \pm s$)

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	降低率(%)
TRACP5b(n/L)	6.13 $\pm$ 1.72	3.73 $\pm$ 1.41	3.61 $\pm$ 1.37	3.63 $\pm$ 1.54	3.59 $\pm$ 1.63	41
CTX(ng/ml)	0.46 $\pm$ 0.23	0.27 $\pm$ 0.15	0.25 $\pm$ 0.19	0.23 $\pm$ 0.14	0.21 $\pm$ 0.17	57
CTX/Cr(ng/Lmmol/L)	323 $\pm$ 89	179 $\pm$ 87	183 $\pm$ 59	171 $\pm$ 33	169 $\pm$ 27	49
NTX/Cr(nmol/Lmmol/L)	60.9 $\pm$ 15.7	38.1 $\pm$ 18.1	39.3 $\pm$ 17.4	36.7 $\pm$ 13.9	33.9 $\pm$ 11.7	44
DPYD/Cr(nmol/Lmmol/L)	6.1 $\pm$ 2.4	4.1 $\pm$ 2.3	3.3 $\pm$ 2.7	3.9 $\pm$ 2.6	3.7 $\pm$ 2.1	41
PYD/Cr(nmol/Lmmol/L)	26.9 $\pm$ 6.7	21.9 $\pm$ 4.7	19.3 $\pm$ 5.2	18.7 $\pm$ 3.1	17.8 $\pm$ 2.9	27

注: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,相关系数及 P 值(双侧检验)见表 3。

表 3 血清早期骨转换标记物变化与 3 年后骨骼 BMD 变化的相关分析

部位	TRACP5b	CTX	CTX/Cr	NTX/Cr	DPYD/Cr	PYD/Cr
L1-4	-0.301 [*] (0.001)	0.297 [*] (0.005)	-0.276 [*] (0.002)	-0.317 [*] (0.000)	-0.289 [*] (0.006)	-0.323 [*] (0.001)
股骨颈	-0.279 [*] (0.013)	-0.291 [*] (0.002)	-0.283 [*] (0.000)	-0.296 [*] (0.001)	-0.275 [*] (0.000)	-0.223 [*] (0.000)
全髋	-0.067 (0.092)	-0.278 [*] (0.002)	-0.217 [*] (0.001)	-0.305 [*] (0.000)	-0.239 [*] (0.000)	-0.331 [*] (0.001)

注:^{*} $P < 0.01$ (two-tailed)

2.5 疼痛控制和生活能力改善情况

2.5.1 疼痛程度改善情况:见表 4。

表 4 治疗前后疼痛分级比较

分组	病例数	0 级	1 级	2 级	3 级	总有效率(%)
治疗前	97	3	38	49	7	
治疗后	94	7	63	23	1	74.5

注:治疗前后疼痛分级比较疼痛缓解有效率(CR + PR)74.5%,有显著差异

2.5.2 生活质量改善情况(以生活能力提高为指标):见表 5。

表 5 治疗前后生活能力比较

分组	病例数	0 级	I 级	II 级	III 级	总有效率(%)
治疗前	97	13	26	34	21	
治疗后	94	24	38	20	12	85.1

注:治疗前后生活质量相比有明显差异,患者的生活能力明显提高,有效率:85.1%

3 讨论

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是中老年人,特别是绝经后妇女的常见病此病既有骨量的变化,又有骨质(骨结构、力学性能)的改变。疼痛、骨折、身长缩短是骨质疏松的三大症状,其中疼痛直接影响病人生活质量,造成的伤害不仅是生理的,而且是心理的、经济的,甚至是社会的。骨质疏松疼痛机理十分复杂,骨吸收增加,骨矿含量减少是疼痛的主要原因,另一个引起疼痛的原因是骨折。此外,骨质疏松患者在躯干活动时,会出现肌痉挛,从而产生肌肉及筋膜性腰背疼痛临床常见的骨质疏松发生部位则多在腰椎等负重处。因此骨质疏松症疼痛的治疗主要

应着眼于抑制骨吸收及提高骨密度。

Black 等^[5]研究显示,应用双膦酸盐治疗 4 年可降低椎体骨折 28% ~ 36%,髌部骨折风险下降一半。帕米膦酸二钠作为一种双膦酸盐类药物,其治疗 PO 的机制主要抑制骨吸收,强度比氯屈膦酸盐强 10 倍,比依替膦酸盐强 100 倍。临床研究报告帕米膦酸二钠治疗骨质疏松症(日剂量 150mg),为期 3 年,骨矿物密度以每年 1% 的速度增加^[6,7],是目前治疗 PMOP 最常用双膦酸盐的药物之一。国外研究报告帕米膦酸钠治疗绝经后白人 PMOP,能持久增加腰椎和髌部骨密度,耐受性良好,而停药后疗效则逐渐减退^[8]。本研究发现,对于中国 PMOP 患者,帕米膦酸二钠治疗 3 年内,腰椎骨密度逐年增加,股骨颈和全髌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、股骨颈和全髌部位骨密度均较治疗前显著提高,提示帕米膦酸钠对中国 PMOP 具有较好的远期疗效。

骨转换标记物包括血清 CTX、TRACP5b,尿 CTX 和尿 NTX 等。CTX 是 I 型胶原降解过程中的特异产物,是目前国际上公认的代表骨吸收的生化指标,吡啶啉和脱氧吡啶啉:吡啶啉和脱氧吡啶啉是骨与软骨之间胶原分子的交叉链,在骨基质吸收过程中释放入血,可以直接评估骨吸收状况,并且比羟脯氨酸更灵敏,比骨密度的改变更早;抗酒石酸酸性磷酸酶是来源于骨、前列腺、红细胞和血小板等的一种酸性磷酸酶,在骨组织中是由破骨细胞分泌入血,可以反映破骨细胞的活性和骨吸收状态。本研究结果显示帕米膦酸二钠在为期 3 年的治疗中可对降低 PMOP 患者骨转换标记物,增加骨密度的作用,早期 CTX、NTX、血浆抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP5b),尿吡啶啉和脱氧吡啶啉变化与 3 年腰椎、股骨颈和全髌部位 BMD 的变化值均呈负相关,提示抗骨吸收治疗早期检测骨转换生化标记物对于了解骨代谢,指导临床用药具有指导价值。

疼痛是 OP 患者临床表现之一并一定程度影响患者的生活质量。本研究显示帕米膦酸二钠在增加 PMOP 患者 BMD 的同时,可明显减轻疼痛,改善生活质量。有关二膦酸盐减轻 OP 患者疼痛的机制如下:帕米膦酸二钠主要作用于破骨细胞,通过抑制破骨细胞吞噬管子,抑制骨吸收从而起到阻止骨溶解的作用,用于治疗骨吸收所导致的临床症状,骨质疏

松所引起的骨折、疼痛^[9];苏秉成等研究^[10]对骨质疏松患者的止痛作用好于对恶性肿瘤的止痛作用,主要是有效治疗了骨质疏松引起的骨溶解减轻了疼痛。另外,注意应用帕米膦酸二钠治疗 OP 时应与钙剂及维生素 D 剂同时服用^[11,12],可增加疗效并防止低钙血症。

总之,本研究结果显示在为期 3 年的观察中,二膦酸盐-帕米膦酸二钠可明显抑制妇女 PMOP 患者骨吸收和增加骨密度,并减轻骨质疏松疼痛和改善生活治疗。

致谢

【参考文献】

- [1] Sribastava M, Deal C. Osteoporosis in early: prevention and treatment. Clin Geriatr Med, 2002, 18(3): 529-555. osteoporosis, 2004, 10: 397-404.
- [2] Eastell R, Hannon R. Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 95: 829-836.
- [3] Bjarnason NH, Sarker S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int, 2001, 12: 922-930.
- [4] Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res, 2003, 18: 1051-1056.
- [5] Black DM, Gummings SR, Karpf DB, et al. Randomise trial of effect of alendronate on risk of fracture women with existing vertebral fracture Intenveillon Trial Research Group. Lancet, 1996, 348(9041): 1535-1541.
- [6] 鍾永祥, 张祥武. 帕米膦酸二钠的临床应用进展. 中华全科医师杂志, 2005, 4(1): 27-29.
- [7] 肖庆成, 吴成中. 帕米膦酸盐在多发性骨转移癌中的应用. 中国现代医生, 2007, 45(5): 33, 39.
- [8] 张秀平, 俞雄. 骨质疏松症防治药物研究进展. 世界药品信息, 2001, 10(5): 20-22.
- [9] Lipton A. Bisphosphonate treatment of lytic bone metassases[R]. USA: ASCO, 1998, 94-99.
- [10] 苏秉成, 董荣华, 胡永成. 博宁(帕米膦酸二钠)治疗骨肿瘤及骨病性疼痛的临床观察. 中国骨肿瘤骨病, 2004, 3(6): 147-149.
- [11] Lipton A, Demer LM. Increased urinary excretion of pyridinium crosslinks in cancer patients. Clin Chan, 1993, 39: 614-617.
- [12] 任莉. 骨质疏松症的药物治疗. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(1): 126-128.

(收稿日期: 2011-02-11)

帕米膦酸二钠治疗绝经后妇女骨质疏松症3年临床观察

作者: [陈飞](#), [陈月云](#), [刘瑶](#), [王安才](#), [周进](#), [胡素颖](#)
作者单位: [陈飞\(芜湖市第一人民医院内分泌代谢病科\)](#), [陈月云,王安才\(皖南医学院弋矶山医院干部内科 241000 芜湖\)](#), [刘瑶\(皖南医学院弋矶山医院营养室\)](#), [周进\(泾县人民医院内分泌科\)](#), [胡素颖\(芜湖中医医院内分泌科\)](#)
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_zggzsszz201107011.aspx