

伊班膦酸钠(艾本)治疗老年重度骨质疏松症的临床试验

周臻臻 朱秀英 周萍 王秋军 迟啸威

中图分类号: R453.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0259-04

摘要: **目的** 探讨国产伊班膦酸钠(艾本)间断静脉滴注治疗老年重度骨质疏松症的疗效及安全性。**方法** 老年重度骨质疏松症患者61例,随机分为两组。全部患者均每日给予阿法迪三1 μ g Qd、珍牡肾骨0.63g Tid口服,试验组31例同时给予国产伊班膦酸钠注射液(艾本)静脉滴注,首次剂量为2mg,此后均给予3mg,每3个月滴注1次,连续用药1年。另30例为对照组。测定治疗前后患者的血钙、血磷、血碱性磷酸酶、肝功、肾功及腰椎、股骨颈、前臂的骨密度,应用视觉模拟评分(VAS)对患者疼痛进行评价,并记录治疗过程中患者出现的不良反应。**结果** 试验组患者经过1年治疗后腰椎、股骨颈及前臂骨密度较治疗前明显增高($P < 0.05$):腰椎骨密度增加3.2%,股骨颈骨密度增加7.2%,前臂骨密度增加8.5%,试验组血碱性磷酸酶也明显下降($P < 0.01$);对照组患者腰椎及前臂骨密度也分别增加0.9%和1.2%,但治疗前后比较无统计学差异($P > 0.05$),血碱性磷酸酶也无明显改变($P > 0.05$)。两组患者治疗前后血钙、血磷、肝功、肾功均无明显变化($P > 0.05$)。治疗过程中试验组患者除1例因严重骨痛退出实验外其余患者均无严重不良事件发生,疼痛评分明显降低($P < 0.01$)。**结论** 伊班膦酸钠(艾本)间断静脉给药能有效地增加老年重度骨质疏松症患者的骨密度,缓解骨痛且耐受性良好,无严重不良反应;而单纯骨化醇加钙剂治疗老年患者的骨密度虽无明显统计学意义但仍有增加,提示艾本联合珍牡肾骨、阿法迪三治疗老年重度骨质疏松症是可行有效的药物治疗方案之一。

关键词: 重度骨质疏松症; 老年; 伊班膦酸钠; 骨密度; 不良反应

Clinical trial of ibandronate for the treatment of severe osteoporosis in the elderly ZHOU Zhenzhen, ZHU Xiuying, ZHOU Ping, et al. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150086, China

Corresponding author: ZHU Xiuying, Email: zhuxiuying51@sina.com

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of ibandronate (AiBen) intermittent intravenous infusion for the treatment of severe osteoporosis in the elderly. **Methods** Sixty-one elderly patients with severe osteoporosis were randomly divided into two groups. All patients were treated with Alpha-D₃ (1 μ g, Qd) and zhenmushengu (0.63g, Tid). Patients in the treatment group were also treated with injection of AiBen with the first dose of 2mg and the following dose of 3mg once every 3 months for 1 year. Another 30 patients were considered as the control group. Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, liver function, renal function, and bone mineral density (BMD) of the femoral neck, lumbar spine, and forearm of all patients were measured before and after the treatment. Visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the pain of the patients. The side effect was recorded during the study. **Results** BMDs of the lumbar spine, femoral neck, and forearm of the patients in the treatment group increased significantly after 1 year treatment of ibandronate ($P < 0.05$). BMD of the lumbar spine, femoral neck, and forearm increased 3.2%, 7.2%, and 8.5%, respectively. Serum alkaline phosphatase of patients in the treatment group decreased significantly ($P < 0.01$). BMD of the lumbar spine and forearm of patients in the control group also increased 0.9% and 1.2%, respectively, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Serum alkaline phosphatase had no change ($P > 0.05$). Serum calcium, phosphorus, liver function, and renal function had no significant difference before and after treatment both in the treatment and control group ($P > 0.05$). One patient in the treatment group dropped out of the study for severe bone pain, but the others

had no serious adverse events. The pain scores of the patients significantly reduced ($P < 0.01$).

Conclusion Intermittent AiBen intravenous infusion can effectively increase BMD in the senile patients with severe osteoporosis, and relieve bone pain without serious adverse reactions. Treatment of calciferol and calcium in the elderly patients with severe osteoporosis can also increase BMD without obvious significant difference. The results indicate that AiBen combined with zhenmushengu and α -D₃ is one of the feasible and effective treatments in elderly patients with severe osteoporosis.

Key words: Severe osteoporosis; Elderly; Ibandronate; Bone mineral density; Side effect

随着世界的人口老龄化,骨质疏松症及其引起的疼痛、骨质疏松性骨折已经成为威胁老龄人群生活质量和人类健康的重大社会公共卫生问题^[1]。90 年代我国 9000 万人口调查骨质疏松症的患病率为 7.01%^[2]。中国目前骨质疏松症发生随年龄递增,60 岁以上人群 22.6%,超过 80 岁人群 50% 患病。据统计我国现有骨质疏松症患者 9 千万人,骨量减少者约 6 千万人,每年因骨质疏松症而并发骨折的发病率有逐年增高的趋势^[3]。双膦酸盐作为骨吸收抑制剂能有效治疗骨质疏松症,降低骨质疏松性骨折的发生,是目前治疗骨质疏松症的最常用的药物之一。第三代双膦酸盐药物伊班膦酸钠是第一个通过美国 FDA 认证可以静脉给药的双膦酸盐类^[4]。本研究旨在探讨国产伊班膦酸钠(艾本)间断静脉滴注治疗老年重度骨质疏松症的疗效及安全性。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

我院干部病房 2008 年 4 月至 2011 年 8 月确诊为重度骨质疏松症的老年患者 61 例,年龄 65 ~ 87 岁,均符合 1994 年 WHO 关于骨质疏松症的诊断标准^[5],并排除继发性骨质疏松症,近半年内未使用过影响骨代谢的药物。入组患者均存在 2 个椎体以上的椎体压缩性骨折,疼痛影响睡眠,难以忍受,需服用药物来控制。

1.2 药物与仪器

1.2.1 药物

阿法迪三(阿法骨化醇软胶囊,1 μ g/粒,昆明贝壳诺顿制药有限公司)。珍牡肾骨(珍牡肾骨胶囊,0.63g/粒,山东会仙药业集团有限公司)。艾本(伊班膦酸钠注射液,1ml:1mg/支,河北医科大学生物医学工程中心)。乐松(洛索洛芬钠片,60mg/片,上海三共制药有限公司)。

1.2.2 仪器

美国 Lunar 公司 DPX-MD 双能 X 线骨密度测定
万方数据

仪;美国 Roche 公司 PPD 生化分析仪;日本 Sysmex 公司 XE_2100 血细胞分析仪;德国 Siemens 公司 FX-D' DR X 线摄影机;德国 Siemens 公司 sensation10 多层螺旋 CT;德国 Siemens 公司 1.5TMAGNETOM Avanto 磁共振。

1.3 研究方法

采用随机对照研究。61 例老年重度骨质疏松症患者,随机分为两组。全部患者均每日给予阿法迪三 1 μ g Qd、珍牡肾骨 0.63g Tid 口服。试验组 31 例,男性 8 例,女性 23 例,年龄 65 ~ 87 岁,平均年龄 76.97 $\pm$ 4.69 岁,同时给予国产伊班膦酸钠注射液(艾本)静脉滴注,首次剂量为 2mg,此后均给予 3mg,每 3 个月滴注 1 次,连续用药 1 年。另 30 例为对照组,男性 7 例,女性 23 例,年龄 66 ~ 84 岁,平均年龄 77.32 $\pm$ 3.88 岁。两组患者年龄、性别比例及体重指数无统计学差异($P > 0.05$),有良好可比性。

1.4 观察指标

1.4.1 血液指标:治疗前后行血清碱性磷酸酶(AKP)、钙(Ca)、磷(P)、血常规及肝肾功能检测。

1.4.2 骨密度:双能 X 线骨密度测定仪分别测量治疗前后腰椎 2-4、股骨颈及桡骨远端三分之一处骨密度。

1.4.3 疼痛评价:采用 10 分制视觉模拟评分(VAS)^[6]对患者治疗前后疼痛变化进行评价。评分标准:0 分,无痛;1 ~ 3 分,轻微疼痛,患者能忍受;4 ~ 6 分,疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7 ~ 10 分,疼痛渐强烈,患者难以忍受。

1.4.4 治疗前后行胸腰椎影像学检查(X 线或 CT 或 MRI),判断有无新椎体骨折。

1.4.5 不良反应,并记录伴随用药以了解不良反应是否与研究用药相关。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 系统软件处理相关数据。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液指标

试验组 AKP 在治疗 12 个月后较治疗前显著降低($P < 0.01$),对照组治疗前后无显著变化,见表 1, Ca、P、血常规及肝肾功能两组治疗前后均无显著差异($P > 0.05$)。

表 1 60 例患者两组治疗前后 AKP 的变化($\bar{x} \pm s, U/L$)

	试验组	对照组
治疗前	83.00 ± 24.136*	78.47 ± 21.992*
治疗后	66.27 ± 22.151*	81.03 ± 32.505*

治疗前后比较: * $P < 0.01$, # $P > 0.05$

表 2 60 例患者两组治疗前后骨密度的变化($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰椎 2-4	0.77963 ± 0.117601*	0.80480 ± 0.111329*	0.84253 ± 0.161914*	0.84990 ± 0.176081*
股骨颈	0.57397 ± 0.099051*	0.61537 ± 0.103495*	0.6237 ± 0.10421*	0.61777 ± 0.092784*
桡骨远端 1/3	0.39236 ± 0.109735*	0.42587 ± 0.119287*	0.38173 ± 0.060147*	0.38613 ± 0.062971*

治疗前后比较: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$, * $P > 0.05$

表 3 60 例患者两组治疗前后 VAS 评分分值的变化

	试验组	对照组
治疗前	8.26 ± 1.86	7.84 ± 1.93
治疗后	3.01 ± 1.02*	4.05 ± 1.74*

与对照组相比 * $P < 0.01$

2.4 骨折情况

治疗期间两组均未出现新发椎体骨折,试验组有 2 例出现急性腰间盘突出症,予卧床及中西医结合治疗后好转,未影响用药,对照组有 2 例患者跌倒后分别出现前臂远端及肋骨骨折。

2.5 不良反应

试验组患者首次用药有 1 例出现低热,体温未超过 38℃;4 例出现肌肉酸痛、乏力等类流感样反应,患者均可以耐受,部分患者给予乐松口服,所有症状持续 1~3 天后缓解,此后用药患者症状较第一次明显减轻或再未出现类似反应;1 例出现严重骨痛,不能耐受,退出试验,疼痛持续 1 周后缓解。

3 讨论

随着人口老龄化,近年来骨质疏松症越来越受到人们的重视,骨质疏松性骨折更是加重了患者的负担,增加了死亡率。双膦酸盐药物在骨质疏松症的治疗中占有重要的地位,它是一种焦磷酸盐的类似物,能与骨矿化基质结合,抑制骨吸收,其口服剂型因严格的服药方式和易引起胃肠道刺激等不良反应使部分重度骨质疏松症患者无法应用。新一代静脉用双膦酸盐药物克服上述缺点,提高了生物利用

2.2 骨密度 两组治疗前后骨密度变化显示试验组腰椎 2-4、股骨颈及桡骨远端三分之一处骨密度较治疗前有显著增加($P < 0.05$):腰椎骨密度增加 3.2%,股骨颈骨密度增加 7.2%,前臂骨密度增加 8.5%;对照组患者腰椎 2~4 及前臂骨密度也分别增加 0.9% 和 1.2%,但治疗前后比较无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。

2.3 疼痛评价

本研究入组 60 例患者 VAS 评分平均值为 8.26 ± 1.53,治疗前两组患者 VAS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 VAS 评分值均降低,试验组与对照组比较有显著差异($P < 0.01$),见表 3。

度,且可以间断给药,为患者提供了新的选择,从而增加了患者的依从性。一项在健康男性和健康绝经后妇女中进行的伊班膦酸钠剂量探索试验显示,伊班膦酸钠 1mg 静脉注射 1 周后,受试者尿中 I 型胶原 C 末端肽(CTX)水平降低 81%~95%,并在 2 周内持续维持较低水平;而伊班膦酸钠 2mg 静脉注射,尿 CTX 可在 4 个月内持续维持低水平^[7]。试验结论,伊班膦酸钠 1mg 静脉注射对骨吸收的持续抑制作用不足 1 个月,2mg 对骨吸收的持续抑制作用超过了 3 个月,伊班膦酸钠 2mg 每 3 个月使用 1 次为有效剂量。国内对于伊班膦酸钠治疗骨质疏松症的研究亦多选用此剂量。而国外 DIVA (Dosing IntraVenous Administration) 研究结果显示:伊班膦酸钠注射剂 3 月 1 次静脉注射 3mg 和 2 月 1 次静脉注射 2mg 治疗 1 年均能够增加患者骨密度,故本研究选用单次剂量为 3mg,但为避免严重不良反应首次剂量仍为 2mg。

骨密度是骨质量的一个重要标志,反应骨质疏松的程度,是预测骨折危险性的重要指标和依据,碱性磷酸酶是评价骨形成和骨转换的指标,本试验用国产伊班膦酸钠(艾本)治疗老年重度骨质疏松症患者 30 例为期一年,结果显示,试验组患者经过一年的艾本治疗后腰椎 2~4、股骨颈及桡骨远端三分之一处骨密度较治疗前均有明显增高,碱性磷酸酶显著下降说明艾本能有效地抑制骨吸收、骨转换的病理过程,增加骨密度,从而使重度老年骨质疏松症得以有效的治

疗,预防再发骨折,此结果与国内外类似研究一致^[8-13]。但本研究结果前臂骨密度的增加较腰椎及股骨颈明显($P < 0.01$),与其他研究腰椎增加更明显不尽相同,考虑与本研究入选对象年龄相对较高,腰椎均多发椎体骨折及高龄老年人均有不同程度的腰椎骨质增生、间盘退变、韧带老化影响骨量的测定有关,又或者老年人前臂骨转换高于腰椎及股骨颈,从而致骨密度增加的灵敏度高于腰椎及股骨颈,也不除外本研究样本量小,研究时间短的影响。

骨质疏松性骨痛严重影响着骨质疏松症患者的生活质量,疼痛的发生最重要的原因是骨转换过快,骨吸收增加。在吸收过程中,骨小梁的破坏、消失,骨膜下皮质骨的破坏引起骨痛。但很多骨质疏松症患者最初并不能意识到自己为骨质疏松性骨痛,而因表现为胸痛、腰背痛疑为冠心病、风湿等到医院就诊,最终确诊为骨质疏松症经治疗后好转。本研究两组患者治疗后较治疗前VAS评分均有明显降低,与对照组相比试验组降低更明显,这可能是伊班膦酸钠降低骨转换,抑制骨吸收使疼痛随着骨组织微结构的修复而得以改善,从而有效缓解骨质疏松症患者的骨痛症状。

静脉用双磷酸盐类最常见的不良反应为低热、肌肉酸痛等类流感样反应,本试验中共有5例(16.7%)出现类似症状,患者均可耐受,与李梅等^[8]的研究结果(26.7%)略有差别,可能与本组入选对象年龄较大,老年人免疫力低,对药物反应差有关。两组均无新发椎体骨折,对照组有2例因跌倒分别出现前臂远端及肋骨骨折,因研究时间短难以比较两组骨折率的差异,但国外已有相关研究报道,伊班膦酸钠治疗骨质疏松症可降低患者骨折的发生率^[14-15]。此外,本研究试验组有2例治疗过程出现急性腰间盘突出症,对此是否与用药有关目前尚不明确。

钙剂是任何骨质疏松症治疗的基础用药,它为人体的提供骨矿物质,增加骨强度,阿法迪三属于活性维生素D代谢物,能通过增加胃肠道对钙的吸收,直接或间接抑制甲状旁腺素的释放而减少骨量丢失,可能因本研究入选对象年龄较大,骨量丢失较重,另外骨质疏松症的发生是一个渐进的过程,骨密度的改变较慢,需要长期大样本的试验研究,从而致对照组患者骨密度增加无统计学差异。

综上所述,静脉用国产伊班膦酸钠(艾本)间断给药能有效地增加老年重度骨质疏松症患者的骨密度,缓解疼痛且耐受性良好,无严重不良反应,从而

提高患者长期治疗的依从性,提高疗效;而单纯骨化醇加钙剂治疗老年患者的骨密度虽无明显统计学意义但仍有增加,提示艾本联合珍牡肾骨、阿法迪三治疗老年重度骨质疏松症是可行有效的药物治疗方案之一。

【参 考 文 献】

- [1] 刘臻. 钙、维生素A、D等骨健康关系的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(3): 215-218.
- [2] 周惠琼. 双膦酸盐在骨质疏松症治疗中的相关问题. 中日友好医院学报, 2011, 25(1): 37-39, 43.
- [3] 刘忠厚. 骨矿与临床. 北京: 中国科学技术出版社, 2006, 256-257.
- [4] Sambrook P. Quarterly intravenous injection of ibandronate to treat osteoporosis in postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging*, 2007, 2(1): 65-72.
- [5] 高文魁. 老年骨质疏松症(OP)研究进展. 西北国防医学杂志, 2010, 31(5): 367-369.
- [6] 钟华, 卢畅. 红外线透视导航下PKP治疗骨质疏松性椎体压缩骨折. 重庆医科大学学报, 2010, 35(11): 1710-1712.
- [7] Burckhardt P, Hüsi B, Thiebaud D, et al. Long term effects of a single dose of intravenous ibandronate. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2003, 3(1): 77-82.
- [8] 李梅, 邢小平. 伊班膦酸钠间断静脉输注治疗北京绝经后骨质疏松症女性的疗效. 基础医学与临床, 2009, 29(8): 869-871.
- [9] Lamy O, Sandini L, Pache I, et al. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(8): 728-732.
- [10] Reginster JY, Neuprez A, Bruyère O. Ibandronate in profile: drug characteristics and clinical efficacy. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2008, 4(7): 941-51.
- [11] Mei Li, Xiao-ping Xing, Zhen-lin Zhang, et al. Infusion of ibandronate once every 3 months effectively decreases bone resorption markers and increases bone mineral density in Chinese postmenopausal osteoporotic women: a 1-year study. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2010, 28(3): 299-305.
- [12] 覃保瑜. 伊班膦酸钠联合钙尔奇D治疗老年女性骨质疏松症32例疗效观察. 内科, 2008, 3(5): 681-682.
- [13] Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(6): 1838-1846.
- [14] Baltas CS, Balanika AP, Raptou PD, et al. Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2005, 5(4): 388-392.
- [15] Cosman F. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract*, 2009, 15(5): 483-493.

(收稿日期: 2011-10-10)

伊班膦酸钠(艾本)治疗老年重度骨质疏松症的临床试验

作者: [周臻臻](#), [朱秀英](#), [周萍](#), [王秋军](#), [迟啸威](#)

作者单位:

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2012, 18(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203016.aspx