

· 药物研究 ·

阿仑膦酸钠肠溶片对绝经后骨质疏松症的疗效观察

汪冉 赵志芳 杨永宏 张冬生

中图分类号: R683.42 R453.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0273-03

摘要: **目的** 观察阿仑膦酸钠(石家庄欧意药业有限公司生产的“固邦”)治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取80例绝经后骨质疏松症患者应用阿仑膦酸钠肠溶片治疗12个月,于治疗前后测定肝肾功能、ALP、骨钙素、尿NTX及腰椎、股骨颈、Wards三角区骨密度。**结果** 应用阿仑膦酸钠肠溶片治疗12个月后患者骨密度较前升高($P < 0.01$),尿NTX(T值4.499)及ALP(碱性磷酸酶)(T值9.833)较治疗前降低($P < 0.05$)。**结论** 阿仑膦酸钠肠溶片对绝经后骨质疏松症患者的治疗是有效的,不良反应少,且依从性好。

关键词: 阿仑膦酸钠肠溶片; 绝经; 骨质疏松

Efficacy observation of alendronate sodium enteric-coated tablet on postmenopausal osteoporosis

WANG Ran, ZHAO Zhifang, YANG Yonghong, et al. First Department of Orthopedics, The 117th Hospital of PLA, Hangzhou 310013, China

Corresponding author: 未指出

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Eighty postmenopausal osteoporosis patients were chosen and treated with alendronate sodium enteric-coated tablets for 12 months. The liver and kidney function, ALP, osteocalcin, urinary NTX, and bone mineral density (BMD) of the lumbar spine, femur neck, and Wards triangle were measured before and after the treatment. **Results** BMD increased after the 12-month treatment ($P < 0.01$). However, urinary NTX ($T = 4.499$) and ALP ($T = 9.833$) decreased after the 12-month treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Alendronate sodium enteric coated tablets for the treatment of postmenopausal osteoporosis is effective with little adverse reaction and good compliance.

Key words: Alendronate sodium enteric-coated tablets; Postmenopausal; Osteoporosis

随着我国人口老龄化的加速,生活方式改变及代谢性疾病的影响,骨质疏松及骨折给国家带来的沉重负担愈来愈受到学者的关注。因此,探讨一种行之有效的防治方法来预防骨质疏松及其引起的骨折,有着重要的意义。双膦酸盐类药物能够抑制骨吸收、降低骨转换率,从而使骨矿盐密度增加,骨折危险性降低,因而主要被用于防治骨转换增加,尤其是骨吸收增加的疾病,包括绝经后骨质疏松症。本研究通过测定阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者的骨密度及骨转换指标的影响,探讨其临床疗效。

1 资料和方法

1.1 研究对象

自然停经1年以上妇女80例,年龄48~72岁,平均 (58.0 ± 6.6) 岁,体质指数(BMI)18~30kg/m²,DEXA骨密度低于健康女性峰值2.5SD,排除继发性骨质疏松,无糖尿病、冠心病、高血压及其他相关重大疾病,无肝肾功能异常、6个月内用过影响骨代谢药物的患者。

1.2 研究方法

全部患者清晨空腹抽血测肝、肾功能、骨源性碱性磷酸酶,并留取标本待测骨钙素,同时测定腰椎、股骨颈及Wards三角区骨密度,并留尿测定尿1型胶原N端肽(NTX);第2d开始给予阿仑膦酸钠肠

作者单位: 310013 杭州,中国人民解放军第一一七医院骨一科

通讯作者: 汪冉, Email: wangran117@163.com, 电话: 13735898591

溶片(70mg/d)治疗,每周一次共12个月。服用方法:晨起空腹用250ml以上温开水送服,30min内不能平躺和进食。此期间同时口服钙剂。治疗结束时复查上述监测指标。BGP的测定采用化学发光法、尿NTX的测定采用酶联免疫法,同时观察该药对骨质疏松症患者疼痛的治疗效果。

1.3 统计学方法

应用SPSS11.5统计软件进行统计分析,均数用

($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后生化指标及骨代谢指标的变化

治疗前后肝肾功能无变化,治疗后BGP及ALP水平明显下降($P < 0.05$),尿NTX水平明显下降($P < 0.01$),见表1。

表1 治疗前后生化指标及骨代谢指标的变化

治疗时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	ALP (U/L)	BGP (μ g/L)	NTX (μ g/L)
治疗前	28 $\pm$ 6	32 $\pm$ 8	6.8 $\pm$ 2.1	68.4 $\pm$ 12.1	38.7 $\pm$ 6.8	5.8 $\pm$ 2.8	26.7 $\pm$ 10.3
治疗后	29 $\pm$ 8	31 $\pm$ 7	6.9 $\pm$ 3.0	66.3 $\pm$ 10.6	30.1 $\pm$ 5.5	4.5 $\pm$ 2.4	19.5 $\pm$ 12.1
t值	1.000	0.941	0.273	1.549	9.833	3.418	4.499
P值	0.317	0.347	0.785	0.183	0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比 $P < 0.01$ 。

2.2 治疗前后骨密度的变化

治疗后骨密度明显上升,差异,有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表2 治疗前后骨密度的变化

治疗时间	腰椎2-4	股骨颈	Wards三角
治疗前	0.836 $\pm$ 0.057	0.753 $\pm$ 0.067	0.568 $\pm$ 0.089
治疗后	0.896 $\pm$ 0.088	0.798 $\pm$ 0.099	0.599 $\pm$ 0.092
t值	5.732	3.939	2.422
P值	0.000	0.000	0.015

注:与治疗前比 $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前,全世界骨质疏松症的总人数超过2亿人。而国内骨质疏松症患者约有8400万,占总人口的6.6%。每年因骨质疏松症而并发骨折的发病率约为9.6%,并有逐年增高的趋势。据世界卫生组织统计,目前骨质疏松的发病率已在世界常见病、多发病中跃居第7位。早期预防骨质疏松具有重要意义。

骨质疏松症是一种以骨强度受损、骨折危险性增加为特点的代谢性骨病。女性由于绝经体内雌激素水平下降,骨量丢失速率明显加快,因此女性骨质疏松症发生率明显高于男性^[1]。对绝经后妇女来说,骨质疏松症会导致骨折的危险性增加而严重危害妇女健康,骨质疏松性骨折有较高的发病率和死亡率。随着对骨质疏松症发病机制的深入了解,防治骨质疏松症的药物研发有了长足的进展。二磷酸盐可以抑制破骨细胞的活性,进而抑制骨吸收。二磷酸盐还对体内钙的代谢起调节作用,对各种原因引起的原发性或继发性骨质疏松均有治疗效果^[2]。阿仑膦酸钠作为第3代二磷酸盐类药物,具有预防

骨量丢失,增加骨密度,预防骨折发生的作用,目前在临床上已广泛用于骨质疏松症的防治。但由于其可引起严重的上消化道症状,服药方式有特殊要求,因此在实际应用中受到一定限制。石家庄欧意药业有限公司生产的70mg阿仑膦酸钠(商品名:固邦)每周只需服药1次。阿仑膦酸钠是目前开发合成的少数被批准用于临床防治骨质疏松的二磷酸盐类的有效药物之一,适用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症,以预防髌部和脊柱骨折(椎骨压缩性骨折)^[3-5],并适用于治疗男性骨质疏松症以预防骨折^[6]。本文通过观察阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢生化指标及骨密度的影响,为临床治疗提供理论依据。绝经后骨质疏松症是高转换型骨质疏松,它的发生是由于骨形成相对减少,而骨吸收超过了骨形成所造成的。尿NTX是反映骨吸收的特异性指标,也用来监测治疗的反应,骨钙素又称 γ -羧基谷氨酸蛋白,是主要的和最多的非胶原骨基质蛋白,它与骨源性ALP常用来评价骨形成的指标。治疗绝经后骨质疏松症的临床研究显示,利塞膦酸钠5mg每日一次口服,可使血清骨特异性ALP水平分别较基线下降35%、12%和37%,到治疗24个月时利塞膦酸钠治疗组骨特异性ALP水平较基线平均减少22%。本研究结果提示,应用阿仑膦酸钠治疗后BGP及ALP水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尿NTX在治疗后也有明显下降($P < 0.01$)。阿仑膦酸钠正是通过降低这种过高的骨转换来达到抑制骨吸收的作用,使失衡的骨代谢逐步恢复。本研究结果提示骨密度在治疗12个月后均明显增加,差异有统计学意义。有研究表明,绝经妇

女采用阿仑膦酸钠治疗 2~6 年,脊柱和髋部骨密度明显增加,大约从基线上升了 1%~4%。患骨质疏松症的高龄妇女每天 10mg 的阿仑膦酸盐治疗 3 年后,脊柱和股骨颈的骨密度明显增加。本研究结果与之一致,治疗 12 个月后,可以看到腰椎和股骨颈及 Wards 三角区骨密度均较治疗前增加,且差异有统计学意义。二膦酸盐抗骨吸收的机制可能有三种解释:①干扰成熟破骨细胞的功能,抑制破骨细胞在骨表面募集,抑制初期破骨细胞的激活。②与骨基质理化结合,直接干扰骨吸收。它能影响破骨细胞最后形成和活化的骨基质的特性。③诱导成骨细胞分泌骨吸收抑制因子如 IL-6、TNF 的产生,阻断破骨细胞的破骨过程,抑制骨吸收。腰骨疼痛或全身骨痛为骨质疏松症最常见、最明显的症状,也是影响患者生存质量的主要原因之一,研究证实,阿仑膦酸盐可在较短时间内缓解骨痛且作用持久^[7]。随着患者疼痛的减轻,使患者活动增加,运动又可以促进骨的重建,从而在不同程度上促进了骨强度的增加。

阿仑膦酸钠使用后,上消化道发生不良反应率低,两个(美国与多国)大型、实际上设计完全相同的为期三年、安慰剂对照、双盲、多中心研究中,结果显示其安全性情况与安慰剂组相似。长达 10 年的临床随访资料显示,常规治疗剂量长期使用一般不会对骨骼产生有害影响。皮疹、红疹、便秘腹泻等情况很少发生。正确掌握给药方式和禁忌症对安全性非常重要。应在清晨空腹用 200ml 白水送服,并且在服药后至少 30 分钟之内采取坐、立、或活动位,避免躺卧,以免药物反流刺激食道;同时服药后至少 30 分钟之内,不能进食和服用其他药物,以免降低其吸收率。对阿仑膦酸钠禁忌症的患者有:(1)而导致食管排空延迟的食管异常,例如狭窄或弛缓不能者;(2)不能站立或坐直至少 30 分钟者;(3)对本品任何成分过敏者;(4)低钙血症患者。

有动物试验研究证据结果:与剂量相比,服药频率(1 次/d)是引起刺激症状的更为重要的因素^[8]。Stone [9] 研究发现 70mg/周阿仑膦酸钠组上消化道反应发生率低于 10mg/d 阿仑膦酸钠组。Bock 等 [10] 研究发现 1 次/周服用阿仑膦酸钠依从性好于 1 次/d。虽然两组用药总剂量相同,但服药次数明显不同,所以阿仑膦酸钠不良反应发生可能与剂量无关,而与服药次数关系更密切。在用药安全方面两组患者肝肾功能治疗前后均在正常范围内,无明显变化。阿仑膦酸钠安全有效,能够显著抑制骨吸

收、增加骨密度、降低骨折风险,是绝经后妇女首选的抗骨质疏松药物,与 10mg/d 阿仑膦酸钠口服比较,选用 70mg/周阿仑膦酸钠服药次数明显减少,依从性好,更简单、方便,上消化道不良反应更小,是临床值得推荐的用药方法。

综上所述,本研究证实阿仑膦酸钠在治疗绝经后妇女骨质疏松症中疗效确切,是临床可以选择的很好药物。北美绝经学会(NAMS)2006 年建议二膦酸盐是治疗绝经后妇女骨质疏松症的一线药物,阿仑膦酸钠可降低脊椎和非脊椎骨折的危险,但二膦酸盐长期治疗的安全性及其具体作用机制还有待于进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] 中国老年学会骨质疏松委员会“手册”编写专家组,中国人群骨质疏松诊疗手册. 中国骨质疏松杂志,2007,增刊.
- [2] 胡伟伟,张浩,顾洁梅,阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松或骨量减少妇女骨密度影响的研究. 中国全科医学,2010,13(1C):225-227.
- [3] Schacht E, Dukas L, Richy F. Combined therapies in osteoporosis: bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs. J MusculoskeletNeuronal Interact,2007,7(2):174-184.
- [4] Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. Endocr Pract, 2006,12(5):522-528.
- [5] Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: arandomized double-blind study. J Bone Miner Res, 2005, 20(1):141-151.
- [6] Olszynski WP, Davison KS. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. Expert Opin Pharmacother,2008,9(3):491-498.
- [7] 包丽华,林华,李建华,等. 二膦酸盐治疗对骨质疏松性骨痛、骨密度、骨强度的疗效及安全性评价. 中华老年医学杂志,2003,22(11):659-662.
- [8] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM, Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab,2010,95(4):1838-1845.
- [9] Stone M. Once-weekly treatment for osteoporosis. Hosp Med 2002;63(4):230-232.
- [10] Bock O, Boerst H, Thomasius FE, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007, 7(2):144-148.

(收稿日期:2011-10-08)

阿仑膦酸钠肠溶片对绝经后骨质疏松症的疗效观察

作者: [汪冉](#), [赵志芳](#), [杨永宏](#), [张冬生](#)
作者单位: [中国人民解放军第一一七医院骨一科](#), [杭州](#), 310013
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_zggzsszz201203019.aspx