

联用鲑鱼降钙素、阿仑膦酸钠、钙尔奇 D 治疗老年骨质疏松症疗效观察

陈缙坤 梁兴伦* 朱敏洁 程铭 陆媛 李琛 周文锐 孙雪鹏
上海市杨浦区中心医院老年科 200090

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 09-0981-04

摘要: **目的** 评价联合应用鲑鱼降钙素、阿仑膦酸钠、钙尔奇 D 对老年骨质疏松症患者骨痛症状、骨代谢标记物、骨密度的影响。**方法** 2011 年 6 月~2012 年 6 月间选取原发性骨质疏松症患者 45 例,随机分为对照组和治疗组,连续治疗 24 周。所有患者均每日口服 1 片钙尔奇 D(600 mg);治疗组患者同时每周口服 1 片阿仑膦酸钠(70 mg),每日经鼻吸入 1 喷鲑鱼降钙素(120IU)。各组分别于治疗前、治疗 4 周后、24 周后进行疼痛分级评分。于治疗前、治疗 24 周后应用双能 X 线吸收法测定腰椎 L1-4、左侧股骨颈骨密度,测定血清骨钙素、抗酒石酸性磷酸酶浓度。**结果** 治疗组接受治疗 24 周后骨痛症状明显缓解,治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。治疗组 24 周时骨钙素、抗酒石酸性磷酸酶浓度与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗前后腰椎 L1-4 骨密度均值差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗前后左侧股骨颈骨密度差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 联用鲑鱼降钙素、阿仑膦酸钠、钙尔奇 D 治疗老年骨质疏松症临床疗效确切。**关键词:** 老年骨质疏松症;联合治疗;骨钙素;抗酒石酸性磷酸酶

Clinical observation of combined application of salmon calcitonin, alendronate, and Caltrate D for the treatment of senile osteoporosis CHEN Zuanshen, LIANG Xinglun, ZHU Minjie, CHENG Ming, LU Yuan, LI Chen, ZHOU Wenrui, SUN Xuepeng
Department of Geriatrics, Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China
Corresponding author: LIANG Xinlun, Email: liangxinglun@sina.com

Abstract: Objective To investigate the effect of the combined application of salmon calcitonin, alendronate, and caltrate D on ostealgia, bone metabolism markers, and bone mineral density in patients with senile osteoporosis. **Methods** Forty-five patients with primary senile osteoporosis were selected from June 2011 to June 2012. All the patients were randomly divided into control group and treatment group for 24-week treatment. All the patients received 600mg Caltrate D per day. Patients in treatment group received 70mg alendronate orally per week and 120IU nasal inhalation of salmon calcitonin per day. The visual analogue scale of ostealgia in both groups was assessed before the treatment and at the 4th and the 24th week after the treatment. The bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae (L1-4) and the left femoral neck was detected using dual-energy X-ray absorptiometry before the treatment and at the 24th week after the treatment. Simultaneously, serum BGP and TRACP levels were detected. **Results** After the treatment, the symptom of ostealgia relieved significantly in treatment group. The total effective rate in treatment group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). At the 24th week after the treatment, serum BGP and TRACP levels were significant different comparing to those before the treatment. BMD of the lumbar vertebrae (L1-4) was significantly different comparing to that before the treatment ($P<0.05$). BMD of the femoral neck had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The combined application of salmon calcitonin, alendronate, and Caltrate D has definite efficacy for the treatment of senile osteoporosis.

Key words: Senile osteoporosis; Combined treatment; BGP; TRACP

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是严重威胁中老年人健康的常见病和多发病,目前我国有骨质疏松症患者 9000 多万,约占总人口的 7%。引起骨质疏松症的病理机制是由于破骨细胞骨吸收活性增强,骨重建机制失去平衡所致。

本研究采取随机、对照设计,观察联用具有抑制破骨细胞活性的鲑鱼降钙素、阿仑膦酸钠、辅以钙剂及维生素 D,与单纯补钙、维生素 D 对比,比较患者

万方数据

*通讯作者:梁兴伦,Email:liangxinglun@sina.com

骨痛改善程度,血清骨代谢标记物及骨密度 (bone mineral density, BMD) 变化情况,为临床强化治疗骨质疏松症提供客观参数支持。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 6 月 ~ 2012 年 6 月在我科就诊的原发性骨质疏松症患者 50 例,年龄 (80.71 ± 3.05) 岁。

1.1.1 入组标准:参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的诊断标准;以双能 X 线骨密度仪测量腰椎 L1-4、左侧股骨颈骨密度,任何一处 T ≤ -2.5 可诊断

为骨质疏松症。

1.1.2 排除标准:①因甲状旁腺功能亢进、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎以及长期应用糖皮质激素所致的继发性骨质疏松患者。②近 3 个月使用影响骨代谢药物,如维生素 D、雌激素、钙制剂、双膦酸盐。③有心、脑、肝、肾及内分泌等严重器质性疾病者。

1.1.3 患者一般临床资料 (表 1),两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。levene's 方差齐性检验,按 $\alpha = 0.05$ 水平,两组数值的均数方差齐同,无显著差别。

表 1 两组干预前临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between control group and treatment group before the treatment .					
组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)
对照组	25	5/20	81.35 ± 3.16	158.24 ± 5.15	55.84 ± 8.20
治疗组	25	6/19	80.06 ± 2.98	157.86 ± 6.29	54.72 ± 7.79

1.2 研究方法

1.2.1 分组及用药方法:对患者行相同的饮食指导,根据随机数字表分为对照组和治疗组,每组各 25 例,连续治疗 24 周。

对照组口服“钙剂 + 维生素 D”,元素钙 600 mg 和维生素 D125U/片 (钙尔奇 D, 惠氏制药有限公司),1 片,每日 1 次。

治疗组口服“钙剂 + 维生素 D”,元素钙 600 mg 和维生素 D125U/片 (钙尔奇 D, 惠氏制药有限公司),1 片,每日 1 次;口服“双膦酸盐”,阿仑膦酸钠 70 mg/片 (福善美,默沙东 (中国)有限公司),1 片,每周 1 次;经鼻吸入“降钙素”,鲑鱼降钙素喷鼻剂 120 IU/喷 (金尔力,北京银谷世纪药业有限公司),1 喷,每日 1 次。

1.2.2 检测方法及仪器:骨密度测定:各组分别于治疗前、治疗 24 周后应用双能 X 线吸收法 (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) 测定腰椎 (L1-L4) 4 个位点的 BMD 取平均值,同时测定左侧股骨颈 BMD,用 (g/cm²) 表示。仪器为 Lunar-pradigy 双能 X 线骨密度测量仪,专人操作,符合质控 (每日体模自检, CV < 1.0%)。

各组分别于治疗前、治疗 24 周后清晨空腹取血,分离血清,采用放免法测定骨钙素 (骨 γ -羧谷氨酸包含蛋白, bone gamma-carboxyglutamic acid-containing proteins, BGP) 浓度,采用单抗双位点免疫法测定抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid

phosphatase, TRACP) 浓度。

1.2.3 临床症状观察指标: (1) 疼痛的分级标准:无任何疼痛症状为 0 级;仅注意力集中时方有疼痛症状为 1 级;在注意力分散时有疼痛症状定为 2 级;影响夜间睡眠的疼痛定为 3 级。 (2) 疗效评定标准:显效为治疗后 4 周疼痛减轻至 1 级或以下,24 周后疼痛能达到 0 级;有效为治疗 4 周后疼痛减轻至 1 级,24 周后疼痛减轻至 0 ~ 1 级之间;无效为 24 周后疼痛仍在 2 级以上。显效与有效合计为总有效率。

1.2.4 数据分析方法:采用 SPSS 10.0 进行统计,正态分布数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, BMD、BGP、TRACP 治疗前后组内比较采用配对 t 检验,治疗前基础值、治疗前后差值组间比较采用独立样本 t 检验,用卡方检验比较两组有效率。

2 结果

2.1 临床疗效比较

到 2012 年 6 月共有 45 例 (90%) 患者完成本试验研究,未有漏服药情况。对照组 3 例患者、治疗组 2 例患者因其他疾病加重退出研究。

两组患者治疗前均有骨痛症状,组间差异无统计学意义。对照组治疗 4 周后,骨痛症状无明显减轻,治疗组治疗 4 周后骨痛症状明显缓解。24 周后治疗组总有效率优于对照组,疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 2)。

2.2 实验室检查结果比较

两组在治疗前的 BGP、TRACP、腰椎 BMD、左侧股骨颈 BMD 基础值组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组 24 周时 BGP、左侧股骨颈 BMD 略有升高,TRACP、腰椎 BMD 略有降低,与治疗前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组 24 周时 BGP、腰椎 BMD 升高,TRACP 降低,与治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$);左侧股骨颈 BMD 略有升高,与治疗前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗前后 BGP、TRACP、腰椎 BMD 差值组间比较有统计学意义 ($P < 0.01$);左侧股骨颈 BMD 差值组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between control group and treatment group					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	22	5	8	9	59.1
治疗组	23	18	3	2	91.3

表 3 两组治疗前后结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of laboratory test results between control group and treatment group ($\bar{x} \pm s$)				
指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BGP	7.40 ± 1.03	7.58 ± 1.47	7.38 ± 1.01	9.02 ± 1.16 **
TRACP	4.20 ± 0.37	4.13 ± 0.56	4.24 ± 0.43	3.30 ± 0.48 **
腰椎 BMD	0.77 ± 0.08	0.77 ± 0.09	0.78 ± 0.08	0.82 ± 0.10 **
股骨颈 BMD	0.69 ± 0.09	0.70 ± 0.09	0.70 ± 0.10	0.71 ± 0.09

注:骨钙素(BGP,ug/L),抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP,U/L),骨密度(BMD,g/cm²);与治疗前相比,* $P < 0.05$;治疗前后差值组间比较,** $P < 0.01$

3 讨论

目前治疗骨质疏松的药物可谓百家争鸣,临床研究由对比单一药物疗效,逐渐倾向于观察联合治疗的效果。邹军等^[1]综述了 2000—2008 年间,中西医联合、运动联合西药以及运动联合中药对绝经后骨质疏松症进行治疗的基础研究与临床研究概况,结论为 3 种联合疗法均能取得较好的疗效,且联合疗法均优于单一疗法。刘锋等^[2]的一项回顾性研究显示:在患有严重骨质流失和骨质疏松性骨折的患者超过 2 年的治疗过程中,阿仑膦酸钠加阿法骨化醇联合治疗抑制了骨转换及增加了腰椎骨密度,而没有造成任何严重不良事件。管玉涛等^[3]研究联合应用阿仑膦酸钠、阿法骨化醇、复方氨基酸螯合

钙对 56 例围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症的疗效,结果显示:与单用复方氨基酸螯合钙组对照,联合治疗组 48 周后疼痛等临床症状明显好转;腰椎及左股骨颈骨密度均较治疗前显著提高。

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会在原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)中提到:通常情况下,对于骨吸收抑制剂以及骨形成促进剂,不建议同时应用相同作用机制的药物来治疗骨质疏松症^[4]。但是已有研究显示,与单独使用一种药物相比,联合使用两种骨吸收抑制剂可使骨吸收下降更显著,继而导致 BMD 更显著增加,但能否更进一步降低骨折风险尚待研究。吴世良等^[5]完成的临床研究,先肌肉注射鲑鱼降钙素 2 周,后口服阿仑膦酸钠(70 mg/w)序贯治疗 6 个月,观察对 225 例骨质疏松性疼痛的临床疗效,结果总有效率达 93.8%。张新军等^[6]观察口服阿仑膦酸钠(70 mg/w)同时肌肉注射鲑鱼降钙素对 180 例老年骨质疏松性疼痛患者的疗效,疗程 4 周,结果显示联合用药疗效显著。杜雅芹等^[7]观察口服阿仑膦酸钠(10 mg/d)同时肌肉注射降钙素治疗 30 例原发性骨质疏松症 1 年的临床效果,结果显示联合用药疗效显著。

虽然降钙素与双膦酸盐同属骨吸收抑制剂,但是作用机理不同。降钙素与破骨细胞上特异性受体结合,激活霍乱毒素敏感性 G 蛋白,刺激产生 cAMP,激活蛋白激酶,迅速抑制破骨细胞的胞浆活动,使其处于静止状态;长期作用则抑制其增值,减少破骨细胞数量,从而抑制骨吸收,降低骨转换;可阻止多功能造血干细胞转变为破骨细胞,促使破骨细胞向成骨细胞转化;可作用于神经中枢特异性受体,通过提高 β -内啡肽水平,降低神经细胞内钙离子的浓度,从而减少疼痛介质前列腺素的合成,因此具有镇痛作用^[8]。双膦酸盐分子的 P-C-P 结构,可取代骨内的 P-O-P 结构,成为在体内不易被酶分解的化合物,从而干扰破骨细胞附着,导致破骨细胞超微结构发生变化;与骨基质理化结合,产生小分子物质,导致破骨细胞小泡功能缺陷,改变破骨细胞正常形态,干扰骨吸收;还可通过抑制成骨细胞产生的细胞因子而阻止破骨细胞修复^[9]。双膦酸盐实际上是一类骨转换抑制剂,对成骨和破骨细胞均有抑制,在发挥抗骨吸收作用的同时也抑制骨的形成和钙化^[10]。

联用降钙素和阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症的方案在近几年逐步得到了应用,主要推荐阿仑膦酸钠作为降钙素止痛后的维持用药^[11]。由于长期使用

降钙素可引起低血钙及其所致的继发性甲状旁腺功能亢进,因此需要适时补充钙剂。程瑶等^[12]观察鲑鱼降钙素鼻喷剂治疗 24 例原发性骨质疏松症 6 个月的临床疗效,结果显示骨痛症状明显改善,骨密度较治疗前增加。本研究所使用的鲑鱼降钙素同为鼻喷剂,其优势在于使用方便,患者依从性高。但是其生物活性、血药浓度较肌肉注射降低,起效时间延长,故联合用药时采取鲑鱼降钙素鼻喷剂、阿仑膦酸钠、钙尔奇 D 同时给药。通过临床观察,本研究发现联用鲑鱼降钙素鼻喷剂、阿仑膦酸钠、钙尔奇 D 治疗老年骨质疏松症 6 个月,不仅可以有效缓解骨痛症状,腰椎骨密度还可以发生逆转,其临床疗效确切,有利于改善骨质疏松症患者的生活质量。参与完成本研究的 45 名患者,均未出现肌肉抽搐、过敏、胃肠不适症状,证实了短期联合治疗的安全性。

本研究虽然在短期内取得较好的临床疗效,但是鉴于最近关于长期使用降钙素的安全性问题出现争议^[13],我们建议密切关注 FDA 对其的最新报道。

相比单纯补充钙剂及维生素 D,联用鲑鱼降钙素、阿仑膦酸钠、维生素 D、元素钙能抑止骨吸收,增加骨矿含量,从而有效治疗老年骨质疏松症。

【 参 考 文 献 】

[1] ZOU Jun, Lü Shuang, TU Jiaheng. Review on treatment of postmenopausal osteoporosis with combined therapy[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008,14(11):827-830.

[2] Liu Feng, Zhang Jun, Wang Wenxiu, et al. Alendronate plus alfacalcidol for the treatment of severe bone loss and osteoporotic fractures [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2012,16(39):7395-7399.

[3] Guan Yutao, Zhang Qiong, Cai Lianlian, et al. The Effects of Combination Therapy of Alendronate and Alfacalcidol on

Osteoporosis in Patients with Perimenopause or Menopause [J]. Journal of Medical Research, 2011,40(7):108-110.

[4] Society of osteoporosis and bone mineral diseases of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011) [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2011,4(1):2-17.

[5] Wu Shiliang, Zhong Bing. Clinical analysis of osteoporosis pain in 225 cases with treatment of Salmon Calcitonin and Alendronate [J]. China modern Doctor, 2009,47(21):130-132.

[6] Zhang Xinjun, Chen Ran. Clinical study on Alendronate Sodium combined with Salmon Calcitonin in treatment of senile osteoporosis [J]. Jilin Medical Journal, 2012,33(12):2476-2477.

[7] Du Yaqing, Wang Xiaojia, Yue Yanli. Efficacy of Alendronate Sodium combined with calcitonin in treatment of osteoporosis [J]. China Practical Medical, 2009,4(26):54-55.

[8] Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, et al. Salmon calcitonin:a review of current and future therapeutic indication [J]. Osteoporos Int, 2008,19(4):479-491.

[9] Zhao Liyan, Wang Xiaoqian, Chen Long. Mechanism of anti-bone resorption drug in treatment of Osteoporosis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010,30(20):3025-3027.

[10] LIU Xiaoqing, Cui Liao. Research progress on pharmacy of osteoporosis prevention and treatment [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2009,15(2):153-157.

[11] Song Yan. Analysis of Salmon calcitonin combined with alendronate sodium in treatment of osteoporosis [J]. China Foreign Medical Treatment, 2011(12):180-185.

[12] Chen Yao, Wu Donghong, Xu Binghua. Efficacy of Salmon Calcitonin Nasal Spray in treatment of osteoporosis [J]. Guide of China Medicine, 2010,8(15):248-249.

[13] Drug Usage caution. Salmon Calcitonin Nasal Spray increased cancer risk slightly [J]. Pharmacertical and Clinical Research, 2012,20(4):355-359.

(收稿日期:2013-04-27)

作者：

陈缙坤

梁兴伦

朱敏洁

程铭

陆媛

李琛

周文锐

孙雪鹏

CHEN Zuanshen

, LIANG Xinglun

, ZHU Minjie

, CHENG Ming

, LU Yuan

, LI Chen

, ZHOU Wenrui

SUN Xuepeng

作者单位：

上海市杨浦区中心医院老年科, 200090

刊名：

中国骨质疏松杂志

ISTIC

英文刊名：

CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

年, 卷(期)：

2013, 19(9)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201309023.aspx