

· 论 著 ·

阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢指标的影响

杜春莹¹ 胡肇衡^{2*} 陈玲² 段俊红³

1. 北京大学人民医院内分泌科 100044 (现北京市昌平区沙河医院内科 102206)

2. 北京大学人民医院内分泌科 100044

3. 石家庄市中医院内分泌科 050000

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 01-0022-04

摘要: **目的** 观察抗骨吸收药物双膦酸盐对绝经后骨质疏松症患者骨代谢状态的影响。**方法** 本研究为回顾性研究,共收集在我院骨质疏松门诊数据库中临床资料完整的女性绝经后骨质疏松症患者 152 例,其中阿仑膦酸钠治疗组 93 例(A组),每周给予阿仑膦酸钠 70 mg,一次口服;未服用阿仑膦酸钠对照组 59 例(B组)。分别观察治疗前和治疗后 3、6、12 个月骨转换生化指标:骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP-5b)及 25 羟维生素 D(25(OH)VD)的变化。**结果** A组患者经阿仑膦酸钠治疗 3 个月 BAP 和 TRAP-5b 水平分别较治疗前下降 30.60% 和 32.95% ($P < 0.001$) 治疗 6 个月时完全降至女性绝经前水平,并一直维持在此水平至治疗后 12 个月。B组患者治疗前后 BAP 和 TRAP-5b 水平差异无统计学意义。**结论** 绝经后骨质疏松症患者骨代谢处于高转换状态,其 BAP 及 TRAP-5b 水平较绝经前明显升高;经阿仑膦酸钠治疗 3 个月后高转换状态可以明显改善,骨转换指标 BAP 和 TRAP-5b 水平回落到绝经前水平。

关键词: 双膦酸盐;绝经后骨质疏松症;骨转换指标;骨特异性碱性磷酸酶(BAP);抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP-5b)

Effect of alendronate on bone turnover biomarkers in postmenopausal osteoporosis

DU Chunying¹, HU Zhaozheng², CHEN Ling², DUAN Junhong³

1. Department of Internal Medical, Shahe Hospital of Changping District, Beijing 102206

2. Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 10044

3. Department of Endocrinology, Shijiazhuang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: HU Zhaozheng, Email: huzhaoheng@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the effect of bisphosphonates (Fosamax) on bone turnover biomarkers in postmenopausal osteoporosis women. **Methods** A retrospective study was performed. A total of 152 postmenopausal osteoporosis women with complete clinical data, who were selected from the out-patients osteoporosis clinical database of our hospital, were divided into 2 groups: the alendronate treatment group (Group A, $n = 93$) and the control group (Group B, $n = 59$). Patients in Group A took an oral medication of 70mg alendronate tablets (Fosamax) once a week. And patients in group B were treated without the medication of alendronate. The bone turnover biomarkers, including the changes of bone specific alkaline phosphatase (BAP), tartaric-resistant acid phosphatase (TRAP-5b), and 25-hydroxy vitamin D (25(OH)VD), were observed before the treatment and at the 3rd, the 6th, and 12th month after the treatment. **Results** After 3-month treatment, the serum levels of BAP and TRAP-5b in Group A decreased by 30.60% and 32.95%, respectively, compared with that before the treatment ($P < 0.001$). And after 6-month treatment, they totally fell back to the level similar to that in premenopausal women, and remained at this level until 12 months after the treatment. On the contrary, no significant difference of the serum levels of BAP and TRAP-5b before and after the treatment in Group B was observed. **Conclusion** The bone metabolism in postmenopausal osteoporosis patients is at a high turnover status, and the serum levels of BAP and TRAP-5b increased significantly compared to that in premenopausal women. After 3-month treatment with alendronate, the high turnover status can be significantly improved, and the levels of serum BAP and TRAP-5b can fall back to the premenopausal levels.

Key words: Bisphosphonate; Postmenopausal osteoporosis; Bone turnover biomarkers; Bone specific alkaline phosphatase (BAP); Tartaric-resistant acid phosphatase (TRAP-5b)

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 的发病率非常高,其最终后果是导致骨折,给社会、医疗卫生服务系统、家庭与个人带来沉重的经济负担^[1]。在骨质疏松症中以绝经后骨质疏松症 (PMOP) 最为常见,此类患者由于雌激素水平急速下降,骨骼代谢呈高转换状态,骨流失的速度加快,骨折的风险也随之增加^[2]。在抗骨质疏松症的治疗中,双膦酸盐是抗骨吸收药物中作用最强的一类药物,其中阿仑膦酸钠是防治 OP 的最常用的双膦酸盐类药物。因此本研究探讨阿仑膦酸钠在抗骨质疏松症的治疗中对绝经后妇女的骨转换率的影响及作用强度。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究入组对象为 2009 年 1 月—2012 年 6 月在我院骨质疏松门诊数据库中资料完整的女性绝经后骨质疏松症患者 152 例,其中接受阿仑膦酸钠治疗组 93 例 (A 组),年龄 45~81 岁,平均年龄 66±8 岁;未接受阿仑膦酸钠治疗组 59 例 (B 组),年龄 43~82 岁,平均年龄 65±10 岁 (与 A 组比较无统计学显著差异)。纳入分析的患者均为自然绝经一年以上的妇女,经我院双能 X 线骨密度仪 (Hologic DelphiA) 检测,股骨颈或腰椎正位 T≤-2.5,符合 WHO 骨质疏松症诊断标准。一年内未接受过抗骨质疏松用药和糖皮质激素。已排除继发性骨质疏松症,并排除合并有其他影响骨代谢的疾病者。

1.2 治疗方法

A 组均给予阿仑膦酸钠 70 mg,每周一次口服,同时每日加服 α 骨化醇胶丸 0.25 μg,碳酸钙 600 mg (元素钙)。B 组为未接受抗骨吸收用药者,只接受活性维生素 D:α 骨化醇胶丸 0.25 μg 和碳酸钙 600 mg,每日一次口服。

1.3 所有入组患者均有观察病历,药物治疗前取血检测骨代谢生化指标

骨特异性碱性磷酸酶 (BAP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP-5b) 及 25 羟维生素 D (25(OH)VD) 的水平。A 组观察治疗 3 个月、6 个月、12 个月上述指标,其中有 3 个月复查数据的 65 例,有 6 个月复查数据的 51 例,有 12 个月复查数据的 48 例。B 组观察 12 个月后上述指标。检测使用 ELISA 方法,英国 IDS 公司试剂盒,其中 25(OH)D 批内差异 5.6%,批间差异 7.3%;B-AP 批内差异 4.1%,批间差异 5.5%;TRAP-5b 批内差异 5.8%,批间差异 6.0%。另参考选择我院健康女性志愿者 80 例 (C 组) 测定绝经前骨生化指标做为对照值,年龄 20~30 岁,平均年龄 25±3 岁。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,结果以均值±标准差表示,治疗前与治疗及组间的比较采用 t 检验,P<0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿仑膦酸钠治疗组 (A) 与对照组 (B) 治疗前后 BAP、TRAP-5b、25(OH)VD 的变化的比较分别见表 1-3。反映骨形成指标的血清 BAP 在阿仑膦酸钠治疗 3 个月即比治疗前下降 35.4% (P<0.001),治疗 6 个月时又有进一步下降,治疗 12 个月时不再有新的变化。而未用抗骨吸收药物组观察 12 月没有统计学显著差异。反映骨吸收指标的血清 TRAP-5b 在阿仑膦酸钠治疗 3 个月即较治疗前下降 32.95% (P<0.001)。而未用抗骨质疏松药物组观察 12 月没有统计学的显著差异。25(OH)VD 的测定水平,A 组和 B 组治疗前后均无统计学的显著性差异。

表 1 双膦酸盐治疗组及对照组治疗前后骨形成生化指标 BAP (μg/L) 水平比较

Table 1 Comparison of the levels of the bone formation biochemical marker, BAP (μg/L), before and after the treatment between the alendronate treatment group and control group

组别	第 0 月		第 3 月		第 6 月		第 12 月	
	0 month		The 3 month		The 6 month		The 12 month	
	例数	检测值	例数	检测值	例数	检测值	例数	检测值
	n	test result	n	test result	n	test result	n	test result
A 组	93	19.54 ± 9.38	65	13.56 ± 6.56**	51	10.17 ± 3.9**	48	9.56 ± 3.94**
B 组	59	16.11 ± 7.27					59	15.53 ± 6.2

注:与治疗前比较,*P<0.05,与治疗前比较,**P<0.01

表2 双膦酸盐治疗组及对照组治疗前后骨吸收生化指标 TRAP-5b(U/L)水平比较**Table 2** Comparison of the levels of the bone resorption biochemical marker, TRAP-5b (U/L), before and after the treatment between the alendronate treatment group and control group

组别	第0月		第3月		第6月		第12月	
	0 month		The 3 month		The 6 month		The 12 month	
	例数	检测值	例数	检测值	例数	检测值	例数	检测值
	<i>n</i>	test result	<i>n</i>	test result	<i>n</i>	test result	<i>n</i>	test result
A组	93	4.34 ± 1.87	65	2.91 ± 1.01**	51	2.68 ± 1.36**	48	2.46 ± 0.70**
B组	59	3.54 ± 0.87	—	—	—	—	59	3.61 ± 0.82

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与治疗前比较,** $P < 0.01$

表3 双膦酸盐治疗组及对照组治疗前后 25(OH)D (ng/ml) 指标比较**Table 3** Comparison of 25(OH)D(ng/ml) before and after the treatment between the alendronate treatment group and control group

组别	第0月		第3月		第6月		第12月	
	0 month		The 3 month		The 6 month		The 12 month	
	例数	检测值	例数	检测值	例数	检测值	例数	检测值
	<i>n</i>	test result	<i>n</i>	test result	<i>n</i>	test result	<i>n</i>	test result
A组	93	45.04 ± 15.4	65	43.08 ± 13.44	51	46.23 ± 14.86	48	48.51 ± 17.33
B组	59	37.97 ± 15.01	—	—	—	—	59	37.81 ± 14.87

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,与治疗前比较,** $P < 0.01$

2.2 双膦酸盐治疗组治疗中骨代谢指标的变化与绝经前女性健康志愿者骨代谢水平的比较,见表4及图1、图2。

阿仑膦酸钠治疗组的绝经后骨质疏松症患者治疗前的骨转换指标血清 BAP 和 TRAP-5b 水平比绝经前女性健康对照组水平高出 45.82% 和 61.34%。治疗3个月后较治疗前回落 30.60% 和 32.95%,接近女性绝经前正常水平;12个月后回落 51.08% 及 43.32%,仍维持在女性绝经前正常范围中。

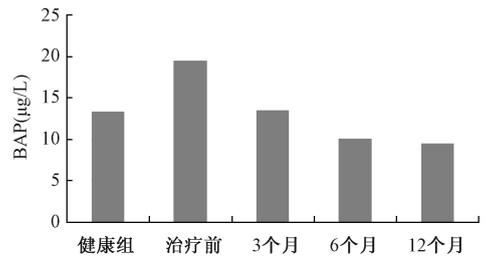
表4 阿仑膦酸钠组与健康绝经前女性组骨代谢指标水平的比较**Table 4** Comparison of the levels of bone metabolic markers between the alendronate treatment group and healthy premenopausal women group

组别	BAP(μg/L)	TRAP-5b(U/L)
健康C组	13.40 ± 5.33	2.69 ± 0.63
A组0个月	19.54 ± 9.38**	4.34 ± 1.87**
A组3个月	13.56 ± 6.56	2.91 ± 1.01
A组6个月	10.17 ± 3.90	2.68 ± 1.36
A组12个月	9.56 ± 3.94	2.46 ± 0.70

注:与健康对照组,* $P < 0.05$,与健康对照组,** $P < 0.01$

3 讨论

绝经后骨质疏松在原发性骨质疏松中占有很大的比例,绝经后妇女随着雌激素水平的明显下降,骨量丢失明显加快,此类骨质疏松症以高转换型骨再

**图1** 阿仑膦酸钠组治疗前后与健康对照组 BAP(μg/L) 指标比较**Fig. 1** Comparison of the levels of BAP (μg/L), before and after the treatment between the alendronate treatment group and control group

建异常为主,破骨细胞骨吸收作用增强,同时伴有与之偶联的成骨细胞骨形成作用增强,但由于骨吸收大于骨形成而导致骨丢失。而其所引起的骨痛及骨质疏松性骨折更是影响患者的生活质量。因此治疗上主要以逆转骨骼的高转换,减少骨流失为主。双膦酸盐是一类重要的抗骨吸收药物,第三代双膦酸盐阿仑膦酸钠是近年最常用的治疗绝经后骨质疏松症有效且副作用较少的药物之一^[9],它可以抑制破骨细胞的活性并促进凋亡,从而有效地抑制骨吸收^[10]。具体主要通过以下几方面发挥作用:(1)对破骨细胞发挥细胞毒性作用;(2)诱导成骨细胞分泌抑制因子,阻断破骨细胞启动的破骨过程,抑制骨

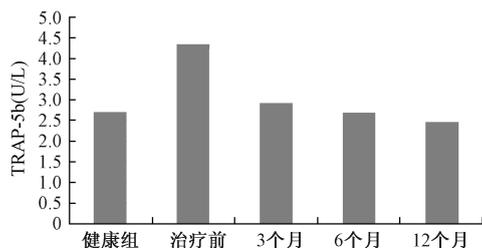


图2 阿仑膦酸钠组治疗前后与健康对照组 TRAP-5b (U/L) 水平比较

Fig. 2 Comparison of the level of TRAP-5b (U/L) between Alendronate group before and after therapy and the healthy control group

吸收;(3)强力亲和磷酸钙,吸附于骨组织中羟基磷灰石结晶表面,抑制其结晶和非结晶前体物质形成,阻止骨骼中钙盐“逸出”,维持骨结构,从而增加骨密度。同时有研究表明,双膦酸盐可以诱导成骨细胞分化,提高其碱性磷酸酶活性,促进骨基质矿化^[3]。骨骼的更新和修复是个缓慢的过程,骨密度影像学的改变至少需要6~12月以上的观察。检测反映骨形成和骨吸收状况的骨转换生化指标能弥补影像学的不足,能反映1~3月内的骨骼代谢状况。骨特异性碱性磷酸酶(BAP)由成骨细胞分泌,其含量变化反映成骨细胞活性;抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP-5b)主要来源于破骨细胞,其含量变化反映破骨细胞活性。本实验则通过检测BAP和TRAP-5b来评估和追踪每周口服阿仑膦酸钠70 mg对绝经后骨质疏松症的治疗作用及效果。本研究结果显示,绝经后骨质疏松症患者的骨转换指标BAP和TRAP-5b均较绝经前女性增高约50%。应用阿仑膦酸钠治疗3个月后BAP和TRAP-5b较治疗前回落30%多,有显著下降,治疗6个月时回落约50%,与正常绝经前女性骨转换水平相当。继续治疗至12月后BAP和TRAP-5b仍稳定在6个月的水平。双膦酸盐类抗骨吸收药物,就改善绝经后骨质疏松症患者的高骨转换率而言,3~6个月可恢复到绝经前的生理状态^[4-6]。后续的治疗也仍然维持在这一水平,没有进一步下降。降低高转换率,减少骨量流

失,既可以增加骨密度,减少骨质疏松性骨折,又避免了因过度抑制骨转换而引起的下颌骨坏死和非典型性股骨干骨折的潜在风险。本研究中绝经后骨质疏松症患者25(OH)VD水平均较低,由于普通维生素D来源缺乏,多采用活性维生素D补充治疗,25(OH)VD的检测不能反映其水平,故治疗后无明显变化。

本研究提示,抗骨吸收药物合理的双膦酸盐剂量可以在短期内使绝经后骨质疏松症患者的高骨转换状态恢复至绝经前水平。同时也说明骨转换生化指标是骨质疏松症药物治疗的很好的评估工具。

【参考文献】

- [1] Moon HJ, Kim TH, Byun DW, et al. Positive Correlation between Erythrocyte Levels of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Bone Mass in Postmenopausal Korean Women with Osteoporosis. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60(2):146-153.
- [2] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2008, 19(12):1683-1704.
- [3] Karpf DB, Shapiro DR, Seeman F, et al. prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. *JAMA*, 1997, 277(14):1159-1164.
- [4] Kanis JA, Burle N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in post-menopausal women. *Osteoporos Int*, 2008, 19:399-428.
- [5] Ebert R, Zeck S, Krug R, et al. Pulse treatment with zoledronic acid causes sustained commitment of bone marrow derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation. *Bone*, 2009, 44(5):858-864.
- [6] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2008, 19(12):1683-1704.
- [7] Sebba A. Osteoporosis: how long should we treat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15(6):502-507.
- [8] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*, 2006, 296(24):2927-2938.

(收稿日期:2013-03-23)

阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢指标的影响

作者: [杜春莹](#), [胡肇衡](#), [陈玲](#), [段俊红](#), [DU Chunying](#), [HU Zhaoheng](#), [CHEN Ling](#), [DUAN Junhong](#)

作者单位: [杜春莹, DU Chunying\(北京大学人民医院内分泌科 100044 现北京市昌平区沙河医院内科 102206\)](#), [胡肇衡, 陈玲, HU Zhaoheng, CHEN Ling\(北京大学人民医院内分泌科 100044\)](#), [段俊红, DUAN Junhong\(石家庄市中医院内分泌科 050000\)](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

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

年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201401005.aspx