

· 药物研究 ·

雷奈酸锶对小榄地区老年妇女骨质疏松症患者的疗效及安全性

马育林* 袁妙兰 濮先明 朱俊 李超杰 段新云

南方医科大学附属小榄医院, 广东中山市 528415

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 01-0062-05

摘要: **目的** 评估雷奈酸锶对小榄地区老年女性骨质疏松症患者疗效及安全性。**方法** 94 例老年女性骨质疏松症患者被随机分为雷奈酸锶 + 钙剂 + 骨化三醇组 (SA), 阿伦膦酸 + 钙剂 + 骨化三醇组 (AL), 钙剂 + 骨化三醇组 (CA), 进行随机、双盲、对照研究。分别在用药前、用药 6 个月、用药 12 个月测定受试者的骨密度及血骨转换生化指标。**结果** 药物干预 6 个月, SR 组腰椎及股骨颈骨密度均增加显著高于 AL 及 CA 组 ($P < 0.05$), AL 组显著高于 CA 组 ($P < 0.05$); 各组血清 β -CTX 均降低, SR 组及 AL 组降幅显著高于 CA 组 ($P < 0.05$); SR 组及 CA 组血清 PINP 及 OC 均升高, AL 组降低, AL 组与 CA 组及 SR 组比较有显著差异 ($P < 0.05$), SR 组升幅显著高于 CA 组 ($P < 0.05$)。药物干预 12 个月, 与基线相比较, SR 组腰椎及股骨颈骨密度增加显著高于 AL 及 CA 组 ($P < 0.05$), AL 组显著高于 CA 组 ($P < 0.05$)。与基线相比较, 各组血清 β -CTX 均降低, SR 组及 AL 组降幅显著高于 CA 组 ($P < 0.05$); SR 组及 CA 组血清 PINP 及 OC 均升高, AL 组降低, AL 组与 CA 组及 SR 组比较有显著差异 ($P < 0.05$), SR 组升幅显著高于 CA 组 ($P < 0.05$)。雷奈酸锶治疗组有 3 例 (9.1%) 患者因恶心及纳差而退出研究, 阿伦膦酸组未观察到明显不良反应。**结论** 在老年女性骨质疏松症患者, 雷奈酸锶疗效优于阿伦膦酸钠, 雷奈酸锶胃肠道不良反应较多, 影响长期治疗的依从性。

关键词: 雷奈酸锶; 绝经后骨质疏松; 骨密度; 骨转换血清标志物; 安全性

Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in senile women in Xiaolan area

MA Yulin, YUAN Miaolan, PU Xianming, ZHU Jun, LI Chaojie, DUAN Xinyun

Department of Endocrinology, the Affiliated Xiaolan Hospital, Southern Medical University, Zhongshan 528415, China

Corresponding author: MA Yulin, Email: shupinma@yahoo.com.cn

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in senile women in Xiaolan area. **Methods** Ninety-four senile women with osteoporosis were randomly into strontium ranelate + calcitriol + alendronate group (SA), alendronate + calcium + calcitriol group (AL), and calcium + calcitriol group (CA). A randomized, double-blinded, and controlled study was performed. Bone mineral density (BMD) and the biochemical markers of bone turnover of all the subjects were detected before the treatment and at the 6th month and the 12th month after the treatment. Adverse events and tolerability were recorded and assessed. **Results** After 6-month treatment, BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck in SR group increased significantly than that in AL group and CA group ($P < 0.05$). And BMD in AL group was significantly higher than that in CA group ($P < 0.05$). The serum levels of β -CTX decreased in all groups, while the decrease of the serum β -CTX level in SR group and AL group was significantly larger than that in CA group ($P < 0.05$). The serum levels of PINP and OC increased in SR and CA groups, while decreased in AL group. The serum levels of PINP and OC in CA group had significant difference with that in CA group and SR group ($P < 0.05$). And the improvement in SR group was significantly bigger than that in CA group ($P < 0.05$). After 12-month treatment, compared with that at the baseline, BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck in SR group increased significantly than that in AL group and CA group ($P < 0.05$). And BMD in AL group was significantly higher than that in CA group ($P < 0.05$). Compared with that at the baseline, the serum level of β -CTX decreased in all groups,

while the decrease of the serum β -CTX level in SR group and AL group was significantly larger than that in CA group ($P < 0.05$). The serum levels of PINP and OC increased in SR and CA groups, while decreased in AL group. The serum levels of PINP and OC in CA group had significant difference with that in CA group and SR group ($P < 0.05$). And the improvement in SR group was significantly bigger than that in CA group ($P < 0.05$). Three patients (9.1%) in SR group withdrew from the study due to nausea and anorexia, while no adverse reactions were observed in AL and CA group. **Conclusion** The effect of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in senile women is better than that of alendronate. The occurrence of gastrointestinal adverse reaction of strontium ranelate is high, which could affect the compliance of long-term treatment.

Key words: Strontium ranelate; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density; Serum bone turnover markers; Safety

骨质疏松症 (osteoporosis) 是一种系统性骨病,其特征是骨量下降和骨的微结构退变,表现为骨的脆性增加,骨折的危险性大为增加,即使是轻微的创伤或无外伤的情况下也容易发生骨折。骨质疏松症是一种多因素所致的慢性疾病,在骨折发生之前,通常无特殊临床表现。该病女性多于男性,常见于绝经后妇女和老年人。随着我国老年人口的增加,骨质疏松症发病率处于上升趋势,在中国乃至全球都是一个值得关注的健康问题。

大量研究表明,老年人动脉粥样硬化、微循环障碍影响骨细胞营养代谢,导致骨质量减少。另外,骨骼肌的功能状态与骨量的维持密切相关^[1-4],骨骼肌随年龄增长出现的功能衰退,是加速老年人骨量丢失,增加跌倒和骨折风险的重要诱因^[3-4]。老年性骨质疏松对二膦酸盐治疗的反应不及绝经后骨质疏松患者明显,提示因老年患者因骨骼肌相对废用等所致的骨量丢失对抗骨吸收药物的反应不够敏感^[5,6]。寻找新的更有效的抗骨质疏松药物,对于防治低转换型骨质疏松有重要意义。

雷奈酸锶 (strontium ranelate, SR) 是一种新型的抗骨质疏松药物,具有独特的促进骨形成和抑制骨吸收的双向作用^[7,8]。在原发性骨质疏松和多种继发性骨质疏松症的防治中取得了很好的效果,然而有关雷奈酸锶对老年骨质疏松的防治研究报道较少。本研究动态观察雷奈酸锶对老年妇女骨质疏松症患

者血清骨转换标志物及骨密度的影响,评价雷奈酸锶对低转换型骨质疏松症患者骨代谢的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取我院 2010 年 09 月~2012 年 09 月我院门诊及住院老年妇女患者,进行随机、双盲、对照研究,采用美国 Hologic-QDR 2000 双能 X 线吸收骨密度仪进行骨密度测定,对骨质疏松的诊断参考 WHO 1994 年标准:骨丢失 2.5SD 及以上。

排除标准:最近 6 月内存在骨折且因骨折导致活动受限者;确诊为类风湿性关节炎、甲状腺/甲状旁腺功能亢进、骨软化症及其它严重代谢性骨病患者;椎间盘突出、椎管狭窄及强直性脊柱炎等疾病导致活动受限或截瘫,长期卧床生活不能自理者;肿瘤患者;结石患者;长期服用激素者;6 月内曾接受过其它抗骨质疏松药物治疗患者;精神失常、不能准确提供病情者;口服雷奈酸锶出现副反应不能耐受者。

确诊后即对人选患者告知病情及治疗计划,并签署治疗同意书,选取符合条件的患者 94 例,随机分为雷奈酸锶 (欧思美,法国施维雅制药公司) 组 (SR, $n = 33$), 阿伦膦酸 (杭州默沙东制药公司) 组 (AL, $n = 33$ 例) 及对照组 (CA, $n = 28$), 每组均予以碳酸钙剂 (迪巧,美国安士制药公司) 及骨化三醇 (青岛正大制药公司)。患者基础资料见表 1。

表 1 各组基础资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)

Table 1 Comparison of the baseline data in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	FBMD (g/gm^2)	L1-4BMD/ g/cm^2	绝经年龄 (年)
SR	33	76.7 $\pm$ 10.8	22.6 $\pm$ 2.8	0.588 $\pm$ 0.179	0.727 $\pm$ 0.223	18.8 $\pm$ 3.9
AL	33	78.2 $\pm$ 9.2	21.6 $\pm$ 2.0	0.591 $\pm$ 0.102	0.755 $\pm$ 0.187	20.5 $\pm$ 6.9
CA	28	75.1 $\pm$ 11.8	22.2 $\pm$ 2.2	0.565 $\pm$ 0.139	0.762 $\pm$ 0.201	21.1 $\pm$ 7.2

注: BMI: 体重指数; FBMD: 股骨颈骨密度; L1-4BMD: 1-4 腰椎骨密度; SR: 雷奈酸锶干预组; AL: 阿伦膦酸钠干预组; CA: 骨化三醇干预组。

Note: BMI: Body mass index; FBMD: Bone mineral density of the femoral neck; L1-4BMD: Bone mineral density of the L1-4 lumber vertebrae; SR: Strontium ranelate intervention group; AL: Alendronate intervention group; CA: Calcitriol intervention group.

1.2 研究方法

进行随机对照研究,分别给予雷奈酸锶 2.0/d,睡前冲服,阿伦膦酸钠 70mg/w,早晨空腹服用,碳酸钙 0.6/d,骨化三醇 0.5ug/d。共 12 个月。分别在用药前、用药 6 个月、用药 12 个月用美国 Hologic-QDR 2000 双能 X 线吸收骨密度仪测定受试者的骨密度,采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血骨转换生化指标(骨吸收指标 β -CTX,骨形成指标 PINP 及 OC),试剂盒购自美国罗氏公司,批内差异 3.0%,批间差异 3.7%,并记录不良反应。

1.3 统计学分析

所有统计分析用 SPSS13.0 软件包 (SPSS, Chicago, IL, USA) 完成。组间均数比较用单因素方差分析 (ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度变化结果(见图 1)

药物干预 6 个月,与基线相比较,SR 组 (+1.89%) 腰椎骨密度增加显著高于 AL (+1.39%)

及 CA 组 (+1.15%) ($P < 0.05$), AL 组显著高于 CA 组 ($P < 0.05$); SR 组 (+1.54%) 股骨颈骨密度增加显著高于 AL (+1.06%) 及 CA 组 (+0.87%) ($P < 0.05$), AL 组显著高于 CA 组 ($P < 0.05$)。药物干预 12 个月,与基线相比较,SR 组 (+3.71%) 腰椎骨密度增加显著高于 AL (+2.56%) 及 CA 组 (+1.77%) ($P < 0.05$), AL 组显著高于 CA 组 ($P < 0.05$); SR 组 (+2.99%) 股骨颈骨密度增加显著高于 AL (+1.66%) 及 CA 组 (+1.12%) ($P < 0.05$), AL 组显著高于 CA 组 ($P < 0.05$), SR 组与 AL 组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 不良反应

雷奈酸锶治疗组有 3 例 (9.1%) 患者因恶心及纳差而退出研究,其他副反应尚未观察到。阿伦膦酸组未观察到明显不良反应。

3 讨论

老年性骨质疏松症是一种常见的,以骨量丢失和微结构退变为特征的代谢性骨病。不同于绝经后

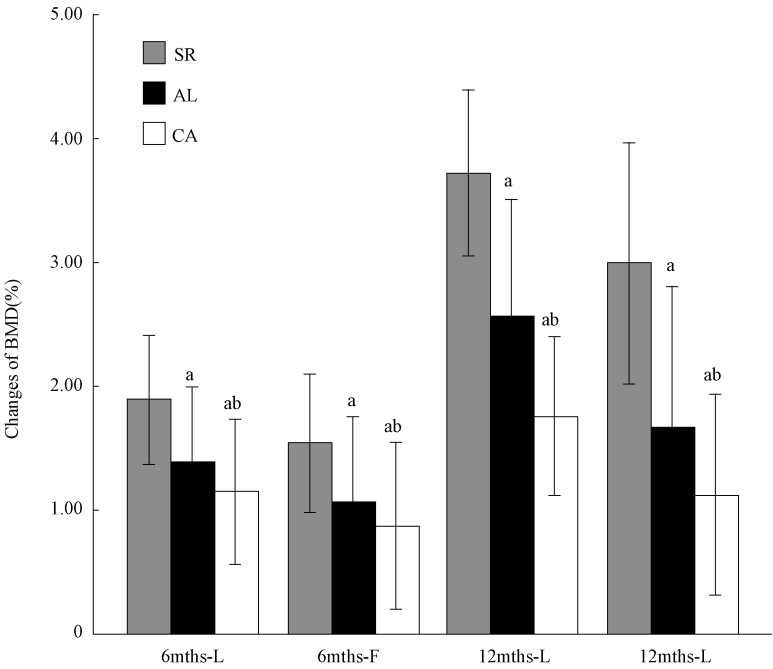


图1 治疗6个月及12个月各组骨密度变化率(%)比较(mean ± SD)

注:L1-4:1-4 腰椎;FN:股骨颈;SR:雷奈酸锶干预组;AL:阿伦膦酸钠干预组;CA:骨化三醇干预组;^a $P < 0.05$,与 SR 组相比有统计学差异;^b $P < 0.05$,与 AL 组相比有统计学差异;6mths-L:6 月腰椎骨密度;6mths-F:6 月股骨颈骨密度;12mths-L:12 月腰椎骨密度;12mths-F:12 月股骨颈骨密度。

Fig. 1 Comparison of the changing rate (%) of BMD after 6-month and 12-month treatment between each group ($\bar{x} \pm s$)

Note: L₁₋₄: the L₁₋₄ lumbar vertebrae; FN: the femoral neck; SR: Strontium ranelate intervention group; AL: Alendronate intervention group; CA: Calcitriol intervention group; ^a $P < 0.05$: compared with that in SR group; ^b $P < 0.05$: compared with that in AL group; 6mths-L: BMD of the lumbar vertebrae at the 6th month; 6 mths-F: BMD of the femoral neck at the 6th month; 12 mths-L: BMD of the lumbar vertebrae at the 12th month; 12 mths-F: BMD of the femoral neck at the 12th month.

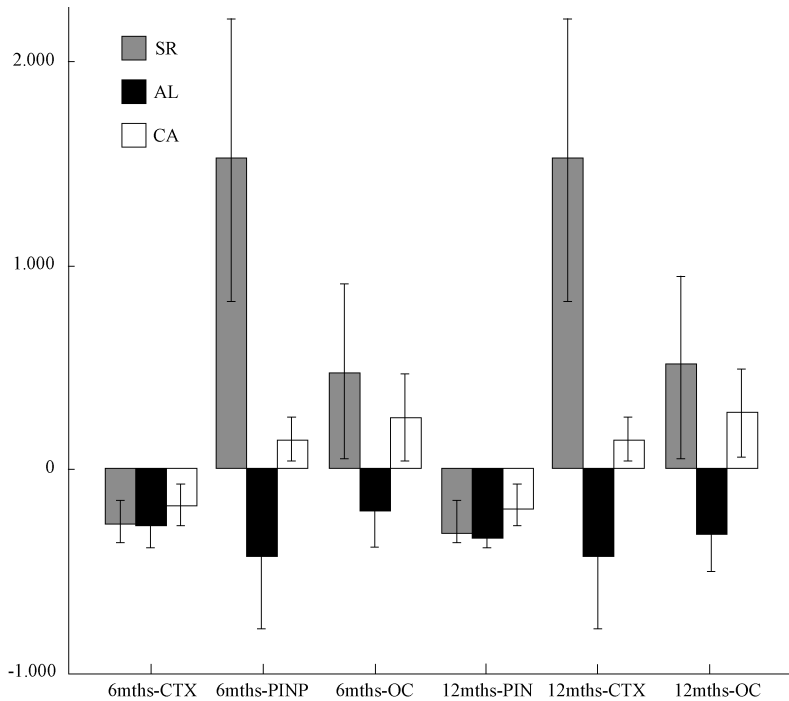


图 2 各组 6 月及 12 月骨转换生化指标变化比较($\bar{x} \pm SD$)

注:β-CTX; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列;PINP; I 型胶原氨基端前肽; OC; 骨钙素;SR;雷奈酸锶干预组;AL;阿伦膦酸钠干预组;CA;骨化三醇干预组;^a $P < 0.05$,与 SR 组相比有统计学差异;^b $P < 0.05$,与 AL 组相比有统计学差异;6mths 及 12mths;干预 6 月及 12 月。

Fig. 2 Comparison of the changes of the serum bone turnover markers after 6-month and 12-month treatment between each group ($\bar{x} \pm s$)

Note: CTX; Carboxy-terminal peptide of type I collagen; PINP; Amino-terminal propeptide of type I collagen; OC; Osteocalcin; SR; Strontium ranelate intervention group; AL; Alendronate intervention group; CA; Calcitriol intervention group;^a $P < 0.05$; compared with that in SR group;^b $P < 0.05$; compared with that in AL group; 6 mths and 12 mths; after 6-month and 12-month treatment.

骨质疏松症,其骨转换率降低,骨吸收和骨形成均降低,但骨形成相对低于骨吸收,总体骨吸收大于骨形成,造成骨量丢失和骨质量下降,削弱骨的力学强度,导致脆性骨折的发生。骨质疏松性骨折难于康复,致残致死率高,经济负担沉重,严重威胁中老年女性患者的生活质量及生存。本研究对比了抗骨吸收的一线药物阿伦膦酸钠与具有双重作用的雷奈酸锶对老年性骨质疏松症的疗效。

本研究应用雷奈酸锶对老年女性骨质疏松症患者进行干预发现,雷奈酸锶治疗可改善骨代谢,增加骨密度,降低骨折危险性,疗效略优于阿伦膦酸钠。在一项随机、双盲对照试验中^[9],88 名绝经后骨质疏松症妇女随机接受雷奈酸锶 2g/d 或阿伦膦酸盐 70mg/周,持续治疗 2 年。在治疗 3、6、12、18 和 24 个月通过后 HR-pQCT 评估桡骨远端和胫骨远端的骨微观结构。2 年后,雷奈酸锶显著增加胫骨远端皮质骨厚度 6.29%,增加 BV/TV 为 2.48%,增加骨

小梁密度 2.47% 以及皮质骨密度 1.43%,且雷奈酸锶组中这 4 个参数的增加显著高于阿伦膦酸盐组。该项研究显示出,治疗 2 年后,雷奈酸锶对绝经后骨质疏松症妇女胫骨远端皮质骨厚度、骨小梁和骨皮质密度的改善优于阿伦膦酸盐。骨微结构性能是骨质量的重要决定因素,本研究发现雷奈酸锶治疗老年性骨质疏松症的疗效略优于阿伦膦酸钠,可能得益于对骨微结构的改善。

研究表明,雷奈酸锶能逆转大鼠因去卵巢或长期制动所诱导的骨量丢失,并能针对绝经后骨质疏松骨吸收大于骨形成的高骨转换率状态,特异性地抑制骨吸收,促进骨形成,从而显著提升骨密度,改善微结构,降低骨质疏松性骨折的发生^[10]。表明雷奈酸锶通过增加骨量、改善骨的结构,使骨骼的强度增加,抗骨折能力加强,在绝经后妇女及废用性骨质疏松动物模型也有相似的结果^[11]。我们研究发现雷奈酸锶短期治疗显著改善骨代谢血清指标,长期

治疗有效改善骨质量,降低骨折危险性。

雷奈酸锶正性增加骨量的作用机制,仍不明确。已有的研究表明,钙敏感受体可能在雷奈酸锶调控骨量的机制中发挥枢纽作用。一方面,雷奈酸锶通过钙敏感受体,促进前成骨细胞增殖,及向成骨细胞分化,促进 I 型胶原的合成和加速骨基质矿化;另一方面,依托钙敏感受体抑制破骨前体细胞分化、成熟和促进破骨细胞凋亡,从而降低骨吸收活性,抑制骨吸收。最近研究提示雷奈酸锶对破骨细胞的抑制作用是通过 OPG/RANKL 途径来实现的^[12,13]。诱导骨重建解耦联,达到促进骨形成和抑制骨吸收的双向效应。临床研究显示雷奈酸锶可以有效的增加绝经后骨质疏松患者和男性骨质疏松患者的骨密度,显著降低椎体和非椎体骨折风险^[14,15]。

老年性骨质疏松症患者因皮质骨骨吸收而髌部骨密度及骨质量下降明显,致死性的髌部骨折发生率显著上升,改善该类患者骨质量、减少骨折的发生一直是临床上面临的难题。尽管早期研究发现,包括降钙素等多种抑制骨吸收的药物均有一定作用,但总体疗效差强人意。二膦酸盐作为目前应用最广泛的抗骨质疏松的药物,降低老年性骨质疏松症患者骨折的疗效亦不理想^[16]。二膦酸盐治疗骨质疏松的主要机制在于通过抑制破骨细胞的增殖、分化及活性,降低骨转换率水平,减少骨组织表面重建位点的激活和骨小梁结构的穿孔、消失,增加骨组织矿化。然而,骨转换率的过度抑制可能造成微损伤积累和骨组织的过度矿化,增加骨骼脆性。骨吸收被抑制到一定水平,治疗骨质疏松的益处不再明显,会增加骨折的风险。

由于二膦酸盐在骨骼的半衰期很长,长期滞留于骨骼可能会对骨组织产生不利影响。有研究观察到部分骨质疏松症患者在单独服用 Alendronate 或联合雌激素治疗 3~8 年后,发生的骨折并非为骨质疏松性骨折的好发部位^[17],且骨折愈合时间明显延长,组织活检提示骨转换率严重受抑,抑制程度明显高于血清生化指标,出现类似肾衰患者的“无动力性骨病”。

综上所述,本研究发现,在老年女性骨质疏松症患者,与阿伦膦酸盐相比,雷奈酸锶短期治疗可更好的改善老年性骨质疏松症患者骨代谢,提高骨密度,但恶心等胃肠道反应发生率相对较高,影响长期治疗的依从性。

【参 考 文 献】

[1] Lang T, Streeper T, Cawthon P, et al. Sarcopenia: etiology,

clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int*, 2010, 21(4): 543-559.

- [2] Warner SE, Sanford DA, Becker BA, et al. Botox induced muscle paralysis rapidly degrades bone. *Bone*, 2006, 38(2): 257-264.
- [3] Armbrrecht G, Belavý DL, Gast U, et al. Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism. *Osteoporos Int*, 2010, 21(4): 597-607.
- [4] Dudley-Javoroski S, Shields RK. Longitudinal changes in femur bone mineral density after spinal cord injury: effects of slice placement and peel method. *Osteoporos Int*, 2010, 21(4): 985-995.
- [5] Li CY, Price C, Delisser K, et al. Long-term disuse osteoporosis seems less sensitive to bisphosphonate treatment than other osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(1): 117-124.
- [6] Yang Li C, Majeska RJ, Laudier DM, et al. High-dose risedronate treatment partially preserves cancellous bone mass and microarchitecture during long-term disuse. *Bone*, 2005, 37(3): 287-295.
- [7] Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int*, 2009, 20(8): 1417-1428.
- [8] Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone*, 2006, 38(2 Suppl 1): S10-14.
- [9] Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, Frieling I, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int*, 2010, 30(10):1341-1348.
- [10] Li Z, Lu WW, Chiu PK, et al. Strontium-calcium coadministration stimulates bone matrix osteogenic factor expression and new bone formation in a large animal model. *J Orthop Res*, 2009, 27(6):758-762.
- [11] Sheng ZF, Ma YL, Tong D, et al. Strontium ranelate prevents bone loss in a rat model of localized muscle paralysis. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(3):657-665.
- [12] Peng S, Liu XS, Zhou G, et al. Osteoprotegerin deficiency attenuates strontium-mediated inhibition of osteoclastogenesis and bone resorption. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(6):1272-1282.
- [13] Tat SK, Pelletier JP, Mineau F, et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*, 2011, 49(3):559-567.
- [14] Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*, 2009, 45(6): 1059-1064.
- [15] Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(5): 267-272.
- [16] Stovall DW, Beard MK, Barbier S, et al. Response to oral bisphosphonates in subgroups of younger and older postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2010, 19(3):491-497.
- [17] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3): 1294-1301.

雷奈酸锶对小榄地区老年妇女骨质疏松症患者的疗效及安全
性

作者: [马育林](#), [袁妙兰](#), [濮先明](#), [朱俊](#), [李超杰](#), [段新云](#), [MA Yulin](#), [YUAN Miaolan](#),
[PU Xianming](#), [ZHU Jun](#), [LI Chaojie](#), [DUAN Xinyun](#)
作者单位: [南方医科大学附属小榄医院, 广东中山市, 528415](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201401014.aspx