

· 药物研究 ·

$^{99}\text{Tc-MDP}$ 联合钙剂、活性维生素 D_3 治疗甲亢继发骨质疏松症的疗效评价

朱郎鹤¹ 骆磊¹ 余小华¹ 刘永凤¹ 吴国^{2*}

1. 湖北医药学院附属人民医院核医学科,湖北 十堰 442000

2. 湖北医药学院附属东风医院核医学科,湖北 十堰 442000

中图分类号: R451 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 02-0216-04

摘要: **目的** 评价 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗甲亢继发骨质疏松症的疗效。**方法** 将89例甲亢继发骨质疏松患者按治疗方法分为联合治疗组(A组42例)和对照组(B组47例),两组均采用 ^{131}I 治疗甲亢,联合治疗组采用常规口服钙剂加活性维生素 D_3 治疗,同时加用 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 注射治疗,10d为1个疗程,连续3个疗程,每疗程之间间隔3~4w;对照组常规口服钙剂加维生素 D_3 治疗。分别观察2组治疗前及治疗后3、6、12个月骨密度(BMD)、血清骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)以及甲状腺功能各项指标(FT3、FT4、TSH)的变化。**结果** (1) ^{131}I 治疗6个月后联合治疗组BGP、B-ALP开始下降,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)联合治疗组BMD值在治疗后12个月较治疗前增加,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)治疗3、6、12个月后两组间甲状腺功能指标变化无差异($P > 0.05$);(4)联合治疗组与对照组总有效率分别为92.8%、76.6%,联合治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** $^{99}\text{Tc-MDP}$ 与钙剂及活性维生素 D_3 联用,对甲亢继发骨质疏松症有较好疗效,具有一定临床推广价值。

关键词: $^{99}\text{Tc-MDP}$;甲亢;骨质疏松症; ^{131}I

Evaluation of the efficacy of combination treatment with $^{99}\text{Tc-MDP}$, calcium, and active vitamin D_3 for secondary osteoporosis of hyperthyroidism

ZHU Yunhe¹, LUO Lei¹, YV Xiaohua¹, LIU Yongfeng¹, WU Guo²

1. Department of Nuclear Medicine, People's Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China

2. Department of Nuclear Medicine, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China

Corresponding author: WU Guo, Email: dfmbruce@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of $^{99}\text{Tc-MDP}$ on the treatment hyperthyroid secondary osteoporosis. **Methods** Eighty-nine patients of hyperthyroid secondary osteoporosis were divided into combined treatment group (group A, 42 patients) and control group (group B, 47 patients). Both groups were using ^{131}I to treat hyperthyroidism. Patients in combined treatment group received conventional oral calcium agents with active vitamin D_3 as well as the $^{99}\text{Tc-MDP}$ treatment, 10d for a course of treatment. The treatment lasted consecutive 3 courses with a 3-4-week interval. Patients in the control group received routine oral calcium plus vitamin D_3 . The changes in BMD, BGP, B-ALP, and thyroid function indicators (FT3, FT4, and TSH) were observed in both groups before and after the treatment. **Results** (1) After 6-month treatment with ^{131}I , BGP and B-ALP declined in combined treatment group and the difference was statistically significant before and after the treatment ($P < 0.05$). (2) After 12-month treatment, BMD in combined treatment group increased, and the difference was statistically significant comparing to that in the control group ($P < 0.05$). (3) After 3-, 6-, and 12-month treatment, no difference of the thyroid function parameters was found between the 2 groups ($P > 0.05$). (4) The total efficiency was 92.8% in the combined treatment group and 76.6% in the control group, respectively. The efficiency in combined treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of $^{99}\text{Tc-MDP}$, calcium and active vitamin D_3 has good effect on the treatment of hyperthyroid secondary osteoporosis. It is worth of recommendation.

Key words: Technetium (^{99}Tc) methylenediphosphonate; Hyperthyroidism; Osteoporosis; ^{131}I

一种甲状腺疾病,主要表现为由甲状腺激素升高所导致的一系列代谢率及神经系统兴奋性增高症状,如:怕热多汗、多饮多食、焦躁易怒等^[1]。随着甲亢病程的延长,过量的甲状腺激素可显著增加骨转换率,从而继发骨质疏松症^[2]。本文选取 89 例甲亢继发性骨质疏松的患者,按是否联合应用⁹⁹Tc-MDP 治疗骨质疏松分为两组,观察治疗前后 BGP、B-ALP、BMD 数值变化,对比研究⁹⁹Tc-MDP 对甲亢继发骨质疏松症患者的疗效。

1 材料和方法

1.1 一般资料

2009 年 1 月至 2013 年 12 月我院门诊及住院收治的甲亢继发骨质疏松症患者 89 人,甲亢诊断明确,排除非甲亢引起的骨质疏松症、重度肝脏疾病、恶性肿瘤等显著影响骨代谢指标的疾病。将两组患者按是否联合应用⁹⁹Tc-MDP 治疗分为联合治疗组(A 组 42 例)和对照组(B 组 47 例),两组患者基本资料见表 1。

表 1 两组患者基本资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The basic information of the patients in two groups ($\bar{x} \pm s$)

相关因素	A 组 (n=42)	B 组 (n=47)
性别(男/女)	11/31	13/34 *
年龄(岁)	38.5 ± 23.3	40.1 ± 19.6 *
病程(年)	3.7 ± 2.9	3.9 ± 2.8 *
体重(kg)	48.2 ± 17.2	50.7 ± 18.3 *
¹³¹ I 治疗剂量(MBq)	227.4 ± 135.3	289.4 ± 115.2 *

注: B 组与 A 组比较, * P > 0.05

Note: Comparison and contrast between group A and group B, * P > 0.05

1.2 治疗方法

1.2.1 甲亢治疗: 两组患者在签署治疗知情同意后,均采用¹³¹I 治疗甲亢,给药剂量按照 2004 年版的《临床技术操作规范-核医学分册》,结合患者甲状腺

重量、摄碘率等因素,采用公式计算法,两组间¹³¹I 剂量比较见表 1。

1.2.2 骨质疏松症治疗: 联合治疗组常规口服钙剂 600 mg/d(钙尔奇 D 咀嚼片,惠氏制药有限公司)、活性维生素 D₃ 0.25 μg/d(阿法迪三,以色列梯瓦制药工业有限公司),同时联用⁹⁹Tc-MDP 注射液(成都云克药业有限责任公司,国药准字:H20000218),A 剂 10 mL,B 剂 10 mg,加入 0.9% 氯化钠溶液静滴,1 次/日,10 d 为 1 疗程,连续治疗 3 疗程,每疗程之间间隔 3~4 w。对照组予常规口服钙剂加活性维生素 D₃ 方案。治疗期间两组均定期检查血钙,根据血钙浓度调整口服药物剂量,保证血钙浓度在正常参考范围内。

1.3 检查仪器

两组患者血清治疗前后的 BGP、B-ALP 值,应用西门子公司化学发光仪检测。BMD 检测采用 Hologic Discovery A 双能 X 线扫描腰椎骨密度。

1.4 疗效评价标准

参照文献资料^[3,4],本研究疗效评定标准如下,显效:疼痛完全消失,腰膝酸软、畏寒、肢冷症状明显好转,骨密度检查显示骨密度增加;有效:疼痛明显缓解,腰膝酸软等症状有所好转,骨密度检查未见骨质密度下降;无效:症状及骨密度无改善。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验,P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前甲功及骨代谢指标比较

两组患者治疗前各项指标比较无统计学意义(P > 0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后各项数值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The comparison of the index between the 2 groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数		甲状腺功能指标			骨代谢指标		BMD(g/cm ²)
			FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	BGP(ng/mL)	B-ALP(ng/mL)	
A 组	42	治疗前	6.79 ± 3.13	31.61 ± 12.53	0.049 ± 0.065	6.12 ± 1.22	15.68 ± 4.27	0.49 ± 0.15
		治疗后 3 月	4.65 ± 1.82 * #	21.46 ± 11.87 * #	1.05 ± 1.46 * #	6.05 ± 1.42	15.43 ± 4.19	0.51 ± 0.13
		6 月	4.11 ± 1.63	18.22 ± 15.66	1.33 ± 1.52	5.21 ± 0.99 * Δ	11.22 ± 5.63 * Δ	0.51 ± 0.14
		12 月	3.98 ± 2.09	18.45 ± 13.57	1.49 ± 1.41	5.11 ± 1.05	10.11 ± 4.55	0.62 ± 0.11 * Δ
B 组	47	治疗前	6.22 ± 3.40	29.76 ± 14.83	0.042 ± 0.059	6.26 ± 1.38	15.73 ± 4.89	0.48 ± 0.13
		治疗后 3 月	4.77 ± 1.99 *	22.54 ± 12.55 *	1.10 ± 1.39 *	6.19 ± 1.33 **	15.77 ± 4.58 **	0.47 ± 0.14 **
		6 月	4.39 ± 1.55	19.13 ± 15.89	1.32 ± 1.64	6.22 ± 1.57	15.62 ± 5.11	0.48 ± 0.12
		12 月	4.01 ± 2.03	18.02 ± 14.66	1.53 ± 1.82	6.20 ± 1.41	15.53 ± 4.64	0.49 ± 0.17

注:与本组治疗前比较,* P < 0.05,** P > 0.05;与对照组比较,Δ P < 0.05,# P > 0.05

Note: Compared with the group before treatment, * P < 0.05, ** P > 0.05; Compared with the control group, Δ P < 0.05, # P > 0.05

2.2 两组患者治疗前后 BGP、B-ALP、BMD 变化比较

两组患者治疗前 BMD、BGP、B-ALP 比较无差异($P>0.05$)。A 组治疗后 6 月 BGP、B-ALP 开始下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),12 个月后 BMD 值升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组治疗前后骨代谢指标比较变化不明显,无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后甲状腺功能指标比较

两组患者治疗后 FT3、FT4、TSH 较治疗前明显改善($P<0.05$),但两组间甲状腺功能指标比较无差异($P>0.05$)。

2.4 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较 联合治疗总有效率 92.8% (39/42), 对照组总有效率 76.6% (36/47), 观察组总有效率明显优于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=4.42, P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 The comparison of the efficacy between the 2 groups

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
A 组	42	25	14	3	92.8% *
B 组	47	12	24	11	76.6%

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$

3 讨论

骨质疏松症是甲亢患者较常见的继发性疾病,其发生机制主要有以下几点^[5]:过量的甲状腺激素在直接刺激成骨细胞活性的同时,也刺激破骨细胞活性,使破骨细胞活性大于成骨细胞,导致骨量丢失;甲状腺激素分泌增多可抑制活性维生素 D 形成,同时甲亢引起的腹泻,导致肠钙吸收率下降;过量的甲状腺激素加快蛋白质分解代谢,导致钙、磷代谢紊乱。临床上治疗甲亢继发性骨质疏松症患者,在常规治疗甲亢的基础上,通常采用补充钙剂加活性维生素 D₃,但临床效果通常并不理想。据相关报道^[6],⁹⁹Tc-MDP(锝 [⁹⁹Tc] 亚甲基双膦酸盐)作为一种国产双膦酸盐类药物,有延缓和修复骨侵蚀的作用,是一种有效的骨吸收抑制剂,因此为观察⁹⁹Tc-MDP 应用于临床治疗甲亢继发性骨质疏松的疗效,进行了本次研究。

本研究结果显示:⁹⁹Tc-MDP 联合治疗后,患者的 BGP、B-ALP 水平在治疗后的 6 个月后较对照组下降,而 BMD 在 12 月后较对照组升高,并且治疗后

的疗效显著优于对照组,患者因骨质疏松的疼痛症状得到明显改善,且未对¹³¹I 治疗甲亢产生影响。同时,本研究观察到,¹³¹I 治疗后甲亢后,随着甲状腺素水平的降低,两组患者各项骨代谢指标均有不同程度的改善,甲状腺激素的降低可能对甲亢患者骨质疏松的改善有一定的促进作用。

BGP 是在骨中含量十分丰富的非胶原蛋白,由成骨细胞合成和分泌;B-ALP 是成骨细胞的一种外酶,主要集中在骨化部位,是骨形成的特异性指标;甲亢继发骨质疏松时,患者骨骼代谢呈高转换状态,由于甲状腺激素的刺激作用,此时患者骨骼的骨形成与骨吸收偶联,血清 BGP、B-ALP 是反映骨转换的灵敏指标^[7]。本研究中,联合治疗组患者 BGP、B-ALP 在 6 月后持续下降,而代表骨量的 BMD 指标在 12 月后明显上升,提示⁹⁹Tc-MDP 可降低由破骨细胞活性增强造成骨吸收、骨形成的高转换状态,增加骨钙沉着,减少骨量丢失,恢复骨骼密度,研究结果与国内相关文献一致^[8]。

常规口服钙剂和活性维生素 D₃ 治疗骨质疏松,其重点在于活性维生素 D₃ 可以促进小肠内钙的吸收,促进钙加速向骨骼沉着,有利于骨骼的形成和新骨的钙化^[9];而双膦酸盐类药物能够抑制破骨细胞的生成和骨吸收,抑制了破骨细胞的活性。⁹⁹Tc-MDP 主要成分即是锝 [⁹⁹Tc] 经氯化亚锡还原后与亚甲基双膦酸盐形成的螯合物,其膦酸盐的成分在与 Tc 结合后,会有选择性地与骨吸收活跃部位相结合,破骨细胞活性受到抑制,骨转换降低,部分修复骨关节,稳定病情发展,达到减轻骨痛的目的^[10]。其螯合金属离子成分可以降低金属蛋白酶、胶原酶的活性,从而抑制骨破坏,缓解骨痛,因此⁹⁹Tc-MDP 与钙剂及活性维生素 D₃ 联合应用可以起到功能互补的作用,极大的提高对骨质疏松症的疗效。

综上所述,⁹⁹Tc-MDP 协同钙剂及活性维生素治疗,对甲亢继发骨质疏松症患者的疗效确切,能有效降低 BGP、B-ALP 指标,提高 BMD 指标,改善患者骨质疏松症状,具有一定的临床推广价值。

【参 考 文 献】

- [1] 姚泰. 生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:556-557. Yao Tai, ed. Physiology [M]. People's Medical Publishing House, 2006:556-557.
- [2] 马文杰,易茜璐,于明香. 甲状腺疾病与骨质疏松关系的研究进展[J]. 复旦学报(医学版),2012,39(4):101-103. Ma WJ, Yi XL, Yu MX. Research progress in the relationship between thyroid disease and osteoporosis[J]. Fudan Univ J Med

- Sci, 2012, 39(4):101-103.
- [3] 支英杰, 谢雁鸣, 裴誉, 等. 基于发展模型的绝经后骨质疏松症中医综合方案疗效评价研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12):3109-3112.
Zhi YJ, Xie YM, Pei Y, et al. Research on clinical effectiveness evaluation of postmenopausal osteoporosis with integrated project in TCM based on the growth model [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 27(12):3109-3112.
- [4] 沈广礼, 滕涛, 张珊珊. 补肾强骨合剂治疗老年甲亢继发性骨质疏松症临床观察[J]. 山东中医杂志, 2008, 27(2):90-92.
Shen GL, Teng T, Zhang SS. Clinical observation of senile hyperthyroidism osteoporosis Bushenqianggu Decoction Treatment [J]. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 27(2):90-92.
- [5] 马玉棋. 中药内服外敷治疗老年甲亢继发性骨质疏松症的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7):1695-1696.
Ma YQ. Evaluation of curative effect of external application of Chinese herbs in treatment of senile hyperthyroidism osteoporosis [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2013, 24(7):1695-1696.
- [6] Maclean C, Newberry S, Marline M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(3):197-213.
- [7] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012年版)(日本骨质疏松症学会制定) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7):645-657.
Zhang MM, Mao WX, Ma QQ, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition) [J]. Chin J Osteoporos, 2013, 19(7):645-657.
- [8] 柳炳吉, 于华, 郑飞波, 等. 云克联合钙剂和维生素 D₃ 治疗原发性骨质疏松症疼痛的疗效及对骨密度的影响 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(10):3519-3521.
Liu BJ, Yu H, Zheng FB, et al. Analysis of the effect of Yunke combined with calcium and VitD₃ on the pain caused by primary osteoporosis and on bone density [J]. Chinese General Practice, 2012, 15(10):3519-3521.
- [9] Adami SL, Isaia G, Luisetto G, et al. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(8):1219-1223.
- [10] Weycker D, Lamerato L, Schooley S, et al. Adherence with bisphosphonate therapy and change in bone mineral density among women with osteoporosis or osteopenia in clinical practice [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(4):1483-1489.
(收稿日期: 2014-06-01, 修回日期: 2014-07-16)

(上接第206页)

- [3] Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis—cause for concern [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5:53.
- [4] Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis [J]. Curr Diab Rep, 2013, 13(3):411-418.
- [5] Craig KW, Stevermer J J. DEXA screening—are we doing too much [J]. J Fam Pract, 2012, 61(9):555-556.
- [6] Hussain Z, Jafar T, Zaman MU, et al. Correlations of skin fold thickness and validation of prediction equations using DEXA as the gold standard for estimation of body fat composition in Pakistani children [J]. BMJ Open, 2014, 4(4):e4194.
- [7] Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(7):1084-1091.
- [8] Gourlay ML, Hammett-Stabler CA, Renner JB, et al. Associations between Body Composition, Hormonal and Lifestyle Factors, Bone Turnover, and BMD [J]. J Bone Metab, 2014, 21(1):61-68.
- [9] Jarvenpaa J, Soininvaara T, Kettunen J, et al. Changes in bone mineral density of the distal femur after total knee arthroplasty: a 7-year DEXA follow-up comparing results between obese and nonobese patients [J]. Knee, 2014, 21(1):232-235.
- [10] Durkin JL, Dowling JJ. Body segment parameter estimation of the human lower leg using an elliptical model with validation from DEXA [J]. Ann Biomed Eng, 2006, 34(9):1483-1493.
- [11] Koval PG, Easterling L, Pettus D, et al. Clinical inquiries. How should a DEXA scan be used to evaluate bisphosphonate therapy for osteoporosis [J]. J Fam Pract, 2005, 54(1):65, 69-71.
- [12] Wikerooy AK, Clarke-Jenssen J, Ovre SA, et al. The natural history of bone bruise and bone remodelling in the traumatised hip: A prospective 2-year follow-up study of bone bruise changes and DEXA measurements in 13 patients with conservatively treated traumatic hip dislocations and/or fractures [J]. Injury, 2012, 43(10):1672-1677.
- [13] Govindarajan P, Schlewitz G, Schlieffe N, et al. Implications of combined ovariectomy/multi-deficiency diet on rat bone with age-related variation in bone parameters and bone loss at multiple skeletal sites by DEXA [J]. Med Sci Monit Basic Res, 2013, 19:76-86.
(收稿日期: 2014-09-09, 修回日期: 2014-10-25)