

· 药物研究 ·

固力康联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性

胡华平* 游梅 冉金伟

重庆两江新区第一人民医院, 重庆 401121

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 05-0643-04

摘要: 目的 对固力康联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性进行分析。方法 选取2014年9月至2016年1月于我院治疗的122例老年性骨质疏松患者进行研究,按照患者入院时间进行分成两组,治疗组、对照组分别61例,给予对照组患者鲑鱼降钙素进行治疗,治疗组患者给予固力康联合鲑鱼降钙素进行治疗,在治疗6个月后,将两组患者的疼痛VAS评分、腰椎及髌部骨密度、骨钙素(BGP)和 β -胶原降解产物(β -CrossLaps)变化情况进行对比,同时对患者服药后的不良反应发生率进行比较。结果 治疗6个月后两组患者VAS评分均较治疗前有明显改善($P < 0.05$),且治疗组患者评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗6个月后,两组患者骨密度较治疗前都显著改善($P < 0.05$),血清BGP和 β -CrossLaps较治疗前有显著改变($P < 0.05$),且均明显优于对照组($P < 0.05$)。两组药品不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 固力康联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松效果显著,安全性较高,值得在临床中推广应用。

关键词: 固力康; 鲑鱼降钙素; 骨质疏松症; 临床疗效

The efficacy and safety of Menatetrenone Soft Capsules combined with Salmon calcitonin in the treatment of elderly osteoporosis

HU Huaping*, YOU Mei, RAN Jinwei

First People's Hospital of Liangjiang New District, Chongqing 401121, China

Corresponding author: HU Huaping, Email: 326972576@qq.com

Abstract: **Objective** To examine the clinical efficacy and safety of Menatetrenone Soft Capsules combined with Salmon calcitonin in the treatment of elderly osteoporosis. **Methods** The study was conducted in 122 cases of senile osteoporosis who were selected from patients attending clinics of our hospital from September 2014 to January 2016. Patients were grouped according to hospitalization time, with 61 patients in each group. Patients in the control group were given Salmon calcitonin, and patients in the treatment group received combined Menatetrenone Soft Capsules and Salmon calcitonin treatment. After 6 months of treatment, comparisons were made between the two groups on the changes in pain VAS score, bone mineral density, Osteocalcin (BGP) and beta-collagen degradation products (β -CrossLaps), and the incidence of adverse reactions. **Results** The VAS scores of patients in both groups 6 months after the treatment were all improved compared with before treatment ($P < 0.05$), and the scores of patients in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, BMD of both groups significantly improved ($P < 0.05$). Serum BGP and β -CrossLaps changed significantly compared with before treatment ($P < 0.05$), and all index were better than those of the control group ($P < 0.05$). When comparing the incidence of adverse drug reaction between the two groups, the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of Menatetrenone Soft Capsules with Salmon calcitonin in the treatment of elderly osteoporosis is effective and safe, and suitable for wider clinical application.

Key words: Menatetrenone Soft Capsules; Salmon calcitonin; Osteoporosis; Clinical effect.

骨质疏松症属于全身性骨质病变,妇女在绝经后因为雌性激素分泌减少,引起骨盐缺失,容易导致

骨质疏松症发生^[1]。骨质疏松症早期往往呈隐匿性,缺乏临床症状,不少患者的首发症状即为骨折,由此可见对骨质疏松的防治有重大的意义。鲑鱼降钙素是一种32个氨基酸单链多肽,可直接与破骨细

*通讯作者: 胡华平, Email: 326972576@qq.com

胞上的降钙素受体特异性结合,抑制破骨细胞活性,同时能抑制破骨细胞前体融合形成成熟的破骨细胞,从而防止骨量丢失,研究显示鲑鱼降钙素能显著降低 36% 新发椎体骨折^[2],同时还可以明显缓解骨痛^[3]。最近研究发现,维生素 K2 是必不可少的骨代谢调节剂^[4],有促进骨形成和抑制骨吸收的双向作用,能改善骨组织代谢的失衡状态。为此,笔者采用维生素 K2 与鲑鱼降钙素联用治疗老年骨质疏松症患者,并与单用鲑鱼降钙素的疗效作了比较,评价了其临床疗效。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月至 2016 年 1 月于我院治疗的 122 例老年性骨质疏松患者进行研究,按照患者入院顺序随机分为治疗组、对照组,每组 61 例,其中治疗组包括 23 例男性患者,38 例女性患者,患者最小年龄,54 岁,最大年龄为 73 岁,平均年龄 62.3 ± 11.8 岁;对照组包括 20 例男性患者,41 例女性患者,患者最小年龄为 55 岁,最大年龄为 75 岁,平均年龄 64.1 ± 12.1 岁,根据 WHO 骨质疏松诊断标准^[5]:骨密度(BMD)与同性别健康成人骨峰值比较(T 值) ≤ -2.5 ,符合骨质疏松诊断标准。

1.1.1 纳入标准:年龄 >50 岁者;出现自发性或者负重性骨痛,经后骨密度检查,腰椎股骨至少有一个部位低于年轻正常人的骨密度值 2.5 个标准差者;腰椎结构可进行骨密度检测,无明显的脊柱侧弯、腰椎椎体压缩性骨折等情况者。

1.1.2 排除标准:患有内分泌、肿瘤类疾病者;近期服用过对骨质代谢有影响者;患有心、肝、肾、血液等严重系统类原发性疾病者;患有精神方面疾病者。两组患者的年龄、绝经时间、病情等资料经比较其差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

所有患者基础治疗口服钙尔奇 D 片(美国惠氏-百宫制药),每日 1 次,每次 600 mg。对照组:采用鲑鱼降钙素(北京诺华制药),每日 1 次,每次肌肉注射 50 IU,连用 2 周后改为隔日 1 次,连续使用 6 个月。治疗组:在对照组治疗的基础上加用固力康(富士胶囊株式会社芝川工厂),每日 3 次,每次 15 mg,连续使用 6 个月。

1.3 观察指标

①在对疼痛等级进行评价时需要借助 VAS 进行,即治疗前后疼痛视觉模拟评分,VAS 评分标准:

0~10 分代表不同程度的疼痛,其中 0 分为无痛,1~2 分为疼痛轻微,3~4 分为疼痛尚能忍受,5~9 分为疼痛难忍受,10 分为剧烈疼痛;②借助 XR-600 双能 X 线骨密度仪对患者的腰椎(L₂₋₄)、股骨颈、大转子和全髌 BMD 进行测量;③在患者早晨起床后,空腹状态下对肘血进行抽取,并将血清进行分离,留样冷冻封存起来,待后期进行检测。在对患者的骨代谢指标骨钙素(BGP)和 β -胶原降解产物(β -CrossLaps)进行测量时可选择采用瑞士罗氏公司生化试剂盒,经放免法测定,批内 CV 6%,批间 CV 8%;④对患者的肝肾功能、尿、血、粪常规等各项指标进行测量,观察患者服药后的不良反应,并做好记录。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 版统计学软件分析,数据资料采用均值 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据的或 χ^2 检验或 t 检验, $P < 0.05$ 表示其差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的 VAS 评分

两组患者治疗前的疼痛 VAS 评分差异不存在统计学意义($P > 0.05$),在治疗后,对照组患者下降到 2.58 ± 0.61 分,治疗组患者下降到 1.76 ± 0.47 分,与治疗前相比,两组间均存在较大差异($P < 0.05$),治疗后治疗组患者明显低于对照组患者,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后 VAS 评分比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of VAS scores before and after treatment ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前(分)	治疗后(分)
治疗组	61	7.03 ± 1.69	$1.76 \pm 0.47^{**}$
对照组	61	7.04 ± 1.73	$2.58 \pm 0.61^{*}$

注:与本组治疗前后比较, $^{*}P < 0.05$;与对照组同期比较, $^{**}P < 0.05$ 。

2.2 两组患者的 BMD

在进行药物治疗前,两组患者不同部位的 BMD 不存在明显的差异,无统计学意义($P > 0.05$),在进行药物治疗后,两组患者不同部位的 BMD 均有一定提升,差异存在统计学意义($P < 0.05$),与对照组患者相比,治疗组患者的股骨颈、大转子、全髌、腰椎 BMD 差异存在统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者的血清学指标

两组患者治疗前血清 BGP 和 β -CrossLaps 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),药物治疗 3 个

月,两组血清 β -CrossLaps 较治疗前明显下降且 BGP 较有明显的统计学意义($P < 0.05$),见表 3。
较治疗前明显上升($P < 0.05$),且和同期对照组比

表 2 两组治疗前后骨密度比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone mineral density before and after treatment ($n, \bar{x} \pm s$)

组别		腰椎	股骨颈	大转子	全髋
治疗组	治疗前	0.80 $\pm$ 0.11	0.70 $\pm$ 0.14	0.58 $\pm$ 0.13	0.76 $\pm$ 0.12
	治疗后	0.87 $\pm$ 0.14 [*]	0.78 $\pm$ 0.17 [*]	0.66 $\pm$ 0.17 [*]	0.82 $\pm$ 0.15 [*]
对照组	治疗前	0.78 $\pm$ 0.09	0.70 $\pm$ 0.11	0.57 $\pm$ 0.09	0.76 $\pm$ 0.11
	治疗后	0.83 $\pm$ 0.12 [*]	0.74 $\pm$ 0.15 [*]	0.64 $\pm$ 0.15 [*]	0.80 $\pm$ 0.15 [*]

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组同期比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 BGP 和 β -CrossLaps 水平比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 3 BGP and β -CrossLaps levels before and after treatment ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		BGP	β -CrossLaps	BGP	β -CrossLaps
治疗组	61	56.68 $\pm$ 18.42	474.28 $\pm$ 219.34	85.38 $\pm$ 24.78 [*]	234.25 $\pm$ 158.37 [*]
对照组	61	57.79 $\pm$ 19.27	478.45 $\pm$ 217.32	68.68 $\pm$ 19.69	317.56 $\pm$ 123.34

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组同期比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者的不良反应发生率

两组患者治疗前后肝肾功能、尿、血、粪常规无明显变化。本研究过程中无严重不良事件发生,治疗组中 5 例发生恶心、欲呕、局部皮肤瘙痒,对照组 5 例发生恶心、欲呕、局部皮肤瘙痒,停药或对症处理后好转,这表明两者联合使用安全性高。

3 讨论

本研究选取 122 例老年骨质疏松患者作为研究对象,对照组给予鲑鱼降钙素治疗,治疗组在对照组的基础上加用固力康,经过 6 个月的治疗,观察两组患者 VAS 评分、骨密度、骨代谢指标 BGP 和 β -CrossLaps 的改变以及治疗组药品不良反应发生情况。结果表明固力康联合鲑鱼降钙素对老年骨质疏松患者安全有效,可以明显降低患者 VAS 评分,增加髋部及腰椎骨密度,降低患者体内骨吸收活性(β -CrossLaps 降低),促进成骨活性(BGP 升高)。这些结果表明老年骨质疏松使用固力康联合鲑鱼降钙素治疗安全有效,是一种合适的防治老年骨质疏松的方法。

降钙素是一种重要的钙调节激素,能适当抑制破骨细胞的活性,减少骨中钙离子向血液中释放,从而降低血液中钙离子的浓度。有学者指出,降钙素促进某些细胞因子(如促生长因子 1)分泌,通过自分泌作用于成骨细胞,影响胶原 mRNA 的表达,对骨质疏松性骨折愈合早期和骨折后期的修复均有重

要促进作用,具体机制尚不明确^[6-7]。动物实验研究发现鲑鱼降钙素能减少骨量丢失,促进矿化,加快骨痂的形成,促进骨折愈合,同时能提高骨生物力学特性和抗骨折能力^[8]。临床研究表明,降钙素可使绝经后骨质疏松妇女腰椎骨密度有微小的提高,使新的椎体骨折发生患者数明显降低^[9]。本研究很好的证实鲑鱼降钙素可以明显降低由于骨质疏松导致的疼痛,大幅度影响 VAS 评分,同时也可以增加患者髋部及椎体的骨密度,降低骨吸收活性,增加成骨能力。虽然使用过程中出现局部的不良反应,总的来说安全有限。

维生素 K2 能改善骨组织代谢的失衡状态,有促进骨形成和抑制骨吸收的双向调节作用。维生素 K2 促进骨形成主要是通过以下两个途径^[10]:一是将骨钙素中的谷氨酸残基羧化成-羧化骨钙素(OC),并且能够促进钙盐沉积,提高骨矿化的速率。二是参与类固醇及异质受体(SXR)介导的转录调节,上调成骨和细胞外基质相关基因表达,增加骨胶原的聚集。维生素 K2 可以通过抑制环氧化酶 2(COX-2)表达和前列腺素 2(PEG2)合成,抑制白细胞介素-1(IL-1)和核因子 B(NF-B)的活化,诱导破骨细胞凋亡等途径来抑制破骨活性^[11]。国内外多项临床研究表明维生素 K2 可增加骨密度,降低骨折发生的机率。Knapen 等^[12]研究表明维生素 K2 可使绝经后妇女髋骨强度和抗骨折能力显著提高,椎骨骨折发生率降低 53%。

本研究表明联合维生素 K 2 和降钙素治疗骨质疏松效果明显优于单纯使用降钙素。可以极大降低患者的 VAS 评分,同时明显增加 BGP 的量,降低 β -CrossLaps,这进一步证实了骨转化明显减低;同时髋部及椎体的骨密度明显升高,且联合使用药物时未见明显的不适反应。这些表明联合使用维生素 K 2 和降钙素治疗骨质疏松是一种可行的方法。同时可以结合两者的优点,降钙素对骨密度的提高效果有限,但是对骨质疏松导致骨骼疼痛效果显著;维生素 K 2 相对于其他骨质疏松药物可以长期使用,因此两者联合使用是一种可行的方案。当然,本次研究也有其局限性,首先,本次研究的对象较少,且随访时间较少,不能很好的证实两者联合使用的效果;其次,药物的剂量是否合适也是影响因素,后期进一步研究有待需要。总的来说老年骨质疏松使用固力康联合鲑鱼降钙素治疗安全有效,是一种合适的防治老年骨质疏松的方法。

【参 考 文 献】

- [1] 夏志燕. 骨化三醇加阿伦磷酸钠治疗骨质疏松症的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2014, 22(32): 3399-3400.
Xia ZY. Efficacy of Alendronate in the Treatment of Osteoporosis[J]. Chinese Community Physician, 2014, 22(32): 3399-3400. (in Chinese)
- [2] Hegde V, Jo J E, Andreopoulou P, et al. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. [J]. Osteoporosis International, 2016, 27(3):1-11.
- [3] Rizzoli R, Sigaud A, Azria M, et al. Nasal salmon calcitonin blunts bone microstructure alterations in healthy postmenopausal women. [J]. Osteoporosis International, 2015, 26(1):383-393.
- [4] Prabhoo R, Prabhoo T R. Vitamin K2: a novel therapy for osteoporosis [J]. Journal of the Indian Medical Association, 2010, 108(4): 256-258.
- [5] 张炜, 沈奕, 李晓森, 等. 鲑鱼降钙素对绝经后骨质疏松症的治疗[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2011, 05(4): 73-74.
Zhang W, Shen Y, Li XM. et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with salmon calcitonin [J]. Journal of Chinese People's Surgery, 2011, 05(4): 73-74. (in Chinese)
- [6] 肖强, 熊龙, 杨庆秋, 等. 降钙素治疗骨折的疗效观察及机制探讨[J]. 山东医药, 2010, 50(6): 25-26.
Xiao Q, Xiong L, Yang QQ, et al. Observation of curative effect of calcitonin on fracture and its mechanism [J]. Shandong Medicine, 2010, 50(6): 25-26. (in Chinese)
- [7] 赵家胜, 张秀珍, 韩俊峰, 等. 降钙素对成骨细胞作用机制的体外实验研究[J]. 上海医学, 2004, 27(2): 112-115.
Zhao JS, Zhang XZ, Han JF, et al. In vitro study of the mechanism of calcitonin on osteoblasts [J]. Shanghai Medicine, 2004, 27(2): 112-115. (in Chinese)
- [8] 李晓林, 罗新乐, 余楠生, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(2): 111-113.
Li XL, Luo XL, Yu NS, et al. Effects of salmon calcitonin on fracture healing in rats with osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2003, 9(2): 111-113. (in Chinese)
- [9] Lian J Q, Dong L L, Liu M L. Research Progress of Calcitonin as Treatment for Osteoporosis[J]. Medical Recapitulate, 2011.
- [10] Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature [J]. Nutrition research, 2009, 29(4): 221-228.
- [11] Vaira S, Johnson T, Hirbe A C, et al. RelB is the NF-kappaB subunit downstream of NIK responsible for osteoclast differentiation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(10): 3897-3902.
- [12] Knapen M H J, Schurgers L J, Vermeer C. Vitamin K-2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2007, 18(7): 963-972.

(收稿日期: 2016-10-22, 修回日期: 2016-11-08)

(上接第 638 页)

- [11] 薛庆云, 纪泉, 张良, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松性骨折患者疼痛及生活质量的影响: 12 周多中心开放标记性观察研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(2): 137-142.
XUE Qing-yun, JI Quan, ZHANG Liang, et al. Efficacy and safety of Miacalcic (salmon calcitonin) in osteoporotic fracture patients: A 12 weeks, open-label, multicenter, observational study. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2013, 6(2): 137-142.
- [12] Li X, Luo X, Yu N, et al. Effects of salmon calcitonin on fracture healing in ovariectomized rats [J]. Saudi Medical Journal, 2007, 28(1): 60-64.
- [13] Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, et al. Randomized, Double-Blind, Clinically Controlled Trial of Intranasal Calcitonin Treatment in Patients with Hip Fracture [J]. Calcified Tissue International, 2003, 71(6): 478-484.

(收稿日期: 2016-10-21, 修回日期: 2016-11-20)