

阿法骨化醇联合唑来膦酸对骨质疏松症患者骨密度及 OPG、BMP-2 的影响

胡玲* 邹艺 尹晓玲 漆莉莹
南昌大学第三附属医院内分泌科,江西 南昌 330008

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 01-0093-04

摘要: **目的** 探讨阿法骨化醇联合唑来膦酸的治疗方案对骨质疏松患者骨密度及 OPG、BMP-2 的影响。**方法** 将 80 例骨质疏松患者随机分成联合组和单一治疗组。两组患者均接受常规基础治疗,单一治疗组患者在此基础上接受唑来膦酸治疗,联合治疗组患者接受阿法骨化醇联合唑来膦酸的治疗方案。于治疗前及治疗 12 个月后评估两组患者的腰椎正位(L₂₋₄)骨密度、股骨颈骨密度、骨保护蛋白(OPG)水平、骨形态发生蛋白-2(BMP-2)水平及治疗效果。**结果** 治疗后,两组患者的腰椎正位(L₂₋₄)骨密度、股骨颈骨密度、OPG 及 BMP-2 均较治疗前有所改变($P<0.01$);联合治疗组患者的腰椎正位(L₂₋₄)骨密度及股骨颈骨密度均高于单一治疗组患者($P<0.01$);联合治疗组患者的 OPG 水平高于单一治疗组患者($P<0.01$);联合治疗组患者的 BMP-2 水平高于单一治疗组患者($P<0.01$);联合治疗组患者的总有效率(97.5%)高于单一治疗组患者(82.5%)($P<0.01$)。**结论** 阿法骨化醇联合唑来膦酸在骨质疏松患者中的效果较好,可明显提高患者的骨密度,提高 OPG 水平,提升 BMP-2 水平,促进患者的恢复。

关键词: 阿法骨化醇;唑来膦酸;骨质疏松;骨密度

The effect of alfacalcidol combined with zoledronic acid on bone mineral density, OPG, and BMP-2 in patients with osteoporosis

HU Ling*, ZOU Yi, YIN Xiaoling, QI Liying
Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, China
* Corresponding author; HU Ling, Email: nfm88862350@163.com

Abstract: Objective To explore the effect of alfacalcidol combined with zoledronic acid on bone mineral density (BMD), osteoprotegerin (OPG), and bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in patients with osteoporosis. **Methods** Eighty patients with osteoporosis were randomly divided into the combined treatment group and the single treatment group. Patients in both groups received conventional basic treatment. Patients in the single treatment group received zoledronic acid treatment, and patients in the combined treatment group received alfacalcidol combined with zoledronic acid treatment. BMD of the lumbar spine (L₂₋₄) and the femoral neck, levels of OPG and BMP-2, and treatment effect were evaluated before and 12 months after treatment. **Results** After the treatment, BMD, OPG, and BMP-2 of the patients in both groups were different from those before the treatment ($P<0.01$). BMD of L₂₋₄ and the femoral neck were higher in the combined treatment group than in the single treatment group ($P<0.01$). The OPG level in the combined treatment group was higher than that in the single treatment group ($P<0.01$). The level of BMP-2 in the combined treatment group was higher than that in the single treatment group ($P<0.01$). Total effective rate was higher in the combined treatment group (97.5%) than that in the single treatment group (82.5%, $P<0.01$). **Conclusion** Alfacalcidol combined with zoledronic acid has a good effect in patients with osteoporosis, which can significantly improve BMD and the levels of OPG and BMP-2 and promote the recovery of the patients.

Key words: alfacalcidol; zoledronic acid; osteoporosis; bone mineral density

原发性骨质疏松症是临床上常见疾病之一,该病以患者骨量减少、骨组织细胞微结构退化为特征,导致患者骨脆性增加的一种骨骼疾病^[1]。在中老年患者中发病率较高,起病隐匿,早期无典型症状的发生,常在疾病后期由于骨量丢失较多而引发骨折、骨痛等才被发现^[2]。骨质疏松症引起患者发生骨

* 通信作者: 胡玲,Email: nfm88862350@163.com

折、驼背、身高缩短、骨骼疼痛等症状,严重影响患者的生活质量^[3]。临床上针对骨质疏松症患者,常使用钙剂、降钙素、双膦酸盐、性激素、氟化物等补充剂、抗骨吸收药和促骨形成药^[4],唑来膦酸是第三代双膦酸盐药物^[5],阿法骨化醇是临床上最早用于治疗骨质疏松症的药物,本文旨在研究骨质疏松症患者中联用两种药物临床疗效。

1 研究对象

按照随机数字表,将 2016 年 1 月-2017 年 3 月共 80 例我院收治的骨质疏松患者,随机分成联合治疗组与单一治疗组,患者年龄 58-82 岁,平均年龄 71.13 ± 5.12 岁。联合治疗组共计 40 例患者,年龄 58-82 岁,平均年龄 71.10 ± 5.52 岁;单一治疗组共计 40 例患者,年龄 62-82 岁,平均年龄 71.53 ± 4.75 岁。纳入标准:①符合《原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)》中的诊断标准,确诊为骨质疏松者^[6];②近 3 个月内未服用糖皮质激素类药物者;③无药物过敏反应者;④女性患者已绝经。排除标准:①伴有其他系统严重疾病及恶性肿瘤者;②甲状腺功能减退或亢进者;③有精神障碍史者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

2 研究方法

2.1 治疗方法

两组患者均接受口服钙尔奇 D 片(每片含钙 600 mg 及维生素 D₃125 U)的基础治疗方案每日 600 mg,餐后口服,每日 2 次。单一治疗组患者在此基础上接受唑来膦酸,5 mL 唑来膦酸溶于 100 mL 的生理盐水中,静脉滴注,滴注时间大于 15 分钟,每年治疗 1 次。联合治疗组患者在单一治疗组患者的基础上接受阿法骨化醇治疗,每日 2 粒(0.5 μg)阿法骨化醇胶囊口服,每日 1 次。

2.2 研究工具及评价指标

2.2.1 一般资料调查表:自行设计一般资料调查表,调查患者的基本信息。比较两组患者的年龄、性别比、既往的骨痛病史、骨折史及病程(<3 年、3-6 年及>6 年的患者比例)。比较两组患者付费方式。

2.2.2 观察指标:采用双能 X 线骨密度测量仪测量两组患者治疗前后的腰椎正位(L₂₋₄)及股骨颈骨密度;采用酶联免疫吸附法测定两组患者治疗前后的骨保护蛋白(OPG)水平、骨形态发生蛋白-2

(BMP-2)水平。

2.2.3 疗效的评估标准:应用陈立等^[7]研究中的评估标准:患者疼痛完全消失,骨密度检查表明骨密度增加,则被评定为显效;患者疼痛显著缓解,患者骨密度检查未见骨密度下降,则被评定为有效;患者疼痛症状无缓解、骨密度检查显示无变化,则被评定为无效。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 来描述,应用 *t* 检验进行分析;计数资料用率和百分比描述,应用 χ^2 检验进行分析。

3 结果

3.1 两组患者一般资料的比较

两组患者一般资料相比,无差异($P > 0.05$),见表 1。

3.2 两组患者腰椎正位(L₂₋₄)骨密度、股骨颈骨密度、OPG 及 BMP-2 的比较

本研究结果显示,治疗后,两组患者的腰椎正位(L₂₋₄)骨密度、股骨颈骨密度、OPG 及 BMP-2 均较治疗前有所改变($P < 0.01$);联合治疗组患者的腰椎正位(L₂₋₄)骨密度及股骨颈骨密度均高于单一治疗组患者($P < 0.01$);联合治疗组患者的 OPG 水平高于单一治疗组患者($P < 0.01$);联合治疗组患者的 BMP-2 水平高于单一治疗组患者($P < 0.01$),见表 2。

3.3 两组患者疗效的比较

本研究结果显示,治疗后,联合治疗组仅有 1 例无效的患者,总有效率高达 97.5%;单一治疗组共有 7 例无效的患者,总有效率为 82.5%,两组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

4 讨论

骨质疏松症是临床上常见的疾病之一,是一种以骨组织细胞微结构破坏、骨量减少为特点的全身性骨骼疾病^[7]。骨质疏松症患者骨脆性增加,导致骨折、骨痛等并发症^[8]。目前,骨质疏松症的发病机制仍不明确,但有相关研究表明,骨质疏松症的发生、发展与患者的某些激素水平(包括雌激素、甲状旁腺素、降血钙素等)、营养情况(钙摄入量低、维生素 D 缺乏)、生活习惯(缺少运动、吸烟、饮酒、饮茶、饮咖啡等)及遗传因素(年龄、性别、身高、体重等)有较高的相关性^[9-10]。

表 1 两组患者的一般资料[例(百分比,%)]

Table 1 The general data of patients in two groups (n, %)

项目	类别	联合治疗组(n=40)	单一治疗组(n=40)	统计量值(<i>t</i> / <i>X</i> ²)	<i>P</i> 值
年龄(岁)		71.10±5.52	71.53±4.75	-0.369	0.713
性别				0.202 ⁽²⁾	0.653
	男	21(52.5)	23(57.5)		
	女	19(47.5)	17(42.5)		
骨折史				0.058 ⁽²⁾	0.809
	是	27(67.5)	28(70.0)		
	否	13(32.5)	12(30.0)		
骨痛史				0.313 ⁽²⁾	0.576
	是	31(77.5)	33(82.5)		
	否	9(22.5)	7(17.5)		
病程(年)				0.268 ⁽²⁾	0.875
	<3	12(30.0)	14(35.0)		
	3-	22(55.0)	21(52.5)		
	>6	6(15.0)	5(12.5)		
付费方式				0.267 ⁽²⁾	0.606
	医保	31(77.5)	29(72.5)		
	自费	9(22.5)	11(27.5)		

(1)*t* 值;(2)*X*² 值。

表 2 两组患者术腰椎正位(L₂₋₄)骨密度、股骨颈骨密度、OPG 及 BMP-2(n=80, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Bone mineral density of L₂₋₄ and the femoral neck, OPG, and BMP-2 of patients in two groups (n=80, $\bar{x} \pm s$)

分组	L ₂₋₄ 骨密度(g/cm ²)		股骨颈骨密度(g/cm ²)		OPG(pg/mL)		BMP-2(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组(n=40)	0.76±0.04	0.95±0.08 ^a	0.57±0.06	0.73±0.04 ^a	198.80±40.65	269.98±39.85 ^a	65.07±5.60	81.69±6.93 ^a
单一治疗组(n=40)	0.76±0.05	0.87±0.05 ^a	0.58±0.05	0.65±0.06 ^a	200.37±37.79	227.71±43.44 ^a	65.29±4.30	73.22±5.98 ^a
<i>t</i>	0.114	5.646	-0.704	6.863	-0.179	4.535	-0.197	5.855
<i>P</i>	0.910	0.000	0.483	0.000	0.859	0.000	0.844	0.000

与治疗前相比较;^a*P*<0.01。

Compared with pretreatment, ^a*P*<0.01.

表 3 两组患者的疗效(n=80,%)

Table 3 The efficacy in patients of the two groups (n=80, %)

分组	例数	显效	有效	无效	总有效率	<i>X</i> ²	<i>P</i>
联合治疗组	40	29(72.5)	10(25)	1(2.5)	39(97.5)	5.000	0.025
单一治疗组	40	19(47.5)	14(35)	7(17.5)	33(82.5)		

唑来膦酸是第三代双膦酸盐药物,是临床上治疗骨质疏松症的主要药物之一,唑来膦酸较其他磷酸盐类药相比,有更高的生物利用度,药物半衰期长。唑来膦酸特有的二氮咪唑杂环结构能够使其与骨表面直接结合,促进羟基磷石灰晶体沉淀到类骨质中,促进正常骨质的形成,还能够抑制破骨细胞的甲羟戊酸通路及酶-FPP 合成酶的活性,诱导破骨细胞凋亡^[11]。阿法骨化醇是临床上最早应用于治疗骨质疏松症的药物,能够有效减少甲状旁腺细胞的增殖,在肝脏内转化为二羟基维生素 D₃,提升小肠对钙的吸收,有效的减少骨钙消融^[12]。

OPG 是一种分泌型糖蛋白,属于肿瘤坏死因子受体超家族^[13],OPG 是由 380 个氨基酸残基所构

成,能够表现出单体和二聚体两种生化特性相似的形式。人体骨组织中的 OPG 属于一种破骨细胞负性调节因子,能够抑制前体破骨细胞分化,诱导成熟破骨细胞凋亡^[14]。本研究中,治疗后两组患者的 OPG 水平均高于治疗前,且联合治疗组患者的 OPG 水平高于单一治疗组患者,研究结果提示阿法骨化醇联合唑来膦酸的联合治疗方案可显著提高患者 OPG 水平,能够有效的抑制破骨细胞的终末分化,抑制成熟破骨细胞的功能,诱导破骨细胞的凋亡。骨形态发生蛋白(BMP)是人体骨组织中重要的细胞因子家族,BMP-2 是其中一种极强的促进骨形成的细胞因子,能够促进骨细胞增殖、促进前体细胞增殖、促进成骨细胞分化、诱导成纤维细胞转化为成软

骨细胞及成骨细胞,增加骨量,修复骨组织细胞微结构损伤^[15],其活性水平的降低可导致某些严重的骨质疏松症状。本研究中,治疗后两组患者的 BMP-2 水平均高于治疗前,且联合治疗组患者的 BMP-2 水平高于单一治疗组患者,研究结果说明联合治疗方案能够显著上调 BMP-2 的表达水平,加快骨形成,提高骨量,修复骨损伤。

本研究中,两组患者在治疗后,腰椎正位(L₂₋₄)骨密度及股骨颈骨密度均得到提升,但联合治疗组患者的骨密度高于单一治疗组患者,研究结果说明阿法骨化醇联合唑来膦酸的联合治疗方案对患者骨组织形成及修复、提升骨量的效果明显高于单用唑来膦酸。

综上所述,阿法骨化醇联合唑来膦酸在治疗骨质疏松患者中的效果较好,可明显提高患者的骨密度,提高 OPG 水平,提升 BMP-2 水平,促进患者的恢复。药物疗效较高,效果显著。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017,10(5):413-444.
Chinese Society of Bone and Mineral Research.Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J]. Chinese journal of osteoporosis and bone mineral salt disease, 2017,10(5):413-444.(in Chinese)
- [2] 邓昶,周明旺,付志斌,等.骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J].中国骨质疏松杂志.2017,23(8):1105-1111.
Deng X, Zhou MW, Fu ZB, et al. Etiology, pathogenesis and treatment of osteoporosis [J]. Chinese journal of osteoporosis. 2017,23(8):1105-1111. (in chinese)
- [3] 胡阳,金字.老年性骨质疏松症患者施用子午流注纳支穴穴位敷贴的疗效分析[J].中国骨质疏松杂志.2017,23(6):768-777.
Hu Y, Jing Y. Analysis of the efficacy of meridional application of meridional infusion and acupuncture on senile osteoporosis patients [J]. Chinese journal of osteoporosis. 2017, 23(6):768-777. (in chinese)
- [4] 冯颖瑜,修玲玲,苏磊.骨质疏松症的药物治疗[J].医学综述. 2014,20(1):105-109.
Feng YY, Xiu LL, Su L. Drug therapy for osteoporosis [J]. Medical review. 2014,20(1):105-109. (in chinese)
- [5] 杨志新,杨磊,钱阳品.唑来膦酸对骨质疏松患者骨痛、骨密度和血清骨代谢标志物的影响[J].解放军医药杂志.2017,29(4):85-88.
Yang ZX, Yang L, Qian YJ. Zoledronic acid on bone pain and bone density in patients with osteoporosis and the effects of serum bone metabolism markers [J]. PLA medical journal. 2012, 29(4):85-88. (in chinese)
- [6] 中华医学会风湿病学分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2011,4(1):2-17.
Chinese society of rheumatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011)[J]. Chinese journal of osteoporosis and bone mineral salt diseases. 2011, 4(1):2-17. (in chinese)
- [7] 陈立,李佳,韩海滨,等.唑来膦酸对绝经后骨质疏松患者骨密度、骨代谢指标、生活质量及疗效的影响[J].河北医药. 2016,38(12):1789-1791.
Chen L, Li J, Han HB, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density, bone metabolism index, quality of life and curative effect in postmenopausal osteoporosis patients [J]. Hebei medicine, 2016,38(12):1789-1791. (in chinese)
- [8] Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, et al. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis; a brief review[J]. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2014,11(3):201-207.
- [9] Urano T. Genetics of osteoporosis [J]. Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine. 2014,452(2):287-293.
- [10] Ohta H. Prevention of osteoporosis in different life stages and conditions[J]. Clinical Calcium. 2014,24(3):391-400.
- [11] 沈迫孟.唑来膦酸对骨质疏松症的疗效及其对骨代谢指标的影响[J].中国生化药物杂志.2016,36(4):74-76.
Sheng ZM. Effect of chondromeng zoledronic acid on osteoporosis and its effect on bone metabolism index [J]. Chinese journal of biochemical medicine. 2016,36(4):74-76. (in chinese)
- [12] 谢楚海,陈斌伟,郭剑鸿,等.阿法骨化醇与骨化三醇对骨质疏松患者 HOP、BALP 及组织形态学的影响[J].中国老年学杂志.2015,35(19):5590-5591.
Xie CH, Chen BW, Guo JH, et al. Effects of alfa and ossionol on HOP, BALP and histomorphology of osteoporosis patients [J]. Chinese journal of gerontology. 2015, 35(19):5590-5591. (in chinese)
- [13] 胡雅婷,汪亚军.骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松症的疗效及其对 OPG 及 RANKL 水平的影响[J].临床医学研究与实践. 2018,25:35-36.
Hu YT, Wang YJ. Effects of ossifying triol on hyperthyroidism and its effects on OPG and RANKL levels [J]. Clinical medical research and practice. August, 2008,25:35-36. (in chinese)
- [14] 褚建国,王季军.骨质疏松骨代谢的 OPG/RANKL/RANK 作用机制[J].中国老年学杂志.2013,33(20):5015-5017.
Zhu JG, Wang JJ. OPG/RANKL/RANK mechanism of osteoporosis bone metabolism [J]. Chinese journal of gerontology. 2013,33(20):5015-5017. (in chinese)
- [15] 简小冲,陈江,黄文秀,等.辛伐他汀对去卵巢骨质疏松大鼠骨组织 BMP-2 及信号转导蛋白 Smad1/5 表达的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版).2007,27(11):1217-1220.
Jan XH, Chen J, Huang WX, et al. Effects of simvastatin on the expression of bmp-2 and smad1/5 in ovariectomized osteoporosis rats [J]. Journal of nanjing medical university (natural science edition). 2007,27(11):1217-1220. (in chinese)

(收稿日期:2018-10-23;修回日期:2018-10-23)