

· 药物研究 ·

甲磺酸去铁胺辅助治疗绝经后骨质疏松症的可行性和安全性研究

郑妮娜* 卢俊玲 盛慧

武汉市第四医院妇产科, 湖北 武汉 430000

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0998-04

摘要: **目的** 观察甲磺酸去铁胺辅助治疗绝经后骨质疏松的可行性和安全性研究。**方法** 178 例绝经后骨质疏松症女性分为治疗组与对照组, 对照组给予雷洛昔芬(60 mg/d)治疗, 治疗组在给予雷洛昔芬治疗的基础上添加甲磺酸去铁胺辅助治疗。治疗为期 6 个月, 比较治疗前后两组患者不良反应、骨密度、骨代谢指标的差异和临床疗效。**结果** 截止治疗时间为止, 治疗组患者的治疗总有效率为 100%, 明显高于对照组的 84.27%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗后的腰椎正位、股骨颈骨密度较治疗前均显著上升, 且治疗组 BMD 升高较对照组更为显著, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组的血清骨钙素(OC)、甲状旁腺素(PTH)、血清 I 型胶原 C 端肽(CTX-I)、血清铁蛋白水平较治疗前明显改变且改变幅度均明显大于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间两组患者均无明显不良反应发生。**结论** 甲磺酸去铁胺辅助雷洛昔芬治疗能明显提高绝经后骨质疏松患者的骨密度, 改善骨代谢指标, 且不增加不良反应的基础上增加治疗有效率。

关键词: 甲磺酸去铁胺; 绝经后骨质疏松症; 骨密度; 骨代谢指标。

Feasibility and safety of deferoxamine mesylate in the treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHENG Nina*, LU Junling, SHENG Hui

Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth Wuhan Hospital, Wuhan 430000, China

* Corresponding author; ZHENG Nina, Email: 3038433090@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the feasibility and safety of deferoxamine mesylate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 178 cases of postmenopausal osteoporosis were divided into treatment group and control group. Patients in the control group received raloxifene (60 mg/day). Patients in the treatment group received deferoxamine mesylate in addition of raloxifene treatment. The treatment was performed for 6 months. The differences of adverse reactions, bone mineral density (BMD), bone metabolic markers, and clinical efficacy between the two groups were compared after the treatment. **Results** The total efficacy in the treatment group was 100%, which was significantly higher than that in the control group (84.27%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck in the two groups were significantly higher after treatment than those on the baseline, and the BMD in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Serum osteocalcin (OC), parathyroid hormone (PTH), serum type I collagen C-terminal peptide (CTX-I), and serum ferritin levels in the treatment group were significantly different after the treatment compared with those before treatment, and the changes were significantly smaller than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There were no significant adverse reactions in both groups during the treatment period. **Conclusion** Deferoxamine mesylate combined with raloxifene significantly improves BMD and bone metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. The increase in treatment efficiency is not followed by an increase in adverse reaction.

Key words: deferoxamine mesylate; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density; bone metabolic index

骨质疏松症是一种无症状的骨骼疾病,其特征是骨密度(BMD)降低,增加骨折风险^[1]。骨质疏松

症影响绝经后妇女,其中雌激素缺乏会加速骨量的减少并导致骨质疏松^[2]。与骨质疏松症相关的骨折可导致发病率和死亡率增加,并且还可能致医疗保健系统的成本显著增加^[3]。有研究估计全世界超过 2 亿女性罹患骨质疏松症,随着年龄的增长,

* 通信作者: 郑妮娜, Email: 3038433090@qq.com

女性患病率从 50 岁至 59 岁的 4% 增加到 80 岁以上的 52%^[4]。因此,绝经后骨质疏松症是一种全球健康问题,对绝经后骨质疏松症进行安全有效治疗已经成为全世界一个重要社会问题。早在 2006 年,已经有学者提出了铁过载是骨质疏松症的危险因素之一^[5]。骨质疏松症是各种疾病的常见并发症,如血色素沉着症,非洲性含铁血症,地中海贫血和镰状细胞病^[6],它们的共同点都是出现铁过载。此外,近年来一项为期 3 年的研究再次表明,铁超负荷也与健康成人的骨质疏松症有关,特别是它可以增加绝经后妇女骨折的风险^[7]。鉴于此,铁蓄积与雌性激素缺乏对绝经后骨质疏松症有着重要的影响,是否通过补充雌激素联合降低铁过载来治疗绝经后骨质疏松症。本研究使用通过补充雷洛昔芬与甲磺酸去铁胺联合雷洛昔芬对比研究这种组合治疗方案的可行性,现发现效果较好,报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 8 月至 2016 年 6 月在我院就诊的 345 例绝经期女性骨质疏松患者为入选对象。纳入标准:年龄 55~70 岁,自然绝经,一般状况及精神状况较好。通过检测腰椎(L₁-L₄)或股骨颈骨密度(bone mineral density, BMD)水平,诊断为骨量减少或骨质疏松。诊断标准:当 -1SD > T 值 > -2.5SD 为骨量减少;当 T 值 < -2.5SD 为骨质疏松。排除标准:服用任何可能影响骨代谢超过 6 个月或在过去 12 个月内药物的受试者,如噻唑烷二酮类、钙补充剂、维生素 D、降钙素、利尿剂、全身性糖皮质激素、免疫抑制剂和雌激素;由癌症、交通事故和高创伤或骨折家族史引起的骨折的受试者;已知具有影响骨代谢和/或氧化剂-抗氧化状态的疾病的受试者,如癌症、甲状腺疾病、下丘脑或垂体疾病、甲状旁腺功能亢进、性腺机能减退、库欣综合征、炎性疾病、充血性心力衰竭、哮喘/慢性阻塞性肺病;患有肝脏或肾功能障碍或营养不良的患者;使用可能影响氧化剂/抗氧化系统的药物的受试者,包括过去 6 个月内的维生素(A、C 和 E)和矿物质(锌和硒);患有痛风或泌尿系结石或接受高尿酸血症治疗的患者;最终选取 178 例绝经后骨质疏松症女性纳入本研究,随机分为治疗组(n=89)和对照组(n=89)。该前瞻性研究方案获得了我院伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法

所有患者均自愿签署知情同意书。所有受试者

均服用钙剂和维生素 D 作为骨质疏松症的基础治疗。对照组给予雷洛昔芬(60 mg/d)治疗,治疗组在对照组基础上给予甲磺酸去铁胺(Novartis Pharma Stein AG 生产,批准文号 H20091034)治疗,10%甲磺酸去铁胺 25~60 mg/kg 静脉持续输注,一天一次,一般 1 周左右^[8]。两组患者抗骨质疏松治疗为期均为 6 个月。

1.3 观察指标

在治疗前后使用 Norland XR46(Norland Corp., Fort Atkinson, WI)双能 X 线骨密度仪由训练有素的操作员在腰椎 L₁ 至 L₄ 前后,左股骨颈区域进行 BMD 检测,使用制造商提供的体模定期进行校准。从每位女性采集静脉血液使用 ELISA 法检测血清骨钙素(OC)、甲状旁腺素(PTH)、血清 I 型胶原 C 端肽(CTX-I)、血清铁蛋白水平;检测试剂盒购于上海钰博生物科技有限公司,并且基于制造商提供的指南进行校准和质量控制;同时记录不良临床事件;疗效评定标准为显效:疼痛消失,骨密度增加 0.05 g/cm² 及以上;好转:疼痛明显改善,骨密度增加 0.05 g/cm² 以下;无效:疼痛症状不变或加重,骨密度不变或减少。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采取 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后,两组患者腰椎正位、股骨颈骨密度较治疗前均明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组比对照组增高更为明显($P < 0.05$),见表 1;治疗组治疗后血清铁蛋白较治疗前明显下降($P < 0.05$);治疗后,两组 OC、PTH、CTX-I 水平较治疗前均明显下降($P < 0.05$),且治疗组改变幅度明显大于对照组($P < 0.05$),见表 2;治疗组患者的治疗总有效率

表 1 两组患者治疗前后的骨密度比较(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

Table 1 The change of bone mineral density before and after treatment (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	腰椎	股骨颈
治疗组	治疗前	0.76 $\pm$ 0.05	0.62 $\pm$ 0.05
	治疗后	0.89 $\pm$ 0.04 ^{*#}	0.79 $\pm$ 0.04 ^{*#}
对照组	治疗前	0.75 $\pm$ 0.05	0.63 $\pm$ 0.06
	治疗后	0.83 $\pm$ 0.06 [*]	0.73 $\pm$ 0.05 [*]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

为 100.0%, 对照组为 84.27%, 两组治疗总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3; 两组治

疗期间定期门诊复查, 均无肝肾功能异常等明显不良反应发生。

表 2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone metabolic index before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	OC (ng/mL)	PTH (pg/mL)	CTX-I (ng/mL)	铁蛋白 (ng/mL)
治疗组	治疗前	11.03±6.12	83.23±4.34	0.54±0.35	263.23±83.13
	治疗后	5.89±4.23 ^{*#}	42.12±3.12 ^{*#}	0.21±0.24 ^{*#}	58.23±21.12 ^{*#}
对照组	治疗前	11.23±6.34	81.23±3.23	0.57±0.34	265.34±82.25
	治疗后	8.23±5.23 [*]	58.23±2.98 [*]	0.35±0.23 [*]	263.23±69.34

注: 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者的临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	例数	显效	好转	无效	总有效
治疗组	89	30(33.71)	59(66.29)	0(0)	89(100.0)
对照组	89	20(22.47)	55(61.8)	14(15.73)	75(84.27)

注: 与治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

许多生物过程都需要铁, 包括氧运输、能量产生和 DNA 合成^[9]。然而, 体内铁过量积累对器官功能有害, 甚至导致严重的临床后果, 如糖尿病、神经退行性疾病和心肌病^[10]。在绝经后的女性中, 观察到铁和雌激素水平出现负相关的变化^[11], 表明除了雌激素缺乏之外, 铁积累还涉及绝经后骨质疏松症的发病机制。最近有研究报道, 与年龄匹配的对照相比, 衰老的髋部骨折女性骨质疏松症和铁积累更严重^[6]。此外, 一项为期 3 年的回顾性纵向研究显示, 铁储备增加与健康成人骨密度降低有关^[7]。这些临床数据表明, 体内铁含量升高可能是骨质疏松症的独立危险因素。鉴于大量的临床和基础研究的结果推导铁螯合疗法可能通过从体内除铁来治疗铁积累相关的骨质疏松症具有广阔的前景。

SERMs 是一类表现出雌激素受体 (ER) 激动剂或拮抗剂活性的化合物, “理想的” SERM 通过对骨骼发挥保护作用并改善脂质参数而充当 ER 激动剂, 同时还通过维持乳房和子宫内膜安全性而充当 ER 拮抗剂。雷洛昔芬是一种第二代 SERM, 在子宫和乳腺中对 ER 的结合亲和力高于雌激素, 由此阻断雌激素对子宫内膜的响应, 显示出有益的骨骼和心血管效应而无明显的子宫影响^[12]。雷洛昔芬对骨骼和脂质代谢产生类似雌激素的作用, 同时拮抗乳腺和子宫组织上的雌激素。雌激素缺乏与甲状旁腺素水平升高和骨量减少有关^[12]。当雌激素与 ER

的配体结合时, 生物反应由于受体的构象变化而终止, 导致基因通过靶基因启动子上的特定雌激素反应元件转录, 靶基因的激活或抑制是通过受体的两个反式激活结构域 AF-1 和 AF-2 介导的, ER 还通过不同的反应元件和其他信号通路起作用^[12]。此外, 雌激素缺乏通过免疫系统和炎症细胞因子的上调间接地增加破骨细胞的形成和活性^[12]。与雌激素相比, 雷洛昔芬与 ER 的结合和受体结构的改变是不同的, 这导致差异转录效应, 多种受体亚型, 差异亚型激活和拮抗作用以及 ER 以两种不同的形式存在且两种受体在不同组织中表达不同, SERM 独特药理作用的其他机制包括与基因转录中的不同共激活因子和共抑制因子的相互作用, 蛋白质与 ER 的干扰以及 ER 非依赖性非基因组效应对 BMD 和脂质谱有效, 但不影响子宫^[12]。我们研究再次证实了雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的可行性, 同时未发现明显临床不良事件, 总的来说安全有效提高绝经后妇女的骨密度和改善骨代谢。

最近的研究表明铁超负荷在绝经后 OP 的发病机制中的作用, 绝经期最早可观察到的生理变化之一是月经期停止, 这可能是铁超负荷的主要原因; 在此期间, 血清铁蛋白水平增加了 2 到 3 倍, 估计 1μg/L 血清铁蛋白相当于每公斤体重 120μg 铁储存^[13]。早期的一项研究^[14]已经发现在小鼠模型中绝经后 OP 进展期间骨骼铁积累增加。有研究报道, 铁过载与 OP 的进展有关, 并且体内铁状态和 BMD 的生化参数是相关的^[15]。之前在类似的大鼠模型中也研究了铁积累与 BMD 之间的关系^[16]。在绝经后的女性中, 铁在组织中积聚不仅是因为缺乏铁排泄, 而且还是由于雌激素缺乏, 这可能会对体内铁储存水平产生负反馈作用^[13]。越来越多的证据表明, 铁及其超负荷对骨代谢有直接的不利影响。体外研究表明, 铁可抑制成骨细胞的分化、增殖和活性, 同时通过增强线粒体生物合成来促进破骨细胞

活性^[13]。在小鼠模型中,铁超负荷导致氧化应激和骨吸收增加,导致骨微结构和材料特性发生变化,最终导致骨质流失^[13]。这些研究和体内研究结果的临床相关性也在与铁超负荷相关的疾病中得到认可,这种疾病的OP和骨折患病率增加^[17]。尽管由于更年期而增加的铁储备被认为在正常的生理范围内,但它们可能与女性患者的潜在健康问题有关,因为人们认为增加的铁储存可能是缺血性心脏病等几种慢性疾病的危险因素如癌症、糖尿病、感染和神经退行性疾病^[13],尤其是绝经后的OP。

在本研究中,考虑到雌激素缺乏在绝经后骨质疏松症发生和发展过程中重要作用,以及铁过载对绝经后骨质疏松症的进展的影响和两种机制可能相互作用进一步加速骨质的流失,本研究使用雷洛昔芬作为雌激素类似物进行治疗,对照组患者不管是骨密度还是骨代谢指标较治疗前均有一定的改善;在对照组治疗的基础上添加甲磺酸去铁胺辅助治疗,从我们的检测结果显示,在给予铁螯合疗法后,治疗组的骨密度较对照组改善更为显著,且骨转换指标明显优于对照组。这表明在降低铁过载的基础上,治疗绝经后骨质疏松症效果更佳,具体机制尚不知道。

综上所述,甲磺酸去铁胺辅助雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症具有较好的临床疗效,可有效增加BMD及改善骨代谢指标,降低血清铁蛋白水平,且不增加不良反应的基础上增加治疗有效率,但是具体机制尚不知道,需要进一步探索。

【参 考 文 献】

- [1] Tu KN, Lie JD, Wan C, et al. Osteoporosis: a review of treatment options [J]. PT, 2018, 43(2): 92-104.
- [2] Portaln úñez S, Ardura JA, Lozano D, et al. Parathyroid hormone-related protein exhibits antioxidant features in osteoblastic cells through its N-terminal and osteostatin domains [J]. Bone Joint Res, 2018, 7(1): 58-68.
- [3] Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis [J]. Clin Orthop Relat Res, 2006, 443(443): 19-24.
- [4] Geng Y, Lo JC, Brickner L, et al. Racial-Ethnic Differences in Fall Prevalence among Older Women: A Cross-Sectional Survey Study [J]. BMC Geriatrics, 2017, 17(1): 65.
- [5] Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis [J]. Biometals, 2006, 19(6): 633-635.
- [6] Chen B, Yan YL, Liu C, et al. Therapeutic effect of deferoxamine on iron overload-induced inhibition of osteogenesis in a zebrafish model [J]. Calcified Tissue Inter, 2014, 94(3): 353-360.
- [7] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(11): 2279-2290.
- [8] 廖庆辉, 谭秦. 甲磺酸去铁胺治疗骨质疏松的疗效及其对患者骨代谢指标的影响 [J]. 海南医学, 2016, 27(20): 3334-3337.
- [9] Mackenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications [J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(6): 997-1030.
- [10] Huang J, Jones D, Luo B, et al. Iron Overload and Diabetes Risk: A Shift From Glucose to Fatty Acid Oxidation and Increased Hepatic Glucose Production in a Mouse Model of Hereditary Hemochromatosis [J]. Diabetes, 2011, 60(1): 80-87.
- [11] Jian J, Pelle E, Huang X. Iron and Menopause: Does Increased Iron Affect the Health of Postmenopausal Women [J]? Antioxid Redox Signal, 2009, 11(12): 2939-2943.
- [12] D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment [J]. Expert Opinion Pharmacother, 2013, 14(7): 949-956.
- [13] Chen L, Zhu Z, Peng X, et al. Hepatic magnetic resonance imaging with T2 mapping of ovariectomized rats: correlation between iron overload and postmenopausal osteoporosis [J]. Eur Radiol, 2014, 24(7): 1715-1724.
- [14] Liu G, Ping M, Kenner GH, et al. Age-associated Iron Accumulation in Bone: Implications for Postmenopausal Osteoporosis and a New Target for Prevention and Treatment by Chelation [J]. Biometals, 2006, 19(3): 245-251.
- [15] Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, et al. Bone mass density in adults with sickle cell disease [J]. Br J Haematol, 2010, 136(4): 666-672.
- [16] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Therapeutic effects of an oral chelator targeting skeletal tissue damage in experimental postmenopausal osteoporosis in rats [J]. Hemoglobin, 2009, 32(1-2): 181-190.
- [17] Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Bone Disease in Thalassemia: A Frequent and Still Unresolved Problem [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(3): 543-557.

(收稿日期: 2018-07-13;修回日期: 2018-08-30)