

· 药物研究 ·

利塞膦酸钠联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症疗效分析

陈丽敏^{1*} 刘歆² 闫红敏³

1. 郑州煤炭工业(集团)有限责任公司太平煤矿医院,河南 郑州 450000

2. 郑州人民医院药学部,河南 郑州 450000

3. 河南省直三院药学部,河南 郑州 450000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1159-04

摘要: **目的** 观察利塞膦酸钠联合雷洛昔芬治疗绝经后女性骨质疏松症的效果。**方法** 将 148 例绝经后女性骨质疏松症患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予利塞膦酸钠联合雷洛昔芬治疗,对照组给予利塞膦酸钠治疗。在治疗前及治疗后 12 个月分别检测两组受试者腰椎及髋部骨密度、血清骨代谢指标、激素水平及研究期间药物不良反应和 VAS 评分的变化。**结果** 药物治疗后 12 个月,两组腰椎(L₁₋₄)及左侧股骨颈的骨密度明显增加,治疗组的骨密度显著高于对照组($P<0.05$);血清雌激素和孕酮水平明显下降,皮质醇水平明显上升,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$),而对照组与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组血清 P1NP 及 β -CTX 较治疗前明显下降、BAP 和 BGP 较治疗前明显上升,比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组较对照组的改善更为明显($P<0.05$);治疗后两组患者 VAS 评分较治疗前显著降低,比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组较对照组降低更为明显($P<0.05$);两组患者在研究期间的药物不良反应无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利塞膦酸钠联合雷洛昔芬治疗骨质疏松症较单独使用利塞膦酸钠治疗的效果更为显著,且不增加药物副作用。

关键词: 利塞膦酸钠;雷洛昔芬;绝经后骨质疏松症;骨密度

Efficacy of risedronate combined with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis

CHEN Limin^{1*}, LIU Xin², YAN Hongmin³

1. Daping Coal Mine Hospital of Zhengzhou Coal Industry (Group) Co., Ltd., Zhengzhou 450000

2. Department of Pharmacy, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000

3. Department of Pharmacy, Henan Third Hospital, Zhengzhou 450000, China

* Corresponding author: CHEN Limin, Email: 2951860744@qq.com

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of risedronate combined with raloxifene on postmenopausal osteoporosis.

Methods 148 cases of postmenopausal osteoporosis were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group was treated with risedronate combined with raloxifene and the control group was treated with risedronate alone. BMD of the lumbar spine and hip, serum bone metabolic index, hormone level, adverse drug reactions and VAS scores were measured before and after 12 months of treatment. **Results** 12 months after drug treatment, the BMD of lumbar vertebrae (L₁₋₄) and left femoral neck increased significantly, and that of the treatment group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, serum estrogen and progesterone levels significantly decreased, and cortisol levels significantly increased in the treatment group ($P<0.05$), while there was no significant change in the control group ($P>0.05$). The levels of serum P1NP and β -CTX in the two groups were significantly lower than those before treatment, BAP and BGP levels were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was more effective than the control group ($P<0.05$). The VAS score of the two groups was significantly lower than that of before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in adverse drug reaction between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The treatment with risedronate and raloxifene is more effective than the use of risedronate alone, without

* 通信作者: 陈丽敏, Email: 2951860744@qq.com

increasing the side effects of the drug.

Key words: risedronate; raloxifene; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density

骨质疏松症的特征为低骨量和骨组织微结构破坏,因此,骨的脆性增加并且易发骨折。大约有二分之一的绝经后妇女将在其一生中经历与骨质疏松症相关的骨折^[1]。由于老年人骨折常导致残疾并增加死亡风险,因此及时治疗骨质疏松症至关重要^[2]。日前已有多种药物用于预防和治疗绝经后骨质疏松症,这些药物对骨密度(bone mineral density, BMD)和骨转换标志物的影响与其在临床试验中的抗骨折疗效相关。其中抗骨吸收药物包括双膦酸盐(如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠)、鲑鱼降钙素鼻喷剂和选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬^[3]。对绝经后骨质疏松症妇女进行的对照临床试验^[4]表明,利塞膦酸钠、鲑降钙素和雷洛昔芬均可显著降低患者椎体骨折的风险,这些药物中的每一种都能将BMD提高到不同程度。对于患有严重骨质疏松症的妇女或未能对单一抗吸收剂做出最佳反应的妇女,如果将两种具有不同作用机制的抗吸收剂结合起来,可能会获得额外的益处^[5-6]。实际上,大多先前的研究发现,与单独使用任何一种药物相比,两种抗吸收疗法联合给药时可取得更大的效果。因此,本研究将探讨雷洛昔芬联合利塞膦酸钠治疗绝经后女性骨质疏松的效果,以便为联合治疗的可行性提供一定的临床基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象和研究设计

这项随机、双盲临床试验在郑州煤炭工业(集团)有限责任公司大平煤矿医院门诊和病房进行。该研究的受试者是健康的绝经后妇女,年龄在55~65岁之间,距末次月经至少有5年时间。参照WHO骨质疏松症诊断标准,即T值 ≤ -2.5 为骨质疏松症, $-1.0 < \text{T值} < -2.5$ 为骨量减少。该研究经郑州煤炭工业(集团)有限责任公司大平煤矿医院伦理委员会批准,研究持续时间为12个月,所有参与者均签署书面知情同意书并被确定为骨质疏松症的新病例,尚未接受任何相关治疗。排除标准:有骨代谢疾病史;应用过影响骨骼和新陈代谢的药物,如双膦酸盐、钙和维生素D;有维生素D缺乏症;存在性激素问题、进行过激素替代治疗;患有凝血病和血栓栓塞性疾病;患有心血管疾病和脑血管疾病;有药物滥用、吸烟或酗酒的历史以及研究期间存在任何不

良反应或药物副作用;无法持续研究。将148名符合条件的女性患者随机、平均分为对照组和治疗组。对照组给予利塞膦酸钠片(每片5 mg,产品编号:14201201828,礼来苏州制药有限公司分装),每日1片;治疗组在对照组的基础上添加雷洛昔芬(每片60 mg,产品编号:C14202047881,江苏正大清江制药有限公司),每日1片。两组均治疗12个月,同时所有受试者还接受碳酸钙作为钙补充剂,每日1 000~1 500 mg。本研究使用的药物剂量与先前研究中使用的药物剂量相同,已确认了药物的有效性和安全性。

1.2 指标检测

通过双能X线骨密度仪(DPX-L,美国GE Lunar公司)在研究开始时和治疗12个月后检测受试人群腰椎(L₁₋₄)及左侧股骨颈的骨密度,误差系数低于1.5%。在研究开始和结束时取得所有受试者的空腹血样,将血液样品以1 000 r/min离心10 min并储存在-70℃下保存,所有评估均在实验室进行。使用放射免疫法(ELISA, Ostase, Hypritech, San Diego, CA, USA)测量血清骨源性碱性磷酸酶(BAP)和血清骨钙素(BGP)的水平;分析I型原骨胶原N端肽(P1NP)、血清 β 胶原降解产物(β -CTX)的水平改变;应用酶联免疫分析法(ELISA, Ostase, Hypritech, San Diego, CA, USA)检测体内孕酮、雌二醇、皮质醇的水平;使用视觉疼痛评分(VAS)进行评估;同时记录治疗期间受试者出现的药物副作用情况。

1.3 统计学方法

所有数据均使用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量数据用均数 $\pm$ 标准差,应用t检验、卡方检验和ANOVA比较两组治疗前后指标的差异, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组患者的腰椎及髋部骨密度与对照组比较,差异无统计学意义(P 均 < 0.05);治疗组激素水平(雌激素、孕酮和皮质醇)与对照组比较,差异无统计学意义($P < 0.05$);两组骨代谢标志物水平(P1NP、 β -CTX、BAP和BGP)之间比较,差异无统计学意义(P 均 < 0.05)。

治疗12个月,两组患者腰椎及髋部骨密度均高

于治疗前($P<0.05$),两组的VAS评分均低于治疗前($P<0.05$);治疗组骨密度和VAS评分较对照组改善得更为明显($P<0.05$)。见表1。

表1 VAS评分及骨密度变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of BMD and VAS scores between

two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	VAS评分 /分	L ₁₋₄ /(g/cm ²)	股骨颈 /(g/cm ²)
治疗组			
治疗前	8.6±2.4	0.804±0.094	0.744±0.036
治疗后	1.7±0.5**	0.899±0.082**	0.792±0.045**
对照组			
治疗前	8.4±2.2	0.803±0.063	0.746±0.036
治疗后	2.6±0.8*	0.874±0.078*	0.776±0.031*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时期对照组比较,** $P<0.05$ 。

治疗组患者治疗后血清雌激素和孕酮水平均有下降的趋势,皮质醇有升高的趋势,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组用药前后体内孕酮、雌二醇、皮质醇的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum levels of progesterone, estradiol and cortisol in patients of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	孕酮/ (nmol/L)	雌二醇/ (ng/L)	皮质醇/ (IU/L)
治疗组			
治疗前	7.54±1.62	372.27±188.82	402.21±122.23
治疗后	4.24±0.84**	333.63±112.54**	598.32±183.33**
对照组			
治疗前	7.51±1.56	371.58±187.43	401.16±122.24
治疗后	6.34±1.44	154.34±82.28	412.26±126.44

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时期对照组比较,** $P<0.05$ 。

两组血清P1NP及 β -CTX治疗后较治疗前明显下降,BAP和BGP较治疗前明显上升,比较差异有统计学意义($P<0.05$);而治疗组的骨代谢指标变化更为明显,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组用药前后体内P1NP、 β -CTX、BAP及BGP的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum level of P1NP, β -CTX, BAP and BGP in patients of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	P1NP/(IU/L)	β -CTX/(IU/L)	BAP/(U/L)	BGP/(μ g/L)
治疗组				
治疗前	49.34±16.54	0.57±0.29	12.98±3.72	6.64±1.35
治疗后	17.36±4.89**	0.13±0.04**	19.34±6.87**	10.23±3.64**
对照组				
治疗前	48.16±16.11	0.58±0.32	13.03±3.62	6.62±1.37
治疗后	25.23±6.65*	0.21±0.04*	16.32±6.03*	8.67±3.43*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与同时期对照组比较,** $P<0.05$ 。

治疗期间对照组出现恶心、乏力、厌食及头晕共5例,治疗期间治疗组出现恶心、乏力、厌食及头晕共7例,两组患者经对症处理后症状均得到缓解;两组患者出现恶心、乏力等不良反应的发病率比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

本研究显示,与绝经后骨质疏松症妇女的基线相比,利塞膦酸钠单独使用和雷洛昔芬与利塞膦酸钠联合治疗均可增加腰椎、股骨颈骨密度,并在12个月内显著降低骨转换速度。联合治疗对BMD和骨转换标志物的效果显著优于单独使用利塞膦酸钠。

对于骨折的预防被认为是确定抗骨吸收治疗功效的“黄金标准”。然而,由于抗吸收剂预防骨折的试验药物价格昂贵且在后期难以执行^[7]。临床试验的结果以及目前对骨骼脆性病理生理学的理解支持使用BMD和骨生化标志物作为临床疗效的指

标^[8]。骨强度反映骨量和骨质量,骨质量取决于骨骼结构、周转、损伤累积、矿化和基质。此次研究中报告的骨转换标志物的减少与早期研究^[9]中公布的相同。在骨代谢标志物数据检测的基础上,联合疗法比单一疗法更有效。然而,尚不清楚抗重吸收剂能够在多大程度上安全地抑制骨转换率。可能存在过度抑制骨转换,导致骨骼微损伤、畸形累积和脆性增加的可能性。骨组织形态计量学研究^[10]已经确定联合抗骨吸收治疗与任何影响骨质量的变化无关。

Delmas等^[11]对雷洛昔芬4年延长期间的骨折风险进行了事后分析。每天使用60 mg雷洛昔芬治疗,可使一个或多个新发椎体骨折的风险降低39%($RR: 0.64, 95\% CI: 0.53 \sim 0.76$),但是非椎体骨折的风险并没有明显下降。一项为期2年的研究^[12]表明,服用雌激素和双膦酸盐联合治疗的年轻女性的BMD高于接受单药治疗的女性;此外,联合治疗组报告的骨折数量低于各个治疗组的报告数量。理

论上,雌激素和双膦酸盐的组合对于骨质疏松症治疗更为理想,但经妇女健康倡议(WHI)研究后,不再推荐激素替代疗法(HRT)作为老年绝经后骨质疏松症的一线治疗方法。

本研究中的所有治疗均具有良好的耐受性。治疗组之间在总体不良反应发生率方面比较,差异无统计学意义,包括上消化道或血管收缩不良反应的发生率。有学者^[13]认为,双膦酸盐治疗期间报告的上消化道不良事件可能反映了高发生率,而代表最高证据水平的随机对照试验表明,双膦酸盐治疗上消化道问题的风险很小或没有增加。有研究^[14]报道,雷洛昔芬严重的不良反应包括形成深静脉血栓。然而,在笔者的研究中,均未发现这些不良反应。在本研究中,与单独使用利塞膦酸钠相比,联合使用利塞膦酸钠和雷洛昔芬显著改善了血清激素水平。当给予单独的抗吸收剂治疗时,有些女性对于治疗的反应不佳甚至出现BMD下降,所以会尝试进行抗骨吸收药物的联合应用。虽然BMD有可能会提升,但预防骨折疗效的改善并不明显^[15]。应考虑的其他因素包括与每种治疗相关的骨外效益以及伴随患者的其他疾病的风险因素。联合治疗会增加不良事件的发生率、严重程度或类型。最重要的是,对于某些患者而言,联合治疗所产生的额外费用可能过高。在决定采用这种方案之前,患者和医生应仔细权衡联合抗吸收治疗的风险与益处。

总之,本研究表明,联合使用雷洛昔芬和利塞膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症,可显著增加患者腰椎、股骨颈骨密度,并减少骨转换率,改善VAS评分和激素水平。联合治疗的效果比单一使用利塞膦酸钠治疗的效果更为明显。

【参 考 文 献】

- [1] 孙艳格,阮祥燕,杜雪平,等. 骨质疏松性骨折风险预测简易工具筛查社区绝经后妇女骨量异常的效果评价[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1620-1624.
- [2] Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, et al. Are biochemical markers of bone turnover representative of bone histomorphometry in 370 postmenopausal women? [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015, 100(12): 4662-4668.
- [3] Lambertini M, Mastro LD, Viglietti G, et al. Ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage breast cancer [J]. Current Treatment Options in Oncology, 2017, 18(1): 4.
- [4] Miller PD. Management of osteoporosis [J]. Journal of the Tennessee Medical Association, 1999, 45(2): 23-54.
- [5] Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion [J]. BMJ, 2002, 324(7340): 772-775.
- [6] Hill J, James V. Survey of autologous blood transfusion activity in England (2001) [J]. Transfusion Medicine, 2010, 13(1): 9-16.
- [7] Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-directed treatment for osteoporosis: a progress report from the asbmr-nof working group on goal-directed treatment for osteoporosis [J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2017, 32(1): 3-10.
- [8] Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the american college of physicians [J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 167(12): 899.
- [9] Allen MR, Mcnery E, Aref M, et al. Effects of combination treatment with alendronate and raloxifene on skeletal properties in a beagle dog model [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0181750.
- [10] Jun Iwamoto, Yoshihiro Sato, Mitsuyoshi Uzawa, et al. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis [J]. Yonsei Medical Journal, 2008, 49(1): 119-128.
- [11] Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87(8): 3609.
- [12] Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 85(2): 720-726.
- [13] Vandembroucke A, Luyten FP, Flamaing J, et al. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old [J]. Clinical Interventions in Aging, 2017, 12: 1065-1077.
- [14] Tu KN, Lie JD, Wan C, et al. Osteoporosis: A review of treatment options [J]. P & T, 2018, 43(2): 92-104.
- [15] Greendale GA, Wells B, Marcus R, et al. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial [J]. Archives of Internal Medicine, 2000, 160(20): 3065-3071.

(收稿日期: 2018-07-04; 修回日期: 2018-10-25)