

· 论 著 ·

骨胶原肽对老年骨质疏松症患者骨密度和骨代谢指标的影响

田雨佳¹ 韩岩峰² 宋瑛世¹ 徐静波¹ 刘巍^{1*}

1. 吉林大学第一医院药学部, 吉林 长春 130021

2. 滨州市中医医院外科, 山东 滨州 256613

中图分类号: R969.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1425-04

摘要: **目的** 观察骨胶原肽对老年骨质疏松症患者的骨密度和血清骨代谢指标水平的影响。**方法** 138 例老年骨质疏松症患者纳入本研究, 将其随机分为治疗组和对照组, 每组各 69 例。对照组患者应用阿仑膦酸钠治疗, 治疗组患者给予骨胶原肽联合阿仑膦酸钠治疗, 治疗为期 12 个月。检测治疗前和治疗 12 个月后两组患者腰椎正位 (L1-L4)、左股骨颈的骨密度、血清血钙、血磷、骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP) 和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (tartrate-resistant acid phosphatase-5b, TRAP-5b) 水平变化情况以及治疗有效率和不良反应。**结果** 治疗 12 个月后, 治疗组腰椎正位、左股骨颈的骨密度患者均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 12 个月后, 两组患者血清 BALP 及血磷水平较治疗前明显降低, 血清 TRAP-5b 及血钙水平均较治疗前明显升高, 和治疗前比较差异均有统计意义 ($P < 0.05$); 而治疗组较对照组改善更为明显 ($P < 0.05$)。治疗组的患者治疗有效率优于对照组 ($P < 0.05$), 而不良反应无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 骨胶原肽联合阿仑膦酸钠能安全有效提高老年骨质疏松症患者的骨密度, 改善骨代谢。

关键词: 骨质疏松; 阿仑膦酸钠; 骨密度; 骨代谢; 骨胶原肽

Clinical study of bone collagen peptide combined with alendronate in the treatment of senile osteoporosis

TIAN Yujia¹, HAN Yanfeng², SONG Yingshi¹, XU Jingbo¹, LIU Wei^{1*}

1. Department of Pharmacy, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021

2. Department of Surgery, Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Binzhou 256613, China

* Corresponding author: LIU Wei, Email: 2105677292@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the effects of bone collagen peptide combined with alendronate on bone mineral density and bone metabolism in elderly patients with osteoporosis. **Methods** 138 elderly patients with osteoporosis were randomly divided into treatment group and control group, with 69 cases in each group. Patients in the control group were treated with alendronate, and patients in the treatment group were treated with collagen-peptide combined with alendronate for 12 months. BMD of lumbar anteroposterior (L1-4) and left femoral neck, bone alkaline phosphatase (BALP) and tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRAP-5b) levels were examined before treatment and after 12 months of treatment and treatment efficiency and adverse reactions were recorded in the two groups. **Results** After 12 months of treatment, patients in the treatment group had significantly higher lumbar spine (L1-4) and left femoral neck BMD than those in the control group ($P < 0.05$). After 12 months of treatment, serum BALP and serum phosphorus levels in the two groups were significantly lower than those before treatment, serum TRAP-5b and serum calcium levels were significantly higher than those before treatment, both of statistical significance ($P < 0.05$), and the treatment group had greater improvement than the control group ($P < 0.05$). The effective rate of treatment in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Collagen peptide combined with alendronate sodium could safely and effectively improve bone mineral density and improve bone metabolism in elderly osteoporosis patients.

Key words: osteoporosis; alendronate; bone mineral density; bone metabolism; collagen peptide

* 通信作者: 刘巍, Email: 2105677292@qq.com

骨质疏松症是最常见的骨病,其特征在于微结构恶化,骨量低和骨脆性导致骨折风险增加,已成为全世界的主要健康问题^[1]。据估计,骨质疏松症每年在美国造成 150 万例骨折;在中国,截至 2013 年底,年龄在 60 岁及以上的人口约为 20 234 万人,面临骨质疏松症相关骨折的风险较高;根据北京的人群研究,2002-2006 年,50 岁以上的髌部骨折发生率在女性中增加了 58%,在男性中增加了 49%^[2]。骨质疏松患者出现骨折时,对家庭及社会危害巨大,欧洲的研究表明欧盟每年约有新发 350 万的骨质疏松骨折,高额的花费及较高的死亡率使其成为继心血管疾病之后又一种社会公害^[3]。因此,一种合适有效的治疗方法对治疗骨质疏松及降低骨折发生率显得尤为重要。二磷酸盐是日前临床上使用最广泛且最重要的抗骨吸收制剂,近年来许多大规模、多中心临床试验证实了二磷酸盐防治骨质疏松症的疗效确切^[4],但是骨转换率正常或降低者不建议单独或长期用二磷酸盐治疗^[5]。近年来的研究表明胶原蛋白占骨基质体积的 90%,对骨细胞成熟和矿化过程中起关键作用^[6],补充骨胶原肽可有效增加骨密度和改善骨代谢^[7]。鉴于二磷酸盐使用特点和胶原蛋白的重要性,本研究在日常的临床工作中使用骨胶原肽联合阿仑膦酸钠治疗老年骨质疏松症,效果较好。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 3 月至 2015 年 8 月在我院就诊的老年骨质疏松症患者作为研究对象;共有 138 例纳入研究。纳入标准:年龄 65~85 岁;符合 1998 年 WHO 骨质疏松诊断标准:由 DXA 测定的下腰椎或股骨颈骨密度(bone mineral density, BMD)降低,骨密度 T 值 ≤ -2.5 的老年受试者;没有任何严重慢性疾病或合并症的诊断;稳态体重和营养;没有营养保健品或富含蛋白质的补品的禁忌证。排除标准如下:上一年内进行药物治疗骨质疏松症患者;对胶原蛋白过敏;医学或内分泌诱导的骨质疏松症;过去 5 年内患有恶性疾病;糖尿病 I 型或 II 型;由高蛋白负荷引起肾脏或肝脏疾病;最近几周要求制动。按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 69 例。治疗组男性 24 例,女性 45 例;年龄(71.45 ± 7.45)岁,身高(157.12 ± 8.43)cm,体重(57.78 ± 8.12)kg,体质质量指数(body mass index, BMI)为(23.67 ± 2.37)kg/m²;对照组男性 21 例,女性 48 例;年龄($71.33 \pm$

8.13)岁,身高(156.87 ± 8.12)cm,体重(58.11 ± 8.08)kg, BMI 为(23.45 ± 2.29)kg/m²;两组患者的性别、身高、年龄、体重及 BMI 经过比较,差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案经我院伦理委员会讨论通过,纳入患者纳入研究前均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予钙剂和维生素 D 作为骨质疏松症的基础治疗。治疗组给予阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司,批准文号:国药准字 J20130085,规格:70 mg)1 周 1 片。治疗组在对照组基础上添加海洋鱼骨胶原肽(广东泽航大健康产业园有限公司生产,国食健字 G20110376)每天一次,每次 6 g。两组疗程均为 12 个月。

1.3 观察指标

比较患者治疗前和治疗后 12 个月腰椎正位(L1-L4)和左股骨颈的 BMD 和血钙、血磷、骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(tartrate-resistant acid phosphatase-5b, TRAP-5b)含量的变化情况。采用美国诺兰德公司生产的 XR-600 双能 X 线骨密度仪分别于所有患者治疗前和治疗 12 个月测量患者腰椎正位(L1-L4)和左股骨颈的 BMD。同时对患者治疗疗效进行评定:显效:BMD 较前增加 2% 以上。有效:BMD 较前增加 1%~2%。无效:相关临床症状、体征和相关检查指标均没有改善。采用日本 Olympus Au600 全自动化生化仪分别于治疗前和治疗 12 个月测定血清血钙和血磷的含量:I 型胶原的氨基末端前肽(P1NP)作为骨形成的指标,而测量 I 型胶原的 C-末端肽(CTX-1)作为骨吸收的标志物;体外酶免疫测定用于 CTX-1(Blue Gene Biotech., Shanghai, China)和 P1NP(Cloude-Clone Corp., Houston, TX, USA)的定量分析。通过比较研究结束时血浆样品中水平与研究开始时记录的水平计算骨转换率。根据相应的使用说明书进行 ELISA 测试,测试的灵敏度分别表示为 12.5 ng/mL 和 0.91 ng/mL。同时记录治疗期间两组出现的不良反应如肌肉酸痛、皮疹、疲劳、腹泻、恶心呕吐等情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。骨密度和各项骨代谢指标的比较应用配对样本 *t* 检验;两组患者之间的相应指标比较应用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 12 个月后,2 组患者腰椎和股骨颈的 BMD 均明显高于治疗前,且治疗组患者均明显高于对照组治疗 12 个月后,差异均有统计学意义 ($P<0.05$) (见表 1)。治疗 12 个月后,两组患者血清磷、钙、P1NP 及 CTX-1 都有不同程度的改变,和治疗前比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$);和对照组比较,治疗组骨代谢指标改变更为明显,差异均有统计学意义 ($P<0.05$) (见表 2)。治疗结束时,治疗组显效 28 例,有效 37 例,无效 4 例,总有效率为 94.20%;对照组显效 21 例,有效 34 例,无效 14 例,总有效率为 79.71%,两组患者总有效率比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。而随访期间所有患者均未发现明显的肌肉酸痛、皮疹、胃肠道症状等药物相关不良反应。

表 1 两组患者治疗前后 BMD 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s$, g/cm²)

Table 1 Comparison of changes in BMD levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, g/cm²)

组别	腰椎正位 (L1-L4) BMD	左股骨颈 BMD
治疗组		
治疗前	0.681±0.068	0.621±0.076
治疗后	0.733±0.069 ^{*#}	0.646±0.076 ^{*#}
对照组		
治疗前	0.680±0.076	0.620±0.072
治疗后	0.713±0.068 [*]	0.637±0.076 [*]

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

表 2 两组患者治疗前后血清磷、钙、P1NP 及 CTX-1 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of changes in serum phosphorus, calcium, P1NP and CTX-1 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	血磷 (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	P1NP (ng/mL)	CTX-1 (ng/mL)
治疗组				
治疗前	2.21±0.25	1.55±0.32	32.85±13.00	0.97±0.31
治疗后	1.43±0.35 ^{*#}	1.78±0.36 ^{*#}	39.12±23.70 ^{*#}	0.76±0.28 ^{*#}
对照组				
治疗前	2.24±0.26	1.57±0.38	33.88±15.00	0.96±0.33
治疗后	1.67±0.43 [*]	1.95±0.36 [*]	34.43±21.23 [*]	0.64±0.26 [*]

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

3 讨论

这项随机病例对照研究的老年骨质疏松的主要结果是骨胶原肽显著增加了腰椎和股骨颈的 BMD,同时显著改善骨转换速度。和对照组比较,治疗组受试者的腰椎骨密度和股骨颈骨密度增加更为明

显,这表明与骨胶原肽^[8]有助于辅助抗骨质疏松药物升高骨密度的效果。骨胶原肽摄入的合成代谢作用也通过骨形成生物标志物 P1NP 水平显著增加得到证实;同时在两组中,在 12 个月的治疗后可以检测到 CTX-1 的骨降解指标水平的显著降低。据笔者所知,只有少量的研究调查了骨胶原肽对人体骨代谢标志物和骨密度的影响。在一项研究中,首先研究了骨胶原肽的作用^[9],作者测量了尿吡啶啉交联,并从他们的结果中提出,降钙素增加胶原肽对抑制骨胶原分解具有更大的影响。另一项调查,使用胶原+钙+维生素 D 的补充剂,发现补充胶原组的 BMD 损失明显低于仅含钙+维生素 D 的组^[10]。本研究首次证实了其对汉族老年人同样有效。

老年骨质疏松症的防治近年来已成为中老年保健迫切需要解决的重大问题。国家健康与营养检查调查 2005-2010 年和 2010 年美国人口普查人口计数报告显示,50 岁及以上的美国人口中骨质疏松症的患病率为 10.3%,这意味着 2010 年美国约有 1 020 万老年人患有骨质疏松症^[11]。面对国内庞大的人口,迫切需要确定有效的治疗方案,以尽量减少这种疾病的身体和经济后果。阿仑膦酸盐是一种双膦酸盐,通过抑制破骨细胞活性来调节骨转换,该药物广泛用于治疗骨质疏松症。目前的证据表明阿仑膦酸钠可以显著降低骨质疏松症绝经后妇女椎体、非椎体和髌部骨折和骨质疏松症男性椎体骨折风险的疗效^[12-13]。据报道,阿仑膦酸钠可以显著改善绝经后女性患者的骨转换标志物(尿脱氧吡啶啉和 NTX 和血清骨特异性 ALP)和腰椎骨密度和全髌骨密度,其中腰椎 BMD 的提高较全髌骨密度提高更为显著^[12-13]。本研究表明阿仑膦酸钠使用一年可以显著提高老年骨质疏松症患者的骨密度及降低骨折发病率的方法,且能改善老年患者出现骨代谢异常。

骨胶原肽富含人体所需的多种氨基酸,是胶原或明胶经蛋白酶降解产物,具有较高的消化吸收性及安全性,近年来其在骨关节方面的应用已受到越来越多的关注^[14],临床研究证实了骨胶原肽有效缓解关节疼痛及关节功能恶化的风险^[15]。基础实验证明了胶原肽可以抑制去卵巢大鼠的骨丢失^[16],增加了骨骼的有机成分,改善了骨代谢以及骨微结构^[10-12],并增强了椎体的生物力学强度^[17]。此外,补充胶原肽与降钙素联合应用对绝经后妇女有积极作用^[9],与安慰剂治疗相比,补充胶原蛋白肽导致骨胶原分解产物排泄的统计学显著降低;此外,胶原肽治疗的效果在最后一次给药后持续至少 3 个月,

表明胶原肽治疗具有合成代谢作用。

本研究同时证实了骨胶原肽与阿仑膦酸钠联合服用可以有效增加老年患者的骨密度,同时增加阿仑膦酸钠治疗骨质疏松的有效率。骨重建的生化标志物 20 多年来作为代谢性骨病患者评估的有用工具,与其他的技术相比,它们是安全的、非侵入性的、相对便宜且易于执行的。骨转换标志物与其他骨质疏松性骨折的危险因素相结合,可用于定义骨折风险和干预阈值。低骨量妇女骨转换标志物是骨折危险性的独立预测因子,椎体骨折与骨转换标志物浓度直接相关,与椎体 BMD 呈负相关,其中 P1NP 及 CTX-1 是最常用的指标^[18-19]。本研究结果表明,治疗组患者的血清 P1NP 及 CTX-1 与对照组相比改变更为明显,提示骨形成增加,骨代谢加强,同时抑制破骨,抑制骨吸收。骨胶原肽与阿仑膦酸钠联合服用能显著抑制对照组患者的 CTX-1 含量,单独服用阿仑膦酸钠尽管抑制 CTX-1 含量,但是没有显著的 P1NP 促进效应,表明骨胶原肽与阿仑膦酸钠对老年患者的骨代谢加强具有促进效应。

综上所述,骨胶原肽联合阿仑膦酸钠治疗老年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 CTX-1 水平,且 not 增加不良反应的基础上增加治疗有效率,具有一定的临床推广应用价值。

【参 考 文 献】

- [1] Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis-executive summary [J]. Arch Osteoporos, 2012, 7(3): 20.
- [2] Xu W, Xu A, Shen H, et al. Qianggu capsule for the treatment of primary osteoporosis: evidence from a Chinese patent medicine [J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2017, 17(1): 108.
- [3] Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports [J]. Archives of Osteoporosis, 2013, 8(1-2): 137.
- [4] Geeta H, Ignac F. Clinical role of bisphosphonate therapy [J]. Int J Womens Health, 2012, 4: 455-469.
- [5] 廖二元. 骨质疏松防治的现状与进展 [J]. 药品评价, 2013, 10(5): 15-21.
- [6] 高林峰, 王洪复. 骨基质 I 型胶原的增龄性改变 [J]. 中华老年医学杂志, 2001, 20(6): 465-467.
- [7] 刘厚福, 赵钊, 胡藩, 等. 骨胶原肽对老年人骨密度和骨代谢指标的影响 [J]. 营养学报, 2016, 38(2): 124-127.
- [8] König D, Oesser S, Scharla S, et al. Specific collagen peptides improve bone mineral density and bone markers in postmenopausal women—A randomized controlled study [J]. Nutrients, 2018, 10(1): 97.
- [9] Adam M, Spacek P, Hulejová H, et al. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in collagen proteins [J]. Cas Lek Cesk, 1996, 135(3): 74-78.
- [10] Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, et al. A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial [J]. J Med Food, 2015, 18(3): 324.
- [11] Hao RH, Gao JL, Li M, et al. Association between fibroblast growth factor 21 and bone mineral density in adults [J]. Endocrine, 2018, 59(11): 1-8.
- [12] Iwamoto J, Uzawa M, Sato Y, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover markers in post-gastrectomy osteoporotic patients [J]. J Bone Miner Metab, 2010, 28(2): 202-208.
- [13] Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, et al. Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study [J]. J Bone Miner Metab, 2005, 23(5): 382-388.
- [14] Kawaguchi T, Nanbu PN, Kurokawa M. Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2012, 35(3): 422.
- [15] Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(5): 1485.
- [16] Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M, et al. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats [J]. Nutrition, 2005, 21(11-12): 1120-1126.
- [17] Guillerminet F, Fabien-Soulé V, Even PC, et al. Hydrolyzed collagen improves bone status and prevents bone loss in ovariectomized C3H/HeN mice [J]. Osteopor Int, 2012, 23(7): 1909-1919.
- [18] Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice [J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75(10): 739-750.
- [19] Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age [J]. Maturitas, 1992, 15(1): 533.

(收稿日期: 2018-06-30; 修回日期: 2018-08-04)