

· 临床研究 ·

阿仑膦酸钠治疗骨折后骨质疏松临床观察

李志超¹ 李松林² 张治国¹ 施龙宝¹ 侯志贞¹ 王琦^{1*}

1. 空军特色医学中心急诊科, 北京 100142

2. 空军特色医学中心骨科, 北京 100142

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1171-04

摘要: **目的** 观察阿仑膦酸钠治疗重症骨折继发骨质疏松的临床疗效。**方法** 选取2017年8月至2018年11月空军特色医学中心收治的60例重症骨折继发骨质疏松患者作为研究对象,根据入院的基偶顺序分别设为对照组和治疗组,各30例。对照组在骨折三个月后给予常规治疗,治疗组则在骨折三个月后在对照组的治療基础上给予口服阿仑膦酸钠治疗,两组均治疗三个月,观察比较两组患者临床疗效,检测治疗前后两组患者骨代谢标志物I型胶原交联氨基端肽(NTXI)、I型胶原交联羧基端肽(CTXI)、抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP5b)和血骨钙素(BGP)、骨密度(bone mineral density, BMD)、骨碱性磷酸酶(BALP)。**结果** 治疗前两组患者的NTXI、CTXI、TRACP5b、BGP、BMD和BALP等均无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,治疗组的总有效率为93.3%明显高于对照组的70.0%($P<0.05$);治疗组的NTXI、CTXI、TRACP5b、BGP、BMD和BALP较对照组均明显改善,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿仑膦酸钠治疗重症骨折继发骨质疏松的临床疗效显著,值得临床推广。**关键词:** 阿仑膦酸钠;重症骨折继发骨质疏松;临床疗效

Clinical observation of alendronate sodium in the treatment of osteoporosis after fracture

LI Zhichao¹, LI Songlin², ZHANG Zhiguo¹, SHI Longbao¹, HOU Zhizhen¹, WANG Qi^{1*}

1. Department of Emergency, Airforce Medical Center, PLA, Beijing 100142, China

2. Department of Orthopaedics, Airforce Medical Center, PLA, Beijing 100142, China

* Corresponding author: WANG Qi, Email: 1305311323@qq.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of alendronate in the treatment of severe fracture secondary to osteoporosis. **Methods** Sixty patients with severe fracture secondary to osteoporosis admitted to our hospital from August 2017 to November 2018 were enrolled in the study. The order of admission was set as the control group and the treatment group, 30 cases each group. The control group received routine treatment three months after the fracture, and the treatment group was treated with alendronate sodium on the basis of the treatment of the control group after three months of fracture. The two groups were treated for three months. The clinical effects of the two groups were observed and compared. The levels of bone metabolism markers type I collagen cross-linked amino terminal peptide (NTXI), type I collagen cross-linked carboxy terminal peptide (CTXI), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) and blood bone Calcium (BGP), bone mineral density (BMD) and bone alkaline phosphatase (BALP) before and after treatment were measured. **Results** There were no significant differences in NTXI, CTXI, TRACP5b, BGP, BMD and BALP between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.3% significantly higher than that of the control group (70.0%, $P<0.05$). The NTXI, CTXI, TRACP5b, BGP, BMD and BALP in the treatment group were significantly improved compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of alendronate in the treatment of severe fracture secondary to osteoporosis has a significant clinical effect and it is worth clinical promotion.

Key words: alendronate; osteoporosis secondary to severe fracture; clinical efficacy

骨折是指骨结构的连续性完全或部分断裂。多见于儿童及老年人,中青年人也时有发生。病人常

为一个部位骨折,少数为多发性骨折^[1]。继发性骨质疏松症,是由于疾病或药物等原因所致的骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病^[2],引起继发性骨质疏松症的病因很多,临床

* 通信作者: 王琦, Email: 1305311323@qq.com

上以内分泌代谢疾病、结缔组织疾病、肾脏疾病、消化道疾病和药物所致多见,包括维生素 D 缺乏、高甲状旁腺功能、肾功能障碍、慢性阻塞性肺部疾病、糖皮质激素使用病史等。另外,骨折后也会继发骨质疏松症。骨折后引起的骨质疏松被医生称为废用性骨质疏松,是由于疾病或其他因素导致肢体功能废用或活动受到限制,由此引起骨量丢失最终导致骨质疏松的现象。这类患者在骨折就诊时并没有骨质疏松的迹象,等到骨折部位愈合的中期或后期再复诊时,会发现明显的骨量流失,甚至患有骨质疏松。骨质疏松症多发于 60 岁以上老人,发病率约为 60%,且女性远超过男性。因此要积极预防骨质疏松症的发生,尤其对骨折危险人群要进行必要的预防、监护和治疗。

目前骨质疏松的治疗药物很多,主要包括唑来膦酸钠^[3]、双膦酸盐^[4]、降钙素^[5]、辛伐他汀^[6]、地诺塞麦^[7]、中药^[8-9]等,阿仑膦酸钠是骨代谢调节剂,能抑制破骨细胞活性,从而起到抑制骨吸收的作用。临床上对于原发性骨质疏松症的治疗报道较多^[10-11],但对重症骨折继发骨质疏松症的治疗报道较少。对此,笔者尝试用阿仑膦酸钠治疗重症骨折继发骨质疏松症,取得了较好的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月至 2018 年 11 月空军特色医学中心收治的 60 例重症骨折继发骨质疏松的患者,骨折部位为髋关节或踝关节。根据入院的基偶顺序分别设为对照组和治疗组,每组各 30 例。对照组男性 12 例,女性 18 例,年龄 42~68 岁,平均(56.6±9.2)岁;体质指数 17.8~28.6 kg/m²,平均(22.8±3.9)kg/m²,髋关节骨折 13 例,踝关节骨折 17 例。治疗组男性 13 例,女性 17 例,年龄 40~67 岁,平均(56.3±9.7)岁;体质指数 17.9~29.0 kg/m²,平均(22.9±4.2)kg/m²,髋关节骨折 14 例,踝关节骨折 16 例。两组患者的性别、年龄、体质指数、骨折部位等一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均由本人或家属代签知情同意书。排除标准:骨折前已患有骨质疏松的患者;患有某些影响骨代谢的患者,如肝肾功能异常、类风湿关节炎、结缔组织疾病、消化道疾病、骨肿瘤、糖尿病、甲状腺功能亢进、慢性阻塞性肺疾病等;曾使用影响骨代谢药物的患者,如糖皮质激素等;对本次研究的药物过敏者等;处于未绝经期女性。纳入标准:

骨折三个月后,根据《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》中相关标准,确诊为骨质疏松症的患者^[12];且在骨折三个月后,进行过髋关节骨密度(bone mineral density, BMD)检测,当 BMD 低于正常值的骨折继发骨质疏松的患者,纳入实验研究。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:对照组患者骨折三个月后开始给予常规饮食和生活方式指导,口服维 D 钙咀嚼片 1 片/次,3 次/d,口服骨化三醇胶丸 0.25 μg/次,2 次/d;治疗组在对照组的基础上口服阿仑膦酸钠 1 片/次,1 次/d。两组疗程均为 3 个月。所有患者均遵医嘱吃药,定时吃药,服药依从性较好。除口服药物外,所有患者均在医师指导下进行康复锻炼,锻炼时间和锻炼方式均无明显差异。

1.2.2 疼痛分级^[13]:0 级无明显疼痛;1 级为注意力集中时感觉疼痛不适;2 级为分散注意力时能感觉痛;3 级为夜间会痛醒并影响睡眠。

1.2.3 疗效评价^[14]:显效:疼痛分级降低 2 级及以上,骨密度含量提高 10% 及以上;好转:为疼痛分级降低 1 级,骨密度含量提高 5% 以上;无效:疼痛分级无改善,骨密度含量提高小于 5%;治疗显效和好转相加之和即为有效。

1.2.4 观察指标:检测治疗前后两组患者骨代谢标志物 I 型胶原交联氨基端肽(NTXI)、I 型胶原交联羧基端肽(CTXI)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP5b)、血骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(BALP)及髋关节各区(股骨颈、Ward 三角、髋部整体)骨密度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据结果进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为 93.3%,显著高于对照组的 70.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between the two groups

组别	例数	显效/n	好转/n	无效/n	总有效率/%
对照组	30	6	15	9	70.0
治疗组	30	9	19	3	93.3

2.2 两组患者骨代谢标志物 NTX、CTXI、TRACP5b、BGP 的含量比较

治疗前,两组患者的 NTX、CTXI、TRACP5b、BGP 含量水平比较无明显差异,差异无统计学意义

($P>0.05$)。治疗后,治疗组的 NTX、CTXI、TRACP5b、BGP 含量水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的骨代谢标志物含量比较

Table 2 Comparison of bone metabolism markers between the two groups before and after treatment

组别	例数	时间	NTX/(nmol/L)	CTXI/(ng/L)	TRACP5b/(ng/L)	BGP/(μg/L)
对照组	30	治疗前	60.35±7.26	318.69±32.64	6.15±1.16	5.68±1.59
		治疗后	40.02±5.82	205.28±19.15	3.85±0.88	3.24±0.24
治疗组	30	治疗前	61.22±7.35	316.23±31.86	6.19±1.21	5.49±1.51
		治疗后	31.22±5.55	178.36±16.22	3.01±0.83	2.08±0.43

2.3 两组患者治疗前后骨密度(BMD)和骨碱性磷酸酶(BALP)水平比较

治疗前,两组患者的 BMD 和 BALP 水平比较无明显差别,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组的髋关节 BMD 为(0.998 ± 0.132)g/cm² 明显高于对照组的(0.732 ± 0.115)g/cm²,差异具有统计学意义($P<0.05$);BALP 为(238.26 ± 17.62)U/L 显著低于对照组的(269.53 ± 20.67)U/L,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 BMD 和 BALP 水平比较

Table 3 Comparison of BMD and BALP levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	时间	BMD/(g/cm ²)	BALP/(U/L)
对照组	30	治疗前	0.75±0.12	290.63±26.51
		治疗后	0.80±0.13	269.53±20.67
治疗组	30	治疗前	0.76±0.15	288.94±25.24
		治疗后	0.98±0.18	238.26±17.62

3 讨论

骨折后继发骨质疏松是一种常见的骨折并发症,究其原因主要是由于骨折导致患者肢体功能废用或活动受到限制,活动量大幅度减少,引起骨的丢失;再者骨折期间所服用的药物影响钙的吸收;又或者在骨折期间,饮食量下降,维生素、蛋白质等营养摄入不足等原因均可造成全身骨量丢失或摄入不足,最终导致骨质疏松。比较典型的表现是 BMD 逐渐降低,显著减少期主要在骨折后 3~6 个月,持续 1~1.5 年后逐渐恢复;而骨折后随着继发骨质疏松情况加重,BALP 有升高趋势^[15]。患者在早期骨折就诊时并没有骨质疏松的迹象,等到骨折部位愈合的中期或后期再复诊时,往往会有明显的骨量下降,才被诊断为继发性骨质疏松。临床上对于骨折会继发骨质疏松,往往建议患者加强运动和锻炼。而受到骨折和疼痛的限制,患者从身体(疼痛)和心理的角

度都会惧怕,不会主动去加强锻炼,因此,进一步增加了骨折后继发骨质疏松的发生率。当出现骨质疏松症后,疼痛骨强度下降,疼痛加剧,影响患者功能锻炼,严重者又会再次出现骨折。因此,预防和治疗骨折继发骨质疏松症对加快病情恢复、改善患者生活质量尤其重要。

目前,临床上预防和治疗继发性骨质疏松的方法,通常采用常规饮食和生活方式指导,结合药物治疗,药物包括补充钙剂、维生素 D、降钙素等。但常规治疗具有一定的局限性,如疗效缓慢、增加癌症的发生率等。阿仑膦酸钠是一种骨吸收抑制剂,对原发性骨质疏松症具有良好的效果,应用较为广泛。刘志等^[16]应用阿仑膦酸钠缓释微球增强了骨质疏松大鼠局部的骨密度。阿仑膦酸钠对其他疾病并发骨质疏松症的治疗临床上也有报道,且取得了比较好的效果。杨国花等^[17]应用阿仑膦酸钠治疗绝经后 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者疗效明显,短时间内可改善骨代谢指标和提高腰椎骨密度。阿不力孜·吾买儿等^[18]研究发现阿仑膦酸钠和钙尔奇 D 能够有效地治疗糖尿病合并骨质疏松症。但对于骨折继发骨质疏松症的报道较为少见。

阿仑膦酸钠对破骨细胞具有抑制作用,有研究^[19]发现不同浓度的阿仑膦酸钠对成骨细胞增值影响存在差异,高于 10^{-4} mol/L 浓度的阿仑膦酸钠明显抑制成骨细胞的增殖,浓度低于 10^{-5} mol/L 时,成骨细胞的增殖不受影响,甚至可能促进成骨细胞增殖或成熟分化。并指出正常人口服阿仑膦酸钠,体内的浓度远小于 10^{-5} mol/L,但阿仑膦酸钠在体内可以蓄积,因此,避免长期服用,给予间歇或分疗程给药是不错的方式。

目前,临床上对于骨质疏松症治疗后的疗效判断指标有很多,主要包括骨代谢标志物、BMD 和 BALP 等。其中, BALP 是反映成骨细胞活性和数

量的专一标志物,是目前最常用的评价骨形成和骨转换的指标。BMD是反映骨骼强度的一个重要指标。BMD和BALP的含量可以准确客观的反映出疾病的进展。骨代谢标志物主要包括NTXI、CTXI、TRACP5b和BGP。其中NTXI和BGP主要反映骨细胞的活性大小和骨转换速率^[20]。CTX I是人体最丰富的胶原蛋白形式,是骨中唯一的胶原成分,占骨基质的90%以上,主要反映出骨代谢的活跃程度^[21]。而TRACP5b则是一种酸性磷酸酶,多由破骨细胞所分泌,主要用于反映骨吸收状态及破骨细胞的活性^[22]。

本研究结果表明,骨折三个月后继发骨质疏松症的患者服用阿仑膦酸钠治疗三个月后,治疗组患者的BMD、NTXI、CTXI、TRACP5b和BGP等均较对照组有了明显改善($P<0.05$)。表明服用阿仑膦酸钠可有效延缓骨量丢失,增加骨密度,对骨折继发骨质疏松有较好的防治作用,值得临床推广和使用。

【参 考 文 献】

- [1] 徐钊印,刘丹,陈黎,等. 锁骨骨折一例诊治小结[J]. 养生保健指南,2016,52:91.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 糖皮质激素性骨质疏松症诊疗指南(讨论稿)[J]. 中华全科医师杂志,2006,5(8):460-461.
- [3] Shapiro J, Smith B, Beck T, et al. Treatment with zoledronic acid ameliorates negative geometric changes in the proximal femur following acute spinal cord injury[J]. Calcif Tissue Int, 2007, 80(5):316-322.
- [4] Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review, comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):1871-1880.
- [5] Liu Y, Fan Y, Cao D, et al. Calcitonin enhanced lumbar spinal fusion in a New Zealand rabbit model: a study with morphologic and molecular analysis[J]. Spine, 2012, 37(3):139-146.
- [6] 陈磊,赵纯冰,张智慧,等. 辛伐他汀联合依那普利对老年高血压患者骨质疏松治疗的效果观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10):1292-1295.
- [7] Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review [J]. J Womens Health (Larchmt), 2014, 23(7):563-572.
- [8] 招文华,沈耿杨,任辉,等. 骨碎补活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1):122-129, 140.
- [9] 徐进,丁任,石晓兵,等. 中药复方方对糖皮质激素致骨质疏松骨折大鼠骨代谢及骨密度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(1):21-23.
- [10] Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4):1385-1390.
- [11] 陈润彬,蔡鹏,杨国超,等. 锁定型钢板固定联合药物治疗股骨粗隆间骨质疏松性骨折的临床疗效评估[J]. 海南医学院学报, 2011, 17(3):366-368.
- [12] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1):1-3.
- [13] 栾霞,王学宏,邢翠珍,等. 鲑鱼降钙素联合海滨疗养因子对老年性骨质疏松症骨密度和骨转换指标影响的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(6):741-745.
- [14] 赵志,肖玉周,周新社,等. 阿仑膦酸钠治疗老年男性骨质疏松的效果[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18):4548-4549.
- [15] 朱宝华,翟晓军,管功奎,等. 阿仑膦酸钠治疗严重骨折继发骨质疏松的临床疗效观察[J]. 浙江医学, 2009, 31(12):1739-1740.
- [16] 刘志,林卫佳. 阿仑膦酸钠缓释微球局部抗骨质疏松效果研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(15):12-15.
- [17] 杨国花,王亮,马远征,等. 阿仑膦酸钠对绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(10):1084-1086, 1098.
- [18] 阿不力孜·吾买儿,安尼瓦尔·库尔班. 阿仑膦酸钠等联合应用对于糖尿病合并骨质疏松症的治疗[J]. 现代养生, 2015, 4:139-139.
- [19] 吴宗键,王继芳,卢世璧,等. 阿仑膦酸钠对成人成骨细胞增殖的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2002, 9(5):464-466.
- [20] 申玲,刘素萍,朱书朝,等. 阿法骨化醇软胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7):1328-1332.
- [21] 童明宏,肖国平,丁慧,等. 骨质疏松症与骨转换标志物的相关性研究[J]. 检验医学, 2013, 28(2):111-113.
- [22] 于莉. 骨代谢标志物实验室检测在绝经后骨质疏松症治疗中的意义[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 2:18-21.

(收稿日期:2019-04-26;修回日期:2020-03-26)