

鲑鱼降钙素或阿仑膦酸钠联合戊酸雌二醇治疗绝经后骨质疏松的对比研究

张 健

天津市河西区康复医院, 天津 300200

摘要:目的 比较鲑鱼降钙素喷鼻剂或阿仑膦酸钠片联合戊酸雌二醇片治疗绝经后骨质疏松的临床疗效和安全性。方法 选取2012年1月—2015年6月就诊于天津市河西区康复医院并进行治疗的120例绝经后骨质疏松患者,随机分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组患者口服戊酸雌二醇片1 mg, 1次/d,用药3周后停药1周;口服阿仑膦酸钠片10 mg, 1次/d。治疗组患者口服戊酸雌二醇片1 mg, 1次/d,用药3周后停药1周;鲑鱼降钙素喷鼻剂20 μ g 喷鼻, 1次/d或分次给药。两组患者均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,同时比较骨密度值、血钙、血磷和血清骨钙素水平以及疼痛评价。结果 治疗后,对照组患者总有效率88.33%,治疗组患者总有效率90.00%,两组总有效率比较差异无统计学意义。两组患者治疗后L2、L3、L4及股骨颈骨密度值均较治疗前明显提高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),但是组间比较差异无统计学意义。治疗后两组患者血清骨钙素较治疗前明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后VAS评分较治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义。结论 戊酸雌二醇片联合阿仑膦酸钠片或鲑鱼降钙素喷鼻剂治疗绝经后骨质疏松均安全有效,提高骨密度值和血清骨钙素水平,降低疼痛,且不良反应发生率较低,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 鲑鱼降钙素喷鼻剂;阿仑膦酸钠片;戊酸雌二醇片;绝经后骨质疏松;骨钙素

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0215-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.021

Clinical comparative study of salmon calcitonin or alendronate sodium combined with estradiol valerate in treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHANG Jian

Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City, Tianjin 300200, China

Abstract: Objective To compare the clinical curative and safety of Salmon Calcitonin Nasal Spray or Sodium Citrate Tablets combined with Estradiol Valerate Tabletes in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Patients (120 cases) with postmenopausal osteoporosis in Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City from January 2012 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administrated with Estradiol Valerate Tabletes 1 mg, once daily, and stopped for one week after treatment for three weeks, and also *po* administrated with Sodium Citrate Tablets 10 mg, once daily. Patients in the treatment group were *po* administrated with Estradiol Valerate Tabletes 1 mg, once daily, and stopped for one week after treatment for three weeks, but were given Salmon Calcitonin Nasal Spray by nasal spray, 1 time/d or graded administration. Two groups were treated for six months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the bone mineral density, serum calcium, serum phosphorus, serum bone gla protein, and pain score were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 88.33% and 90.00%, respectively, and there were no significant difference between two groups. After treatment, the bone mineral densities of L2, L3, L4, and femoral neck bone in two groups was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), but there were no significant difference between two groups. After treatment, the levels of serum bone gla protein in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), but there were no significant difference between two groups. **Conclusion** Salmon Calcitonin Nasal Spray or Sodium Citrate Tablets combined with

收稿日期: 2015-08-28

作者简介: 张 健 (1972—), 女, 主管药师, 本科, 毕业于天津医科大学药理学系, 研究方向为临床用药。

Tel: 13299912007 E-mail: zhangjianng@126.com

Estradiol Valerate Tablettes has safety and good efficacy in treatment of postmenopausal osteoporosis, and can significantly improve the bone mineral density and levels of serum bone gla protein, and relieve pain with lower incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Salmon Calcitonin Nasal Spray; Sodium Citrate Tablets; Estradiol Valerate Tablettes; postmenopausal osteoporosis; bone gla protein

绝经后骨质疏松是由于绝经后雌激素缺乏导致骨量减少、骨组织结构被破坏,使骨质疏松性和骨折危险性增加为特征的一类多因素疾病^[1]。流行病学调查显示^[2],在 50~60 岁人群中骨质疏松发病率约为 21%,60~70 岁约为 58%,70~80 岁为 100%,而绝经后女性发病率高达 50%。绝经后妇女骨量的丢失以每年 1%~5% 的速度递增,临床中常出现椎体骨折和克雷氏骨折^[3]。目前临床常用的治疗骨质疏松的药物包括骨吸收抑制剂和骨形成促进剂两大类^[4]。激素替代疗法是治疗绝经后骨质疏松的临床首选药物。降钙素和二磷酸盐作为骨吸收抑制剂与雌激素联合应用可减少雌激素使用量,降低药物副作用^[5],但在临床使用仍存在争议,因此本研究比较了鲑鱼降钙素喷鼻剂和阿仑膦酸钠片联合戊酸雌二醇片治疗绝经后骨质疏松的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2015 年 6 月就诊于天津市河西区康复医院并进行治疗的 120 例绝经后骨质疏松患者。年龄 48~72 岁,平均 (59.9±7.4) 岁,绝经时间 2.1~21.7 年,平均 (12.0±4.1) 年。

纳入标准^[6]:(1) 自然绝经后女性;(2) 经双能 X 线骨密度仪确诊为骨质疏松。

排除标准:(1) 长期服用激素、钙剂、维生素 D 等影响骨代谢药物者;(2) 严重肝肾功能不全或合并心血管疾病患者;(3) 由甲状腺功能亢进、代谢性骨病或长期服用药物等原因引起的骨质疏松;(4) 合并恶性肿瘤患者;(5) 合并乳腺或子宫疾病者;(6) 无法长期服用药物并参与随访患者。

1.2 分组

将 120 例绝经后骨质疏松患者随机分为对照组和治疗组,每组各 60 例。对照组患者年龄 48~70 岁,平均 (60.3±7.2) 岁,绝经时间 2.8~21.7 年,平均 (12.2±3.9) 年。治疗组患者年龄 50~72 岁,平均 (59.4±7.9) 岁,绝经时间 2.1~20.6 年,平均 (11.8±4.2) 年。两组患者在年龄、绝经时间等基线比较差异无统计学意义,具有可比性。所有患者均在知情同意情况下进行治疗。

1.3 治疗方法

对照组患者口服戊酸雌二醇片(法国杜芬药厂生产,规格 1 mg/片,产品批号 C1420207142) 1 mg, 1 次/d,用药 3 周后停药 1 周;口服阿仑膦酸钠片(意大利默沙东制药有限公司,规格 10 mg/片,产品批号 C1420211827) 10 mg, 1 次/d。治疗组患者口服戊酸雌二醇片 1 mg, 1 次/d,用药 3 周后停药 1 周;鲑鱼降钙素喷鼻剂[深圳大佛药业有限公司生产,产品批号 1420047936,规格 2 mL:0.25 mg,相当于 1 000 IU (20 喷,每喷 0.1 mL 含鲑降钙素 12.5 μg,相当于 50 IU)] 20 μg 喷鼻,1 次/d 或分次给药。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效评定标准

疼痛评价采用视觉模拟评分 (Visual Analogue Scale, VAS)^[7]。0 级 (0 分): 为无疼痛;I 级 (1~3 分): 为有轻微疼痛;II 级 (4~6 分): 为疼痛影响患者睡眠,尚能忍受;III 级 (7~10 分): 为患者疼痛剧烈难以忍受。显效: 疼痛评分改善 2 级以上或疼痛消失;有效: 疼痛评分改善 1 级,仍有疼痛症状;无效: 疼痛加重或无减轻^[7]。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

使用 GK99-UNIGAMMA X-RAY PLUS 双能 X 线骨密度仪(意大利)测定患者治疗前后 L2~L4 椎体及股骨颈骨密度值。使用美国 Metra 公司提供的试剂盒治疗前后检测血清骨钙素,治疗前后血钙、血磷水平使用全自动生化分析仪进行检测。

1.6 不良反应

监测患者治疗后出现的药物不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效 18 例、有效 35 例、无效 7 例,总有效率 88.33%;治疗组患者显效 20 例、有效 34 例、无效 6 例,总有效率 90.00%。两组总有效率比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 两组骨密度比较

两组患者治疗后 L2、L3、L4 及股骨颈骨密度值均较治疗前明显提高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是组间比较差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组血钙、血磷和血清骨钙素水平比较

两组患者治疗前后血钙、血磷水平未见明显变化, 差异无统计学意义。治疗后两组患者血清骨钙素较治疗前明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是组间比较差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	18	35	7	88.33
治疗	60	20	34	6	90.00

表 2 两组患者骨密度的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on bone mineral density between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	骨密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)			
		L2	L3	L4	股骨颈
对照	治疗前	0.58 ± 0.11	0.59 ± 0.06	0.65 ± 0.09	0.57 ± 0.05
	治疗后	$0.65 \pm 0.09^*$	$0.67 \pm 0.08^*$	$0.74 \pm 0.07^*$	$0.66 \pm 0.07^*$
治疗	治疗前	0.57 ± 0.08	0.60 ± 0.08	0.64 ± 0.08	0.58 ± 0.06
	治疗后	$0.66 \pm 0.10^*$	$0.69 \pm 0.09^*$	$0.75 \pm 0.08^*$	$0.67 \pm 0.05^*$

与同组治疗前比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs same group before treatment

表 3 两组患者血钙、血磷和血清骨钙素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison on levels of serum calcium, serum phosphorus, and serum bone gla protein between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	血钙/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血磷/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血清骨钙素/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	2.20 ± 0.54	1.13 ± 0.26	5.21 ± 1.01
	治疗后	2.31 ± 0.47	1.11 ± 0.23	$9.44 \pm 1.79^*$
治疗	治疗前	2.17 ± 0.46	1.10 ± 0.21	5.17 ± 1.21
	治疗后	2.24 ± 0.52	1.12 ± 0.24	$9.35 \pm 1.62^*$

与同组治疗前比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs same group before treatment

2.4 两组疼痛评价比较

两组患者治疗后 VAS 评分较治疗前明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间比较差异无统计学意义, 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组患者治疗后出现发热 2 例, 流感样症状 1 例, 头痛 2 例, 经对症治疗均痊愈; 治疗组患者治疗后出现面色潮红 2 例, 心悸乏力 2 例, 未经治疗症状均消失。两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 4 两组患者 VAS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 4 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	VAS 评分/分
对照	治疗前	7.29 ± 0.58
	治疗后	$4.21 \pm 0.39^*$
治疗	治疗前	7.33 ± 0.62
	治疗后	$4.30 \pm 0.41^*$

与同组治疗前比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs same group before treatment

3 讨论

骨质疏松是一种骨代谢异常疾病,在中老年人群特别是绝经后女性中尤为高发,其中30%~50%的患者将经历骨质疏松相关的骨折,因此骨质疏松已经成为全球性的公共健康问题^[8]。有研究报道^[9],在老年女性中骨质疏松的发病率高达90%。主要因为女性绝经后,卵巢功能退化、性激素分泌降低,从而使骨转化能力增强,骨吸收大于骨重建,使骨量丢失,导致骨质疏松。患者的症状主要表现为腰背疼痛,全身或局部骨关节疼痛,以及骨质疏松性骨折,严重影响患者的生活质量。

目前治疗骨质疏松常用药物包括骨吸收抑制剂和骨形成促进剂两大类。其中激素类药物作为骨吸收抑制剂中的一类已经成为治疗绝经后骨质疏松的首选药物。绝经后骨质疏松患者给予雌激素替代疗法可以减少破骨细胞形成,促进降钙素分泌而抑制骨吸收。而激素替代疗法同时会出现乳腺、子宫相关并发症^[10]。因此联合用药是目前的研究热点,不仅可以减少雌激素的使用剂量,同时可以提高治疗效果。目前常见的联合用药包括阿仑膦酸盐和降钙素。前者可以通过抑制破骨前体细胞的分化和募集,从而抑制破骨细胞的形成;后者通过与破骨细胞的降钙素受体结合而抑制破骨细胞的活性,从而发挥抑制骨吸收的作用^[11-12]。

本研究结果显示,鲑鱼降钙素喷鼻剂和阿仑膦酸钠片联合戊酸雌二醇片治疗绝经后骨质疏松,均能明显提高患者的骨密度和血清骨钙素,同时可以明显减轻患者的疼痛症状。此外,两种治疗方案均对患者的血钙、血磷水平无明显的影响。两组患者均未出现严重的药物相关并发症,轻微的药物副作用通过对症治疗均痊愈,安全性较高。但远期疗效及治疗后骨折发生率未作探讨,仍需要大样本长随访的临床随机对照试验进行验证。

综上所述,戊酸雌二醇片联合阿仑膦酸钠片或鲑鱼降钙素喷鼻剂治疗绝经后骨质疏松均安全有效,提高骨密度值和血清骨钙素水平,降低疼痛,且不良反应发生率较低,具有一定的临床推

广应用价值。

参考文献

- [1] 张天美,丁文秀.绝经后骨质疏松患者应用不同激素治疗方案对骨代谢的影响[J].国际医药卫生导报,2012,18(15):2206-2207.
- [2] Jackson R D, Mysiw W J. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative [J]. *Semin Reprod Med*, 2014, 32(6): 454-462.
- [3] Cummings S R, Kelsey J L, Nevitt M C, *et al*. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures [J]. *Epidemiol Rev*, 1985, 7: 178-208.
- [4] 李明升,张国领,王红,等.唑来膦酸注射液联合治疗老年女性骨质疏松症的疗效观察[J].中国医药导报,2012,9(29):96-98.
- [5] Gambacciani M, Levancini M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures [J]. *Panminerva Med*, 2014, 56(2): 115-131.
- [6] 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.中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)[J].中国骨质疏松杂志,1999,5(1):1-3.
- [7] Jensen M P, Chen C, Brugger A M. Interpretation of visual analog scale ratings and changes scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain [J]. *J Pain*, 2003, 4(7): 407-414.
- [8] Maeda S S, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(2): 162-171.
- [9] Vilaça T, Camargo M B, Rocha O F, *et al*. Vitamin D supplementation and strontium ranelate absorption in postmenopausal women with low bone mass [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): 469-75.
- [10] 苑文杰.雌激素替代疗法治疗妇女绝经后骨质疏松症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(32):4082-4083.
- [11] 蔡莉莉,李敬会,李德梅,等.阿仑膦酸钠联合鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松症64例[J].医药导报,2014,33(7):909-911.
- [12] 杜雅芹,王晓佳,岳艳丽.阿仑膦酸钠与降钙素联合治疗骨质疏松症疗效观察[J].中国实用医药,2009,4(26):54-55.