

唑来膦酸注射液联合碳酸钙 D₃ 片治疗老年女性骨质疏松的临床研究

郭德立¹, 刘欣², 李涛¹, 刘媛媛¹, 韩康¹, 崔彦彬^{1*}

1. 保定市第一中心医院 骨科, 河北 保定 071000
2. 保定市第一中心医院 检验科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 探讨唑来膦酸注射液联合碳酸钙 D₃ 片治疗老年女性骨质疏松的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 6 月—2015 年 8 月在保定市第一中心医院治疗的老年女性骨质疏松患者 110 例, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 55 例。对照组口服碳酸钙 D₃ 片, 2 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注唑来膦酸注射液, 4 mg 加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中, 1 次/年。两组患者均治疗 1 年。观察两组的临床疗效, 比较两组的骨密度、骨代谢指标和 VAS 评分情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 74.5%、90.9%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者腰椎骨、股骨颈和 Ward's 三角区骨密度均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组碱性磷酸酶 (ALP) 的水平明显下降, 治疗组钙 (Ca)、磷 (P) 和降钙素 (HCT) 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 VAS 评分低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 唑来膦酸注射液联合碳酸钙 D₃ 片治疗老年女性骨质疏松具有较好的临床疗效, 能增加患者骨密度, 调节骨代谢指标, 减少疼痛程度, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 唑来膦酸注射液; 碳酸钙 D₃ 片; 老年女性骨质疏松; 骨密度; 骨代谢指标; VAS 评分

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)02 - 0275 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.027

Clinical study on Zoledronic Acid Injection combined with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets in treatment of osteoporosis in old women

GUO De-li¹, LIU Xin², LI Tao¹, Liu Yuan-yuan¹, HAN Kang¹, CUI Yan-bin¹

1. Department of Orthopedics, the First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China
2. Department of Laboratory, the First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zoledronic Acid Injection combined with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets in treatment of osteoporosis in old women. **Methods** Elderly female patients (110 cases) with osteoporosis in the First Central Hospital of Baoding from June 2014 to August 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were *po* administered with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets, 2 tablets/ time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Zoledronic Acid Injection on the basis of the control group, 4 mg added into normal saline 100 mL, once yearly. Patients in two groups were treated for one year. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and bone density, bone metabolism indexes, and VAS scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.5% and 90.9%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the bone density of lumbar spine, femoral neck, and Ward's Triangle in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALP in two groups were significantly decreased, but the levels of Ca, P, and HCT in two groups were

收稿日期: 2016-10-08

作者简介: 郭德立 (1981—), 男, 硕士, 主治医师, 从事骨科临床研究。Tel: 18632229358 E-mail: gd11233@163.com

*通讯作者 崔彦彬 (1960—), 男, 主任医师, 硕士, 从事骨科临床研究。

significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the VAS score in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zoledronic Acid Injection combined with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets has clinical curative effect in treatment of osteoporosis in old women, can increase bone density, regulate bone metabolism index, and reduce the pains, which has a certain clinical application value.

Key words: Zoledronic Acid Injection; Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets; older women with osteoporosis; bone density; bone metabolism index; VAS score

骨质疏松症是一种以骨量明显降低、骨组织结构破坏、骨强度降低为主要特征而造成骨脆性增高的慢性全身代谢性疾病。骨质疏松症对人体的危害较大,特别是随着年龄的增长,其发生率逐步升高,骨质疏松性骨折发生率也相应增加,对老年人群的生命健康安全造成严重的威胁。骨质疏松症根据病因可分为原发性和继发性,而原发性骨质疏松症又分为 I 型绝经后骨质疏松症、II 型老年性骨质疏松症和特发性骨质疏松症。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后 5~10 年,对于其治疗的方法有调整生活方式(包括饮食、运动等)、补充钙剂等基础措施,但是单纯的补充钙剂对于骨质疏松症的治疗远远不够,因此,需要根据患者的情况进行药物干预^[1-3]。唑来膦酸是新一代的双磷酸盐制剂,对绝经后的骨质疏松患者使用具有增加骨密度、改善骨量的作用,而且可以降低骨折风险。碳酸钙 D₃ 片是碳酸钙和维生素 D₃ 的复方制剂,可以作为妊娠、更年期妇女、老年人等特殊人群的钙补充剂,对骨质疏松症亦有防治作用。本研究通过对老年女性骨质疏松患者使用唑来膦酸联合碳酸钙 D₃ 片进行治疗,研究其对患者疗效、骨密度以及骨代谢指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2015 年 8 月在保定市第一中心医院治疗的老年女性骨质疏松患者 110 例,年龄 65~86 岁,平均年龄(73.0±7.4)岁,平均体质指数(22.5±3.7) kg/m²。

纳入标准:(1)患者年龄在 65 岁以上;(2)经临床综合检查符合原发性骨质疏松症相关诊断标准^[4];(3)对本次治疗、研究方法均知情并签署知情同意书,且愿意配合者。

排除标准:(1)具有肝、肾等重要脏器严重疾病患者;(2)合并维生素 D 缺乏症等营养缺乏性疾

病;(3)合并类风湿性关节炎等慢性疾病;(4)对本次研究中使用的药物具有禁忌症者;(5)由甲状腺功能亢进症、骨肿瘤、药物等因素引起的继发性骨质疏松症;(6)具有精神障碍类疾病不能配合研究者。

1.2 药物

碳酸钙 D₃ 片由惠氏制药有限公司生产,规格 600 mg:125 IU,产品批号 46760;唑来膦酸注射液由江苏正大天晴药业股份有限公司生产,规格 5 mL:4 mg,产品批号 160510204。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 55 例。其中对照组年龄 66~83 岁,平均年龄(72.7±6.7)岁;平均体质指数(22.3±3.1) kg/m²。治疗组年龄 65~86 岁,平均年龄(73.4±8.2)岁;平均体质指数(22.6±4.4) kg/m²。对两组患者的一般资料进行统计学相关处理无明显差异,具有可比性。

对照组口服碳酸钙 D₃ 片,2 片/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注唑来膦酸注射液,4 mg 加入到 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中,1 次/年。两组患者均治疗 1 年。

1.4 临床疗效判断标准^[5]

显效:治疗后患者疼痛消失,骨密度明显增加;有效:治疗后患者疼痛明显减轻,骨密度未下降;无效:治疗后患者疼痛无变化甚至加重,或骨密度有所下降。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 骨密度 于治疗前后采用骨密度仪检测两组患者的腰椎骨、股骨颈、Ward's 三角区的骨密度。

1.5.2 骨代谢指标 于治疗前后清晨采集患者空腹血,离心后使用全自动生化仪测定血清骨特异性碱性磷酸酶(ALP)、血钙(Ca)、血磷(P)水平,

采用免疫法测定降钙素 (HCT)、骨钙素 (BGP) 水平。

1.5.3 疼痛评分^[6] 采用视觉模拟量表 (VAS) 对患者的疼痛情况进行评价, 0~10 分, 0 分表示无痛, 10 分表示重度疼痛。

1.6 不良反应

统计和比较两组患者治疗过程中出现的与药物相关的不良反应。

1.7 统计学分析

本研究中的数据处理使用 SPSS 17.0 数据分析软件进行, 对于计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用 *t* 检验分析组间计量资料, χ^2 检验分析组间计数资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 22 例, 总有

效率为 74.5%; 治疗组显效 26 例, 有效 24 例, 总有效率为 90.9%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组骨密度比较

治疗后, 两组患者腰椎骨、股骨颈和 Ward's 三角区骨密度均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组骨代谢指标比较

治疗后, 两组 ALP 水平明显下降, 治疗组 Ca、P、HCT 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	55	19	22	14	74.5
治疗	55	26	24	5	90.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 2 Comparison on bone density between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	腰椎骨/(g·cm ⁻³)	股骨颈/(g·cm ⁻³)	Ward's 三角区/(g·cm ⁻³)
对照	治疗前	0.69 ± 0.10	0.68 ± 0.09	0.69 ± 0.11
	治疗后	0.82 ± 0.14*	0.80 ± 0.08*	0.77 ± 0.12*
治疗	治疗前	0.68 ± 0.10	0.69 ± 0.09	0.69 ± 0.10
	治疗后	0.87 ± 0.11*▲	0.85 ± 0.09*▲	0.86 ± 0.11*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	ALP/(U·L ⁻¹)	Ca/(mmol·L ⁻¹)	P/(mmol·L ⁻¹)	HCT/(ng·L ⁻¹)	BGP/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	69.59 ± 6.12	2.25 ± 0.86	1.30 ± 0.55	2.51 ± 0.79	15.41 ± 2.66
	治疗后	64.38 ± 4.91*	2.29 ± 0.92	1.31 ± 0.58	2.55 ± 0.81	15.43 ± 2.58
治疗	治疗前	68.96 ± 5.99	2.26 ± 0.91	1.31 ± 0.57	2.52 ± 0.81	15.49 ± 2.68
	治疗后	55.34 ± 4.65*▲	2.35 ± 0.85*▲	1.37 ± 0.49*▲	2.83 ± 0.89*▲	15.53 ± 2.64

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 VAS 评分比较

治疗后, 两组 VAS 评分均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 VAS 评分低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 4 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	疼痛评分/分
对照	治疗前	6.01 ± 1.35
	治疗后	4.52 ± 0.92*
治疗	治疗前	6.25 ± 1.40
	治疗后	2.24 ± 0.54*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 不良反应

在治疗过程中, 两组患者均无明显的不良反应发生。

3 讨论

临床研究表明, 骨质疏松症与绝经、年龄及和其他疾病(如内分泌疾病、血液系统疾病、慢性肾脏疾病等)等因素有关。骨质疏松症主要包括疼痛、脊柱变形和骨折 3 大类症状, 疼痛直接对患者的生活质量、身心健康造成影响, 而脊柱变形、骨折具有较高的致残率, 使患者活动受限、生活不能自理, 同时也增加了褥疮、肺部感染的发生率, 对患者及其家庭也带来沉重的经济负担^[7]。研究表明, 骨质疏松症的发生与体内雌激素、HCT 的分泌减少密切相关, 而绝经后妇女卵巢功能减退, 雌激素分泌减少, 加之老年人身体机能的退化, 对钙的吸收和利用能力降低, 成为骨质疏松的高发人群。而且在骨形成过程中, 活跃的成骨细胞释放出较高的骨特异性 ALP, 在正常情况下, 血清 ALP 水平与骨代谢呈正相关, 与骨质疏松程度呈平行关系, 骨质疏松症是由于成骨细胞和破骨细胞功能失衡, 使骨表现为骨矿物质减少与骨密度降低, 骨形成减少, 骨形成与骨丢失平衡失调, 常常骨丢失大于骨形成, 因此, 测定血清 ALP 的水平可以监测抗骨代谢治疗的效果^[8]。

唑来膦酸是一种可以对骨产生特异性作用的二磷酸化合物, 因其具有生物利用度高、半衰期长的特点, 所以患者 1 年用药 1 次, 极大地提高了其对

于药物治疗的依从性。药理研究表明, 唑来膦酸对于因破骨活性增加而引起的骨吸收具有良好的抑制作用, 对于骨组织选择性作用依赖于其矿化骨的高亲和性作用, 可以抑制骨吸收, 但对骨的形成、骨的矿化以及力学特性没有不良影响, 还能够降低血清钙的排泄量, 并且不受患者个体差异的影响。唑来膦酸还可以对患者的骨转化起到有效的降低作用, 增加骨密度, 从而降低患者骨折的发生风险。在碳酸钙 D₃ 的基础上加用唑来膦酸, 可以促进钙吸收, 提高抗骨质疏松效价比^[9-11]。

在本研究中, 使用唑来膦酸的患者其总有效率为 90.9%, 明显高于没有使用患者的 74.5%, 两组之间差异具有显著性 ($P < 0.05$), 说明在一般治疗的基础上加用唑来膦酸, 可以显著提高骨质疏松症治疗效果。通过在治疗前后检测两组患者在腰椎骨、股骨颈、Ward's 三角区的骨密度, 结果显示使用唑来膦酸可以更显著地提高钙剂摄入, 增加患者的骨密度, 与对照组比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。除 BGP 以外, 治疗组患者骨代谢指标改善均优于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 BGP 是一种合成、分泌成骨细胞的非胶原蛋白, 不受骨吸收因素的影响, 而唑来膦酸药理作用主要为骨吸收抑制, 因此其水平无明显变化与相关研究一致^[12]。

综上所述, 唑来膦酸注射液联合碳酸钙 D₃ 片治疗老年女性骨质疏松具有较好的临床疗效, 能增加患者骨密度, 调节骨代谢指标, 减少疼痛程度, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Ohta H, Solanki J. Incorporating bazedoxifene into the treatment paradigm for postmenopausal osteoporosis in Japan [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3): 849-863.
- [2] Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*. 2015, 26(7): 2045-2047.
- [3] Kanis J A, McCloskey E V, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 23-57.
- [4] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015. 21(9): 1023-1028.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. *中国骨质疏松和骨矿盐*

- 疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [6] 赵英. 疼痛的测量和评估方法 [J]. 中国临床康复, 2002, 6(16): 2347-2349, 2352.
- [7] Tella S H, Gallagher J C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142: 155-170.
- [8] 李治国, 杨丹, 李军, 等. 骨折延迟愈合患者血流变及血清 sICAM-1、sVCAM-1、IGF-1、ALP 水平检测意义研究 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(2): 212-215.
- [9] 郭丙杰, 张东洋, 李少华. 唑来膦酸联合碳酸钙 D3 治疗骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 203-206.
- [10] 段鹏, 涂萍, 吴和平, 等. 唑来膦酸在骨质疏松患者中的应用及疗效 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(4): 420-421.
- [11] 高远, 周云, 张萌萌, 等. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的远期疗效及其安全性 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1857-1859.
- [12] 沈追孟. 唑来膦酸对骨质疏松症的疗效及其对骨代谢指标的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 74-76.