

## 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

申 玲<sup>1</sup>, 刘素萍<sup>2</sup>, 朱书朝<sup>3</sup>

1. 南阳市骨科医院 药械科, 河南 南阳 473000

2. 南阳市骨科医院 骨病科, 河南 南阳 473000

3. 南阳市骨科医院 创伤与骨肿瘤科, 河南 南阳 473000

**摘要:** **目的** 观察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疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月南阳市骨科医院收治的绝经后妇女骨质疏松症患者 102 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 51 例。对照组患者口服盐酸雷洛昔芬片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服阿法骨化醇软胶囊, 1 粒/次, 1 次/d。两组患者均治疗 6 个月。评价治疗后两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组骨强度、骨代谢标记物含量和不良反应差异。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 82.35%、96.08%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者骨密度和骨矿含量均明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组骨强度指标明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 I 型胶原交联氨基端肽 (NTX I)、I 型胶原交联羧基端肽 (CTX I)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP5b) 和血骨钙素 (BGP) 含量均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者的骨代谢标记物含量明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 阿法骨化醇软胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症疗效较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 阿法骨化醇软胶囊; 盐酸雷洛昔芬片; 绝经后骨质疏松; 骨密度; I 型胶原交联氨基端肽; I 型胶原交联羧基端肽; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 血骨钙素

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)07-1328-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.038

## Clinical study on Alfacalcidol Soft Capsules combined with raloxifene in treatment of postmenopausal osteoporosis

SHEN Ling<sup>1</sup>, LIU Su-ping<sup>2</sup>, ZHU Shu-chao<sup>3</sup>

1. Department of Drug and Device Division, Nanyang Orthopedic Hospital, Nanyang 473000, China

2. Department of Orthopedics, Nanyang Orthopedic Hospital, Nanyang 473000, China

3. Department of Trauma and Bone Tumor, Nanyang Orthopedic Hospital, Nanyang 473000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy of Alfacalcidol Soft Capsules combined with raloxifene in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Women (106 cases) with postmenopausal osteoporosis in Nanyang Orthopedic Hospital from January 2015 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 51 cases. Patients in the control group were *po* administered with Raloxifene Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Alfacalcidol Soft Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, once daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and bone intensity, bone metabolic markers, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 82.35% and 96.08%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the bone density and bone mineral content in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ). And the bone intensity indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the NTX I, CTX I, TRACP5b, and BGP in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And the levels of bone metabolic markers in treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Alfacalcidol Soft Capsules combined with raloxifene has good effects in treatment of postmenopausal osteoporosis, which has a

收稿日期: 2017-03-24

作者简介: 申 玲 (1979—), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: 13683779094 E-mail: 414464130@qq.com

certain clinical application value.

**Key words:** Alfacalcidol Soft Capsules; Raloxifene Hydrochloride Tablets; postmenopausal osteoporosis; bone density; NTX I; CTX I; TRACP5b; BGP

绝经后骨质疏松是绝经后老年妇女一种常见的骨科疾病, 主要特征表现为骨组织微观结构退化、骨量减少、骨脆性增加及骨强度降低等, 患者常出现四肢及腰背疼痛等症状, 若不给予及时有效的治疗可导致脊柱畸形及骨折, 严重影响患者生活<sup>[1]</sup>。目前临床上治疗该病的原则主要为缓解疼痛和减少骨量丢失, 治疗手段主要包括体育锻炼、药物治疗和饮食疗法等<sup>[2]</sup>。其中药物是治疗该疾病的最主要方法, 多以钙剂、激素类、维生素D及双膦酸盐类药物为主, 尽管上述药物和相关治疗方法具有一定的效果, 但还存在部分患者疗效不佳, 因此, 仍需要优化治疗<sup>[3-4]</sup>。阿法骨化醇可提高患者血循环中1, 25-二羟基维生素D<sub>3</sub>含量, 促进骨矿化并减少骨钙的消溶, 最终达到改善骨质疏松的目的<sup>[5]</sup>。雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂, 可调节骨转换生化指标并减少骨的重吸收, 常用于治疗绝经后妇女骨质疏松症<sup>[6]</sup>。因此, 本研究采用阿法骨化醇软胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松症, 取得了较好的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2015年1月—2016年1月在南阳市骨科医院接受治疗的102例绝经后妇女骨质疏松症患者为研究对象, 患者年龄51~70岁, 平均年龄(61.9±9.1)岁; 体质量指数17.1~26.6 kg/m<sup>2</sup>, 平均体质量指数(23.0±4.3) kg/m<sup>2</sup>; 绝经时间1~12年, 平均绝经时间(4.1±0.9)年。

### 1.2 纳入标准

(1) 采用《中国人骨质疏松症建议诊断标准专家共识(第三稿)》中对于该疾病的相关诊断标准<sup>[7]</sup>, 确诊为绝经后妇女骨质疏松症, 且根据双能X线骨密度仪检查L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>腰椎, 骨密度测量值≤980 mg/cm<sup>2</sup>的患者; (2) 绝经时间>1年的患者; (3) 本研究开展前3个月内未进行激素类药物治疗的患者; (4) 南阳市骨科医院伦理委员会批准, 且本人均同意参与并签署知情同意书的患者。

### 1.3 排除标准

(1) 同时患有风湿性关节炎等其他骨关节疾病者; (2) 同时患有心肌梗死、冠心病、肝肾衰竭、

严重糖尿病及晚期癌症等疾病者; (4) 同时患有活动期肠胃溃疡等激素类药物禁忌症者; (5) 药物过敏者。

### 1.4 药物

盐酸雷洛昔芬片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格60 mg/片, 产品批号2015010293; 阿法骨化醇软胶囊由上海信谊延安药业有限公司生产, 规格0.5 μg/粒, 产品批号20141101。

### 1.5 分组及治疗方法

随机将上述患者分为对照组和治疗组, 每组各51例。其中对照组患者年龄51~70岁, 平均年龄(61.6±9.0)岁; 体质量指数17.1~26.4 kg/m<sup>2</sup>, 平均体质量指数(23.1±4.5) kg/m<sup>2</sup>; 绝经时间2~11年, 平均绝经时间(4.6±1.0)年。治疗组患者年龄53~70岁, 平均年龄(62.1±9.2)岁; 体质量指数为17.3~26.6 kg/m<sup>2</sup>, 平均体质量指数(22.9±4.2) kg/m<sup>2</sup>; 绝经时间1~12年, 平均绝经时间(4.3±0.9)年。两组患者的年龄、绝经时间及体质量指数等一般临床资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均进行补钙治疗、增加运动量等生活干预。对照组在上述基础上口服盐酸雷洛昔芬片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上口服阿法骨化醇软胶囊, 1粒/次, 1次/d。两组患者均治疗6个月。

### 1.6 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

显效: 患者腰背和四肢等处的疼痛基本消失, VAS评分<3, 且治疗后骨密度出现增加; 有效: 患者腰背和四肢等处的疼痛基本消失, VAS评分3~5, 且治疗后骨密度并未出现增加; 无效: 患者腰背和四肢等处的疼痛均未得到改善, VAS评分>5, 甚至出现恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.7 观察指标

**1.7.1 骨强度检测** 治疗前后, 分别利用美国GE公司双能DPX-BRAVO型X线骨密度测定仪对两组的L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>腰椎正位处骨矿含量及骨密度进行检测。

**1.7.2 骨代谢标记物含量检测** 治疗前后采集两组患者空腹血, 利用电化学发光免疫法检测其中I型

胶原交联羧基端肽 (CTX I) 和 I 型胶原交联氨基端肽 (NTX I) 含量; 应用酶联免疫法检测其中血骨钙素 (BGP) 和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP5b) 的含量。

### 1.8 不良反应

对两组患者用药过程中出现的不良反应进行观察, 统计不良反应发生率。

### 1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 3 例, 有效 39 例, 无效 9 例, 总有效率为 82.35%; 治疗组患者显效 7 例, 有效 42 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.08%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者骨强度结果比较

治疗后, 两组患者骨密度和骨矿含量均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组骨强度指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者骨代谢标记物含量比较

治疗后, 两组患者 NTX I、CTX I、TRACP5b 和 BGP 含量均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者的骨代谢标记物含量明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间各组仅出现头晕头痛、恶心呕吐、皮疹及轻度心悸等不良反应, 且未出现严重不良反应。出现上述反应后患者均未给予停药处理而自行恢复, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

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	51	3	39	9	82.35
治疗	51	7	42	2	96.08*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者骨强度结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on bone intensity between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	骨密度/( $g \cdot cm^{-3}$ )		骨矿含量/( $g \cdot cm^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	0.79 $\pm$ 0.13	0.84 $\pm$ 0.15*	0.80 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.16*
治疗	51	0.78 $\pm$ 0.12	0.91 $\pm$ 0.16* <sup>▲</sup>	0.79 $\pm$ 0.15	0.86 $\pm$ 0.17* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组患者骨代谢标记物含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 51$ )

Table 3 Comparison on bone metabolic markers between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 51$ )

组别	观察时间	NTX I/( $nmol \cdot L^{-1}$ )	CTX I/( $ng \cdot L^{-1}$ )	TRACP5b/( $ng \cdot L^{-1}$ )	BGP/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )
对照	治疗前	61.7 $\pm$ 8.3	338.2 $\pm$ 35.7	6.22 $\pm$ 1.81	12.71 $\pm$ 2.70
	治疗后	39.2 $\pm$ 5.9*	201.6 $\pm$ 19.3*	3.89 $\pm$ 0.97*	7.10 $\pm$ 0.98*
治疗	治疗前	62.3 $\pm$ 8.1	330.9 $\pm$ 35.3	6.18 $\pm$ 1.79	12.13 $\pm$ 2.73
	治疗后	30.9 $\pm$ 5.3* <sup>▲</sup>	172.6 $\pm$ 16.1* <sup>▲</sup>	3.01 $\pm$ 0.92* <sup>▲</sup>	2.23 $\pm$ 0.51* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕头痛/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	轻度心悸/例	发生率/%
对照	51	2	1	2	0	9.80
治疗	51	2	2	2	1	13.72

### 3 讨论

骨质疏松症是绝经后妇女的常见病，该病不仅存在骨结构与力学性能等骨质方面的变化，还有骨量发生改变。身高缩短、疼痛与骨折是绝经后妇女骨质疏松的3大主要症状，对患者生活质量、生命健康及心理健康均造成了极大的威胁，亦给患者家庭带来了巨大的经济负担<sup>[9-10]</sup>。骨质疏松疼痛的发病机制较为复杂，骨矿含量减少和骨吸收增加是其主要原因，故该病的治疗主要着眼于提高骨密度和抑制骨吸收<sup>[11]</sup>。

阿法骨化醇被广泛运用于骨质疏松症及甲状腺功能低下等疾病的治疗，其可通过提高患者体内血液循环中1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>含量来改善钙、磷酸盐在肠道中的吸收，降低内环境甲状旁腺激素水平，促进骨矿化并减少骨钙的消溶，最终达到改善因内分泌变化、绝经和衰老等因素所引起的肠道钙吸收紊乱所导致的骨质疏松，缓解患者骨和肌肉疼痛的目的<sup>[12]</sup>。雷洛昔芬是一种常用的选择性雌激素受体调节剂，该药可与雌激素受体结合，并激活雌激素通路，使骨转换生化指标降至正常范围，同时减少骨的重吸收，因此多被用于绝经后妇女骨质疏松症的治疗<sup>[13]</sup>。

目前，临床对于骨质疏松症的疗效评价指标主要包括骨密度、骨矿含量及骨代谢标记物检测等，其中骨密度及骨矿含量检测不仅准确客观，还可直接反映出疾病的进展情况。骨代谢标记物检测则具有无创性，可进行重复检测，患者依从性较高，已成为临床进一步研究骨质疏松症的重要手段<sup>[14]</sup>。临床常用骨代谢标记物包括NTX I、CTX I、TRACP5b及BGP等，其中NTX I和BGP可有效反映破骨细胞与成骨细胞的活性，同时还可有效反映骨转换速率。CTX I主要表现机体骨代谢的活跃程度，而TRACP5b则是一种来源于骨组织、红细胞及前列腺中的酸性磷酸酶，在骨组织中多由破骨细胞所分泌进入血液，能够用于反映骨吸收状态及破骨细胞的活性<sup>[15-16]</sup>。

本研究采用阿法骨化醇胶囊联合雷洛昔芬治疗

绝经后妇女骨质疏松症，总有效率达96.08%，明显高于仅使用雷洛昔芬治疗的对照组患者( $P < 0.05$ )。此外，治疗后治疗组患者骨密度和骨矿含量均明显高于对照组，而相关骨代谢标记物含量均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。上述结果提示，联合用药治疗方法疗效确切，不仅可有效缓解骨质疏松症相关症状，还能更有效地改善患者骨密度及骨代谢标记物水平，对于促进疾病的恢复具有重要意义。尽管本研究取得了理想的结论，但由于绝经后妇女骨质疏松症患者多年龄较大，对用药安全性的要求较高。因此，虽然本研究仅出现部分轻症不良反应，但对于该不足，仍需要进行长期观察。

### 参考文献

- [1] 陈翔, 林燕萍, 贾晓康. 口服类西药及中药复方治疗绝经后骨质疏松症进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(3): 59-62.
- [2] 吕晴, 王丽娟, 侯日莹, 等. 绝经后骨质疏松症疗法研究新进展 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(16): 2682-2684.
- [3] Bone H G, Mcclung M R, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5): 937-947.
- [4] 刘福志. 雌激素联合抗骨质疏松药物治疗绝经后妇女骨质疏松40例 [J]. 中国药业, 2013, 22(23): 72-73.
- [5] 温志刚, 梁志繁, 詹国强, 等. 阿仑膦酸钠与阿法骨化醇治疗老年性骨质疏松症的疗效比较 [J]. 现代医院, 2014, 14(1): 38-40.
- [6] 姜小峰, 侯海斌, 阮彩莲, 等. 有氧运动与雷洛昔芬联合治疗对老年骨质疏松症的改善作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 466-470.
- [7] 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专家共识(第三稿) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [8] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2360.
- [9] 刘福志. 雌激素联合抗骨质疏松药物治疗绝经后妇女骨质疏松40例 [J]. 中国药业, 2013, 22(23): 72-73.
- [10] 黄明炜, 廖勇敢, 李晓雯, 等. 联用补肾益骨方治疗绝

- 经后骨质疏松症患者临床观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 22(1): 49-53.
- [11] 陈瑾瑜, 盛正妍, 游利, 等. 阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症3年临床观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(4): 284-287.
- [12] 谢楚海, 陈斌伟, 郭剑鸿, 等. 阿法骨化醇与骨化三醇对骨质疏松患者 HOP、BALP 及组织形态学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5590-5591.
- [13] 黄涛, 刘世清, 张弩, 等. 雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松症的系统评价 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 391-397.
- [14] 孔德策, 杨铁毅, 邵进, 等. 绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(1): 36-41.
- [15] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1263-1272.
- [16] 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, 4(2): 18-21.