

伊班膦酸钠联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症的临床研究

陈 岚¹, 顾明君^{2*}

1. 上海市第三康复医院 内分泌科, 上海 200436

2. 第二军医大学附属公利医院 内分泌科, 上海 200135

摘要: **目的** 探讨伊班膦酸钠注射液联合骨化三醇胶丸治疗老年骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 11 月—2017 年 12 月在上海市第三康复医院和第二军医大学附属公利医院收治的 123 例老年骨质疏松症患者作为研究对象, 将患者随机分为骨化三醇组、伊班膦酸钠组、联合组, 每组各 41 例。骨化三醇组患者口服骨化三醇胶丸, 2 粒/次, 1 次/d; 伊班膦酸钠组患者静脉滴注伊班膦酸钠注射液, 2 mg 溶于 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 中, 滴注时间大于 2 h, 1 次/3 个月; 联合组给予伊班膦酸钠注射液联合骨化三醇胶丸, 用法用量同上。3 组患者均连续治疗 12 个月。观察 3 组患者的临床疗效, 比较 3 组患者治疗前后的数字疼痛评分 (NRS)、骨密度 (BMD)、血磷、血钙、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP-5b)、骨源性碱性磷酸酶 (BALP) 水平和不良反应。**结果** 治疗后, 骨化三醇组、伊班膦酸钠组、联合组的总有效率分别为 82.93%、85.37% 和 95.12%, 联合组总有效率显著优于骨化三醇组和伊班膦酸钠组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 6、12 个月后, 3 组患者的 NRS 评分值均显著降低, 平均腰椎 BMD 和平均股骨颈 BMD 均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6、12 个月后, 联合组患者的 NRS 评分值显著低于同期骨化三醇组和伊班膦酸钠组, 而平均腰椎 BMD 和平均股骨颈 BMD 均明显高于同期骨化三醇组和伊班膦酸钠组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患者血钙、血磷相较于治疗前差异无统计学意义, 且联合组患者的血钙、血磷较其他两组差异均无统计学意义。治疗 6、12 个月后, 3 组患者 TRAP-5b、BALP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6、12 个月后, 联合组患者 TRAP-5b、BALP 水平显著低于同期骨化三醇组和伊班膦酸钠组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者的不良反应发生情况差异无统计学意义。**结论** 伊班膦酸钠注射液联合骨化三醇胶丸治疗老年性骨质疏松症具有较好的临床疗效, 能够改善骨密度, 减少疼痛, 维持骨生化指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 伊班膦酸钠注射液; 骨化三醇胶丸; 老年骨质疏松症; 数字疼痛评分; 骨密度; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 骨源性碱性磷酸酶

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1162-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.060

Clinical study on sodium ibandronate combined with calcitriol in treatment of senile osteoporosis

CHEN Lan¹, GU Ming-jun²

1. Department of Endocrinology, Shanghai NO.3 Rehabilitation Hospital, Shanghai 200436, China

2. Department of Endocrinology, Gongli Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200135, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Sodium Ibandronate Injection combined with Calcitriol Soft Capsules in treatment of senile osteoporosis. **Methods** Patients (123 cases) with senile osteoporosis in Shanghai NO. 3 Rehabilitation Hospital and Gongli Hospital Affiliated to Second Military Medical University from November 2016 to December 2017 were randomly divided into calcitriol group, sodium ibandronate group, and combined treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the calcitriol group were *po* administered with Calcitriol Soft Capsules, 2 grains/time, once daily. Patients in the sodium ibandronate group were *iv* administered with Sodium Ibandronate Injection, 2 mg added into 0.9% sodium chloride solution 250 mL, and the dripping time was more than 2 h, once every 3 months. Patients in the combined treatment group were given Sodium Ibandronate Injection and Calcitriol

收稿日期: 2019-01-28

作者简介: 陈 岚 (1965—), 女, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为糖尿病以及代谢性疾病。E-mail: halloha2@qq.com

*通信作者 顾明君 (1962—), 男, 江苏滨海人, 主任医师, 博士, 博士生导师, 主要研究方向为糖尿病以及代谢性疾病, 甲状腺, 骨质疏松等。E-mail: gumj1234@126.com

Soft Capsules, and usage and dosage were the same as the above. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NRS, BMD, serum phosphorus, serum calcium, TRAP-5b, and BALP levels in three groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the calcitriol group, sodium ibandronate group, and combined treatment group were 82.93%, 85.37%, and 95.12%, respectively, and there was difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, the NRS in three groups were significantly decreased, but the average BMD of lumbar and femoral neck were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, the NRS in the combined treatment group were significantly lower than those in the calcitriol and sodium ibandronate groups, but the average BMD of lumbar and femoral neck were higher than those in the calcitriol and sodium ibandronate groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference in serum calcium and phosphorus among three groups before treatment, and there was no significant difference in serum calcium and phosphorus between the combined group and the other two groups. After treatment for 6 and 12 weeks, the levels of TRAP-5b and BALP in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 weeks, the levels of TRAP-5b and BALP in the combined treatment group were significantly lower than those in the calcitriol and sodium ibandronate groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sodium Ibandronate Injection combined with Calcitriol Soft Capsules has a good clinical effect in treatment of senile osteoporosis, can improve the BMD of patients, relieve the pain, and maintain bone biochemical indicators, which has a certain clinical application value.

Key words: Sodium Ibandronate Injection; Calcitriol Soft Capsules; senile osteoporosis; NRS; BMD; TRAP-5b; BALP

骨质疏松症是由于多种原因导致的骨密度和骨质量下降, 骨微结构破坏, 造成骨脆性增加, 从而容易发生骨折的全身性骨病。临床上将骨质疏松症患者分为老年性骨质疏松和绝经后骨质疏松^[1]。骨化三醇有值得称道的安全性, 其副反应比激素替代疗法低得多, 被认为是一种安全有效的治疗骨质疏松症的药物^[2]。伊班膦酸钠是含氮的第3代双膦酸盐药物, 能强效抑制破骨细胞活性, 甚至诱导破骨细胞凋亡, 有效增加骨密度, 降低骨折的发生率^[3]。本研究选取上海市第三康复医院和第二军医大学附属公利医院收治的123例老年骨质疏松症患者为研究对象, 采用伊班膦酸钠注射液联合骨化三醇胶丸进行治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年11月—2017年12月在上海市第三康复医院和第二军医大学附属公利医院收治的老年骨质疏松症患者123例作为研究对象, 其中男77例, 女46例; 年龄65~90岁, 平均年龄(71.1±6.1)岁; 体质量50~85 kg, 平均(65.1±5.1) kg; 疼痛NRS评分值1.7~2.7分, 平均数字疼痛评分(NRS)评分值(2.330±0.366)分。所有患者均符合WHO推荐的骨质疏松症的相关诊断标准^[4]。

纳入标准: 年龄≥65岁; 腰椎(L₃₋₄)或总髌骨密度(BMD) T值≤-2.5个标准差; 患者入组时可以适度自主行动; 患者对研究知情同意。

排除标准: 排除其他代谢性骨病史患者; 排除

正在接受糖皮质激素、肝素或雌激素治疗者; 排除有严重心脏、肝肾疾病患者; 排除伴有影响骨代谢疾病者; 排除患有自身免疫性疾病者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为骨化三醇组、伊班膦酸钠组和联合组, 每组各41例。骨化三醇组男26例, 女15例; 年龄46~77岁, 平均(70.9±5.8)岁; 体质量45~79 kg, 平均(65.3±5.8) kg; 疼痛NRS评分值1.7~2.7分, 平均(2.339±0.375)分。伊班膦酸钠组男26例, 女15例; 年龄46~76岁, 平均(69.5±6.9)岁; 体质量46~79 kg, 平均(64.6±5.3) kg; 疼痛NRS评分值1.8~2.7分, 平均疼痛NRS评分值(2.317±0.387)分。联合组男26例, 女15例; 年龄47~79岁, 平均年龄(72.5±6.3)岁; 体质量47~78 kg, 平均体质量(65.4±5.4) kg; 疼痛NRS评分1.8~2.6分, 平均疼痛NRS评分值(2.293±0.381)分。3组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

骨化三醇组患者口服骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司分包装, 规格0.25 μg/粒, 产品批号20151015), 2粒/次, 1次/d; 伊班膦酸钠组患者静脉滴注伊班膦酸钠注射液(河北医科大学生物医学工程中心生产, 规格1 mL: 1 mg, 产品批号20151211), 2 mg溶于0.9%氯化钠溶液250 mL中, 滴注时间大于2 h, 1次/3个月; 联合组患者给予口服骨化三醇胶丸联合伊班膦酸钠注射液, 用法用量同上。3组患者均连续治疗12个月。

1.3 临床疗效判断标准^[4]

治愈：症状消失，骨折愈合；骨矿含量、骨密度测定值在正常范围。好转：症状基本消失；骨矿含量、骨密度测定值接近正常。无效：未达到以上治疗标准者。

有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 NRS^[5] NRS 是将疼痛的程度用 0~10 表示，0 表示无痛，10 代表最痛，患者挑选 1 个数字代表其疼痛程度。

1.4.2 BMD 在治疗前、治疗 6 个月、12 个月后，采用 GE Lunar_iDXA 双能 X 线骨密度检测仪（美国 Lunar 公司）对患者腰椎（L₂₋₄）、髌部（股骨颈和股骨总量）BMD 进行测定。

1.4.3 血磷、血钙和生化指标 两组患者于治疗前后抽取 5 mL 空腹肘静脉血，以 3 000 r/min 速度离心取上清，将上清置于 -80 °C 冰箱保存待用，使用血液自动分析仪检测患者血磷、血钙。采用酶联免

疫吸附试验法检测抗酒石酸酸性磷酸酶 5b（TRAP-5b）、骨源性碱性磷酸酶（BALP）水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者是否出现骨痛、肌肉酸痛、发热、寒颤和皮疹等不良反应。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 21.0 统计学软件处理，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 *t* 检验、方差分析等方法对数据进行差异分析，计数数据用例数或百分数表示，用 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较

治疗后，骨化三醇组治愈 10 例，好转 24 例，有效率为 82.93%；伊班膦酸钠组治愈 11 例，好转 24 例，有效率为 85.37%；联合组治愈 14 例，好转 25 例，有效率为 95.12%，联合组总有效率显著高于骨化三醇组和伊班膦酸钠组，总有效率比较差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects among three groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	有效率/%
骨化三醇	41	10	24	7	82.93
伊班膦酸钠	41	11	24	6	85.37
联合	41	14	25	2	95.12 ^{*#}

与骨化三醇组比较：^{*}*P* < 0.05；与伊班膦酸钠组比较：[#]*P* < 0.05

^{*}*P* < 0.05 vs calcitriol group; [#]*P* < 0.05 vs sodium ibandronate group

2.2 3 组患者 NRS 评分值和 BMD 比较

治疗 6、12 个月后，3 组患者的 NRS 评分显著降低，平均腰椎 BMD 和平均股骨颈 BMD 水平均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（*P* < 0.05）；治疗 6、12 个月后，联合组患者的 NRS 评分值显著低于同期骨化三醇组和伊班膦酸钠组，而平均腰椎 BMD 和平均股骨颈 BMD 均明显高于同期骨化三醇组和伊班膦酸钠组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

2.3 3 组血磷、血钙、TRAP-5b 和 BALP 比较

治疗后，3 组患者血钙、血磷相较于治疗前差异无统计学意义，且联合组患者的血钙、血磷较其他两组差异均无统计学意义，见表 3。

治疗 6、12 个月后，3 组患者 TRAP-5b、BALP 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（*P* < 0.05）；治疗 6、12 个月后，联合组患

者的 TRAP-5b、BALP 水平显著低于同期骨化三醇组和伊班膦酸钠组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

2.4 3 组不良反应发生情况比较

在治疗过程中，3 组患者均无严重的不良反应发生，联合组和伊班膦酸钠组各有 1 位患者在静脉滴注伊班膦酸钠时出现肌肉酸痛等不适反应，在未经特殊处理后自行恢复正常，患者的适应情况较好。3 组患者的不良反应发生情况差异无统计学意义。

3 讨论

老年性骨质疏松症属于原发性骨质疏松症。世界卫生组织认为，骨质疏松症是危害中老年人的一种常见病、多发病。骨化三醇是维生素 D₃ 的最重要的活性代谢产物之一^[6]。双膦酸盐类药物在防治骨质疏松症中效果显著，但是双膦酸盐类药物的分子极性大、脂溶性差、口服吸收率低，而且有较强的

表 2 3 组 NRS 评分值和骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)Table 2 Comparison on NRS scores and BMD among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	NRS 评分值	平均腰椎 BMD/(g·cm ⁻²)	平均股骨颈 BMD/(g·cm ⁻²)
骨化三醇	治疗前	6.339±2.375	0.768±0.184	0.624±0.137
	治疗 6 个月	4.731±1.632 [▲]	0.781±0.162 [▲]	0.679±0.141 [▲]
	治疗 12 个月	2.359±0.668 [▲]	0.788±0.177 [▲]	0.682±0.148 [▲]
伊班膦酸钠	治疗前	6.317±2.387	0.770±0.175	0.627±0.143
	治疗 6 个月	4.614±1.341 [▲]	0.795±0.178 [▲]	0.682±0.135 [▲]
	治疗 12 个月	2.574±0.607 [▲]	0.797±0.167 [▲]	0.691±0.139 [▲]
联合	治疗前	6.293±2.381	0.775±0.179	0.628±0.145
	治疗 6 个月	3.978±1.293 ^{▲*#}	0.811±0.167 ^{▲*#}	0.710±0.144 ^{▲*#}
	治疗 12 个月	1.832±0.6157 ^{▲*#}	0.833±0.182 ^{▲*#}	0.738±0.152 ^{▲*#}

与同组治疗前比较: [▲] $P < 0.05$; 与骨化三醇组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与伊班膦酸钠组治疗同期比较: [#] $P < 0.05$ [▲] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs calcitriol group in the same period; [#] $P < 0.05$ vs sodium ibandronate group in the same period表 3 3 组血磷、血钙、TRAP-5b 和 BALP 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)Table 3 Comparison on serum phosphorus, serum calcium, TRAP-5b, and BALP among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	血磷/(mmol·L ⁻¹)	血钙/(mmol·L ⁻¹)	TRAP-5b/(U·L ⁻¹)	BALP/(U·L ⁻¹)
骨化三醇	治疗前	1.304±0.122	2.442±0.152	5.364±0.522	12.243±0.769
	治疗 6 个月	1.289±0.131	2.436±0.141	4.743±0.438 [▲]	11.825±0.751 [▲]
	治疗 12 个月	1.297±0.128	2.419±0.147	4.673±0.429 [▲]	11.883±0.783 [▲]
伊班膦酸钠	治疗前	1.307±0.129	2.447±0.140	5.366±0.458	12.296±0.822
	治疗 6 个月	1.296±0.133	2.431±0.131	4.121±0.532 [▲]	10.972±0.759 [▲]
	治疗 12 个月	1.291±0.126	2.422±0.152	4.042±0.487 [▲]	10.969±0.816 [▲]
联合	治疗前	1.294±0.124	2.438±0.145	5.372±0.478	12.275±0.745
	治疗 6 个月	1.287±0.132	2.417±0.137	3.821±0.644 ^{▲*#}	10.328±0.783 ^{▲*#}
	治疗 12 个月	1.291±0.129	2.430±0.142	3.682±0.593 ^{▲*#}	10.127±0.792 ^{▲*#}

与同组治疗前比较: [▲] $P < 0.05$; 与骨化三醇组治疗同期比较: ^{*} $P < 0.05$; 与伊班膦酸钠组治疗同期比较: [#] $P < 0.05$ [▲] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs calcitriol group in the same period; [#] $P < 0.05$ vs sodium ibandronate group in the same period

食管黏膜刺激性反应,限制了口服双膦酸盐类药物的使用范围。伊班膦酸钠注射液为含氮的第 3 代双膦酸盐类药物,在体内主要通过骨内羟磷灰石结合,从而产生抗骨吸收的作用,通过直接改变破骨细胞的形态学、直接抑制成骨细胞介导的细胞因子等发挥作用^[7]。本研究中,患者经骨化三醇联合伊班膦酸钠治疗后无严重的不良反应,表明两种药物的治疗对患者的身体无明显的影响。两种药物的使用对患者本身的血磷、血钙水平不会产生明显的影响。伊班膦酸钠和骨化三醇联用在改善患者的骨密度、NRS 评分较两药单独使用时有更显著的临床疗效 ($P < 0.05$),且联合组总有效率显著高于骨化三醇组和伊班膦酸钠组,3 组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

具有酶活性的抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP-

5b) 是由破骨细胞分泌的,其血清水平与骨质疏松症有着密切的关系,一般情况下男性在更年期后、女性在绝经期后,血清 TRAP-5b 水平会有所升高,但当有骨质疏松症状发生时,血清 TRAP-5b 水平将明显增高,提示血清 TRAP-5b 水平可作为骨质疏松症的诊断和预后指标^[8]。BALP 可准确反映骨改变的早期情况^[9]。本研究中,治疗后联合组患者 TRAP-5b、BALP 水平较治疗前以及骨化三醇组、伊班膦酸钠组均明显下降,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),表明伊班膦酸钠和骨化三醇的联用比单独使用更有效地维持骨生化指标在较低水平。

综上所述,伊班膦酸钠注射液联合骨化三醇胶丸治疗老年性骨质疏松症具有较好的临床疗效,能够改善骨密度,减少疼痛,维持骨生化指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿, 2014 版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [2] Nuti R, Bonucci E, Brancaccio D, 等. 骨化三醇在骨质疏松症治疗中的作用 [J]. 现代康复, 2001, 25(18): 50-51.
- [3] 张剑, 戴芳, 刘东刚. 伊班膦酸钠治疗骨质疏松症的临床研究 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2009, 2(2): 128-132.
- [4] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 136-137.
- [5] 李春蕊, 张雯, 樊碧发. 数字评分法(NRS)与口述评分法(VRS)在老年慢性疼痛患者中的比较 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 683-686.
- [6] 史丽萍, 李敏, 张健. 骨化三醇对老年男性骨质疏松症患者的临床对照研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(9): 821-823.
- [7] 李改丽, 呼永河, 张汝, 等. 伊班膦酸钠输注液和阿伦膦酸钠片防治老年性骨质疏松症的疗效对比研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(30): 3469-3472.
- [8] 马晓旭, 李春, 左瑜, 等. Dickkopf-1 与抗酒石酸性磷酸酶 5b 在类风湿关节炎骨破坏中的意义 [J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(3): 134-138.
- [9] 胡芯源. 骨源性碱性磷酸酶预测骨质疏松骨折患者再骨折的意义 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 640-643.