

阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

朴金龙¹, 代彦丽², 程团结¹, 常杰³, 齐昆青^{1*}

1. 河南大学第一附属医院 内分泌科, 河南 开封 475002

2. 河南大学第一附属医院 病案室, 河南 开封 475002

3. 河南大学第一附属医院 全科医学科, 河南 开封 475002

摘要: **目的** 探讨阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床价值。**方法** 选取2016年2月—2017年5月河南大学第一附属医院收治的绝经后骨质疏松症患者116例, 根据不同的治疗方式分为对照组和治疗组, 每组各58例。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液, 5 mg加入生理盐水100 mL, 滴注时间不少于15 min, 1次/年。治疗组在对照组的基础上口服阿法骨化醇软胶囊, 0.25 μ g/次, 2次/d。两组患者均连续治疗1年。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者骨痛症状评分、骨代谢指标和骨密度(BMD)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为77.59%、94.83%, 两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者骨痛症状评分水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者骨痛症状评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)、I型原胶原氨基端前肽(PINP)水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者这些骨代谢指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组全髋关节、股骨颈和腰椎的BMD水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者全髋关节、股骨颈和腰椎的BMD水平明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症临床疗效显著, 可有效的缓解患者骨痛症状, 改善骨代谢, 提高BMD。

关键词: 阿法骨化醇软胶囊; 唑来膦酸注射液; 绝经后骨质疏松症; 骨痛症状评分; 碱性磷酸酶; β 胶原降解产物; 骨密度
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)05-1468-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.044

Clinical study on alfacalciferol combined with zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis

PIAO Jin-long¹, DAI Yan-li², CHENG Tuan-jie¹, CHANG Jie³, QI Kun-qing¹

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475002, China

2. Department of Medical Records, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475002, China

3. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of alfacalciferol combined with zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Patients (116 cases) with postmenopausal osteoporosis in the First Affiliated Hospital of Henan University from February 2016 to May 2017 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 58 cases. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic acid Injection, 5 mg added into 100 mL normal saline, and the drip time was more than 15 min, once a year. Patients in the treatment group were po administered with Alfacalcidol Soft Capsules on the basis of the control group, 0.25 μ g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 1 year. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the bone pain symptom scores, the level of bone metabolism and BMD levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 77.59% and 94.83%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the bone pain symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the BGP, ALP, β -CTX, and PINP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these bone metabolism indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2018-12-13

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(18B310011)

作者简介: 朴金龙, 男, 主治医师, 主要从事内分泌方向研究。E-mail: piaojinlong1983@126.com

*通信作者 齐昆青

treatment, the BMD levels of total hip joint, femoral neck, and lumbar vertebra in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these BMD levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Alfacalciferol combined with zoledronic acid has significant clinical effect on postmenopausal osteoporosis, can effectively alleviate the symptoms of bone pain, ameliorate the bone metabolism and BMD.

Key words: Alfacalcidol Soft Capsules; Zoledronic acid Injection; postmenopausal osteoporosis; bone pain symptom scores; ALP; β -CTX; BMD

女性绝经后因体内雌激素水平降低, 卵巢功能减退, 易发生骨吸收大于骨形成、骨密度降低、骨量减少、骨组织微结构衰退、骨转换加速等症状, 即形成绝经后骨质疏松症, 易发生骨折^[1]。绝经后骨质疏松症在临床上主要表现为脊柱变形、脆性骨折、腰酸背痛等, 其具有病程长、风险性高、发病率高等特点, 若不尽早给予正确干预治疗, 可加重骨折疼痛、骨折变形, 增加骨折发生的危险性, 严重威胁女性的生命健康和生活质量^[2]。目前临床上主要以抑制骨吸收, 增加骨密度, 提高骨组织结合能力为治疗原则。唑来膦酸是第3代双磷酸盐药物, 具有抑制骨吸收、提高强化骨组织结合能力等作用, 从而起到治疗绝经后骨质疏松症的目的, 已广泛应用于绝经后骨质疏松症的治疗^[3]。但是单一的药物治疗达不到理想效果, 阿法骨化醇具有调节机体钙磷水平, 促进钙吸收, 提高骨密度, 增加强化骨组织结合能力的作用, 现已在骨质疏松症、骨软化症等疾病中广泛应用^[4]。因此, 本研究旨在探讨阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年2月—2017年5月在河南大学第一附属医院就诊的116例绝经后骨质疏松症患者作为研究对象, 并对所有患者的临床及随访资料进行回顾性分析, 年龄50~72岁, 平均年龄(60.22 ± 3.14)岁, 绝经时间1~15年, 平均绝经时间(7.63 ± 2.33)年, 病程1~8年, 平均病程(4.62 ± 1.51)年。

纳入标准: (1) 所有患者均为绝经时间大于1年的女性; (2) 所有患者均符合骨质疏松症诊断标准^[5], 且均经X线骨密度仪确诊骨密度(BMD)均较同年龄人低2.5个标准差; (3) 所有患者均能正常的交流、阅读和听写; (4) 所有患者均自愿签订知情同意书。

排除标准: (1) 对阿法骨化醇、唑来膦酸过敏者; (2) 伴有骨肿瘤、内风湿关节炎等其他骨疾病

者; (2) 伴有严重脏器功能不全者; (3) 近期应用过其他维生素D、钙剂、雌激素、糖皮质激素影响骨代谢药物者; (4) 伴有糖尿病及病理性骨折者; (5) 伴有其他疾病所引起的骨质疏松症者如甲状腺功能亢进、糖尿病、肝肾等疾病者。

1.2 药物

阿法骨化醇软胶囊由南通华山药业有限公司生产, 规格0.25 μ g/粒, 产品批号151106、160512、170802; 唑来膦酸注射液由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格100 mL: 5 mg, 产品批号151211033、160628120、170914068。

1.3 分组及治疗方法

所有患者根据不同的治疗方式分为对照组和治疗组, 每组各58例。其中对照组年龄50~72岁, 平均年龄(60.03 ± 3.12)岁, 绝经时间1~15年, 平均绝经时间(7.58 ± 2.31)年, 病程2~8年, 平均病程(4.71 ± 1.55)年。治疗组年龄51~70岁, 平均年龄(60.52 ± 3.18)岁, 绝经时间2~13年, 平均绝经时间(7.78 ± 2.38)年, 病程1~7年, 平均病程(4.58 ± 1.46)年。两组患者上述资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组入院后均给予适量增加运动量、补充钙等常规治疗。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液, 5 mg加入生理盐水100 mL, 滴注时间不少于15 min, 1次/年。治疗组在对照组基础上口服阿法骨化醇软胶囊, 0.25 μ g/次, 2次/d。两组患者均连续治疗1年后评估相关疗效。

1.4 疗效评估标准^[6]

显效: 患者腰背部疼痛症状全部缓解或较治疗前明显减轻, BMD显著增加; 有效: 患者腰背部疼痛症状较治疗前有所减轻, BMD较治疗前增加; 无效: 患者腰背部疼痛症状无减轻或加重, BMD无增加或降低。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 骨代谢指标 在治疗前后清晨空腹抽取5 mL

静脉血, 2 500 r/min 离心, 放入冷藏室待测。通过免疫放射法检测骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)、I 型原胶原氨基端前肽(PINP)水平, 试剂盒由上海双赢生物试剂有限公司提供。

1.5.2 骨密度 在治疗前后通过双能 X 线骨密度仪对双髋、右侧股骨颈、腰椎的 BMD 进行检测。

1.5.3 骨痛症状评分 采用视觉模拟疼痛评分(VAS)^[7]对患者的腰背部疼痛症状进行评估, 根据疼痛程度计为 0~10 分, 0 分示为无感疼痛, 10 分表示疼痛难忍, 评分越高疼痛越明显。

1.6 不良反应

对两组患者可能出现的消化道不症状、皮疹、头晕、头痛及肝肾、血、尿、便异常发生情况进行记录。

1.7 统计学方法

本组所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 治疗前后的骨痛症状、骨代谢指标、骨密度水平变化比较采用 t 检验;

治疗疗效及不良反应率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 27 例, 有效 18 例, 无效 13 例, 总有效率为 77.59%; 治疗组显效 35 例, 有效 20 例, 无效 3 例, 总有效率为 94.83%, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者骨代谢指标比较

治疗后, 两组患者 BGP、ALP、 β -CTX、PINP 水平均低于明显治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些骨代谢指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 BMD 水平比较

治疗后, 两组全髋关节、股骨颈和腰椎的 BMD 水平显著高于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者全髋关节、股骨颈和腰椎的 BMD 水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/%	总有效率/%
对照	58	27	18	13	77.59
治疗	58	35	20	3	94.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	BGP/(ng·mL ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	β -CTX/(μ g·L ⁻¹)	PINP/(μ g·L ⁻¹)
对照	58	治疗前	21.01 $\pm$ 3.62	71.52 $\pm$ 8.78	0.63 $\pm$ 0.13	69.08 $\pm$ 8.03
		治疗后	15.32 $\pm$ 2.25*	61.36 $\pm$ 7.21*	0.38 $\pm$ 0.11*	40.25 $\pm$ 6.36*
治疗	58	治疗前	20.15 $\pm$ 3.52	72.15 $\pm$ 8.95	0.65 $\pm$ 0.12	68.52 $\pm$ 7.85
		治疗后	11.01 $\pm$ 1.85*▲	50.35 $\pm$ 6.12*▲	0.16 $\pm$ 0.08*▲	24.52 $\pm$ 3.12*▲

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 BMD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on BMD levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	全髋关节 BMD/(g·cm ⁻³)		股骨颈 BMD/(g·cm ⁻³)		腰椎 BMD/(g·cm ⁻³)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	58	0.51 $\pm$ 0.14	0.72 $\pm$ 0.24*	0.40 $\pm$ 0.10	0.68 $\pm$ 0.17*	0.49 $\pm$ 0.20	0.71 $\pm$ 0.25*
治疗	58	0.50 $\pm$ 0.12	0.95 $\pm$ 0.45*▲	0.38 $\pm$ 0.08	0.92 $\pm$ 0.25*▲	0.48 $\pm$ 0.18	0.98 $\pm$ 0.27*▲

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 两组患者骨痛症状评分比较

治疗后, 两组患者骨痛症状评分水平均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者骨痛症状评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间, 两组患者均发生皮疹、恶心、呕吐、头痛、头晕症状, 其中对照组不良反应发生率为 6.90%, 治疗组发生率为 8.62%, 两组比较差异无统计学意义, 且两组患者均未出现肝肾、血、尿、便

等生化检查异常, 见表 5。

表 4 两组患者骨痛症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on bone pain symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	骨痛症状评分	
		治疗前	治疗后
对照	58	7.92 ± 1.89	5.71 ± 1.56*
治疗	58	8.08 ± 1.92	3.01 ± 1.11*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	恶心、呕吐/例	头痛/例	头晕/例	总发生率/%
对照	58	1	1	1	1	6.90
治疗	58	1	2	1	1	8.62

3 讨论

绝经后骨质疏松症是女性多发的骨科疾病, 此病不仅可使骨量发生改变, 还可引起骨力学性能及骨结构等骨质方面的变化。绝经后骨质疏松症在临床上主要症状为疼痛、骨折及身长缩短, 可给患者的生命健康、生活质量及心理造成严重的影响。绝经后骨质疏松症病因较为复杂, 一般公认为其发病及疾病的发展和峰值骨量降低、甲状旁腺激素增高、雌激素分泌减少、活性维生素 D 缺乏、细胞因子表达紊乱等多种因素共同作用相关, 其中卵巢衰退所引起的雌激素减少是导致绝经后骨质疏松症的主要原因^[8]。雌激素可直接与成骨细胞相作用, 可维持骨吸收和骨形成的平衡, 提高骨量, 而雌激素降低可使得骨吸收和骨形成失衡, 促进高转换型骨质疏松的形成^[9]。目前在临床上主要以调节骨吸收和骨形成平衡, 提高骨密度等为治疗原则, 治疗措施也较多, 如降钙素、维生素 D、补钙、激素替代疗法、中医、双磷酸盐二磷酸盐及甲状旁腺素等方式。其中唑来膦酸是一种为含氮双膦酸化合物, 其可竞争性的与破骨细胞骨吸收部位发生作用, 影响破骨细胞的附着, 降低破骨细胞活性, 进一步可诱导其凋亡^[10]。同时唑来膦酸可与骨内羟基磷灰石表面发生特异性紧密吸附, 从而可将矿化时间延长, 抑制骨量丢失, 增加骨密度, 目前已在骨质疏松症的治疗中广泛应用^[11]。

阿法骨化醇是一种活性维生素 D 的衍生物, 与维生素 D 的结合能力较强, 且持久, 目前已在佝偻病、骨质疏松症、甲状腺功能低下等疾病中广泛应用^[12], 其通过提高维生素 D 的水平来改善肠道中磷酸盐、钙的吸收, 抑制内环境中甲状腺旁腺激素水平, 减少骨钙的丢失, 最终起到改善因衰老、绝经及内分泌变化等因素所导致的钙在肠道中吸收紊乱引起的骨质疏松, 从而缓解患者骨痛症状^[13]。成骨细胞还是阿法骨化醇的重要靶器官, 可有效的促进骨基质及相关蛋白质的合成, 提高骨钙素浓度, 抑制骨吸收, 从而可增加骨密度^[14]。BGP 可反映骨细胞的活跃情况, 因绝经后骨质疏松为高转换型骨代谢, 因此表现为 BGP 异常增高状态^[15]。ALP 主要由成骨细胞所生成, 其水平增高可反映骨细胞活性较低。β-CTX 是反映骨吸收的特异性指标, 是 I 型胶原的降解产物, 当骨吸收大于骨形成其水平会高表达^[16]。PINP 可反映成骨细胞合成骨胶原的能力, 在骨质疏松症患者中存在异常增高表达^[16]。

本研究中, 治疗组总有效率明显高于对照组, 治疗组 VAS 评分低于对照组, 提示为阿法骨化醇联合唑来膦酸可提高绝经后骨质疏松症临床疗效, 有效缓解患者骨痛症状。治疗组 BGP、ALP、β-CTX、PINP 水平均明显低于对照组, 全髋关节、股骨颈、腰椎 BMD 均显著高于对照组, 表明阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症可有效的改善骨

代谢指标, 提高患者 BMD。同时, 阿法骨化醇联合唑来膦酸不会增加药物的不良反应, 安全可靠。

综上所述, 阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症临床疗效显著, 可有效的缓解患者骨痛症状, 改善骨代谢, 提高 BMD。

参考文献

- [1] 李凝旭, 黄 莺, 涂 艳, 等. 绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8): 1201-1204.
- [2] 姚 远, 胡丽娜. 绝经后骨质疏松症概述 [J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(7): 385-387.
- [3] 张 允, 张林辉, 罗 勇. 唑来膦酸对合并骨关节炎的绝经后骨质疏松症患者的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8): 986-989.
- [4] 申 玲, 刘素萍, 朱书朝. 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.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会, 骨质疏松症诊断标准学科组. 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.
- [6] 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]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [7] 宗行万之助. 疼痛的估价 - 用特殊的视觉模拟评分法作参考 (VAS) [J]. 疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153-153.
- [8] 王晓瑾. 绝经后骨质疏松症的相关因素及诊断研究进展 [J]. 中国综合临床, 2002, 18(3): 203-205.
- [9] 邵秉一, 于 洋, 杨德琴, 等. 雌激素缺乏导致的骨质疏松发病过程中 BMMSC 的 Fas 表达增强后受破骨细胞凋亡的影响 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32(10): 853-856.
- [10] 林玉芬, 潘哲英, 卢仁辉, 等. 唑来膦酸静脉注射联合核心稳定性训练治疗绝经后骨质疏松症的治疗效果 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(4): 376-382.
- [11] 韩 艳, 刘 娜, 吴春雷, 等. 唑来膦酸配合补肾活血方治疗绝经后骨质疏松临床分析 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 402-404.
- [12] Aghajafari F, Field C J, Rabi D, *et al.* Plasma 3-*epi*-25-hydroxycholecalciferol can alter the assessment of vitamin D status using the current reference ranges for pregnant women and their newborns [J]. *J Nutr*, 2015, 146(1): 70-75.
- [13] 张淑红, 王 侠, 原 野. 阿法骨化醇与雷奈酸锶治疗老年绝经期骨质疏松症的疗效与安全性比较 [J]. 中国药房, 2016, 27(15): 2037-2039.
- [14] 孟永生, 温利君. 阿法骨化醇治疗骨质疏松症对骨相关指标的影响 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(6): 590-591.
- [15] 谢作棒, 沈皆亮, 郝 杰, 等. 骨代谢生化指标对预测绝经后骨质疏松性椎体骨折的临床意义 [J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(5): 346-349.
- [16] 丁 瑞, 阳 毅, 侯俊霞, 等. 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β -CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松中作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 318-321.