

骨质疏松症预防与治疗的循证医学研究

马亚兵, 高海青*, 刘新春, 刘 萍, 王海刚

山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012

摘 要 **目的:** 为骨质疏松症的预防与治疗提供循证医学证据。**方法:** 循证检索 PubMed 的 Clinical Queries, 获取骨质疏松症预防与治疗相关文献, 将检索所得文献有选择性的阅读消化提炼, 获得可信循证医学证据。**结果:** 不同的检索策略分别获得文献 20 346 篇、2 192 篇和 454 篇。文献分析表明, 原发性骨质疏松症可使用每月 *po* 一次伊班膦酸盐来预防, 继发性骨质疏松症可使用每三个月 *iv* 一次氯膦酸盐来预防, 也可采用静脉滴注唑来膦酸 5 mg 或 *po* 5 mg 利塞膦酸盐。饮茶可作为非药物治疗预防骨质疏松的方法。饮食治疗要多食入一些含钙、磷、维生素及蛋白质丰富的食品, 以弥补体内与骨代谢有关的物质的不足。药物治疗可选用补充钙和维生素 D 钙、降钙素、二膦酸盐。还可采用雌激素补充疗法、物理疗法等。**结论:** 骨质疏松症的防治可采用饮食、运动、物理和药物等综合疗法。

关键词 骨质疏松症; 治疗; 预防; 循证医学

中图分类号: R681 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2009) 02 - 0135 - 05

Clinical Advancement of Osteoporosis Prevention and Treatment by Evidence-based Medicine Method

MA Ya-bing, GAO Hai-qing, LIU Xin-chun, LIU Ping, WANG Hai-gang

Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, shandong, China

Abstract **Objective:** To provide the evidence-based medicine used in the prevention and treatment for osteoporosis. **Methods:** All the studies on osteoporosis were searched in Clinical Queries of Pubmed with the theme “osteoporosis” and identified to obtain the reliable evidence-based medicine. **Results:** There were 20 346, 2 192, and 454 studies on osteoporosis were found by different search strategies, respectively. The results indicated that primary osteoporosis can be prevented with *po* ibandronate once a month; secondary osteoporosis can be prevented with *iv* clodronate once three months, or *iv* zoledronic acid (5 mg) or *po* risedronate (5 mg). Drinking tea is a choice in preventing and treating of osteoporosis. Dietary rich in calcium, phosphonium, vitamin, and protein can be used as the supplement of element lossing in bone metabolism. Calcium preparation, calcitonin, bisphosphonates, and estrogen can be used in the treatment of osteoporosis. Physical exercise therapy and physiotherapy can also be taken in the treatment of osteoporosis. **Conclusion:** Osteoporosis can be prevented and treated with diet therapy, physical exercise therapy, and physiotherapy in combination with medicine therapy as well.

Key words osteoporosis; therapeutics; prevention; evidence-based medicine

骨质疏松症是指人体骨骼中的有机基质和沉积在有机基质中的钙盐从骨骼中外向流失, 使骨量减少, 骨骼外层皮质变薄, 内层骨质中的骨小梁变细、断裂、孔隙增多, 骨骼变得疏松、脆性增加和骨折危险度升高的一类全身性骨骼疾病。骨质疏松症是绝经后妇女和老年人常见的疾病, 发病率、致残率相当高, 是当今社会老年人特别是老年妇女致死性疾病之一。据报道, 有 20% 的髋部骨折病人在一年

内死于骨折并发症, 还有 50% 的病人活动受限不能康复而致残。因此防治骨质疏松症成为社会关注的焦点之一。本文通过循证检索方法, 为骨质疏松症的防治提供循证医学证据。

1 方法与结果

在 PubMed 的 Clinical Queries 检索界面, 键入 “osteoporosis” 一词然后取 “therapy” 项。再取 broad sensitive search 选择项, 得到检索

收稿日期: 2009-08-28

*通讯作者 高海青 E-mail: mayab@sdu.edu.cn

策略组合为 (检索时间为 2009 年 8 月 17 日): (osteoporosis) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials [MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]), 检索结果为 20 346 篇文献。

如果取 narrow, specific search 选择项, 得到检索组合为: (osteoporosis) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])), 检索结果为 2 192 篇文献。

比较上述两种检索策略, broad sensitive search 选择项属于敏感性高、遗漏文献少的检索, 其检索范围包括了骨质疏松治疗的所有临床研究及非临床研究, 不管是随机还是非随机的。因此, 其检索到的证据应为比较充分的证据。而 narrow, specific search 选择项属于特异性较高的检索, 只检索随机对照研究, 因此检索到的证据可信度更高。

显然, Clinical Queries 亦将治疗的检索策略按敏感性和特异性不同要求原先设置好, 其检索可变部分只在关键词上。以“osteoporosis”和“element”为关键词检索。检索策略组合为 (osteoporosis AND element) AND (randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract])) 得到 454 篇文献。

2 证据评价

将检索所得文献有选择性的阅读消化提炼, 获得如下可信证据:

2.1 有关骨质疏松的预防问题

2.1.1 每月一次 po 伊班膦酸盐预防原发性骨质疏松症

美国奥勒冈州骨质疏松研究中心对 150 名绝经后妇女进行了为期一年的双盲、安慰剂对照的随机试验, 证明每月口服伊班膦酸盐可增加骨矿物质密度并减少骨折的发生。77 名和 83 名的妇女分别接受每月一次伊班膦酸钠和安慰剂。一年后, 伊班膦酸钠组与安慰剂组相比, 骨密度增加较大 ($P < 0.000\ 1$)。3 个月后, 伊班膦酸钠组血清中

C-末端肽 I 型胶原含量减少 55% 以上, 而安慰剂组大约为 4%。1 年后, 88.2% 的伊班膦酸钠组志愿者骨密度大于或等于基线值, 而安慰剂组为 38.6%。伊班膦酸钠在治疗组和安慰剂组治疗方案均有良好的耐受性^[1]。

2.1.2 每 3 个月一次 iv 氯膦酸盐预防继发性骨质疏松症

法国巴黎公共援助中心通过对 67 名肠炎患者进行甾类激素治疗的同时使用双盲、安慰剂对照随机试验证明, 每 3 个月注射一次氯膦酸盐可减少肠炎病人因使用类固醇类激素而引起的骨质丢失。67 名患者 (病程中位数, 38 月; 范围 1~240 月), 随机接受每 3 月一次氯膦酸盐 (900 mg, 33 例) 或安慰剂 iv。所有患者均接受钙 (1 g/d) 和维生素 D (800 IU/d) 治疗。结果发现, 经 1 年治疗, 氯膦酸盐组无论是在脊柱还是股骨颈骨密度均没有显著改变。而安慰剂组腰椎 ($P = 0.001\ 8$) 和股骨颈 ($P = 0.045$) 骨密度有显著降低。治疗耐受性良好^[2]。

2.1.3 静脉滴注唑来膦酸或口服利塞膦酸盐预防继发性骨质疏松

英国阿伯丁大学通过分别来自 12 个欧洲国家、日本、澳大利亚、香港、以色列和美国的 54 个研究中心对静滴唑来膦酸 (5 mg) 与口服利塞膦酸盐 (5 mg) 预防和治疗糖皮质激素诱导的骨质疏松症的有效性进行了为期 1 年的随机、双盲、双保密、非劣效性研究。833 例患者随机接受唑来膦酸 (416 例) 或利塞膦酸盐 (417 例)。患者按性别分层, 并按照研究开始近期糖皮质激素使用时间分为预防或治疗组。治疗组患者治疗时间 3 个月以上 (唑来膦酸 272 例, 利塞膦酸盐 273 例), 预防组治疗时间少于 3 个月 (每种药物各 144 例)。由于不良反应事件、撤销同意、随访失败、死亡、失随机性或诊断偏差, 62 例未完成该研究。结果发现, 在 12 个月时, 唑来膦酸盐增加腰椎骨密度作用在治疗组 ($P = 0.000\ 1$) 和预防组 ($P < 0.000\ 1$) 中均不次于或优于利塞膦酸盐。给予唑来膦酸患者与给予利塞膦酸盐治疗的患者相比, 不良反应发生更为频繁, 这些短暂的不良反应主要在第一次注射后第 3 d 发生^[3]。

2.1.4 饮茶可作为非药物治疗预防骨质疏松的方法

澳大利亚埃迪斯科文大学使用横截面和纵向研究设计对饮茶与髋关节关系进行了研究。随机选取 70~85 岁的妇女 1 500 名进行为期 5 年的前瞻性研

究。使用双能量X射线吸收测定术测量第1年和第5年髋关节的面骨密度 (areal bone mineral density, aBMD)。在第5年对这些妇女中的1 027位进行横断面分析, 使用问卷调查的方式评价茶摄入量与aBMD的关系。通过24 h饮食回忆, 前瞻性分析评估了164名妇女饮茶量与1至5年aBMD的改变的关系。结果横断面分析显示, 饮茶组总的髋关节aBMD比不饮茶组约高2.8% ($P<0.05$)。在4年以上的前瞻性分析中, 饮茶组总髋骨aBMD平均丢失1.6%, 但不饮茶组平均丢失4.0% ($P<0.05$)。因此, 老年妇女饮茶与维护髋骨构造有很大关系^[4]。

2.2 有关骨质疏松治疗的问题

2.2.1 饮食治疗

饮食治疗的关键是合理安排饮食结构。老年人要多食入一些含钙、磷、维生素及蛋白质丰富的食品, 以弥补体内与骨代谢有关的物质的不足。饮食治疗贵在长期、合理地调节饮食并持之以恒, 短时间内暴饮暴食不但对身体无益, 反而有害。

澳大利亚墨尔本迪肯大学运动与营养研究学院能与营养研究中心研究对109名50岁以上男性进行了为期2年的强化牛奶试验后继以18个月的无强化牛奶的试验。各组与基线相比的变化比较结果 (根据基线年龄、BMD、总钙摄取量和体重改变校正) 显示: 在干预结束时, 强化牛奶对股颈和桡骨末端BMD的净有益作用 (P 均 <0.01) 持续到18个月随访结束 (P 均 <0.05)。总髋骨BMD没有组间差异 ($P=0.17$) 并且这种结果持续到随访结束 ($P=0.10$), 而在腰椎骨没有持久有益作用。随访中牛奶补充组的平均总饮食钙摄取量接近澳大利亚 >5 岁男性的推荐剂量 (1 000 mg/d), 但与对照组没有显著差异 (1 021 *vs* 890 mg/d)。结论: 补充钙和维生素D3强化牛奶2年可能在撤销补充时对老年男性BMD有持续有益作用^[5]。

2.2.2 药物治疗

针对老年性骨质疏松者体内代谢的异常, 可以用药物进行调整。如老年性骨质疏松者存在着骨钙的丢失和某些维生素的缺乏, 可以服用一定量的钙剂、维生素制剂, 来补充体内的不足。常用的有:

(1) 钙与VD

法国曾对3 270例妇女进行了3年的补充钙 (1 200 mg/d) 和VD (800 IU/d) 治疗。结果与安慰剂比较, 治疗组髋部的骨折的危险性降低30%。另一共历时3年的双盲研究试验表明, 社区

居住的男性, 给予1 000 mg/d的钙和25 μ g/d (1 000 IU/d) VD未发现明显疗效。但是, 养老院的女性接受钙和VD后, 髋部骨折的危险性降低。

(2) 降钙素

常用制剂鲑鱼降钙素 (密钙息) 每支50 U 每日或隔日im, 鲑降钙素 (益钙宁) 每次20 U, 每周一次。

丹麦北欧生物A/S公司通过随机双盲实验研究鲑降钙素的最佳服用时间和效果, 目的是评估口服鲑降钙素 (0.8 mg) 的药动学 (PK) 和药效学 (PD) 的参数和给药间隔对药物吸收的影响。该研究是一项随机、双盲、双保密、安慰剂对照试验, 第一阶段的研究评估健康绝经后妇女口服鲑降钙素 (0.8 mg) 的药动学 (PK) 和药效学 (PD) 参数。共81名受试者参与, 分别上午给药 (8:00, 42例)、晚餐前给药 (17:00, 20例) 和夜间给药 (22:00, 19例)。对鲑降钙素血浆浓度和骨吸收进行了评估。结果, 上午和晚餐前给药获得比较接近的鲑降钙素浓度45 pg/mL, 而夜间给药 C_{max} 一般较低, 平均24 pg/mL。由于骨吸收增加是生理节奏变化的结果, 上午给药组与安慰剂组在给药后1~3 h观察到最大差异, 可以获得40%~50%的抑制作用, 而晚餐后给药和夜间给药获得75%的抑制作用。该研究表明, 在任意给药时间, 口服0.8 mg 鲑降钙素可有效地抑制血清CTX。晚餐前服用最佳剂量可获得抑制骨吸收25%的最佳疗效^[6]。

(3) 二膦酸盐

常用制剂有阿伦膦酸盐 (alendronate) 和羟乙膦酸盐 (etidronate), 连续服用两周停药, 开始补钙, 3个月为一个疗程。

韩国乙支医科大学家庭医学院研究了每周一次低剂量阿伦膦酸盐在早期骨质疏松中的作用。该研究是为期12周的随机、双盲临床试验, 比较了每周一次安慰剂或阿伦膦酸钠 (20 mg) 的效果。所有志愿者每天补充600 mg 钙和400 IU 维生素D。纳入63名绝经后妇女 (50~65岁), 最低腰椎骨密度 (BMD) 至少低于健康年轻成年人2.0 S.D.。随机给予安慰剂或阿伦膦酸盐 (20 mg) 每周一次, 连续3个月。49名妇女完成所有3个月的实验。3个月后, 阿伦膦酸钠组较安慰剂组骨吸收指标均显著下降 (CTX: $P<0.01$, 碱性磷酸酶: $P=0.01$, 骨钙素: $P=0.06$)。接受安慰剂和阿伦膦酸盐的妇女的不良反应相似。每周低剂量阿伦膦酸盐可能是一个抑制

早期绝经后妇女中度骨丢失的高性价比并且安全的方法^[7]。

土耳其伊斯坦布尔马尔马拉大学医学院理疗与康复系通过对 46 名男性骨质疏松患者进行 12 个月疗程的检测,验证了双膦酸盐对于骨质疏松男性患者的作用。46 例男性骨质疏松症患者随机分为 3 组:第一组,15 例患者每天给予 10 mg 阿仑膦酸钠和钙(1 000 mg/d);第二组,14 例每隔一天给予 10 mg 阿仑膦酸钠和钙;第三组 17 例鼻腔给予鲑降钙素和钙。分别测定基线、第六和第十二个月腰椎、股骨颈和 Ward's 三角区的骨密度。结果每天或每隔一天阿仑膦酸钠和降钙素组显著增加腰椎骨密度($P=0.004$, $P=0.001$, $P=0.04$),但股骨颈骨密度无明显差异($P>0.05$)。各组腰椎、股骨颈和 Ward's 三角骨密度无显著差异($P>0.05$)^[8]。

2.2.3 雌激素补充疗法

严格地讲,激素治疗也属于药物治疗,但有其特殊性。老年性骨质疏松治疗所用的激素不同于常用的固醇类激素,而是性激素(如雄激素、雌激素)。性激素可刺激骨骼形成,减少骨质分解,达到治疗骨质疏松的目的。对于女性绝经后产生的骨质疏松,性激素的治疗更为重要和有效。临床常合用雌、孕(雄)激素。

美国加州大学家庭和预防医学部通过随机、安慰剂对照试验研究了 225 名 55~85 岁健康成年人口服脱氢表雄酮(50 mg/d)一年对骨密度、骨代谢和身体成分的影响。结果脱氢表雄酮治疗可使血清脱氢表雄酮和硫酸脱氢表雄酮的浓度水平增加到年轻成年人水平。接受脱氢表雄酮的妇女睾酮、雌二醇及胰岛素样生长因子(IGF-1)水平提高(P 均 <0.001),男性没有这些变化。女性血清 C-末端肽的 I 型胶原蛋白含量减少($P=0.03$),男性没有这些变化。骨特异性碱性磷酸酶水平,男女均没有明显改变。12 个月之后,脱氢表雄酮对女性的腰椎骨密度有积极的影响($P=0.03$),但对髋关节、股骨颈和全身骨密度没有效果。男性所有部位均没有明显变化。不论男女,脱氢表雄酮治疗没有影响身体成分。结论是在年长的健康成人中,每日给予 50 mg 的去氢表雄酮对女性的骨密度和骨吸收来说具有一个温和的和有选择性的有利影响,但对男性无效^[9]。

(4) 物理治疗

物理治疗简称理疗,是将电、光、声等现代化

理疗仪器作用于人体及骨骼之上,促进骨骼的合成。主要包括超声波、超短波、磁疗、热疗等。

广西大学第一附属医院针灸治疗科,把 40 例患者随机分为两组,即针灸组(20 人)和对照组(20 人)。针灸组穴取大杼、肝俞、肾俞、足三里、阳陵泉等,予温针灸治疗,隔日 1 次,治疗 45 次;药物组口服维丁钙片,连续 3 个月。观察两组治疗前后的骨密度(BMD)及雌二醇、骨钙素(BGP)和尿钙/尿肌酐比值(Ca/Cr)的变化及临床疗效。结果治疗后,针灸组各部位的 BMD 均较治疗前明显提高($P<0.05$, $P<0.01$),药物组治疗后 BMD 无明显提高($P>0.05$),两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后雌二醇水平均较治疗前明显增高($P<0.01$),但两组间无明显差异($P>0.05$);两组治疗后 BGP 均较治疗前明显降低($P<0.01$),且针灸组较药物组降低更明显($P<0.05$);针灸组治疗后 Ca/Cr 比值较治疗前明显降低($P<0.05$),与药物组治疗后差异有统计学意义($P<0.01$)。针灸组临床控制率为 35.0%,药物组为 5.0%,针灸组疗效优于药物组($P<0.01$)。温针灸治疗骨质疏松症疗效优于口服维丁钙片,有提高激素水平、延缓骨丢失的作用,是防治绝经后骨质疏松的有效方法^[10]。

3 结语

通过上述骨质疏松症文献的检索,骨质疏松症的防治可采用饮食、运动、物理和药物等综合疗法。循证医学原理和方法,根据现有最佳临床研究成果,提出治疗策略,帮助临床医生依据具体情况选择恰当的治疗,是当前临床医学实践的模式。目前有关骨质疏松治疗的临床研究论文日益增多,有效利用这些研究提高骨质疏松的诊疗水平可以通过开展骨质疏松的循证医学研究得以有效实现。

参考文献:

- [1] McClung M R, Bolognese M A, Sedarati F, *et al.* Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss[J]. *Bone*, 2009, 44(3): 418-422
- [2] Abitbol V, Briot K, Roux C, *et al.* A double-blind placebo-controlled study of intravenous clodronate for prevention of steroid-induced bone loss in inflammatory bowel disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10): 1184-1189
- [3] Reid D M, Devogelaer J P, Saag K, *et al.* Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treat-

- ment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9671): 1253-1263
- [4] Devine A, Hodgson J M, Dick I M, *et al*. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women[J]. *AM J Clin Nutr*, 2007, 86(4): 1243-1247
- [5] Daly R M, Petrass N, Bass S, *et al*. The skeletal benefits of calcium- and vitamin D3-fortified milk are sustained in older men after withdrawal of supplementation: an 18-mo follow-up study[J]. *AM J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 771-777
- [6] Karsdal M A, Byrjalsen I, Riis B J, *et al*. Investigation of the diurnal variation in bone resorption for optimal drug delivery and efficacy in osteoporosis with oral calcitonin[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2008, 8: 12
- [7] Choi H J, Im J A, Kim S H. Changes in bone markers after once-weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss[J]. *Maturitas*, 2008, 60(2): 170-176.
- [8] Guven Z, Karadag-Saygi E, Unlu-Ozkan F, *et al*. The effects of daily alendronate, daily calcitonin and alendronate every other day on bone mineral density in osteoporotic men[J]. *Aging Male*, 2007, 10(4): 197-201
- [9] Von M D, Laughlin G A, Kritiz-Silverstein D, *et al*. Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on bone mineral density, bone markers, and body composition in older adults: the DAWN trial[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(5): 699-707.
- [10] 赵利华, 农泽宁, 钟旋, 等. 温针灸对绝经后骨质疏松患者骨密度及生化指标的影响. *中国针灸*, 2008, 28(12): 897-900

《现代药物与临床》2010年全新改版征稿、征订启事

《现代药物与临床》是由中国药学会与天津药物研究院共同主办的国家级医药科技期刊(CN12-1407/R, ISSN 1674-5515), CNKI 中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等刊载。2009年1月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》以来,得到上级主管部门、医药卫生单位以及广大作者和读者的关怀与支持。为了进一步提高期刊质量,2010年《现代药物与临床》将在2009年基础上全新改版,更加突出创新性与实用性,紧跟国内外发展趋势,适时追踪热点,从内在质量、栏目设置到封面设计、期刊版式、装帧印刷将全面提升,以全新的面貌展示给广大作者和读者。

改版后的《现代药物与临床》版式更加新颖,内容更加丰富,以报道国内外药物研究的新进展与新技术,以及药物在临床应用方面的最新动态为主要内容,为新药研发、生产、药品管理、监督、检验,以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。栏目包括:“综述与专论”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”、“市场动态”和“信息”等。“综述与专论”栏目除报道植物药研究的最新进展外,诚征生物医药及临床研究前沿的前瞻性文章。

《现代药物与临床》双月刊,国内外公开发刊,封面铜版覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期,本刊2010年由64页扩版为80页,为惠顾广大读者,扩版不涨价,每期定价仍为15元,全年90元。

本刊自办发行,请直接与编辑部联系订阅。

本刊已正式开通网上在线投稿、审稿、查询系统,欢迎广大读者、作者、编委使用。

《现代药物与临床》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com

邮箱: dc@tiprpress.com

帐号: 441140100100081504

邮编: 300193

电话: (022) 23006823

传真: (022) 27381305

开户行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社