

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.020

# 不同剂量替勃龙联合氨基酸螯合钙对绝经后骨质疏松的骨折预防作用及血清骨代谢指标、脂肪因子的影响\*

王雨凡<sup>1</sup> 苗天翼<sup>1</sup> 张 焱<sup>2</sup> 王婉娟<sup>1</sup> 倪丹红<sup>3Δ</sup>

(1 西北妇女儿童医院药剂科 陕西 西安 710061; 2 陕西省人民医院药学部 陕西 西安 710068;

3 西安市第五医院(陕西省中西医结合医院)药剂科 陕西 西安 710000)

**摘要 目的:**探讨不同剂量替勃龙联合氨基酸螯合钙对绝经后骨质疏松的骨折预防作用及血清骨代谢指标、脂肪因子的影响。**方法:**选择 2020.1-2023.1 来我院诊治的绝经后骨质疏松 96 例,分为 A 组、B 组、C 组,各 32 例。三组均治疗 6 个月,并对比相关指标。**结果:**随访期间三组骨折发生率对比无差异( $P>0.05$ )。治疗后,骨折组与非骨折组的骨密度、血清 CRTP3 水平上升,骨代谢水平降低,且非骨折组变化幅度明显较骨折组高( $P<0.05$ )。三组治疗后骨密度水平、血清 CRTP3 升高,骨代谢指标降低,且 B 组、C 组变化幅度较 A 组高( $P<0.05$ ),但 B、C 组间对比无差异( $P>0.05$ )。不良反应发生率 A 组 < B 组 < C 组( $P>0.05$ )。**结论:**低剂量替勃龙联合氨基酸螯合钙对绝经后骨质疏松患者有较好的骨折预防,且应用安全。

**关键词:**替勃龙;氨基酸螯合钙;绝经后骨质疏松

中图分类号:R593.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4480-03

## Effects of Different Doses of Tibolone Combined with Calcium Amino Acid Chelate on Bone Fracture Prevention, Serum Bone Metabolism Indexes and Adipokines in Postmenopausal Osteoporosis\*

WANG Yu-fan<sup>1</sup>, MIAO Tian-yi<sup>1</sup>, ZHANG Yao<sup>2</sup>, WANG Wan-juan<sup>1</sup>, NI Dan-hong<sup>3Δ</sup>

(1 Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China; 3 Department of Pharmacy, Xi'an Fifth Hospital (Shaanxi Provincial Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine), Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of different doses of Tibolone combined with calcium amino acid chelate on bone fracture prevention, serum bone metabolism indexes and adipokines in postmenopausal osteoporosis. **Methods:** 96 cases of postmenopausal osteoporosis selected 2020.1-2023.1 to our hospital, divided into group A, B and C, with 32 cases each. All three groups were treated for 6 months, and relevant indicators were compared. **Results:** There was no difference in the three groups during follow-up ( $P>0.05$ ). After treatment, bone density and serum CRTP 3 levels increased in the fracture group and the non-fracture group, while bone metabolism decreased, and the range of change in the non-fracture group was higher than that in the fracture group ( $P<0.05$ ). After the three groups, bone density level and serum CRTP 3 increased, bone metabolism index decreased, and the range of change in group B and C was higher than that in group A ( $P<0.05$ ), but there was no difference between groups B and C ( $P>0.05$ ). Incidence of adverse reactions group A<B<C ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Low dose tibolone combined with calcium amino acid chelate has better fracture prevention in postmenopausal osteoporosis patients, and the application is safe.

**Key words:** Tibolone; Amino acid chelate calcium; Postmenopausal osteoporosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R593.6 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2024)23-4480-03

### 前言

骨质疏松的临床特征为骨基质、矿物质比例降低,骨微管结构退化,其会增加骨脆性,降低骨强度,增加骨折发生率。绝经后骨质疏松是因女性在绝经后减少卵巢合成分泌雌激素引起的,雌激素水平降低会增加绝经后骨质疏松女性的骨量丢失风险,降低椎骨、髌部骨折的发生几率<sup>[1,2]</sup>。替勃龙代谢物具有孕

激素、雌激素、雄激素样作用,增加骨小梁密度,从而预防、治疗骨质疏松<sup>[3]</sup>。氨基酸螯合钙由多种无机钙盐、氨基酸通过反应而成,具有安全性好、吸收好、生物利用度高等优点,其具有较好的生物学特性。本研究将不同剂量替勃龙联合氨基酸螯合钙用于预防绝经后骨质疏松骨折进行了分析,并探讨作用机制,以为临床中选择合适的治疗方法提供依据。

\* 基金项目:陕西省创新能力支撑计划项目(2020KRM033)

作者简介:王雨凡(1994-),女,本科,药师,研究方向:药学方向,E-mail: wangyufan1114@126.com

Δ 通讯作者:倪丹红(1987-),女,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail: 709634674@qq.com

(收稿日期:2024-05-10 接受日期:2024-06-08)

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究采用前瞻性随机对照研究。选择 2020 年 1 月至 2023 年 1 月来我院诊治的绝经后骨质疏松 96 例。所有患者均符合绝经后骨质疏松诊断标准<sup>[4]</sup>。

纳入标准:自然绝经者、51~70 岁,知情同意,排除标准:3 个月内使用过对骨代谢有影响的药物,对氨基酸螯合钙或替勃龙过敏者,存在性激素替代治疗绝经禁忌者。

将 96 例患者根据随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组,各 32 例。两组年龄、体重指数、绝经时长对比无统计学意义, $P>0.05$ 。经我院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

三组均行常规的锻炼康复指导,口服活性维生素 D3。A 组行氨基酸螯合钙治疗,口服,每次 1.0 g,每天 1 次;B 组联用替勃龙治疗,每次 1.25 mg,口服,每天 1 次;C 组在 A 组治疗的基础上联合采用替勃龙治疗,每次 2.5 mg,口服,每天 1 次。三组均治疗 6 个月。

表 1 两组一般资料对比

Table1 Comparison of general data between the two groups

Groups	n	Age(year)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	Menopause Duration(year)
Group A	32	59.33±5.34	22.98±1.98	7.15±1.24
Group B	32	60.99±6.56	23.56±2.34	7.44±1.54
Group C	32	60.44±5.98	23.21±2.03	7.33±1.33

### 1.3 观察指标

电话随访 6 个月,对比骨折发生情况。将 96 例患者分为骨折与非骨折组,对比骨密度、骨代谢、血清 CRTP3 水平。使用双能 X 线骨密度测量仪对比三组 Wald 三角区、股骨颈、腰椎骨密度。治疗前后 1 d,空腹抽取外周静脉血 3 mL,3000 r/min 下离心,时间为 6 min,分离血清,使用酶联免疫吸附法检测,包括血清抗酒石酸性磷酸酶 5b、I 型胶原 C 端肽、CRTP3 水平,使用放射免疫吸附法检测血清骨钙素水平。对比三组随访期间不良反应发生率。

### 1.4 统计学方法

SPSS23.0 软件,计数资料频数表示,卡方检验分析,计量资料  $\bar{x}\pm s$  表示,单因素方差分析及 t 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对比骨折发生情况

随访期间,A 组骨折发生率为 18.75%(6/32),B 组骨折发生率为 6.25%(2/32),C 组骨折发生率为 3.13%(1/32),A 组 >B 组 >C 组,但组间对比无差异( $\chi^2=5.489,P=0.083$ )。

### 2.2 对比骨密度、骨代谢、血清 CRTP3 水平

治疗后,两组骨密度、血清 CRTP3 水平上升,骨代谢水平降低,非骨折组变化幅度较骨折组高( $P<0.05$ )。

### 2.3 对比 Wald 三角区、股骨颈、腰椎骨密度

三组治疗后 Wald 三角区、股骨颈、腰椎骨密度升高,且 B 组、C 组较 A 组高( $P<0.05$ )。

表 2 对比骨密度、骨代谢、血清 CRTP3 水平

Table 2 The bone mineral density, bone metabolism and serum CRTP3 levels were compared

Groups		Fracture group(n=9)		Non-fracture group(n=87)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Bone mineral density (g/cm <sup>2</sup> )	Wald triangle	0.45±0.10	0.51±0.11 <sup>°</sup>	0.43±0.11	0.66±0.12 <sup>°</sup>
	Collum femoris	0.67±0.13	0.73±0.13 <sup>°</sup>	0.68±0.12	0.83±0.13 <sup>°</sup>
	Lumbar vertebra	0.74±0.15	0.81±0.15 <sup>°</sup>	0.75±0.13	0.92±0.15 <sup>°</sup>
Bone metabolism	Tartrate-resistant phosphatase 5b(U/L)	9.75±1.37	6.38±1.02 <sup>°</sup>	9.66±1.32	5.21±1.05 <sup>°</sup>
	osteocalcin( $\mu$ g/L)	10.39±1.67	7.09±1.24 <sup>°</sup>	10.34±1.60	5.17±0.99 <sup>°</sup>
	C-terminal peptide of type I collagen (mmol/L)	0.83±0.12	0.62±0.09 <sup>°</sup>	0.79±0.13	0.44±0.08 <sup>°</sup>
	CRTP3(ng/mL)	74.49±9.98	80.21±7.34 <sup>°</sup>	74.99±10.23	84.90±11.34 <sup>°</sup>

Note: Compared with the group before treatment, <sup>°</sup>  $P<0.05$ ; Compared with non-fracture group, <sup>°</sup>  $P<0.05$ .

### 2.4 对比骨代谢指标、CRTP3 水平

治疗后,三组血清抗酒石酸性磷酸酶 5b、I 型胶原 C 端

肽、骨钙素降低,血清 CRTP3 升高,且 A 组变化幅度较 B 组、C 组低( $P<0.05$ )。

表 3 对比 Wald 三角区、股骨颈、腰椎骨密度( $\bar{x}\pm s, g/cm^2$ )  
Table 3 The Wald triangle, femoral neck and lumbar vertebrae bone density( $\bar{x}\pm s, g/cm^2$ )

Groups	n	Wald triangle		Collum femoris		Lumbar vertebra	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Group A	32	0.44±0.09	0.54±0.10 <sup>°</sup>	0.65±0.12	0.74±0.15 <sup>°</sup>	0.78±0.14	0.84±0.15 <sup>°</sup>
Group B	32	0.43±0.10	0.65±0.12 <sup>°</sup>	0.66±0.13	0.80±0.16 <sup>°</sup>	0.75±0.15	0.91±0.16 <sup>°</sup>
Group C	32	0.45±0.11	0.67±0.13 <sup>°</sup>	0.63±0.14	0.82±0.18 <sup>°</sup>	0.77±0.16	0.93±0.17 <sup>°</sup>
F		1.245	-4.135	1.333	-3.998	1.198	5.109
P		0.442	0.015	0.389	0.023	0.467	0.008

Note: Compared with group A, <sup>°</sup> P<0.05; Compared with group B, <sup>°</sup> P<0.05. Compared with the same group before treatment, <sup>°</sup> P<0.05, same below.

2.5 对比不良反应发生率

vs 12.50 (4/32)vs 25.00 (8/32), 但组间对比无统计学意义

随访期间,不良反应发生率 A 组 <B 组 <C 组(6.25(2/32) (P>0.05)。

表 4 对比骨代谢指标、CRTP3 水平

Table 4 The bone metabolism indexes and CRTP3 levels were compared

Groups	n	Tartrate-resistant phosphatase 5b(U/L)		Osteocalcin(μg/L)		C-terminal peptide of type I collagen(mmol/L)		CRTP3(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
		Group A	32	9.78±1.35	6.34±1.09	10.37±1.87	7.15±1.34	0.82±0.13	0.63±0.11
Group B	32	9.84±1.29	5.23±0.95	10.67±2.10	5.19±1.03	0.83±0.14	0.47±0.09	73.89±10.23	85.67±13.12
Group C	32	9.87±1.41	5.18±0.87	10.23±1.99	5.12±0.99	0.85±0.11	0.45±0.10	74.22±12.34	85.99±13.89
F		1.213	4.103	1.109	7.678	1.113	5.334	1.786	3.777
P		0.456	0.017	0.545	0.000	0.540	0.000	0.297	0.030

3 讨论

绝经后女性因激素紊乱,易出现钙沉积、流失不平衡,进而降低骨密度<sup>[5,6]</sup>。同时绝经后骨质疏松患者因雌激素水平降低,破坏破骨细胞吸收、骨细胞形成新骨的平衡状态,使得骨形成低于骨吸收,二者表现为高转换的状态,因此说明补充雌激素有重要意义<sup>[7,8]</sup>。替勃龙是一种选择性的雌激素活性调节剂,常用于绝经后骨质疏松的治疗,降低骨折发生风险,而临床中选择 2.5 mg/d 时,有一定的不良反应发生率<sup>[9]</sup>,本研究拟降低替勃龙剂量,分析其对绝经后骨质疏松患者骨折的预防效果及机制,以为临床中选择合适的用药剂量提供依据。

本文结果表明,随访期间期间,随访期间骨折发生率 A 组 >B 组 >C 组,但对比无差异,表明使用小剂量替勃龙预防绝经后骨质疏松骨折具有一定可行性。治疗后,骨折组与非骨折组的骨密度、血清 CRTP3 水平上升,骨代谢水平降低,且非骨折组变化幅度较骨折组高,表明骨折组患者的骨密度、骨代谢水平改善效果较非骨折患者差,骨代谢标志物可用于评估骨丢失率,对骨质量进行评估,从而预测骨折发生风险<sup>[10,11]</sup>。CRTP3 可通过内分泌机制参与机体的炎症、能量代谢、影响其他脂肪因子分泌、细胞增殖分化、发育过程,其在内分泌 - 骨骼连接中有重要作用<sup>[12]</sup>。治疗后骨折与非骨折患者 CRTP3 存在明显差异表明其可作为绝经后骨质疏松骨折的潜在预测指标。

三组治疗后骨密度水平、血清 CRTP3 升高,骨代谢指标降低,且 B 组、C 组变化幅度较 A 组高,表明加用替勃龙后,明显改善了绝经后骨质疏松患者的骨密度水平、血清 CRTP3、骨代谢指标水平,可能是由于替勃龙可通过其代谢产物所致的孕激素、雌激素、雄激素来保持绝经后骨质疏松患者的下丘脑 - 垂体生理系统稳定性,显著增加机体内啡肽物质水平,进而增加机体的骨质总量,抑制骨质大量丢失,从而改善了骨密度及骨代谢指标水平<sup>[13,14]</sup>,而增加替勃龙剂量后,骨密度、骨代谢水平并未显著变化,表明应用在绝经后骨质疏松患者中应用小剂量替勃龙可行。随访期间,不良反应发生率 A 组 <B 组 <C 组,表明小剂量替勃龙治疗上绝经后骨质疏松患者在一定程度上较为安全,但后续还需要进一步深入探究。

总之,低剂量替勃龙联合氨基酸螯合钙对绝经后骨质疏松患者有较好的骨折预防,且应用安全。

参考文献(References)

[1] 贾鹏, 徐又佳. 绝经后骨质疏松骨折的治疗 [J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(7): 492-494.  
 [2] Calaf-Alsina J, Cano A, Guanabens N, et al. Sequential management of postmenopausal health and osteoporosis: An update [J]. Maturitas, 2023, 177(10): 107846.  
 [3] 段晓杰, 王文正, 张会明, 等. 阿仑磷酸钠联合替勃龙治疗绝经后骨质疏松症疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(3): 288-289.

特异性,部分临床医师对疾病缺乏了解导致,而疾病进展快,导致疾病死亡率较高,临床中需提高对该病的认识,多层螺旋 CT 具有操作简单、检查快速、不易受其他因素影响的优势,可通过腹部 CT 诊断及早进行确诊,积极治疗,以降低该疾病的死亡率<sup>[12]</sup>。年龄增加、白细胞升高、乳酸脱氢酶增高是影响急性肠系膜血管缺血预后的危险因素。主要是由于多数患者为老年人,出现不适症状后患者未予以重视,导致就诊时间较晚,容易错过最佳救治时间,出现肠坏死。而白细胞升高、乳酸脱氢酶增高两个实验室指标在临床中通过采血检测即可获得,值得临床医师将其作为急性肠系膜血管缺血的早期诊断指标,因此在临床中,对于老年疾病出现以上指标异常者,需提高警惕,排除是否急性肠系膜血管缺血引起,以便于及早干预,改善患者预后<sup>[13]</sup>。

总之,急性肠系膜血管缺血误诊率、死亡率均较高,缺乏特异性临床表现,当出现腹部体征、症状不相符,且存在高危因素时,需考虑本病,及时行腹部 CT 检查。

#### 参考文献(References)

- [1] Zafirovski A, Zafirovska M, Kuhelj D, et al. The Impact of Biomarkers on the Early Detection of Acute Mesenteric Ischemia [J]. *Biomedicines*, 2023, 12(1): 85.
- [2] Bagley K, Schuller JG. Mesenteric ischemia in the acute care setting [J]. *Nurse Pract*, 2023, 48(6): 17-25.
- [3] 徐亮,吴鹏波,谭诗云.急性肠系膜血管缺血性疾病发生肠坏死的预测因素分析[J].*医学研究杂志*, 2023, 52(5): 119-123.
- [4] Mehdorn M. Editorial for acute mesenteric ischemia: Novel diagnostic modalities and treatment strategies to improve patient outcome [J]. *Front Surg*, 2023, 10(1): 1205970.
- [5] 马天翼,王峰,金烁,等.急性肠系膜缺血早期肠坏死风险因素研究现状[J].*中国实用外科杂志*, 2023, 43(6): 718-720.
- [6] Martin J, Depietro R, Bartoli A, et al. Acute mesenteric ischemia: which predictive factors of delayed diagnosis at emergency unit? [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2023, 49(5): 1999-2008.
- [7] Kunychka M, Váňa J, Žáček M, et al. Acute mesenteric ischemia - a persistent problem[J]. *Rozhl Chir*, 2024, 102(6): 228-235.
- [8] De Pietro R, Martin J, Tradi F, et al. Prognostic factors after acute mesenteric ischemia: which patients require specific management?[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2023, 38(1): 242.
- [9] 李留江.急性肠系膜缺血致肠梗死 Nomogram 图临床预测模型的开发和验证[D].昆明医科大学, 2022.
- [10] Bette S, Habeebullah O, Luitjens JH, et al. Treatment of acute mesenteric ischemia between 2010 and 2020 - a German nation-wide study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 300.
- [11] Willging A, Castro E, Galet C, et al. Exploring Outcomes Related to Residential Determinants in Acute Mesenteric Ischemia Patients[J]. *J Surg Res*, 2023, 289(10): 69-74.
- [12] 杨帆,曾懿,胡小艳,等.急性肠系膜缺血的多排螺旋 CT 诊断[J].*中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(2): 224-229.
- [13] 徐亮,谭诗云,李明.血清生物学标志物在急性肠系膜缺血性疾病早期诊断中的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(6): 693-697.
- [9] 王红琳,戴洁敏,陈亚萍.小剂量替勃龙治疗绝经后相关症状的效果评价[J].*中国妇幼保健*, 2022, 37(4): 590-592.
- [10] Schini M, Vilaca T, Gossiel F, et al. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(3): 417-473.
- [11] Manzar S. Diagnostic markers of metabolic bone disease of prematurity[J]. *Bone*, 2023, 173(15): 116792.
- [12] 韩龙,万仕炜,王睿,等.脂肪因子与绝经后骨质疏松症关系研究进展[J].*生命的化学*, 2018, 38(4): 524-528.
- [13] Schroeder RJ, Staszkiwicz J, O'Quin C, et al. Oral Therapeutics Post Menopausal Osteoporosis[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e42870.
- [14] 段晓杰,王文正,张会明,等.阿仑膦酸钠联合替勃龙治疗绝经后骨质疏松症疗效分析[J].*中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(3): 288-289.

#### (上接第 4482 页)

- [4] 徐三中.2011 年版《原发性骨质疏松症临床诊疗指南》解读[J].*药品评价*, 2012, 33(7): 9-13.
- [5] Gao S, Zhao Y. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Qual Life Res*, 2023, 32(6): 1551-1565.
- [6] 朱秋漪,缪玉婵.绝经后骨质疏松症患者补钙认知情况调查及影响因素分析[J].*中国妇幼保健*, 2023, 38(17): 3309-3312.
- [7] Al Zadjali F, Brooks J, O'Neill TW, et al. Experiences of postmenopausal osteoporosis: a narrative review [J]. *Disabil Rehabil*, 2024, 46(5): 828-840.
- [8] Qi J, Chen J, Pang Y, et al. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e20922.