

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.031

依替膦酸二钠对老年性骨质疏松症的疗效及安全性分析

熊慧丽 赵晓宏 周庆元 柳 杨 王佳丹

(西安交通大学附属三二〇一医院内分泌科 陕西 汉中 723000)

摘要 目的:分析依替膦酸二钠对老年性骨质疏松症的疗效及安全性。**方法:**以2013年1月至2016年6月在西安交通大学附属三二〇一医院门诊及住院部接受治疗的老年骨质疏松症患者60例为研究对象,将60例患者按照接受治疗时间顺序分为观察组和对照组,每组30例。对照组给予钙尔奇D片治疗,观察组在对照组的基础之上加用依替膦酸二钠,两组治疗时间12个月。比较两组的疗效及安全性。**结果:**治疗后,观察组的股骨颈骨密度和腰椎骨密度均治疗前升高($P<0.05$),对照组治疗前与治疗后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后的股骨颈和腰椎骨密度均高于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组的骨密度治疗显效率和总有效率均高于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组和对照组的视觉模拟评分法(VAS)评分均较治疗前降低($P<0.05$),观察组的VAS评分低于对照组,观察组的腰背疼痛治疗显效率及总有效率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组Trap-5b水平较治疗前下降($P<0.05$),观察组的Balp和对照组的Trap-5b和Balp水平较治疗前有下降趋势,但无差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后的Trap-5b水平均低于对照组($P<0.05$)。两组的不良反应发生率比较,观察组高于对照组($P<0.05$)。**结论:**依替膦酸二钠可有效改善老年性骨质疏松症患者的骨密度及骨疼痛,有效降低Trap-5b和Balp水平,抑制破骨过程,但不良反应发生率较高,临床需综合评估患者情况合理选择用药。

关键词:骨质疏松症;依替膦酸二钠;骨密度;Trap-5b;Balp

中图分类号:R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3532-04

Effects and Safety of Etidronate in Senile Osteoporosis

XIONG Hui-li, ZHAO Xiao-hong, ZHOU Qing-yuan, LIU Yang, WANG Jia-dan

(Department of endocrinology, 3201 Hospital Affiliated to Medical school of Xi'an Jiaotong university, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effects and safety of etidronate in senile osteoporosis. **Methods:** 60 cases of senile osteoporosis in our hospital from January 2013 to June 2016 were divided into observation group ($n=30$) and control group ($n=30$). The patients in the observation group were treated with etidronate and caltrate with vitamin D tablets, and the patients in the control group were treated with caltrate with vitamin D tablets. The effects and safety were compared between two groups after treatment for 12 weeks. **Results:** After treatment, the femur neck and lumbar bone mineral density (BMD) of the observation group was significantly higher than before treatment and that of the control group ($P<0.05$), but there was no difference in the control group before and after treatment ($P>0.05$). The total effective rate of BMD of the observation group after treatment were significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the visual Analogue Scale/Score (VAS) scores of the observation group and control group were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and the VAS scores of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), and the total effective rate of lumbodorsal of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The level of Trap-5b of the observation group after treatment was significantly lower than before treatment and the control group ($P<0.05$), and the level of Balp of the observation group and the levels of Trap-5b and Balp of the control group were reduced, but there was no significant difference ($P>0.05$). The adverse reaction rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** The etidronate can effectively improve BMD and lumbodorsal, reduce Trap-5b and Balp levels, inhibit the osteoclasts process in treatment of senile osteoporosis, but the rate of adverse reactions is a bit high, so it is necessary to choose rational treatment project according to the situation of patients.

Key words: Osteoporosis; Etidronate; Bone mineral density; Trap-5b; Balp

Chinese Library Classification (CLC): R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3532-04

前言

作者简介:熊慧丽(1979-),女,本科,研究方向:糖尿病、甲状腺疾病,痛风、骨质疏松、垂体、肾上腺疾病等

(收稿日期:2016-09-29 接受日期:2016-10-25)

骨质疏松症是老年人的常见慢性病,随着近年来我国人口老龄化的加剧,其在我国的发病率亦日趋上升,目前可达6.97%^[1]。临床特征主要为骨量减少、骨微结构异常,致使老年人骨脆性增加,发生骨折的危险性显著增加,尤其是老年女性患者,由于绝经后体内内分泌状态发生变化,雌激素和孕激素水

平下降,致使血钙、血磷、钙调节激素等代谢紊乱,更易发生骨质疏松,据统计老年女性骨质疏松的发病率约为男性的2倍^[2]。临床对于骨质疏松症的治疗以补钙、抑制骨吸收和促进骨形成为主^[3,4]。依替磷酸二钠为双磷酸盐类调节骨代谢的药物,主要适应证为绝经后骨质疏松和高龄骨质疏松^[5]。研究显示依替磷酸二钠治疗老年骨质疏松症效果良好^[5,6],因此本研究在分析依替磷酸二钠治疗老年性骨质疏松症的疗效及安全性的同时,进一步分析其对患者血清 Trap-5b 和 Balp 水平的影响,分析依替磷酸二钠治疗骨质疏松的作用机制,同时为临床老年骨质疏松症治疗方案的合理选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年1月至2016年6月在西安交通大学附属三二〇一医院门诊及住院部接受治疗的老年骨质疏松症患者60例为研究对象,所有患者均符合骨质疏松症的诊断标准^[7]。纳入标准:年龄65岁以上;采用双能X线骨密度仪测定L2-4腰椎或总髌骨密度的T值 ≤ -2.5 个标准差。排除标准:不能耐受依替磷酸二钠者;合并严重心、肝、肾等疾病者;存在甲状腺疾病等可影响骨代谢的疾病;正在接受糖皮质激素、肝素等治疗者;存在自身免疫性疾病者;治疗期间死亡患者。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。按照接受治疗的时间顺序将60例患者分为观察组30例和对照组30例,每组30例。观察组中男12例,女28例,年龄65-80岁,平均年龄(76.5 $\pm$ 6.12)岁,体重指数(23.32 $\pm$ 3.32)kg/m²;对照组中男11例,女29例,年龄65-79岁,平均年龄(75.1 $\pm$ 6.03)岁,体重指数(23.02 $\pm$ 3.58)kg/m²;两组的一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),可进行组间对照研究。

1.2 方法

对照组:钙尔奇D片(惠氏制药有限公司,批号:121225,规格:600mg*60s),口服,每日晚餐后1片(元素钙600mg,维生素D125U),连用12个月。

观察组:在对照组的基础之上加用依替磷酸二钠片(正大天晴药业集团股份有限公司,0.2g/片,批号:121205),口服,每日早餐前1片,联用2周后停药3个月后重复上述用药过程,

治疗时间12个月。

1.3 观察指标

(1)使用双能X线骨密度仪(美国GE公司Prodigy Advance型)测定所有患者治疗前和和治疗后的股骨颈骨密度和腰椎骨密度。(2)采用VAS(视觉模拟评分法)评定治疗前后的腰背痛情况,总分10分,分值越高表示疼痛越严重。(3)收集患者治疗前后的清晨空腹外周静脉血5mL,采用酶联免疫吸附法(ELISA,试剂盒购自南京建成生物工程研究所)测定患者血清中抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(Trap-5b)、骨源性碱性磷酸酶(Balp)。(4)观察两组患者治疗期间的腹部不适、腹泻、便秘、呕吐、头痛等不良反应发生情况。

1.4 疗效标准

腰椎骨密度治疗临床疗效:以治疗前后腰椎骨密度变化的百分率计算,即(治疗后骨密度-治疗前骨密度)/治疗前骨密度 $\times 100\%$ $\geq 2.0\%$ 为显效,2.0%和0.0%之间为有效,小于0.0%为无效^[8]。总有效率=显效率+有效率。

腰背痛治疗临床疗效:治疗前后VAS评分降低4分及以上为显效,降低2-3分为有效,降低小于2分为无效^[9],总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0进行统计分析,计数资料以%表示,采用卡方检验,计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示,采用t检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后骨密度比较

治疗前,两组的股骨颈骨密度和腰椎骨密度比较,差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,观察组的股骨颈骨密度和腰椎骨密度均较治疗前升高,差异均有统计学意义(P<0.05),对照组治疗前与治疗后比较,差异无统计学意义(P>0.05);观察组治疗后的股骨颈和腰椎骨密度均高于对照组(P<0.05)。治疗后,观察组腰椎骨密度临床疗效显效率为50.00%,总有效率为83.33%,对照组的显效率为36.67%,总有效率为63.33%,观察组的显效率和总有效率均高于对照组(P<0.05)。

表1 两组治疗前后骨密度情况比较

Table 1 Comparison of bone mineral density (BMD) before and after treatment between two groups

Groups	Cases	Femur neck BMD(g/cm ²)		Lumbar BMD(g/cm ²)		Remarkable effect(n,%)	Effect(n,%)	Inefficacy(n,%)	Total effective rate(%)
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment				
Observation group	30	0.61 $\pm$ 0.06	0.65 $\pm$ 0.11 ①①	0.75 $\pm$ 0.09	0.81 $\pm$ 0.13 ①①	15(50.00)①	10(33.33)	5(16.67)	83.33①
Control group	30	0.61 $\pm$ 0.08	0.61 $\pm$ 0.10	0.76 $\pm$ 0.12	0.77 $\pm$ 0.13	11(36.67)	8(26.67)	11(36.67)	63.33

Note: Compared with before treatment, ① P<0.05; Compared with control group, ① P<0.05.

2.2 两组治疗前后疼痛情况评比较

治疗前,观察组和对照组的VAS评分比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,观察组和对照组的VAS评分均较治疗前降低(P<0.05),观察组的VAS评分低于对照组,差异有统计

学意义(P<0.05)。治疗后,观察组的腰背痛治疗显效率为46.67%,总有效率为80.00%,对照组的显效率为30.00%,总有效率为53.33%,观察组的显效率和总有效率均高于对照组(P<0.05)。

表 2 两组治疗前后疼痛情况评比较

Table 2 Comparison of pain situation before and after treatment between two groups

Groups	Cases	VAS scores		Remarkable effect(n,%)	Effect(n,%)	Inefficacy(n,%)	Total effective rate(%)
		before treatment	after treatment				
Observation group	30	5.67± 0.83	2.89± 0.52①	14(46.67)①	10(33.33)	6(20.00)	80.00①
Control group	30	5.52± 0.66	3.66± 0.71①	9(30.00)	7(23.33)	14(46.67)	53.33

Note: Compared with before treatment, ① P<0.05; Compared with control group, ① P<0.05.

2.3 两组 Trap-5b 和 Balp 水平比较

治疗前, 观察组和对照组的 Trap-5b 和 Balp 水平比较, 差异无统计学意义(P 0.05); 治疗后, 观察组 Trap-5b 水平较治疗

前下降 (P<0.05), 观察组的 Balp 和对照组的 Trap-5b 和 Balp 水平较治疗前有下降趋势, 但差异无统计学意义(P 0.05); 观察组治疗后的 Trap-5b 水平均低于对照组(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后 Trap-5b 和 Balp 水平比较

Table 3 Comparison of Trap-5b and Balp levels before and after treatment between two groups

Groups	Cases	Trap-5b(U/L)		Balp(g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	30	5.12± 0.76	3.81± 0.53①	11.74± 0.99	11.01± 0.53
Control group	30	5.20± 0.81	4.87± 0.62	12.01± 0.98	11.87± 0.66

Note: Compared with before treatment, ① P<0.05; Compared with control group, ① P<0.05.

2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗期间, 对照组 2 例出现与用药物相关的胃肠道不适症状, 不良反应发生率 6.67 %; 观察组共发生 7 例与用药物相关的不良反应, 不良反应发生率 23.33 %, 其中 4 例为胃肠道不

适, 如恶心、腹痛、腹泻, 1 例口炎, 1 例咽喉灼热感, 1 例头痛; 两组不良反应均可耐受, 未给予特殊处理; 两组治疗期间血尿常规及肝肾功能均未发生异常变化。两组的不良反应发生率比较, 观察组高于对照组(P<0.05)。

表 4 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions

Groups	Cases	Gastrointestinal symptoms	Throat burning	Stomatitis	Headache	incidence of adverse reactions(%)
Observation group	30	4	1	1	1	23.33①
Control group	30	2	-	-	-	6.67

Note: Compared with control group, ① P<0.05.

3 讨论

骨质疏松是绝经后妇女及老年人的常见病, 其发病原因主要为机体内分泌紊乱、骨代谢失调^[10,11]。临床症状以腰背痛为主, 患者常自述有疼痛沿脊柱向两侧扩散感, 因骨质疏松引起的疼痛和功能障碍严重影响患者的生活质量^[12]。抑制骨吸收、促进骨形成、补钙是临床治疗骨质疏松的主要方向, 临床治疗的目的主要是缓解疼痛, 改善骨质量^[13,14]。老年患者由于破骨细胞活性较高, 因此在治疗骨质疏松时仅通过补钙无法有效抑制破骨细胞, 必须合用抑制骨吸收或促进骨形成的药物^[15,16]。

依替膦酸二钠为二磷酸盐类骨吸收抑制剂, 其治疗骨质疏松的主要机制是与体内磷酸钙结合, 抑制人体异常钙化和过量骨吸收, 减轻骨痛; 还可直接抑制破骨细胞形成及防止骨吸收, 降低骨转换率, 增加骨密度等达到骨钙调节作用^[6]。本研究中, 治疗后, 观察组的股骨颈骨密度和腰椎骨密度均较治疗前升高 (P<0.05), 观察组治疗后的股骨颈和腰椎骨密度均高于对照组 (P<0.05), 而对照组治疗前与治疗后比较, 差异无统计学意义 (P 0.05), 且观察组的骨密度治疗显效率和总有效率均高于对

照组 (P<0.05)。提示在未抑制破骨细胞活性或促进骨形成的情况下, 单纯补充钙剂对改善老年骨质疏松症患者的骨密度效果不佳。而治疗后, 观察组和对照组的 VAS 评分均较治疗前降低 (P<0.05), 观察组的 VAS 评分低于对照组, 观察组的腰背疼痛治疗显效率及总有效率均高于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。提示, 依替膦酸二钠联合钙剂可有效改善患者的骨疼痛情况, 其可能与骨质量的改善有关。

Trap-5b 是人体破骨细胞活性的良好标志物, 研究发现其过度表达与骨质疏松的发生有关^[17]。骨吸收时, 破骨细胞附着在骨的表面与其蛋白酶或酸形成一个空隙, 位于破骨细胞微粒体中的 Trap-5b 通过破骨细胞波状缘分泌进入破骨细胞在骨表面形成的空隙, 与其他酶一起参与骨基质中固体钙磷矿化物的降解^[18]。Balp 是成骨细胞的表型标志物之一, 由骨质中分泌出来, 当骨头中钙盐沉淀不足时, 该酶分泌增多, 骨中钙盐充足时分泌减少, 所以可有效反映机体钙吸状况^[19]。且因其半衰期长、稳定性好, 不受肝肾等功能的影响, 因此其临床监测值可有助于骨质疏松的诊断与预后^[20,21]。本研究中, 治疗后, 观察组 Trap-5b 水平较治疗前下降 (P<0.05), 观察组的 Balp 和对照组

的 Trap-5b 和 Balp 水平较治疗前有下降趋势,但无差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗后的 Trap-5b 水平均低于对照组($P < 0.05$)。提示,依替膦酸二钠可有效抑制破骨过程,降低 Trap-5b 水平,但对 Balp 水平影响不大,说明对于骨形成的促进作用不明显,该结果可导致患者骨软化等并发症的发生。同时本研究还显示,观察组的不良反应发生率明显高于对照组($P < 0.05$),但均为二磷酸盐类骨吸收抑制剂的常见胃肠道不良反应,且本次研究中未见骨软化导致的骨折或因不良反应不能耐受而停药的现象发生^[2],可能与病例数较少以及研究时间较短有关。

综上所述,依替膦酸二钠可通过减低患者体内 Trap-5b 和 Balp 水平,抑制破骨过程,从而有效改善老年性骨质疏松症患者的骨密度及骨疼痛,但不良反应发生率较高,临床需综合评估患者情况,可合理选择用药。

参考文献(References)

- [1] Qu B, Ma Y, Yan M, et al. The economic burden of fracture patients with osteoporosis in western China [J]. Osteoporosis International, 2014, 25(7): 1853-1860
- [2] 蒋建发,孙爱军. 中老年女性骨质疏松症的防治 -- 中老年女性骨质疏松症流行病学现状、分类及诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(5): 323-326
Jiang Jian-fa, Sun Ai-jun. Epidemiology, classification and diagnosis of osteoporosis in middle-age women [J]. Chin J Prac Gynecol Obstetr, 2014, 30(5): 323-326
- [3] Zhou P R, Liu H J, Liao E Y, et al. LRP5 polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(6): 821-831
- [4] Cosman F, Beur S J, Leboff M S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [J]. Osteoporosis International, 2014, 25(10): 2359-2381
- [5] Hoshino H. Clinical effect of Etidronate for ten years in the treatment of osteoporosis[J]. Digestion, 2014, 86(86): 697-708
- [6] 齐新生. 依替膦酸二钠治疗老年性骨质疏松症的体会[J]. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7(1): 80-80
Qi Xin-sheng. The effect of Etidronate in the treatment of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2001, 7(1): 80-80
- [7] 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
Zhang Zhi-hai, Liu Zhong-hou, Li Na, et al. Expert Consensus of diagnostic standard of senile osteoporosis in china(2014) [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(9): 1007-1010
- [8] 卜建龙,徐亮,张品一,等. 不同用药方案阿仑磷酸钠治疗老年性骨质疏松症的临床疗效分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 181-184
Bu Jian-long, Xu Liang, Zhang Pin-yi, et al. Efficacy analysis of different therapeutic regimens of alendronate in the treatment of senile osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(2): 181-184
- [9] 贾秀娟,贾黎,钟丽娜,等. 高龄老年骨质疏松症患者应用唑来膦酸注射液的安全性及疗效初步分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(10): 1080-1083
Jia Xiu-juan, Jia Li, Zhong Li-na, et al. Preliminary analysis of the safety and efficacy of zoledronic acid injection on osteoporosis in advanced aged patients[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2013, 19(10): 1080-1083
- [10] Tadrous M, Wong L, Mamdani M M, et al. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis[J]. Osteoporosis Int, 2014, 25(11): 1225-1235
- [11] 郑群,曹洪义,唐毅,等. 伊班膦酸钠联合钙尔奇 D 片治疗老年性骨质疏松症的疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(35): 6897-6899
Zheng Qun, Cao Hong-yi, Tang Yi, et al. Effects of Ibandronate Injection Combined with Caltrate D Tablets in the Treatment of Senile Osteoporosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(35): 6897-6899
- [12] Weaver C M, Alexander D D, Boushey C J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [J]. Osteoporosis International, 2015, 27(1): 1-10
- [13] Watts N B, Diab D L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015, 95(4): 1555-1565
- [14] Engelke K, Lang T, Khosla S, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Advanced Techniques in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part III [J]. Journal of Clinical Densitometry, 2015, 18(3): 393-407
- [15] Karnik A A, Feldt J M V. Osteoporosis in the elderly [J]. La Presse Médicale, 2016, 35(10 Pt 2): 1547-1556
- [16] D'Amelio P, Isaia G C. Male Osteoporosis in the Elderly [J]. International Journal of Endocrinology, 2015, 2015(3): 1-6
- [17] Wang F, Ren H Q, Shen X B. Effect of insulin combined alendronate sodium on bone mineral density and levels of serum BAP, TRAP-5b and BGP in aged patients with type 2 diabetes mellitus with osteoporosis [J]. Journal of Hainan medical college, 2016, 22(13): 62-64
- [18] Sun X, Liang J, Wang C, et al. Transient Effect of 17β -estradiol on Osteoporosis in Ovariectomized Rats Accompanied with Unilateral Disuse in the Early Phase [J]. International Journal of Medical Sciences, 2015, 12(5): 423-431
- [19] Jeong J H, Park J R, Jin E S, et al. Adipose tissue-derived stem cells in the ovariectomy-induced postmenopausal osteoporosis rat model [J]. Tissue Engineering & Regenerative Medicine, 2015, 12(1): 28-36
- [20] Zhang HS, Li T, Liu XS, et al. Experimental study of the effect on bone metabolism and bone histomorphometry of osteoporosis rats with birdpecking and revolving moxibustion on twelve back-shu points[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1): 173-178
- [21] Quemeneur A S, Troceno J M, Ea H K, et al. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease [J]. Osteoporosis International, 2014, 25(11): 2573-2580
- [22] 周俊文,马翔,翟所迪. 双膦酸盐类抗骨质疏松治疗的相对有效性及安全性评估[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1197-1201
Zhou Jun-wen, Ma Xiang, Zhai Suo-di. Evaluation of comparative effectiveness and safety of bisphosphonates [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(12): 1197-1201