

伊班膦酸钠干预绝经后骨质疏松骨量的研究

包丽华 林华 李永军 朱秀芬 张克勤 徐兆强

中图分类号：R58 文献标识码：A 文章编号：1006-7108(2009)08-0587-03

摘要：目的 评价伊班膦酸钠对绝经后骨质疏松骨量变化的作用。方法 32 例年龄 47 ~ 80 岁的绝经后骨质疏松妇女，腰椎、股骨颈或股骨总量骨密度 T 值  $\leq -2.5SD$ ，予以口服伊班膦酸钠 150 mg，每月 1 次，每天服用钙剂 0.5 g，治疗时间 1 年，治疗前后测量腰椎及髌部骨密度，评价伊班膦酸钠对绝经后骨质疏松骨量变化的作用。结果 伊班膦酸钠治疗半年后，患者腰椎骨量较治疗前显著升高（ $P < 0.05$ ），未见明显不良反应，患者有较好的耐受性和持续性。结论 伊班膦酸钠治疗绝经后骨质疏松能显著改善患者骨量，临床使用安全、方便。

关键词：骨质疏松；骨密度；伊班膦酸钠；治疗

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.08.009

Efficacy of monthly oral ibandronate in the treatment of postmenopausal bone loss BAO Lihua , LIN Hua , LI Yongjun , et al. Nuclear Medicine , First Affiliated Hospital , Nanjing Medical University , Nanjing 210029 , China

**Abstract : Objective** To determine the efficacy of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** This study enrolled 32 postmenopausal women aged 47 ~ 80 years with BMD at baseline lumbar spine or femoral neck or total hip T-score  $\leq -2.5$ . Subjects received 150 mg monthly oral ibandronate and took calcium 0.5 g/d. Responder analyses examined the percentage of participants with changes from baseline BMD in lumbar spine and femoral neck and total hip. **Results** Subjects treated with ibandronate achieved larger increases（ $P < 0.05$ ）in lumbar spine BMD after an half year compared with treatment before. Treatment regimens were well tolerated and persisted. **Conclusion** Monthly roal ibandronate is an effective and convenient medication for postmenopausal osteoporosis.

**Key words** : Osteoporosis ; Bone mineral density ; Ibandronate ; Therapy

骨质疏松时骨量变化是骨质疏松性骨折发生的重要影响因素，阻止骨量丢失并提高骨密度是治疗骨质疏松和预防骨质疏松性骨折的关键。本研究目的是观察伊班膦酸钠干预绝经后骨质疏松骨量变化的有效性，及其临床安全性和顺应性。

1 材料和方法

1.1 对象

本研究入选自然绝经 2 年以上的妇女 32 人，年龄 47 ~ 80 岁，双能 X 线骨密度仪（DXA）测量腰椎及髌部骨密度（BMD），BMD 至少有一项 T 值  $\leq -$

2.5SD，排除心、肝、肾及内分泌等可能导致继发性骨质疏松的各类疾病，近 6 个月内未使用过骨代谢的药物。患者一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料（ $\bar{x} \pm s$ ）

项目	数值
年龄（岁）	70.6 ± 7.9
绝经年龄（岁）	48.4 ± 4.1
体重指数（kg/cm <sup>2</sup> ）	23.04 ± 3.1
腰椎 BMD（g/cm <sup>2</sup> ）	0.772 ± 0.076
股骨颈 BMD（g/cm <sup>2</sup> ）	0.6924 ± 0.084
股骨总量 BMD（g/cm <sup>2</sup> ）	0.7231 ± 0.087

1.2 方法

入选患者 32 例，予以口服伊班膦酸钠片剂 150 mg/每月，50 mg/片，每次 3 片，1 次服用，服药后 0.5 小时内不能平卧，2 小时后进餐；同时每日睡前服用元素钙 500 mg + 维生素 D200IU。每日 1 片，睡前服用。研究时间为期 1 年。

作者单位：210029 南京，南京医科大学第一附属医院（包丽华、李永军、张克勤、徐兆强），南京大学医学院附属鼓楼医院骨病中心（林华、朱秀芬）。

通讯作者：包丽华，Email：lihuabao@126.com

### 1.3 观察指标

**1.3.1 骨密度测量** :双能 X 线骨密度测量仪( DXA ) ( LUNAR ,EXPERT 型 )在治疗前、治疗后 6 个月及 12 个月分别测量腰椎( L<sub>2-4</sub> )和髌部( 股骨颈和股骨总量 )骨密度。

**1.3.2 常规实验室检查** :治疗前、治疗后 6 个月及 12 个月分别行血、尿常规 ,肝肾功能及血钙、磷、碱性磷酸酶等生化检测。

**1.3.3 疗效判断** :根据腰椎 BMD 变化百分率 ,即 ( 试验后 - 试验前 ) / 试验前 × 100% 。显效 :BMD 上升 > 2% ;有效 :BMD 上升 0% ~ 2% ;无效 :BMD 下降 ( 负值 ) 。总有效率为 :显效率 + 有效率。

**1.3.4 观察骨折情况** :治疗前及治疗后 12 个月行胸腰椎侧位 X 线检查 ,判断有无新椎体骨折。

**1.3.5 观察不良反应**。

**1.3.6 统计学处理** :计量资料以均数 ± 标准差 (  $\bar{x} \pm s$  )表示 ,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后患者骨量及一般检查变化情况

经 1 年治疗后获随访 29 例 ,退出 3 例。1 年治疗后 ,患者血、尿常规及肝肾功能等生化指标均无明显异常。腰椎 BMD 在治疗 6 个月时即有升高 ,上升 6.25% ,12 个月后上升 9.64% ,与治疗前比较差异有显著性 ( *P* < 0.05 ) ;股骨颈及股骨总量在 6 个月及 12 个月时也有增加 ,但未见统计学差异。详见表 2。

表 2 患者治疗前及治疗后 6 个月和 12 个月骨密度变化					
项目	治疗前 BMI( g/cm <sup>2</sup> )	治疗 6 个月 BMI( g/cm <sup>2</sup> )	骨密度变 化率 ( % )	治疗 12 个月 BMI( g/cm <sup>2</sup> )	骨密度变 化率 ( % )
腰椎 2~4	0.772 ± 0.075	0.821 ± 0.092 <sup>△</sup>	6.25	0.847 ± 0.140 <sup>△</sup>	9.64
股骨颈	0.692 ± 0.084	0.694 ± 0.093	0.24	0.705 ± 0.106	1.74
股骨总量	0.723 ± 0.087	0.735 ± 0.083	1.59	0.733 ± 0.088	1.37

注 :与治疗前比较<sup>△</sup> *P* < 0.05

### 2.2 伊班膦酸钠治疗有效率评价

经治疗 1 年后 ,显效率为 79.3% ,有效率为 6.9% ,总有效率为 86.21%。

### 2.3 骨折情况

经 1 年治疗后有 2 例出现骨折 :1 例为外伤性非椎体骨折( 髌骨骨折 ) ,1 例为椎体骨折( 研究结束拍片时发现 ,无临床症状 )。

### 2.4 不良反应

头晕、头疼 3 例 ,视物模糊 1 例 ;口唇、舌尖发麻 1 例 ,舌尖破溃 1 例 ;肌肉、关节疼痛 1 例。以上患

者出现不良反应时 ,经对症治疗好转 ,不影响治疗。3 例患者自动退出 ,1 例为外伤性骨折 ;1 例并发脑梗 ;1 例出现下颌骨疼痛。

## 3 讨论

骨质疏松对人类生命质量的影响已超过了慢阻肺、中风等疾病 ,已成为当今全球仅次于心血管疾病的最具危害的慢性疾病<sup>[1]</sup>。随着年龄的增长 ,骨量丢失 ,骨折的发生率也逐渐增加。有研究资料显示 ,低骨量的妇女骨折危险性是骨量正常女性的 1.73 倍<sup>[2]</sup>。美国骨质疏松基金会和中华医学会骨质疏松诊治指南中明确指出 ,对既往有骨折史的低骨量妇女建议使用抗骨质疏松药物治疗<sup>[3,4]</sup>。

目前骨质疏松治疗药物种类较多 ,而双膦酸盐类药物是当今循证医学研究最全面 ,临床疗效最确切 ,应用面最广的一种抗骨吸收类药物 ,可用于各种类型的骨质疏松治疗。它有很强的抑制骨吸收 ,增加骨密度 ,预防骨质疏松性骨折的作用 ,因此被明确指定为临床治疗骨质疏松的一线用药。阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠是目前临床应用最多的双膦酸盐 ,为含“ 氮 ”结构 ,对骨吸收和骨矿化的抑制比为 1:1000 和 1:5000 ,治疗 1 ~ 3 年后 BMD 提高约为 4% ~ 9% 和 4% 左右<sup>[5,6]</sup> ,减少椎体和非椎体骨折均可达到 50% ~ 60%<sup>[3]</sup> ,服药方法为每周 1 次或每日 1 次。

伊班膦酸钠亦为含“ 氮 ”双膦酸盐 ,该药抗骨吸收的能效比为 1:10000 ,可口服 ,也可静脉给药 ,口服给药有日服 ( 2.5 mg/天 ) 和月服 ( 150 mg/月 ) 。已有临床资料证实它在骨质疏松的治疗和预防中有很大的潜力。有研究表明 ,月服伊班膦酸钠 1 年后 ,腰椎骨密度增加 3.7% ,股骨颈骨密度增加 1.09% ,髌部总骨密度增加 1.49% ,可有效减少椎体骨质疏松性骨折的发生率 ,但对非椎体骨折的预防几乎没有作用<sup>[2]</sup>。月服伊班膦酸钠在增加骨密度 ,预防骨质疏松骨折的发生等方面较日服伊班膦酸钠有明显的优势 ,副作用也较日服伊班膦酸钠少<sup>[8]</sup>。

本研究月服伊班膦酸钠治疗 1 年 ,患者腰椎骨密度在治疗 6 个月后就明显提高 ,达 6.25% ,12 个月增加了 9.64% ,股骨颈骨密度和髌部总骨密度在 12 个月分别增加了 1.74% 和 1.37%。腰椎骨密度上升率较 Anthony<sup>[2]</sup>的结果 3.7% 和 Miller<sup>[9]</sup>研究的 6% 有明显增加 ,髌部总骨密度上升值与 Anthony 的研究结果基本相同 ,但与 Miller 研究髌部增加 3% 的结果相比还有差距。由于本研究为自身对照且观察时间较短 ,病例数较少 ,因此对骨量影响和预防骨

折的疗效判断有待进一步完善。

在众多的骨质疏松治疗中,第 3 代双膦酸盐周服或日服的阿仑膦酸钠及利塞膦酸钠已应用临床多年,它们可提高骨量,预防骨质疏松性骨折,在骨质疏松防治中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。但由于双膦酸盐类药物在消化道吸收非常少,含氮的双膦酸盐对食道和胃黏膜有刺激和侵蚀作用,因此要求空腹服药后 30~60 分钟内不能进食,不能平卧,以免药物返流食道而损伤食道黏膜。因服药方法和服药频率的关系,患者对日服和周服的双膦酸盐治疗的持续性和顺应性并不十分满意。研究表明:月服伊班膦酸钠服药间隙期长,且疗效与日服伊班膦酸钠相同,甚至高于日服伊班膦酸钠,明显提高患者治疗的持续性和顺应性<sup>[4]</sup>。和其他第 3 代双膦酸盐一样,伊班膦酸钠的临床不良反应较少,不良反应主要表现在用药的初期,少数患者出现的头晕、头痛、口舌发麻、肌痛等症状,经对症治疗后消失,绝大多数患者无明显上消化道症状。

综上所述,伊班膦酸钠作为一种绝经后骨质疏松新型双膦酸盐类治疗药物因其服用方便,疗效确切,不良反应少,在临床骨质疏松治疗上有较好的发展潜力,相关的有效性、安全性及耐受性研究有待进一步全面深入。

## 【参 考 文 献】

- [1] 林华,包丽华,李滨,等.利塞膦酸钠干预绝经后妇女骨量的研究.中国骨质疏松杂志,2007,13:727-731.
- [2] Anthony I Sebba, Ronald D Emkey, Joseph D Kohles, et al. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: Results of a meta-analysis. Bone 2009 44:423-427.
- [3] 中华医学会.临床诊疗指南——骨质疏松和骨矿盐疾病分册.北京:人民卫生出版社,2006 2-3.
- [4] Michael R. McClung, Michael A Bolognese, Farhad Sedaratic, et al. Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss. Bone 2009 44:418-422.
- [5] Andrew Grey Ian R Reid. Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. Therapeutics and Clinical Risk Management 2006 2(1):77-86.
- [6] A. Cooper, J. Drake, E. Brank. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. Int J Clin Pract, 2006, 60(8):896-905.
- [7] 包丽华,李滨,林华,等.利塞膦酸钠防治绝经后骨质疏松症.江苏医药,2005,11:31-34.
- [8] Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. Clin Ther 2006 28(4):475-490.
- [9] Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005 20(8):1315-1322.

(收稿日期 2009-04-14)