

· 药物研究 ·

唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗骨质疏松患者的疗效比较及对血清 25-(OH)D、BALP、BGP 的影响分析

章裕* 邱冰 朱思刚 罗春山 陈黔 宋红 王大寿

贵州省骨科医院骨内科, 贵阳 550002

中图分类号: R969.2, R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 08-1035-04

摘要: 目的 比较唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗骨质疏松(OP)患者的疗效及对血清 25 羟维生素 D[25-(OH)D]、骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)的影响。方法 将我院收治的 82 例 OP 患者随机分为观察组 41 例和对照组 41 例。在钙尔奇 D 和骨化三醇胶丸常规治疗的基础上, 观察组患者行唑来膦酸治疗, 对照组患者行阿仑膦酸钠治疗。评价两组患者的临床治疗效果, 于两组患者治疗前后检测骨密度(BMD)及血清相关骨代谢标志物, 包括 25-(OH)D、BGP、BALP。结果 观察组患者临床治疗的总有效率为 90.25%, 对照组为 80.48%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 6 个月后, 两组患者的平均腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 较治疗前均增大($P < 0.05$), 但治疗 12 个月后观察组患者腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 的增大幅度均高于对照组($P < 0.05$)。治疗 12 个月后, 两组患者的平均 25-(OH)D 较治疗前均升高($P < 0.05$), BGP、BALP 较治疗前均下降($P < 0.05$), 但观察组患者 BGP、BALP 两指标的下降幅度要高于对照组($P < 0.05$)。结论 唑来膦酸治疗 OP 的临床疗效较阿仑膦酸钠显著, 能有效下调 BALP、BGP 水平, 提高患者骨密度, 值得临床推广应用。

关键词: 骨质疏松; 唑来膦酸; 阿仑膦酸钠; 骨密度; 骨代谢

Comparison of the efficacy of zoledronic acid and alendronate in the treatment of osteoporosis and their influence on serum 25-(OH)D, BALP and BGP levels

QIN Yu*, QIU Bing, ZHU Sigang, LUO Chunsan, CHEN Qian, SONG Hong, WANG Dashou

Department of Orthopaedics, Guizhou Osteological Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding author: QIN Yu, Email: 691760774@qq.com

Abstract: Objective To compare the effects of zoledronic acid and alendronate sodium on bone mineral density and serum 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D), osteocalcin (BGP) and bone specific alkaline phosphatase (BALP) levels in patients with osteoporosis (OP). **Methods** 82 osteoporosis patients attending clinics of our hospital were randomly divided to the study group (41 cases) and the control group (41 cases). All patients received Caltrate D and calcitriol capsules as routine treatment, and patients in the study group were treated with zoledronic acid, and patients in the control group were treated with alendronate sodium. The clinical effects of the two groups were evaluated, and in both groups bone mineral density (BMD) and serum markers of bone metabolism including 25(OH)D, BGP and BALP were measured before and after treatment. **Results** The total effective rate was 90.25% in the study group and 80.48% in the control group ($P < 0.05$). After six-month of treatment, in both groups lumbar spine (L2-4) and right femoral neck BMD increased significantly compared with before treatment ($P < 0.05$). After 12 months of treatment, the increase in lumbar spine (L2-4) and right femoral neck BMD were significantly greater in the study group than the control group ($P < 0.05$). At 12 months, compared with before treatment levels, in both groups the 25(OH)D levels increased ($P < 0.05$), and the BGP and BALP levels decreased ($P < 0.05$), but the decline in BGP and BALP levels was greater in the study group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid was more effective in the treatment osteoporosis than alendronate sodium, significantly increased bone mineral density and reduced BALP and BGP levels, suggesting it could be widely used for the treatment of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Zoledronic acid; Alendronate sodium; Bone mineral density; Bone metabolism

*通讯作者: 章裕, Email: 691760774@qq.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是因多种原因引发的一组以骨量减少、骨脆性增加及骨微结构变化

为基础病理的代谢性骨病变疾病,病人临床主要表现为腰背疼痛、身长缩短、驼背及骨折并发症。近年来,随着我国人口老龄化趋势的日益加剧,OP 的发病率日趋上升;据最新的调查统计数据显示,我国 60 岁以上人群中 OP 的发病率高达 56%,已成为威胁老年人群生活质量的重要疾病因素^[1]。目前,OP 的临床治疗仍以药物治疗为主,且随着临床医学对该病发病机制研究的不断深入及新型抗骨质疏松药物的不断研发,OP 的系统治疗已日趋成熟。阿仑膦酸钠作为骨代谢调节剂,是目前为止治疗 OP 应用历史最长的药物之一,其药理、作用机制、药物有效性及安全性已有充足的循证医学依据;而唑来膦酸则是第三代双磷酸药物,也是目前药理活性最强的双磷酸盐,已有较多文献研究报道证实唑来膦酸在 OP 的防治中取得了显著的效果。鉴于此,为对比分析二者在 OP 临床治疗中的应用疗效,本文以我院收治的 82 例 OP 病人为研究对象,分组分别予以唑来膦酸、阿仑膦酸钠治疗,现对比报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院 2013 年 1 月-2014 年 12 月期间收治的 82 例 OP 病人为研究对象,诊断标准参照《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》^[2],患者临床主要表现为腰背疼痛、髋膝疼痛等。病例排除标准:(1)观察期间服用过对骨代谢造成影响的药物者;(2)继发性骨质疏松者;(3)合并肿瘤疾病或代谢性疾病者;(4)合并严重心血管疾病者。采用随机数字表法将本组 82 例病人分为 2 组,即观察组 41 例和对照组 41 例。观察组男 19 例,女 22 例,年龄 60~83 岁,平均(69.24±10.43)岁,病程 3~23 年,平均(6.16±2.45)年;对照组男 18 例,女 23 例,年龄 60~82 岁,平均(68.55±9.82)岁,病程 3~24 年,平均(6.36±2.27)年。在性别、年龄、病程等一般资料比较上,2 组差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

2 组病人均行常规药物治疗,包括:(1)钙尔奇 D(碳酸钙 D3 片,生产厂家:惠氏制药有限公司;国药准字:H10950029),于中餐和晚餐前予以口服,1 片/次,2 次/d,600 mg/片;(2)骨化三醇胶丸(罗盖全,生产厂家:上海罗氏制药有限公司;国药准字:J20100056),口服,1 粒/次,1 次/d。

观察组 41 例病人在常规治疗的基础上行唑来

膦酸治疗,即于 100 ml 的 0.9% 氯化钠溶液中加入 5mg 的唑来膦酸盐(生产厂家:国药集团国瑞药业有限公司;国药准字:H20041955),予以患者静脉输注,1 次/年,输注时间 ≥ 15 min;对照组 41 例病人在常规治疗的基础上行阿仑膦酸钠治疗,即予以患者阿仑膦酸钠(生产厂家:万特制药(海南)有限公司;国药准字:H20083481)口服,70 mg/次,1 次/周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床治疗效果:于 2 组患者治疗前及治疗 6 个月后,采用视觉模拟评分法(visual analogue scale/score, VAS)评估患者静息性腰背痛、翻身痛、前屈后伸痛等疼痛程度,根据评估结果予以临床治疗效果评价,评价标准为:优:治疗后患者 VAS 评分下降 $\geq 80\%$;良:VAS 评分下降 60%~79%;好:VAS 评分下降 40%~59%;差:VAS 评分下降 $\leq 39\%$ ^[3]。临床治疗总有效率=优率+良率。

1.3.2 骨密度:于 2 组患者治疗前、治疗 6 个月及 12 个月后,采用 Dpx-MD 型双能 X 射线测量仪(美国 Madison 公司生产)分别对患者的腰椎正位(L2-4)和右股骨颈的骨密度(BMD)进行测量,每部位测量取 2 次测量均值。

1.3.3 骨代谢标志物:于 2 组患者治疗前及治疗 12 个月后,采集患者空腹静脉血,予以离心分离血清后,分别对患者的相关骨代谢标志物进行检测,包括血清 25 羟维生素 D(25-(OH)D)、骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)。其中,25-(OH)D 的检测采用罗氏全自动电化学发光免疫分析法,BGP 的检测采用放射免疫法(RIA),BALP 的检测采用 ALISEI 全自动酶免分析仪检测^[4]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件,计数检测数据以率的形式表示,计数资料比较用 χ^2 检验;计量检测数据标准差用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验组间两均数的比较, $P<0.05$ 提示有统计学意义上的差异。

2 结果

2.1 临床治疗效果(表 1)

从表 1 可以看出,观察组患者临床治疗总有效率为 90.25%,对照组为 80.48%,2 组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 骨密度(表 2)

从表 2 可以看出,治疗前 2 组患者的平均腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后,2 组患者的平均

表 1 两组患者临床治疗效果对比(n/%)

Table 1 Comparison of the clinical treatment effects between the two groups (n/%)

组别	例数	优	良	好	差	总有效率
观察组	41	23/56. 10 *	14/34. 15	3/7. 32	1/2. 43 *	37/90. 25 *
对照组	41	17/41. 46	16/39. 02	4/9. 76	4/9. 76	33/80. 48

注:与对照组比较,*P<0.05。

表 2 两组患者治疗前后腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 对比(g/cm², $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of before and after treatment lumbar spine (L2-4) and right femoral neck BMD in the two groups (g/cm², $\bar{x}\pm s$)

组别		腰椎正位(L2-4)BMD	右股骨颈 BMD
观察组(n=41)	治疗前	0. 712 ± 0. 078	0. 689 ± 0. 062
	治疗 6 个月后	0. 753 ± 0. 082	0. 712 ± 0. 067
	治疗 12 个月后	0. 795 ± 0. 091 *	0. 756 ± 0. 071 *
对照组(n=41)	治疗前	0. 714 ± 0. 077	0. 691 ± 0. 062
	治疗 6 个月后	0. 751 ± 0. 083	0. 708 ± 0. 065
	治疗 12 个月后	0. 763 ± 0. 088	0. 720 ± 0. 070

注:与对照组比较,*P<0.05。

腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 较治疗前均增大(P<0.05),但治疗 12 个月后观察组患者腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 的增大幅度均高于对照组

2.3 血清骨代谢指标(表 3)

表 3 两组患者治疗前后血清骨代谢指标对比(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum bone metabolism indexes before and after treatment in the two groups (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别		25-(OH)D	BGP	BALP
观察组(n=41)	治疗前	22. 32 ± 6. 45	14. 28 ± 3. 21	20. 02 ± 4. 25
	治疗 12 个月后	35. 35 ± 10. 56	10. 17 ± 2. 03 *	16. 28 ± 4. 24 *
对照组(n=41)	治疗前	23. 09 ± 7. 01	14. 30 ± 3. 22	19. 92 ± 4. 16
	治疗 12 个月后	33. 72 ± 9. 98	12. 83 ± 3. 01	18. 03 ± 3. 77

注:与对照组比较,*P<0.05。

从表 3 可以看出,治疗前 2 组患者的平均血清 25-(OH)D、BGP、BALP 指标值比较,差异均无统计学意义(P>0.05);治疗 12 个月后,2 组患者的平均 25-(OH)D 较治疗前均升高(P<0.05),BGP、BALP 较治疗前均下降(P<0.05),但观察组患者 BGP、BALP 两指标的下降幅度要高于对照组(P<0.05)。

3 讨论

目前,OP 临床治疗的主要原则在于缓解病人骨痛症状,提高骨量,预防骨折,改善病人生存质量。在长期的临床实践中,阿仑膦酸钠作为双磷酸盐药物,为防治 OP 的经典药物,其主要作用机理在于对破骨细胞的活性及合成产生抑制作用,以控制致疼因子及炎症介质的释放,在缓解骨痛症状的同时提高骨量。而唑来膦酸同样属于双磷酸盐药物范畴,因而与阿仑膦酸钠有着相似的药理基础,但医学实践证实唑来膦酸的药理活性比阿仑膦酸钠更强,因此在 OP 的防治治疗中或可取得更加的疗效^[5]。为对比二者在 OP 临床治疗中的应用效果,为临床合

理用药提供参考依据,本研究采用病例对照研究的方法,在常规治疗的基础上,观察组病人行唑来膦酸治疗,对照组病人行阿仑膦酸钠治疗,结果显示:(1)唑来膦酸治疗 OP 的疗效优于阿仑膦酸钠。本研究结果显示,观察组患者临床治疗总有效率为 90.25%,对照组为 80.48%,观察组患者的临床治疗效果优于对照组。唑来膦酸作为二磷酸化合物,不仅能够对骨组织产生特异性作用,更能够在破骨细胞周围进行选择性的聚集,对破骨细胞的活性及合成产生抑制,并促使其凋亡,对骨溶解病变进行逆转,最终使破骨细胞的数量减少,起到缓解骨痛的作用^[6]。虽与阿仑膦酸钠作用机理相似,但唑来膦酸作为第三代双磷酸药物,药理学证实,其抑制骨吸收的能力为第二代药物的 100 倍,活性更是第一代双磷酸盐的 2000 倍^[7],因此,在临床疗效上唑来膦酸优于阿仑膦酸钠,更能有效改善患者骨痛症状。(2)唑来膦酸对 OP 患者骨密度的提高效果优于阿仑膦酸钠。本研究结果显示,治疗 6 个月后,2 组病人的平均腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 较治疗

前均增大,但治疗 12 个月后观察组患者腰椎正位(L2-4)及右股骨颈 BMD 的增大幅度均高于对照组。唑来膦酸主要作用于成骨细胞,能够有效抑制破骨细胞对成骨细胞的刺激,阻碍破骨细胞介导的骨吸收,对溶骨性病灶进行修复,缓解骨吸收和骨丢失,发挥增加骨量,提高骨密度的效果。相关报道证实,与安慰剂比较,患有骨质疏松症的病人,一年静脉滴注唑来膦酸一次可使以后任何形式的骨折发生风险降低 35%^[8]。凌泽瑶等^[9]通过比较唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女 OP 的疗效,结果显示治疗 24 个月后,唑来膦酸组与阿仑膦酸钠组患者腰椎 L1-4、全髋和股骨颈部位的 BMD 均提高,但唑来膦酸组患者在腰椎 L1-4、全髋等 2 个部位的 BMD 值增加幅度显著大于阿仑膦酸组。因此,唑来膦酸对 OP 患者骨密度的提高效果优于阿仑膦酸钠,本研究结果与文献报道一致。(3)唑来膦酸治疗 OP 对患者骨代谢指标的改善效果优于阿仑膦酸钠。本研究结果显示,治疗 12 个月后,2 组病人的平均 25-(OH)D 较治疗前均升高,BGP、BALP 较治疗前均下降,但观察组患者 BGP、BALP 两指标的下降幅度要高于对照组。其中,血清 BGP 是由成骨细胞分泌的一种活性多肽,是反映新形成的成骨细胞活动状态的重要指标,在调节骨代谢中起重要作用。其指标水平的下降,提示成骨细胞活性的减弱,细胞合成活动停止,胞浆减少,成为骨细胞^[10]。而骨细胞能够促进新的基质的产生,维持骨吸收和骨形成处于平衡状态,对防治 OP 具有重要的意义。BALP 主要由成骨细胞合成,同样是反映骨形成的重要指标,而本研究中,唑来膦酸治疗下患者 BGP、BALP 的下降幅度大于阿仑膦酸钠,主要是因为唑来膦酸能够选择性地作用于成骨细胞,降低破骨细胞对骨骼表面的吸附能力,进而促进破骨细胞凋亡,以抑制骨吸收,下调 BGP 及 BALP 水平,防止 OP^[11-12]。

综上,唑来膦酸治疗 OP 的临床治疗较阿仑膦酸钠显著,能有效下调 BALP、BGP 水平,提高患者骨密度,值得临床推广应用。

【参 考 文 献】

- [1] 刘颖,马风云. 阿仑膦酸钠及唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症患者的临床疗效研究. 河北医学,2016,22(1):182-184.
Liu Y, Ma FY. Alendronate and zoledronic acid in the treatment of patients with primary osteoporosis clinical research on. Hebei Medical Journal, 2016, 22(1):182-184. (in Chinese)
- [2] 黄凤兰,杨跃林. 唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症临床疗效研究. 医学理论与实践,2014,8(12):1556-1558.
Huang FL, Yang YL. Study on the clinical efficacy of the treatment of primary osteoporosis with the treatment of primary osteoporosis. Journal of Medical Theory and Practice, 2014, 8(12):1556-1558. (in Chinese)
- [3] 陈浩,杨帆,贾璞,等. 骨化三醇对骨质疏松家兔血清和骨组织维生素 D 水平影响的研究. 临床和实验医学杂志,2016,15(1):233-235.
Chen H, Yang F, Jia P, et al. Study on the effect of three alcohol on serum and bone tissue vitamin D levels in osteoporosis rabbits. Clinical and Experimental Medicine Journal, 2016, 15(1):233-235. (in Chinese)
- [4] 刘娟娟,李鹏,董伟,等. 唑来膦酸对破骨细胞分化中钙调蛋白依赖性激酶 II 和 IV 基因表达的影响. 吉林大学学报(医学版),2016,47(1):301-303.
Liu JJ, Li P, Dong W, et al. Zoledronic phosphonic acid on osteoclast differentiation and calmodulin dependent kinase II and IV gene expression. Jilin University Journal (Medical Edition), 2016, 47(1):301-303. (in Chinese)
- [5] 谷文莎,游利,陈琳,等. 高龄老年女性骨质疏松患者骨代谢特点及使用双膦酸盐的疗效. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(4):177-179.
Gu WS, You L, Chen L, et al. Effect of aged women osteoporosis patients with bone metabolism and bisphosphonate use. Chinese bone osteoporosis and bone mineral disease magazine 2015, 8(4):177-179. (in Chinese)
- [6] 赵延蕾,王姗姗,曹雪,等. 磷酸化磷虾肽对骨质疏松症大鼠炎症因子的影响. 营养学报,2015,27(6):4445-4447.
Zhao YL, Wang SS, Cao X, et al. Phosphorylation of krill peptides influence on inflammatory factors of osteoporosis rats. Journal of nutrition, 2015, 27(6):4445-4447. (in Chinese)
- [7] 王秋生,费锦萍. 唑来膦酸对原发性骨质疏松症骨痛、骨密度及骨转换的影响. 现代实用医学,2015,54(12):78-80.
Wang QS, Fei JP. Zoledronic phosphonic acid on: 78-80. primary osteoporosis bone pain, bone mineral density and bone turnover. Modern practical medicine 2015, 54(12):78-80. (in Chinese)
- [8] Melika H, Stephens, Andrew Grey, et al. 3-D bone models to improve treatment initiation among patients with osteoporosis: A randomised controlled pilot trial. Psychology & Health, 2016, 31(4):487-497.
- [9] 凌泽瑶,王以容,陈勇. 唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女 OP 的疗效比较. 西南国防医药,2015,6(1):221-223.
Ling ZY, Wang YR, Chen Y. Comparison of the efficacy of OP in the treatment of postmenopausal women with and the effect of the treatment of postmenopausal women. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2015, 6(1):221-223. (in Chinese)
- [10] Akira Itabashi, Kousei Yoh, Arkadi AC, et al. Bridging analysis of the efficacy and safety of bazedoxifene in Japanese and global populations of postmenopausal women with osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2015, 33(1):61-72.
- [11] Chen JF, Yang KH, Zhang ZL, et al. A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia. Osteoporosis International, 2015, 26(1):11-28.
- [12] Liu YQ, Han XF, Liu TG, et al. A cell-based model of bone remodeling for identifying activity of icarrin in the treatment of osteoporosis. Biotechnology Letters, 2015, 37(1):219-226.

(收稿日期: 2016-03-06)