

# 锝<sup>99m</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐联合钙剂、维生素D<sub>3</sub>治疗原发性骨质疏松症(I型)骨转换标志物变化的临床观察

郑飞波\*,王明民,柳炳吉,朱文茹,梁杰,于华\*(青岛大学医学院第二附属医院核医学科,山东青岛266042)

中图分类号 R681 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)04-0345-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.20

**摘要** 目的:观察锝<sup>99m</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐与钙剂、维生素D<sub>3</sub>联合治疗原发性骨质疏松症骨转换标志物的变化。方法:选择60例原发性骨质疏松症(I型)患者,随机均分为对照组和治疗组。对照组给予维生素D<sub>3</sub> 1 μg/d和钙尔奇-D片600 mg/d,服用150 d;治疗组在对照组的基础上给予锝<sup>99m</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐22 mg/d缓慢静脉滴注,10 d为1个疗程,间隔15 d开始下一疗程,共6个疗程。治疗前和开始治疗第3、5个月分别测定2组患者骨转换标志物[尿脱氧吡啶啉交联蛋白(Dpd)和I型胶原N端肽(NTX)、血骨特异性碱性磷酸酶(BALP)和骨钙素(BGP)]水平并进行比较,观察2组患者不良反应发生率。结果:治疗组治疗后骨转换标志物水平均较对照组显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而且尿Dpd和NTX、血BALP和BGP变化率均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组均未见不良反应发生。结论:锝<sup>99m</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐与钙剂、维生素D<sub>3</sub>联合治疗原发性骨质疏松症可以有效降低骨转换率,增加骨量,从而改善原发性骨质疏松症患者的生活质量,且安全性较好。

**关键词** 锝<sup>99m</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐;钙剂;维生素D<sub>3</sub>;原发性骨质疏松症;骨转换标志物

## Clinical Observation of 99 Technetium Methylene diphosphonate Combined with Calcium and Vitamin D<sub>3</sub> in the Treatment of the Change of Bone Metabolism Markers Caused by Primary Osteoporosis (Type I)

ZHENG Fei-bo, WANG Ming-min, LIU Bing-ji, ZHU Wen-ru, LIANG Jie, YU Hua (Dept. of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Shandong Qingdao 266042, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the change of bone metabolism markers caused by primary osteoporosis treated with 99 technetium methylenediphosphonate combined with calcium and vitamin D<sub>3</sub>. **METHODS:** 60 patients suffered from primary osteoporosis (type I) were randomized into treatment group and control group with 30 cases in each group. Control group were treated with vitamin D<sub>3</sub> (1 μg/d) and Caltrate with vitamin D tablets (600 mg/d) for 150 days. Based on the therapeutic regimen of control group, treatment group were treated with 99 technetium methylenediphosphonate 22 mg/d intravenous drip for 10 days, subsequently with an intermission for 15 days, repeated 6 cycles. The markers of bone metabolism (urine Dpd and NTX, BALP and BGP) were detected and compared separately in different period of pre-therapy, 3 months or 5 months after treatment. The incidence of adverse drug reactions were observed in 2 groups. **RESULTS:** The levels of markers in treatment group decreased obviously after treatment, compared with in corresponding control group; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). The change of urine Dpd, NTX, BALP and BGP in treatment group surpassed obviously in control group; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). No adverse drug reaction was found in 2 groups. **CONCLUSION:** The combination therapy of 99 technetium methylenediphosphonate, calcium and vitamin D<sub>3</sub> is effective and safe in lowering the rate of bone turnover, increasing bone quality and improving life quality of patients with primary osteoporosis.

**KEY WORDS** 99 technetium methylenediphosphonate; Calcium carbonate; Vitamin D<sub>3</sub>; Primary osteoporosis; Markers of bone metabolism

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨组织显微结构退化为特征的全身性进展性骨骼疾病,常伴有骨脆性增加,易发生骨折。随着社会人口老龄化程度的不断提高,骨质疏松症的发病率亦逐年上升,我国老年人骨质疏松症的患病率女性为90%,男性为61%;该病发病率在全世界居常见病第6位<sup>[1]</sup>。骨质疏松症分为原发性和继发性两类,原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症(I型)和老年性骨质疏松症(II型)。抗骨质疏松症药物主要有两大类:一类是以抑制骨吸收为主的骨吸收抑制剂,另一类是以促进骨形成为主的骨形成促进剂。本研究旨在观察锝<sup>99m</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐联合钙剂、维

生素D<sub>3</sub>治疗原发性骨质疏松症(I型)的临床效果,以为临床治疗提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2008年6月—2011年12月在我院经双能量X线骨密度仪(DEXA)检查证实的女性骨质疏松症患者60例,均自然绝经1年以上,且排除患代谢性疾病、内分泌疾病、结缔组织疾病和服用影响骨代谢药物等因素。按照不同的治疗方案随机均分为治疗组和对照组,对照组平均年龄为(66±7.4)岁,治疗组平均年龄为(69±7.5)岁。2组年龄等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 1.2 治疗方法

对照组给予维生素D<sub>3</sub>胶囊(以色列梯瓦制药工业有限公司)1 μg/d和钙尔奇-D片(惠氏制药有限公司)600 mg/d,服用

\*副主任医师,副教授。研究方向:核素诊疗、骨质疏松及骨性疾病诊疗。E-mail:zhfbmzh@163.com

#通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向:核素诊疗。E-mail:qdyhua279@yahoo.com.cn

150 d; 治疗组在对照组的基础上给予锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二磷酸盐注射液(成都云克药业有限责任公司)22 mg/d 缓慢静脉滴注, 10 d 为一个疗程, 间隔 15 d 开始下一疗程, 共 6 个疗程。

### 1.3 评价指标

1.3.1 骨吸收指标 2 组患者均在治疗前和开始治疗第 3、5 个月留取晨尿, 采用深圳市新产业生物医学工程有限公司生产的迈格鲁米化学发光仪检测尿脱氧吡啶啉交联蛋白(Dpd)和 I 型胶原 N 端肽(NTX)水平。

1.3.2 骨形成指标 2 组患者均在治疗前和开始治疗第 3、5 个月留取血标本, 采用深圳市新产业生物医学工程有限公司生产的迈格鲁米化学发光仪检测骨特异性碱性磷酸酶(BALP)和骨钙素(BGP)水平。

### 1.4 不良反应评价

治疗中密切观察 2 组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 率的比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者骨吸收指标的比较

2 组患者尿 Dpd 和 NTX 水平在开始治疗第 3、5 个月均不同程度下降, 但治疗组下降程度较对照组明显, 治疗第 3 个月时组间差异已有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 详见表 1 [注: 变化率 = (各组开始治疗第 5 个月指标值 - 治疗前的值) / 治疗前的值  $\times 100\%$ ]。

表 1 2 组患者治疗前后 Dpd 和 NTX 及变化率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of the change of Dpd and NTX between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | Dpd, nmol/mmol |             |             |        | NTX, nmol BCE/mmol Cr |             |             |        |
|----------|----------------|-------------|-------------|--------|-----------------------|-------------|-------------|--------|
|          | 治疗前            | 治疗3个月       | 治疗5个月       | 变化率, % | 治疗前                   | 治疗3个月       | 治疗5个月       | 变化率, % |
| 治疗组      | 26.0 ± 1.32    | 14.0 ± 0.79 | 5.7 ± 0.76  | 78.1   | 68.4 ± 2.20           | 43.0 ± 6.90 | 28.9 ± 2.21 | 57.7   |
| 对照组      | 25.5 ± 2.60    | 17.0 ± 1.20 | 10.4 ± 0.74 | 59.2   | 67.6 ± 2.30           | 58.0 ± 7.10 | 49.8 ± 1.48 | 26.3   |
| <i>p</i> | >0.05          | <0.01       | <0.01       | <0.05  | >0.05                 | <0.01       | <0.01       | <0.05  |

### 2.2 2 组患者骨形成指标的比较

2 组患者血 BALP 和 BGP 水平在开始治疗第 3、5 个月均有不同程度下降, 但治疗组下降较对照组显著, 治疗第 3 个月时组间差异已有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 2 [注: 变化率 = (各组开始治疗第 5 个月指标值 - 治疗前的值) / 治疗前的值  $\times 100\%$ ]。

表 2 2 组患者治疗前后 BALP 和 BGP 及变化率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of the change of BALP and BGP between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | BALP, $\mu\text{g/ml}$ |             |             |        | BGP, ng/ml  |             |             |        |
|----------|------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|-------------|--------|
|          | 治疗前                    | 治疗3个月       | 治疗5个月       | 变化率, % | 治疗前         | 治疗3个月       | 治疗5个月       | 变化率, % |
| 治疗组      | 16.9 ± 0.73            | 14.3 ± 0.63 | 13.6 ± 0.41 | 19.5   | 13.7 ± 0.98 | 11.9 ± 1.43 | 10.9 ± 1.45 | 20.4   |
| 对照组      | 16.7 ± 0.59            | 15.6 ± 0.56 | 14.3 ± 0.96 | 14.3   | 14.4 ± 1.10 | 13.8 ± 1.07 | 12.2 ± 1.66 | 15.3   |
| <i>p</i> | >0.05                  | <0.05       | <0.05       | <0.05  | >0.05       | <0.05       | <0.05       | <0.05  |

### 2.3 2 组患者不良反应比较

2 组患者均未见不良反应发生。

## 3 讨论

原发性骨质疏松症的防治常规是以口服维生素 D<sub>3</sub>、钙剂等为主, 但部分患者因胃肠道吸收功能较差导致治疗效果不明显<sup>[1-2]</sup>。近年来, 二磷酸盐类药物已发展成为最有效的骨吸收抑制剂。其能减少各种原因引起的骨吸收, 广泛用于预防和/或治疗原发性骨质疏松症<sup>[3]</sup>。锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二磷酸盐为该类药物中的新型制剂, 不仅能够抑制破骨细胞活性, 还有免疫调节作用。该药可抑制白细胞介素等细胞因子的产生从而增加骨强度, 减少骨折等并发症的发生<sup>[4]</sup>。另外, 该药还有消炎、镇痛的作用, 却没有类似于非甾体药物的副作用。

NTX 是 I 型胶原降解过程中的特异产物, 而 I 型胶原是矿化骨组织中唯一的胶原类型, 占矿化骨基质的 90%。Dpd 是骨与软骨之间胶原分子的交叉链, 在骨基质吸收过程中释放入血, 可以直接评估骨吸收状况, 并且比羟脯氨酸更灵敏, 比骨密度的改变也更早出现。NTX 和 Dpd 均从尿液中直接排泄, 不受饮食中胶原蛋白影响, 故尿 NTX 和 Dpd 为目前国际上公认的代表骨吸收的生化指标<sup>[5]</sup>。BALP 源于成骨细胞, 主要作用为分解有机磷酸化合物, 使产生的无机磷离子与钙离子结合形成羟磷灰石后沉积在骨组织, 比总磷酸酶更能反映骨的合成状况, 更具特异性<sup>[6]</sup>。BGP 是由成熟成骨细胞分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白, 其含有 3 个维生素 K 依赖性的  $\gamma$ -羧基谷氨酸, 主要作用是促进骨组织的正常矿化过程, 抑制异常羟磷灰石的形成、抑制软骨矿化速率<sup>[7]</sup>。所以, BGP 既是反映成骨细胞活性的敏感指标, 也是反映骨形成的特异性指标。

本研究通过比较尿 Dpd 和 NTX、血 BALP 和 BGP 水平来评价锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二磷酸盐联合钙剂、维生素 D<sub>3</sub> 治疗原发性骨质疏松症 (I 型) 的临床疗效。结果, 治疗组治疗第 3、5 个月时尿 Dpd 和 NTX、血 BALP 和 BGP 均明显降低, 与对照组相比治疗组有效降低了骨转换率, 在治疗第 3 个月时 2 组患者骨转换标志物变化率比较差异已有统计学意义; 治疗第 5 个月时骨转换标志物治疗组降至较低水平甚至接近正常值, 而对照组仍高于正常值, 可见锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二磷酸盐弥补了单补钙剂不能抑制骨量继续丢失的缺陷。另外, 通过观察治疗组治疗前和治疗第 5 个月骨转换标志物变化率, 发现骨吸收指标变化率明显高于骨形成指标, 说明锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二磷酸盐对骨吸收的抑制作用更强。由此可见, 锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二磷酸盐治疗骨质疏松症既有成骨作用, 又有抑制破骨细胞活性作用, 可增加骨量, 使骨质疏松症患者的生活质量明显改善, 达到治疗目的, 且其给药方便、依从性好、安全性较好。

参考文献

- [1] 严卫. 浅谈骨质疏松症的诊断与治疗[J]. 中外医疗, 2009, 7(21): 179.
- [2] Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity [J]. *Cell*, 2011, 104(5): 719.
- [3] Kousteni S, Chen JR, Bellido T, et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids [J]. *Science*, 2002, 298(5594): 843.
- [4] 丁远远, 崔健君, 周风华. 静脉应用双磷酸盐治疗原发性骨质疏松症[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(2): 109.
- [5] Eastell R, Colwell A, Hampton L, et al. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(1): 59.
- [6] 比尔斯. 默克诊疗手册[M]. 薛纯良, 译. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 546-549.
- [7] 袁敏敏, 宋美芳, 高怡. 骨代谢生化指标在妇科临床中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 21(1): 16.

(收稿日期: 2012-06-13 修回日期: 2012-12-03)