

结合雌激素片联合用药治疗绝经后骨质疏松症的临床观察

李景龙^{1*}, 贾义军², 邱功名¹(1.安阳市人民医院骨科, 河南 安阳 455000; 2.鹤壁职业技术学院护理学院, 河南 鹤壁 458000)

中图分类号 R681.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2849-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.37

摘要 目的:探讨结合雌激素片联合鲑降钙素注射液和阿仑膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效及安全性。方法:148例绝经后骨质疏松症患者按照随机数字表法分为观察组(78例)和对照组(70例)。对照组患者皮下或肌肉注射鲑降钙素注射液,每次100 IU,用药第1周时每天1次,第2周为隔天1次,第3周开始每3天1次,连续注射21次为1个疗程;并口服阿仑膦酸钠片,每次70 mg,每周1次,3个月为1个疗程。观察组患者在对照组治疗基础上加服结合雌激素片,每次0.625 mg, qd,连续服用3周后停药1周,然后继续服用,3个月为1个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的血清骨钙素(BGP)、人I型胶原N末端肽(NTX)、血清碱性磷酸酶(ALP)等骨代谢指标和骨密度变化情况,以及不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者的总有效率为94.87%,显著高于对照组的78.57%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的血清BGP、腰椎及股骨的骨密度均较治疗前显著提高,且观察组提高的幅度显著大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的NTX和ALP均较治疗前显著降低,且观察组降低的幅度显著大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应总发生率为12.82%,对照组为8.57%,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且停药后各不良反应症状均消失。结论:结合雌激素片联合鲑降钙素注射液和阿仑膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松症可有效缓解患者骨痛症状、调节骨代谢水平、增加骨密度,且不良反应轻微。

关键词 结合雌激素片; 鲑降钙素注射液; 阿仑膦酸钠片; 绝经; 骨质疏松症; 骨代谢; 骨密度

Clinical Observation of Combined Use of Estrogens Tablets in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal

LI Jinglong¹, JIA Yijun², QIU Gongming¹(1.Dept. of Orthopedics, Anyang Municipal People's Hospital, Henan Anyang 455000, China; 2.Nursing College, Hebi College of Vocation and Technology, Henan Hebi 458000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate clinical efficacy and safety of conjugated estrogen tablets combined with Salmon calcitonin acetate injection and Alendronate sodium tablets in the treatment of osteoporosis in postmenopausal. **METHODS:** 148 postmenopausal women with osteoporosis were randomly divided into observation group (78 cases) and control group (70 cases). Control group was given Salmon calcitonin acetate injection hypodermically or intramuscularly, 100 IU each time, once a day in first week, every two days in second week, every three days in third week, 21 times of consecutive injection as a treatment course; Alendronate sodium tablet, 70 mg each time, once a week, 3 months as a treatment course. Based on control group, observation group was additionally given conjugated estrogen tablets, 0.625 mg each time, qd, for consecutive 3 weeks, drug withdrawal for one week, and then continued to taking drug, for 3 months in total. Clinical efficacy of 2 groups were observed as well as BGP, bone metabolism index as human collagen type I N-terminal peptide (NTX) and ALP, bone density and ADR before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, total effective rate of observation group was 94.87%, which was significantly higher than 78.57% in control group, with statistical significance ($P < 0.05$); BGP, lumbar spine and thigh-bone density of 2 groups were all improved significantly, and the improvement of observation group was more significant than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). NTX and ALP of 2 groups were decreased significantly, and the decrease of observation group was more significant than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR was 12.82% in observation group and 8.57% in control group, without statistical significance ($P > 0.05$); various ADR disappeared after drug withdrawal. **CONCLUSIONS:** Conjugated estrogen tablets combined with Salmon calcitonin acetate injection and Alendronate sodium tablets can effectively relieve bone pain, regulate bone metabolism, increase bone density and induce slight ADR in postmenopausal with osteoporosis.

KEYWORDS Conjugated estrogen tablets; Salmon calcitonin acetate injection; Alendronate sodium tablets; Postmenopausal; Osteoporosis; Bone metabolism; Bone density

骨质疏松症是以骨量减少、骨组织微结构遭受破坏、骨强度降低为主要特征的一种全身性疾病,是老年人群中的常见疾病,其发生率随着社会的老龄化而逐渐上升^[1]。绝经后妇女因卵巢功能下降、雌激素水平缺乏而导致罹患骨质疏松症的风险高于其他人群。骨质疏松症常会引起腰腿疼痛和骨折的发生,常见骨折部位是脊柱、髌部和腕部^[2]。骨质疏松症及其

合并骨折不仅造成患者活动能力下降,而且对患者的生活质量也造成极大的影响。目前,临床对骨质疏松症的确诊主要依赖于X线摄片检查和骨密度测定,治疗时主要应用钙剂和维生素D类药物,但尚无理想的根治方法。绝经后妇女的骨质疏松症主要是由于激素水平紊乱而导致钙的沉积和流失不平衡造成骨密度降低所致,通过单纯补钙并不能有效的预防和治疗^[3],需要应用一些调节雌激素及提高骨密度的药物。本研究前瞻性观察了结合雌激素片联合鲑降钙素注射液和阿仑

* 主治医师。研究方向:骨关节损伤。电话:0372-3335675。E-mail:15937211847@163.com

膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松症的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)自然绝经1年以上;(2)体质量指数(BMI)为18~35 kg/m²;(3)骨密度测定可测量3个及以上腰椎结构,且确诊为骨质疏松症的患者。

排除标准:(1)患有可影响骨转换指标的慢性腹泻、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、类风湿关节炎、糖尿病、骨肿瘤、多发性骨髓瘤等其他疾病者;(2)合并患有心、肝、肾和血液系统等疾病者;(3)消化道疾病及精神病患者;(4)近期服用

过可能影响骨代谢的其他药物者。

1.2 研究对象

选择2013年3月—2015年3月安阳市人民医院收治的绝经后骨质疏松症患者148例,按照随机数字表法分为观察组(78例)和对照组(70例)。两组患者的骨痛比例、年龄、体质量、BMI、骨密度及骨代谢指标等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	骨痛,例(%)	年龄,岁	体质量,kg	BMI,kg/m ²	骨密度,g/cm ²		骨代谢指标		
						第1~4腰椎(L ₁₋₄)	股骨	血清骨钙素(BGP),μg/L	人I型胶原N末端肽(NTX),nmol/L	血清碱性磷酸酶(ALP),U/L
观察组	78	68(87.18)	52.65±6.37	52.14±5.17	21.68±1.69	0.82±0.05	0.74±0.11	7.21±0.85	96.33±9.25	82.98±7.54
对照组	70	63(90.00)	52.17±6.14	53.09±5.11	21.36±1.78	0.83±0.04	0.73±0.06	7.34±0.79	95.94±9.73	83.24±8.14
χ^2		0.289	0.533	1.122	1.121	1.333	0.676	0.960	0.250	0.202
P		0.471	0.112	0.061	0.064	0.057	0.094	0.074	0.213	0.268

治疗前督促患者戒烟、戒酒,适当进行体育锻炼,多行日光照射,培养良好的日常生活习惯。对照组患者皮下或肌肉注射鲑降钙素注射液(商品名:密盖息,瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号:H20090459,规格:1 ml:50 IU),每次100 IU,用药第1周时每天1次,第2周为隔天1次,第3周开始每3天1次,连续注射21次为1个疗程;并口服阿仑膦酸钠片[商品名:福善美,Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd,杭州默沙东制药有限公司分包装,注册证号:国药准字J20130085,规格:70 mg],每次70 mg,每周1次,3个月为1个疗程。观察组患者在对照组治疗基础上加服结合雌激素片(新疆新姿源生物制药有限责任公司,批准文号:国药准字H20090172,规格:0.625 mg/片),每次0.625 mg,qd,连续服用3周后停药1周,然后继续服用,3个月为1个疗程。治疗期间密切关注患者病情变化。

1.4 观察指标及疗效判定标准^[4]

用药1个疗程后观察患者的临床疗效与不良反应发生情况,并复查骨密度与BGP、NTX、ALP等骨代谢指标。骨密度测定采用美国GE公司生产的Prodigy Advance型双能X线骨密度仪,测量部位为L₁₋₄与股骨;骨代谢指标采用北京荣志达科技发展有限公司提供的骨代谢检测试剂进行检测。骨质疏松症综合疗效根据骨密度变化百分率判定——显效:骨密度变化百分率上升>2%,腰腿疼痛症状消失;有效:骨密度变化百分率上升<0~2%,腰腿疼痛症状部分缓解或减轻;无效:骨密度变化百分率无改变或下降,腰腿疼痛症状无变化甚至加重。骨密度变化百分率=(治疗前骨密度-治疗后骨密度)/治疗前骨密度×100%。以显效+有效计算总有效率。

1.5 统计学方法

使用SPSS 20.0软件对数据进行统计处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为94.87%,显著高于对照组的78.57%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

2.2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

与治疗前比较,治疗后两组患者的BGP均显著提高,NTX和ALP均显著降低,且观察组提高或降低的幅度显著大于对

照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后骨代谢指标比较见表3。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	78	47(60.26)	23(29.49)	4(5.13)	74(94.87)
对照组	70	17(24.29)	38(54.29)	15(21.43)	55(78.57)
χ^2					8.760
P					<0.001

表3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of bone metabolism between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BGP,μg/L		NTX,nmol/L		ALP,U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78	7.21±0.85	9.78±0.65*	96.33±9.25	86.12±8.62*	82.98±7.54	60.15±9.83*
对照组	70	7.34±0.79	8.12±0.74*	95.94±9.73	89.35±7.34*	83.24±8.14	65.43±8.42*
t		0.960	14.529	0.250	2.440	0.202	3.489
P		0.074	<0.001	0.213	0.031	0.268	0.019

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后骨密度比较

与治疗前比较,治疗后两组患者L₁₋₄与股骨的骨密度均显著提高,且观察组提高的幅度显著大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后骨密度比较见表4。

表4 两组患者治疗前后骨密度比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

Tab 4 Comparison of bone density between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	n	L ₁₋₄		股骨	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78	0.82±0.05	0.93±0.09*	0.74±0.11	0.83±0.09*
对照组	70	0.83±0.04	0.87±0.07*	0.73±0.06	0.79±0.04*
t		1.333	4.490	0.676	3.426
P		0.057	<0.001	0.094	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.4 不良反应

治疗期间两组患者均未见严重血糖、血脂及肝、肾功能损害等不良反应;有少数患者出现头晕、皮疹、恶心呕吐等反应,

停药后症状消失;无中途退出治疗的患者。其中,观察组患者的不良反应总发生率为12.82%,对照组为8.57%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应比较见表5。

表5 两组患者不良反应比较[例(%)]

组别	n	头晕	皮疹	恶心呕吐	总不良反应
观察组	78	3(3.85)	4(5.13)	3(3.85)	10(12.82)
对照组	70	2(2.86)	1(1.43)	3(4.29)	6(8.57)
χ^2					0.691
P					0.349

3 讨论

绝经后骨质疏松症属于I型原发性骨质疏松症,其发生主要与绝经后妇女的性激素和活性维生素D缺乏、峰值骨量降低、细胞因子表达紊乱、甲状旁腺激素增高以及一些不良生活方式等因素有关,且其发生骨折的风险与年龄增长呈正相关^[6]。其主要临床表现为患者腿部、腰背部或全身酸痛、乏力,劳累或负重后疼痛更加明显。骨质疏松症易引起骨痛、骨畸形,导致患者活动能力下降,骨折(髌部及脊柱是最常见的骨折部位)风险及死亡率也随之增加,对患者身心健康、生活质量均造成影响^[6]。

结合雌激素是从孕马尿液中提取出来的一种水溶性的雌激素硫酸钠盐混合物,是马烯雌酮硫酸钠与雌酮硫酸钠的混合物,经口服后胃肠道吸收良好,常用于预防和治疗与雌激素缺乏相关的骨质疏松症^[7]。其用于绝经后骨质疏松症的疗效确切,作用机制为:能有效降低骨对甲状旁腺激素的敏感性,使破骨细胞活性受到抑制,从而减少骨组织表面吸收^[8];还可降低尿中钙、磷排出量,并显著升高1,25-二羟维生素D₃的血药浓度,从而使血浆降钙素水平得到间接升高^[9]。另外,结合雌激素还能有效降低冠心病的发病率,以及降低与冠心病相关的绝经后妇女的病死率^[10]。其不良反应有子宫良性肿瘤增大、乳房增大、阴道出血、恶心呕吐等胃肠道反应及皮疹。鲑降钙素是一种化学合成的由32个氨基酸组成的多肽,其肌肉或皮下注射后的生物利用度约为70%,半衰期为70~90 min^[8]。鲑降钙素对受体结合部位的亲和力显著大于来自哺乳类的降钙素,其作用机制为:能显著减少患者骨钙释放入血和细胞外液的血钙水平,促使患者血钙水平降低及破骨细胞数量减少,从而达到抑制骨吸收、降低骨转换的目的,对骨保护作用明显,可迅速、有效地缓解骨痛^[11]。其不良反应主要为头晕、恶心呕吐、轻度面部潮红,罕见多尿和寒战,且这些不良反应呈剂量依赖性,通常情况下可自动消退,仅极少数患者需暂时减少剂量。阿仑膦酸钠是一种双膦酸盐类药物,其生物利用度为70%,与骨内羟基磷灰石有较强的亲和力,能快速进入骨基质羟基磷灰石晶体中抑制破骨细胞活性,从而达到间接抑制骨吸收的目的,是一种良好的骨代谢调节药^[12]。有文献报道,阿仑膦酸钠可显著提高绝经后骨质疏松症患者腰椎和髌部的骨密度,降低骨折发生的危险性^[13]。需要注意的是,为尽快将药物送至胃部、降低对食道的刺激,服用本药时应在早餐前30 min用不少于200 ml的温开水送服;因其不良反应主要为胃灼热、反酸及腹痛等上消化道症状;食道狭窄、食道运动障碍、骨软化症及严重肾损伤患者禁用本药。

本研究结果显示,治疗后,观察组患者的总有效率为94.87%,显著高于对照组的78.57%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者的血清BGP、腰椎及股骨的骨密度均较治疗前显著提高,且观察组患者提高的幅度显著大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的NTX和ALP均较治疗前显著降低,且观察组患者降低的幅度显著大于对照组,差异均

有统计学意义($P<0.05$)。提示两种用药方式治疗绝经后骨质疏松症均能有效改善患者骨痛症状、调节骨代谢、增加骨密度,但观察组患者在增加骨密度方面显著优于对照组。有文献报道,雌激素在减少骨量丢失方面具有极其重要的作用,从而影响骨密度并加速骨的生成,且越早应用效果越佳^[14]。从本研究结果可知,结合雌激素联合鲑降钙素和阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者的骨密度增加显著,尤其是对腰椎骨密度的增加更为显著。本研究期间,两组患者均未见严重血糖、血脂及肝、肾功能损害等不良反应,有少数患者出现头晕、皮疹、恶心呕吐等反应,观察组患者的不良反应总发生率为12.82%,对照组为8.57%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),且停药后各不良反应症状均消失,说明两种用药方式均具有良好的安全性。

综上所述,结合雌激素片联合鲑降钙素注射液和阿仑膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松症可有效减轻患者骨痛症状,调节患者体内性激素水平使雌激素代谢转换达到动态平衡,调节骨代谢以减少骨钙流失、促进骨形成,并可增加骨密度,临床疗效显著,且不良反应较轻。但本研究仍存在以下不足:研究时间仅为3个月,未观察药物对患者长期骨密度及骨代谢的影响,尚待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 郭华平,郁嫣嫣,陈文华,等.绝经后骨质疏松症发病相关危险因素分析及预防措施探讨[J].中国康复医学杂志,2011,26(5):424.
- [2] 易伟莲,廖德权,林柏云,等.绝经后骨质疏松症患者性激素、细胞因子及骨代谢指标的变化及关系[J].检验医学,2012,27(4):296.
- [3] 沈谦,朱玲琦.我院2004年6月—2006年6月抗骨质疏松药利用分析[J].中国药房,2007,18(26):2 018.
- [4] 周劲梅,王绘.联合用药治疗绝经期妇女骨质疏松症临床研究[J].医学综述,2012,18(24):4 259.
- [5] 黄立莉,洪文,王立源,等.绝经后骨质疏松症的临床治疗进展[J].中国医药导报,2011,8(18):7.
- [6] 于俊龙,孙玉明,詹秀琴,等.葛根素治疗绝经后骨质疏松症[J].吉林中医药,2015,9(8):806.
- [7] 赵雪芳,李惠玲,赵银卿,等.低剂量雌激素在绝经后骨质疏松症防治中的作用[J].河北医学,2011,17(6):735.
- [8] 黎涛.雌激素联合抗骨质疏松药物治疗绝经后妇女骨质疏松症75例临床疗效分析[J].中国医药科学,2015,5(24):54.
- [9] 苑文杰.雌激素替代疗法治疗妇女绝经后骨质疏松症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(32):4 082.
- [10] 戴志唐.密固达结合密盖息治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(35):3 954.
- [11] 张炜,沈奕,李晓森,等.鲑降钙素对绝经后骨质疏松症的治疗[J].中华关节外科杂志,2011,5(4):518.
- [12] 梁玉梅,吴微波,侯腊梅,等.阿仑膦酸钠联合复方丹参片治疗绝经后骨质疏松症患者的效果评价[J].中国实用护理杂志,2011,27(18):29.
- [13] 吴亚东,史晓林,晁振宇,等.福善美对绝经后骨质疏松症患者血清骨保护素及骨密度的影响[J].中医正骨,2011,23(6):16.
- [14] 李慧林,朱汉民.激素治疗预防绝经后妇女骨质疏松症WHI后精析[J].中国骨质疏松杂志,2011,17(2):172.

(收稿日期:2015-11-06 修回日期:2016-02-01)

(编辑:胡晓霖)