

阿法骨化醇联合降钙素治疗骨质疏松症的有效性

覃丹, 丁洁, 涂远珍

电子科技大学医学院附属绵阳医院 绵阳市中心医院 药剂科, 四川 绵阳 621000

【摘要】目的 探讨阿法骨化醇联合降钙素治疗骨质疏松症患者的有效性。**方法** 选取2017年3月至2019年2月于绵阳市中心医院收治的骨质疏松症患者160例作为研究对象,应用信封法将患者分为对照组与观察组各80例。对照组使用阿法骨化醇进行治疗,观察组阿法骨化醇联合降钙素进行治疗。对比两组患者的临床疗效、腰椎 L_{2-4} 与股骨颈骨密度、骨保护蛋白(OPG)与重组人骨形态发生蛋白2(BMP-2)水平、生存质量、I型前胶原N端前肽(PINP)与I型胶原交联N-末端肽(NTX)水平。**结果** 观察组患者临床疗效的有效率为95.0%,高于对照组有效率86.3%($P<0.05$);观察组患者腰椎 L_{2-4} 骨密度及股骨颈骨密度均比对照组高($P<0.05$);观察组患者的OPG、BMP-2水平分别为(268.3±34.6)ng/L、(81.7±6.9)ng/L,高于对照组的(225.7±31.2)ng/L及(72.5±6.6)ng/L($P<0.05$);观察组患者生存质量评分均高于对照组($P<0.05$);观察组PINP水平高于对照组,NTX水平低于对照组($P<0.05$)。**结论** 用阿法骨化醇与降钙素联合方案治疗骨质疏松症,临床疗效显著,可有效提升患者骨密度水平,同时可提升PINP、OPG与BMP-2水平,降低NTX骨代谢水平,提升患者生活质量。

【关键词】 阿法骨化醇;降钙素;骨质疏松症;骨密度

【中图分类号】 R977.9;R681

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)09-0055-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.011

Effectiveness of Alfacalcidol combined with Calcitonin in the treatment of osteoporosis

QIN Dan, DING Jie, TU Yuan-zhen

Department of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan Mianyang 621000, China

【Abstract】 Objective This study was designed to investigate the efficacy of Alfacalcidol combined with Calcitonin in the treatment of osteoporosis. **Methods** 160 patients with osteoporosis in Mianyang Central Hospital from March 2017 to February 2019 were selected as the research subjects, and divided into control group and observation group by envelope method. The patients in the control group were treated with Alfacalcidol, and the patients in the observation group was treated with Alfacalcidol combined with Calcitonin. The clinical efficacy, bone mineral density of lumbar L_{2-4} and femoral neck, OPG and BMP-2 levels, quality of life and the levels of PINP and NTX were compared between the two groups. **Results** The effective rate of patients in the observation group was 95.0%, which was higher than that in the control group (86.3%, $P<0.05$). Bone mineral density of lumbar L_{2-4} and femoral neck of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). OPG of the patients in the observation group was (268.3±34.6) ng/L and BMP-2 was (81.7±6.9) ng/L, which were higher than those of the control group (225.7±31.2) ng/L and (72.5±6.6) ng/L ($P<0.05$). Quality of life scores of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The level of PINP in the observation group was higher than that in the control group, and the level of NTX was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combined regimen of Alfacalcidol and Calcitonin in the treatment of osteoporosis has significant clinical effect, which can effectively improve the level of bone mineral density of patients, improve the levels of PINP, OPG and BMP-2, reduce the level of bone

metabolism of NTX, and improve the quality of life of patients.

【Key words】Alfacalcidol; Calcitonin; osteoporosis; bone mineral density

骨质疏松症属于全身性骨骼系统疾病,是以单位体积内骨量减少为表现特点的骨病^[1]。骨质疏松症在老年人群中较为常见,尤其是绝经后的女性居多,临床表现主要为腰背部疼痛或者周身性疼痛等^[2]。主要病理特征为骨微结构损坏、骨量低下,其致病机制为人体骨代谢异常,骨中矿物质含量降低、骨微结构发生退变,致使骨密度降低、骨脆性加大,进而骨折的危险性加大。临床骨质疏松症治疗的主要目的是防止患者发生骨折或二次骨折,主要治疗策略为缓解患者疼痛程度,提升其骨量等,临床多用维生素D及其类似物治疗^[3]。近年来,多家医院将阿法骨化醇联合降钙素方案应用于骨质疏松症患者的治疗中,本文进行相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2017年3月至2019年2月于绵阳市中心医院收治的骨质疏松症患者160例作为研究对象,应用信封法分为对照组与观察组,每组各80例。对照组男性36例,女性44例;年龄58~77岁,平均年龄(68.9±1.6)岁;病程1~8年,平均病程(4.3±1.4)年;患者体质量46~76 kg,平均体质量(61.7±1.3)kg。观察组男性38例,女性42例;年龄56~77岁,平均年龄(68.6±1.4)岁;病程1~9年,平均病程(5.2±1.1)年;患者体质量47~76 kg,平均体质量(61.9±1.5)kg。两组患者一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①已完成医学检测,诊断结果与中国骨质疏松协会骨质疏松症诊断标准相符^[4];②骨密度(bone mineral density, BMD)值至少低于成人骨峰均值2.5个标准差^[5];③非继发性骨质疏松症者。排除标准:①患有严重并发症;②肝肾功能障碍、免疫系统功能障碍者;③恶性肿瘤者;④急性感染性疾病者;⑤抗凝剂、甲状腺素及糖皮质激素使用者;⑥对本研究所涉药物存在禁忌证者;⑦中途退出本研究者^[6]。本研究经该院伦理委员会批准,且患者及家属均知情

同意,自愿参与。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组使用阿法骨化醇(生产厂家:南通华山药业有限公司;批准文号:国药准字H20000065)治疗:饭前口服,用药后半小时内不能进食,每次2粒,每日1次。1个月为1个疗程,连续6个疗程。观察组使用阿法骨化醇联合降钙素(生产厂家:成都力思特制药股份有限公司;批准文号:国药准字H20113403)治疗,阿法骨化醇用量及方法同对照组。降钙素肌肉注射,每次50 IU,每日1次,持续2周后改为隔日1次,每次50 IU,持续30 d后改为2次/周,每次50 IU,连续治疗6个月^[7]。两组患者均在治疗期间进行运动与饮食干预,均嘱其多食用豆制品与乳制品,补充蛋白质,饮食低盐低脂,禁止碳酸类饮料,结合身体恢复状况进行适当的运动^[8]。

1.2.2 观察指标 ①临床疗效。完全缓解:0度疼痛;显效:I度疼痛,疼痛表现症状减轻,对患者的日常生活产生影响;有效:II级疼痛,疼痛减轻,但仍存在明显的自觉疼痛,影响正常的休息、生活;无效:病情没有变化甚至疼痛等加剧^[9]。②腰椎L₂₋₄与股骨颈骨密度。治疗前及治疗6个月后,测量两组患者腰椎正位、股骨颈的骨密度,应用双能X线吸收测量法进行,连续2次,取平均数。③骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)及重组人骨形态发生蛋白2(recombinant human bone morphogenetic protein 2, BMP-2)水平。于治疗前及治疗后3个月,应用酶联免疫吸附法测定。④生存质量(quality of life, QOL)。治疗前及治疗后6个月,应用健康状况调查问卷测评,包括精神与躯体2个方面。精神健康包含情感职能、心理健康、社会功能、活力4个维度,躯体健康包括疼痛、总体健康、生理功能与睡眠状态4个维度,各维度满分100分,评分越高健康状况越好。⑤I型前胶原N端前肽(type I procollagen N-termina lpropeptide, P I NP)与I型胶原交联N-末端肽(cross-linked N-telopeptide of type I collagen, NTX)水平。治疗前后采用双抗体夹心化学发光法检测P I NP水平,留取晨尿,通过酶联免疫吸附试验检测NTX水平。

1.3 统计学方法

应用SPSS 18.0软件进行分析,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比

经治疗,观察组患者的临床疗效有效率为95.0%,高于对照组的86.3%($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者腰椎L₂₋₄与股骨颈骨密度对比

观察组患者的腰椎L₂₋₄骨密度及股骨颈骨密度均

表1 两组患者临床疗效对比[n(%)]

组别	总例数	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	80	32(40.0)	20(25.0)	17(21.3)	11(13.8)	86.3
观察组	80	48(60.0)	16(20.0)	12(15.0)	4(5.0)	95.0
χ^2 值		7.326	5.105	5.218	6.329	7.258
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 两组患者腰椎L₂₋₄与股骨颈骨密度对比(g/cm², $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	腰椎L ₂		腰椎L ₃		腰椎L ₄		股骨颈	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	0.64 \pm 0.15	0.71 \pm 0.12	0.66 \pm 0.13	0.78 \pm 0.24	0.68 \pm 0.23	0.79 \pm 0.14	0.64 \pm 0.13	0.73 \pm 0.11
观察组	80	0.63 \pm 0.14	0.82 \pm 0.11	0.67 \pm 0.14	0.83 \pm 0.26	0.66 \pm 0.21	0.86 \pm 0.13	0.65 \pm 0.12	0.82 \pm 0.12
t 值		1.230	16.266	1.178	17.113	1.014	17.326	1.124	18.663
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表3 两组患者OPG与BMP-2水平对比(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	OPG		BMP-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	198.0 \pm 36.2	225.7 \pm 31.2	66.3 \pm 5.1	72.5 \pm 6.6
观察组	80	196.2 \pm 36.3	268.3 \pm 34.6	66.4 \pm 5.2	81.7 \pm 6.9
t 值		0.297	8.211	0.124	8.618
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:OPG表示骨保护蛋白;BMP-2表示重组人骨形态发生蛋白2

表4 两组患者生存质量评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	精神健康				躯体健康			
		情感职能	心理健康	社会功能	活力	疼痛	总体健康	生理功能	生理职能
对照组	80	64.6 \pm 3.7	66.3 \pm 3.7	65.7 \pm 2.6	60.1 \pm 3.6	59.6 \pm 3.3	72.2 \pm 2.9	66.2 \pm 2.3	67.5 \pm 2.3
观察组	80	82.5 \pm 3.5	75.8 \pm 3.6	70.2 \pm 3.6	77.4 \pm 2.9	65.2 \pm 3.6	81.2 \pm 3.2	74.6 \pm 3.2	74.6 \pm 4.2
t 值		1.118	17.632	1.214	18.165	1.228	19.335	1.745	19.628
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

比对照组高(均 $P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者OPG与BMP-2水平对比

观察组患者的OPG与BMP-2水平均高于对照组(均 $P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者生存质量评分对比

观察组患者的生存质量评分均高于对照组(均 $P<0.05$)。见表4。

2.5 两组患者P I NP与NTX水平对比

治疗前两组患者的P I NP与NTX水平差异无统计学意义($P>0.05$),经治疗观察组患者P I NP水平高于对照组,NTX水平低于对照组($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

骨质疏松症为代谢性骨病变疾病,患者在患病早期进行钙、维生素D摄入后,可有效预防相关并发症的发生^[10]。老年人群为骨质疏松症的多发群体,此种疾病已对我国人民公共健康产生重大影响,因此对骨质疏松症进行早期预防、治疗具有重要意义^[11]。在药

表5 两组患者P I NP与NTX水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P I NP($\mu\text{g/L}$)		NTX(nmol BCE/mmol Cr)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	14.0 \pm 1.0	19.0 \pm 2.0	88.0 \pm 4.1	65.5 \pm 3.3
观察组	80	14.0 \pm 1.1	25.5 \pm 2.6	88.0 \pm 4.2	54.7 \pm 4.2
t值		1.009	14.326	1.003	15.014
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:P I NP表示I型前胶原N端前肽;NTX表示I型胶原交联N-末端肽

物治疗方案中,钙补充剂为骨质疏松症预防的基础性药品,有益于机体骨骼健康,但在减少骨折发生率方面的作用极其微弱。钙在与蛋白结合的情况下才能被小肠吸收,同时钙与蛋白的结合受到1,25-二羟基维生素D₃的调控^[12]。

阿法骨化醇属于二磷酸盐类药物,是维生素D₃的活性形式,在肝微粒体羟化酶以及还原型辅酶I的催化作用下生成25-羟基维生素D₃,再经肾线粒体羟化酶催化生成1,25-二羟基维生素D₃,在骨组织与肠道内广泛分布,对肠道钙、磷吸收起到促进作用,同时能促进肾小管对钙进行吸收^[13]。降钙素是内源性32肽激素,能够调节钙代谢,由甲状腺旁细胞分泌,是钙代谢调节的重要激素,能强烈抑制骨吸收,对破骨细胞的活性起到抑制作用,避免破骨细胞出现增殖反应,减少骨吸收、抑制破骨细胞活力,对骨质疏松疾病起到止痛效果。鲑鱼降钙素的骨代谢活性最强,能有效调节钙代谢水平,抑制甲状腺旁腺激素分泌,通过与破骨细胞表面的降钙素受体结合后,抑制破骨细胞功能及成熟,降低骨钙丢失,刺激成骨细胞的形成^[14]。

本研究中,观察组应用阿法骨化醇联合降钙素治疗后,临床疗效优于对照组,同时观察组患者的腰椎L₂₋₄骨密度及股骨颈骨密度均比对照组高,且观察组患者的生存质量评分也高于对照组($P<0.05$),提示阿法骨化醇联合降钙素治疗可提升骨质疏松症患者的临床疗效,并且改善其骨密度水平,促进患者生存质量提高。分析原因可能为:阿法骨化醇联合降钙素对骨质疏松症患者进行治疗,2种药品可发挥协同功效,其中降钙素抑制了骨吸收亢进功能,增加了肠钙吸收量,抑制破骨细胞增殖及活性后产生了镇痛作用^[15]。不仅如此,鲑鱼降钙素对中枢神经发挥抑制作用,通过有效降低疼痛感,进而提升生存质量。阿法

骨化醇在机体的骨组织、肠道内广泛分布,不仅可以加快钙、磷吸收,而且还可抑制甲状腺激素分泌,调节骨代谢,促进破骨细胞、骨细胞的合成,促使骨重建^[16]。同时,降钙素可抑制骨吸收亢进功能,促使肠钙有效吸收,对破骨细胞活性、增殖反应进行长期抑制,对钙代谢进行有效调节,可以对破骨细胞成熟、甲状腺旁腺激素分泌进行抑制,抗骨吸收^[17]。

OPG为分泌型糖蛋白,在人体骨组织中能破骨细胞进行负性调节,抑制破骨细胞前体分化,使成熟的破骨细胞加速凋亡^[18]。BMP-2具有能够促进骨细胞增殖,对骨组织细胞微结构损伤进行修复的作用^[19]。P I NP则可反映成骨细胞合成骨胶原的能力,NTX能够反映骨吸收情况^[20-21]。本研究中,观察组患者应用阿法骨化醇联合降钙素治疗后,其OPG与BMP-2水平均高于对照组,同时观察组患者的P I NP水平也高于对照组,而NTX水平则低于对照组($P<0.05$)。说明观察组联合治疗方案能够显著上调OPG、BMP-2及P I NP水平,降低NTX、骨代谢水平,加快骨形成,提高骨量,修复骨损伤。分析原因可能是:阿法骨化醇被机体吸收后,会在肝脏内迅速转化为二羟基维生素D₃,使机体中二羟基维生素D₃水平提升,促进肠道负钙的吸收,促使骨矿化,并降低血浆甲状腺旁腺激素水平,抑制骨钙溶解,缓解因内分泌变化造成的肠道钙吸收障碍而诱发的骨质疏松症。再配合降钙素进行治疗,在骨骼代谢中发挥重要作用,可抑制破骨细胞的增殖,影响破骨细胞功能活性,阻碍骨吸收,从而促进OPG、BMP-2、P I NP与NTX水平改善。

综上所述,用阿法骨化醇与降钙素联合方案治疗骨质疏松症,临床疗效显著,可有效提升患者骨密度水平、OPG与BMP-2水平,从而提升患者生活质量,应用效果理想。

【参考文献】

- [1] 胡玲,邹艺,尹晓玲,等.阿法骨化醇联合唑来膦酸对骨质疏松症患者骨密度及OPG、BMP-2的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):99-102.
- [2] 王京峰,刘涛,周百岁,等.鲑鱼降钙素联合钙剂治疗病毒性肝硬化合并骨质疏松症的有效性及其安全性:随机、平行、对照、2年随访及预试验结果[J].中国组织工程研究,2018,45(3):5091-5096.
- [3] Lipp L, Sharma D, Banerjee A, et al. Controlled delivery of salmon calcitonin using thermosensitive triblock copolymer

- depot for treatment of osteoporosis[J]. ACS Omega, 2019, 4(1):1157-1166.
- [4] 胡华平,游梅,冉金伟.固力康联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性[J].中国骨质疏松杂志,2017,47(5):269-270.
- [5] 何浩森,陈嘉馨,彭伟,等.鲑鱼降钙素联合补肾宣肺汤治疗慢性阻塞性肺病患者骨质疏松[J].实用医学杂志,2017,46(3):158-160.
- [6] 周明敏,谢敏.德尼单抗联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松的疗效及对患者骨密度、骨代谢的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):48-52.
- [7] 施建辉,柳明忠,许志通.雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂对老年骨质疏松压缩性骨折疗效临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2017,85(5):348-349.
- [8] Khan M, Cheung A M, Khan A A. Drug-related adverse events of osteoporosis therapy[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(1):181-192.
- [9] 张遂辉,郭敏,郭慧明,等.古溪针刀辅助鲑降钙素治疗老年骨质疏松症的临床疗效分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,56(12):104-107.
- [10] 邹艺,李笑,王倩,等.鲑鱼降钙素注射液与唑来膦酸钠注射液治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效对比[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(8):69-73.
- [11] 梁伟,李理,李兵.降钙素基因相关肽对骨质疏松大鼠骨髓基质干细胞增殖及分化的影响[J].中华实验外科杂志,2018,35(1):41-45.
- [12] Asadipooya K, Graves L, Greene L W. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(6):1805-1816.
- [13] 李建军,庄学伟,乔晓鸣.阿法骨化醇联合钙剂对老年性骨质疏松患者骨钙素、I型胶原C端异构肽水平及骨密度的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(23):134-136.
- [14] 雷雷,郑瑞芝,韩双印,等.唑来膦酸联合阿法骨化醇和钙剂治疗骨质疏松的临床疗效分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(2):99-101.
- [15] 邱奕雁,陈鹏飞,陈扬,等.阿仑膦酸钠片联合阿法骨化醇胶囊治疗围绝经期骨质疏松的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,77(6):165-166.
- [16] 朴金龙,代彦丽,程团结,等.阿法骨化醇联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(5):1468-1472.
- [17] 谢海凤.阿托伐他汀联合降钙素对绝经期女性骨质疏松患者骨代谢指标的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(3):495-497.
- [18] 李平顺,王钢,周孟茹.基于RANKL-RANK-OPG环路探讨骨痹愈康丸改善肝肾亏虚型类风湿关节炎患者骨破坏机制研究[J].中华中医药杂志,2020,35(3):581-585.
- [19] 范少鹏.慢病毒介导BMP-2过表达质粒转染骨髓间充质干细胞联合丝素蛋白支架向成骨细胞转化的实验研究[J].中国骨伤,2019,32(9):853-860.
- [20] 王传珍,滕军燕,赵振江,等.补肾活血方联合骨化三醇治疗绝经后骨质疏松症对骨密度及骨代谢指标的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(9):60-62.
- [21] 刘俊茹,尹福在,吴广飞,等.代谢健康型肥胖青年男性骨代谢标志物及骨密度水平及其与代谢相关指标的相关性[J].广西医学,2019,41(15):1883-1887.

收稿日期:2020-05-09

本文编辑:蒋少薇