

# 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

吴亚东<sup>1</sup>, 史晓林<sup>2</sup>, 晁振宇<sup>3</sup>

(1. 浙江中医药大学 2008 级硕士研究生, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学第二附属医院, 浙江 杭州 310005; 3. 山东省菏泽市中医医院, 山东 菏泽 274000)

**摘要 目的:**观察福善美对绝经后骨质疏松症患者血清骨保护素水平及骨密度的影响, 进一步探讨福善美治疗绝经后骨质疏松症的机理。**方法:**将符合要求的 82 例患者随机分为 2 组, 治疗组 42 例, 对照组 40 例。治疗组患者口服福善美、阿法迪三及钙尔奇 D; 对照组患者口服阿法迪三和钙尔奇 D。分别于治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月时测定患者的血清骨保护素水平和骨密度。**结果:**①2 组之间血清骨保护素水平比较, 差异有统计学意义( $F=4.793, P=0.031$ )。时间因素与处理方法存在交互效应( $F=90.608, P=0.000$ )。不同的时间点之间存在时间效应( $F=48.717, P=0.000$ )。治疗组治疗 6 个月及治疗 12 个月时血清骨保护素水平低于治疗前( $P=0.000, P=0.000$ )。对照组治疗 6 个月及治疗 12 个月时血清骨保护素水平与治疗前相比, 差异无统计学意义( $P=0.375, P=0.120$ )。治疗组血清骨保护素水平呈逐渐下降趋势, 而对照组无显著变化。②2 组之间骨密度比较, 差异有统计学意义( $F=4.092, P=0.046$ )。时间因素与处理方法存在交互效应( $F=48.361, P=0.000$ )。不同的时间点之间存在时间效应( $F=29.826, P=0.000$ )。治疗组治疗 6 个月及治疗 12 个月时骨密度高于治疗前( $P=0.000, P=0.000$ )。对照组治疗 6 个月及治疗 12 个月时骨密度与治疗前相比, 差异无统计学意义( $P=1.000, P=0.830$ )。治疗组骨密度呈逐渐升高趋势, 而对照组无显著变化。**结论:**福善美可降低绝经后骨质疏松症患者血清骨保护素水平, 明显增加骨密度。福善美治疗绝经后骨质疏松症的机理可能是它能直接和间接抑制破骨细胞活性。

**关键词** 骨质疏松, 绝经后 二膦酸盐类 骨密度 骨保护素

## Effect of Fosamax on serum osteoprotegerin and bone density in patients with postmenopausal osteoporosis

WU Ya - dong\*, SHI Xiao - lin, CHAO Zhen - yu. \*2008 Ph. D. candidate of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:**To observe the effect of Fosamax on serum osteoprotegerin level and bone density in patients with postmenopausal osteoporosis, and make further study on the mechanism of Fosamax in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods:**82 patients met the criterion were randomly divided into 2 groups, 42 cases in the treatment group, while the others in the control group. Patients in the treatment group were administrated with Fosamax, Alpha D3 and Caltrate D, while the others in the control group were administrated with Alpha D3 and Caltrate D only. Serum osteoprotegerin level and bone density of the patients were measured before the treatment, after treatment for 6 months and 12 months respectively. **Results:**①There was statistical difference in the serum osteoprotegerin level between the 2 groups ( $F=4.793, P=0.031$ ), and there was interaction effects between time factor and treatment process ( $F=90.608, P=0.000$ ). There was time effects between different time ( $F=48.717, P=0.000$ ). For the patients in the treatment group, serum osteoprotegerin levels after treatment for 6 months and 12 months were lower than those before the treatment ( $P=0.000, P=0.000$ ). For the patients in the control group, there was no statistical difference in the serum osteoprotegerin levels between the 6th month, 12th month after the treatment and before the treatment ( $P=0.375, P=0.120$ ). Serum osteoprotegerin levels of patients reduced significantly in the treatment group, compared with no significant changes of those in the control group. ②There was statistical difference in the bone density between the 2 groups ( $F=4.092, P=0.046$ ), and there was interaction effects between time factor and treatment process ( $F=48.361, P=0.000$ ). There was time effects between different time ( $F=29.826, P=0.000$ ). For the patients in the treatment group, bone density after treatment for 6 months and 12 months were higher than those before the treatment ( $P=0.000, P=0.000$ ). For the control group, there was no statistical difference in the bone density between the 6th month, 12th month after the treatment and before the treatment ( $P=1.000, P=0.830$ ). Bone density of patients increased gradually in the treatment group, compared with no significant changes of those in the control group. **Conclusion:** Fosamax can increase bone density obviously and reduce the levels of serum osteoprotegerin in the patients with postmenopausal osteoporosis, and its treatment mechanism maybe rely on the direct and indirect inhibition of osteoclast activity.

**Key words** Key words Osteoporosis, Postmenopausal; Diphosphonates; Bone density; Osteoprotegerin

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是一种慢性进行性疾病,其特点是长期骨吸收超过骨形成,从而导致骨量减少,骨微细结构破坏,骨强度降低,骨折危险性增加<sup>[1]</sup>。福善美是到目前为止研究最多、使用最广泛的双磷酸盐类药物,也是目前最强的骨吸收抑制剂,能使绝经后妇女骨转换指标迅速降至绝经前水平,并逐渐增加骨密度,进而降低骨折风险<sup>[1-4]</sup>。骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的发现使骨质疏松症的研究进入到一个新的领域,而有关福善美对 PMOP 患者血清 OPG 水平影响的临床研究较少。为此,笔者研究了福善美对 PMOP 患者血清 OPG 水平及骨密度 (bone mineral density, BMD) 的影响及福善美治疗绝经后骨质疏松症的机理,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的 82 例女性患者均来自于浙江省新华医院骨质疏松症诊疗中心,年龄 55 ~ 70 岁,均已绝经。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	年龄(岁)	停经年限(年)	治疗前 OPG(pg · mL <sup>-1</sup> )	治疗前 BMD 值
治疗组	62. 21 ± 4. 34	12. 02 ± 4. 99	2626. 41 ± 392. 37	- 3. 30 ± 0. 45
对照组	61. 86 ± 4. 18	11. 68 ± 4. 63	2565. 69 ± 391. 44	- 3. 22 ± 0. 44
<i>t</i> 值	0. 096	0. 368	0. 000	0. 261
<i>P</i> 值	0. 757	0. 546	0. 993	0. 611

2.2 治疗方法 治疗组口服福善美、阿法迪三及钙尔奇 D;对照组口服阿法迪三和钙尔奇 D。福善美 (杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20040004),每次 70 mg,每周 1 次;阿法迪三 (昆明贝克诺顿制药有限公司,国药准字 J20030092),每天 1 μg;钙尔奇 D [苏州立达制药有限公司,(95)卫药准字 X-83 号],每天 1200 mg。

2.3 检测方法 分别于治疗前、治疗 6 个月和治疗 12 个月时测定患者的 BMD 和血清 OPG。骨密度测定采用 Sunlight omnisense7000s 骨密度仪 (以色列 Myriad 公司生产),测量患者中指远节指骨近端 BMD。血清 OPG 测定采用酶联免疫法,酶标仪使用美国 Biotek 宝特 ELx800 全自动酶标仪,试剂盒采用美国 OCT 公司产品 (批号:120808P)。使用血清分离管 (SST) 采血,待血液凝结 30 min 后离心 10 min,获得的血清置于 - 70 ℃ 保存集中检测。

2.4 统计学方法 采用 SPSS13. 0 软件对数据进行统计分析,2 组患者年龄、停经年限、治疗前血清 OPG 水平和 BMD 比较采用 *t* 检验,治疗前后血清 OPG 水

1.2 诊断标准 骨质疏松症的诊断参照中国老年学学会骨质疏松委员会 (1999) 制定的诊断标准<sup>[5]</sup>。

1.3 纳入标准 ①符合上述骨质疏松症的诊断标准;②自然绝经年龄 > 1 年的妇女;③年龄 55 ~ 70 岁;④自愿加入本研究,签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①老年性骨质疏松症、继发性骨质疏松症和特发性骨质疏松症患者;②有肝病、肾病、十二指肠溃疡、甲状旁腺功能亢进、糖尿病、软骨症、类风湿关节炎、多发性骨髓瘤等可能与继发性疾病相关的疾病史者;③近 3 个月服用过皮质类固醇、降钙素、活性维生素 D3、性激素等可能影响骨代谢的药物者;④有妇科恶性肿瘤、严重心血管疾病病史者。

2 方 法

2.1 分组方法 将符合要求的 82 例患者随机分为 2 组,治疗组 42 例,对照组 40 例。2 组患者年龄、绝经年限、治疗前 BMD、OPG 比较,差异无统计学意义 (表 1)。

平和 BMD 比较采用重复测量资料的方差分析,检验水准 α = 0. 05。

3 结 果

3.1 血清 OPG 水平 2 个处理组之间血清 OPG 水平比较,差异有统计学意义 (*F* = 4. 793, *P* = 0. 031);时间因素与处理方法存在交互效应 (*F* = 90. 608, *P* = 0. 000);不同的时间点之间存在时间效应 (*F* = 48. 717, *P* = 0. 000);治疗组治疗 6 个月及治疗 12 个月时血清 OPG 水平低于治疗前 (*P* = 0. 000, *P* = 0. 000);对照组治疗 6 个月及治疗 12 个月时血清 OPG 水平与治疗前相比,差异无统计学意义 (*P* = 0. 375, *P* = 0. 120);治疗组血清 OPG 水平呈逐渐下降趋势,而对照组无显著变化 (表 2,图 1)。

3.2 BMD 测定值 2 个处理组之间 BMD 测定值比较,差异有统计学意义 (*F* = 4. 092, *P* = 0. 046);时间因素与处理方法存在交互效应 (*F* = 48. 361, *P* = 0. 000);不同的时间点之间存在时间效应 (*F* = 29. 826, *P* = 0. 000);治疗组治疗 6 个月及治疗 12 个月时 BMD 测定值高于治疗前 (*P* = 0. 000, *P* = 0. 000);对照组治疗

6 个月及治疗 12 个月时 BMD 测定值与治疗前相比,差异无统计学意义( $P = 1.000, P = 0.830$ );治疗组 BMD 呈逐渐升高趋势,而对照组无显著变化(表 3,图 2)。

表 2 2 组患者治疗前后血清 OPG 水平比较  $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
治疗组	$2626.41 \pm 392.37$	$2417.97 \pm 346.22$	$2235.15 \pm 323.06$
对照组	$2565.69 \pm 391.44$	$2605.58 \pm 371.50$	$2625.59 \pm 375.11$

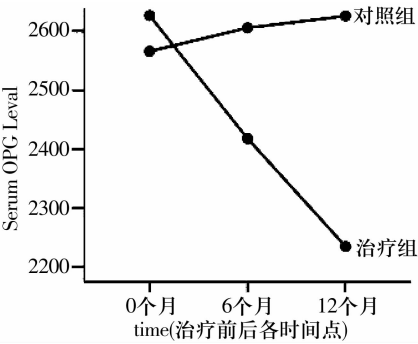


图 1 血清 OPG 水平

表 3 2 组患者治疗前后 BMD 测定值比较

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
治疗组	$-3.30 \pm 0.45$	$-3.10 \pm 0.41$	$-2.82 \pm 0.34$
对照组	$-3.22 \pm 0.44$	$-3.23 \pm 0.36$	$-3.28 \pm 0.39$

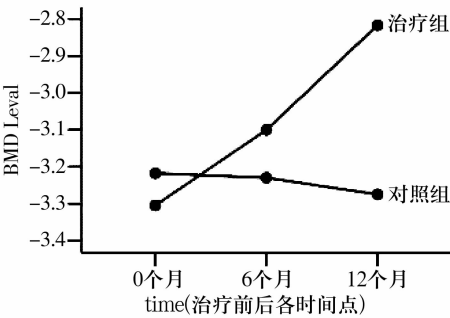


图 2 BMD 测定值

4 讨论

正常成人期骨代谢的主要形式是骨重建。在破骨细胞作用下不断吸收旧骨,在成骨细胞作用下又合成新骨,这种骨吸收和骨形成的协调活动形成了体内骨转换的稳定状态,骨质量无改变。骨吸收过多或形成不足引起平衡失调,最终会导致骨量减少和骨微细结构的变化,骨小梁排列紊乱,导致骨的力学性能下降,形成骨质疏松。一切影响破骨细胞和成骨细胞数量和功能的因素,都与骨质疏松的发生有关。

OPG 是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)受体家族的新成员,它是骨代谢的一个重要负性调控因子。它是由成骨细胞分泌的,是可溶性的 RANKL 受体,与 RANKL 结合后可以抑制 RANKL 与

RANK 的结合。它对于骨细胞的生物学作用表现在:抑制细胞分裂间期破骨细胞的增殖;抑制成熟破骨细胞的激活,诱导其凋亡。年龄与血清 OPG 呈正相关,绝经后妇女的血清 OPG 水平明显高于绝经前妇女,随年龄而升高的血清 OPG 水平可能是人体对抗绝经后骨吸收加快的一个代偿性反应<sup>[6-10]</sup>。Hofbauer 等<sup>[11]</sup>和戴焱等<sup>[12]</sup>分别报道血清 OPG 水平能敏感反应妇女随年龄及绝经变化的骨转移情况,至少部分性地反应骨转化。Fahrleitner 等<sup>[13]</sup>的研究表明,患有骨质疏松症的女性患者的血清 OPG 水平与骨骼更新的标志物显示了很强的关联性,具有较高的骨骼更新标志物表达水平的患者显示出较高的血清 OPG 水平。

福善美是第 3 代双磷酸盐类药物,其主要作用机理是能特异性地抑制破骨细胞介导的骨吸收,进而抑制骨重建,降低骨转换率,同时增强成骨细胞的矿化作用,抑制各种因素所致的骨量丢失,从而增加骨密度,治疗骨质疏松症及降低骨质疏松性骨折的发生率。自其在临床应用以来,取得了较好的临床疗效,已经成为抗骨质疏松一线用药<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果表明,福善美、阿法迪三及钙尔奇 D 联合应用降低血清 OPG 水平及提高 BMD 的疗效优于阿法迪三和钙尔奇 D 联合应用。结合以往的研究我们认为,PMOP 患者血清 OPG 浓度升高,可能是机体对骨量减少的一种代偿反应。经福善美治疗后血清 OPG 水平较治疗前明显降低,原因可能有以下 2 个方面:①骨转换率降低。随破骨细胞介导的骨吸收降低,成骨细胞介导的骨形成下降,成骨细胞合成和分泌 OPG 降低。②与 RANKL 结合的 OPG 增加。OPG 与 RANKL 结合增加,导致血清 OPG 水平降低,而这会对骨骼产生有益的作用<sup>[16]</sup>。

总之,我们认为福善美可明显增加 PMOP 患者的骨密度,降低其血清 OPG 水平,降低骨转换率。福善美治疗 PMOP 的作用机理可能是通过直接和间接作用抑制破骨细胞活性,增加 PMOP 患者的骨量。

5 参考文献

[1] Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Clin Ther, 2006, 28 (2): 151-173.

[2] 刘忠厚. 骨矿与临床[M]. 北京: 中国科学出版社, 2006: 531.

[3] 孟迅吾, 朱汉民, 刘建立, 等. 阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的疗效和耐受性[J]. 基础医学与临床, 2007,

- 27(2):174-177.
- [4] 陈瑾瑜,盛正妍,游利,等.不同药物治疗女性绝经后骨质疏松的近期疗效观察[J].中华老年医学杂志,2007,26(10):770-771.
  - [5] 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等.中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)[J].中国骨质疏松杂志,1999,5(1):1-3.
  - [6] 孙文利,周迪军,谢辉,等.护骨素与女性年龄和骨密度的关系[J].中国骨质疏松志,2008,14(7):467-470.
  - [7] Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C, et al. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status[J]. Wien Klin Wochenschr, 2003, 115(9):291-297.
  - [8] Dai Y, Shen L. Relationships between serum osteoprotegerin, matrix metalloproteinase-2 levels and bone metabolism in postmenopausal women[J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(22):2017-2021.
  - [9] 梁少俊,刘宏,杨力,等.绝经后骨质疏松与血清 OPG 及 RANKL 关系的研究[J].广东医学,2006,27(5):669-671.
  - [10] 张良岩,丛琳,杨乃龙,等.利塞膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者 BMD、血清 OPG 和 TNF- $\alpha$  的影响[J].山东医药,2005,45(25):33-34.
  - [11] Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2004, 4(3):268-275.
  - [12] 戴焱,沈霖.绝经后妇女血清骨保护蛋白和基质金属蛋白酶-2 水平与骨密度和骨代谢指标的关系[J].中国中医骨伤科杂志,2007,15(2):35-39.
  - [13] Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C, et al. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status[J]. Wien Klin Wochenschr, 2003, 115(9):291-297.
  - [14] 陆敬辉,张浩,黄琪仁,等.福善美对绝经后妇女骨密度的影响[J].中国骨质疏松杂志,2005,11(1):85-87.
  - [15] 周玲霞.福善美治疗绝经后妇女骨质疏松症的观察和护理[J].现代中西医结合杂志,2007,16(20):2927-2928.
  - [16] Reyes-García R, Muñoz-Torres M, García DF, et al. Effects of alendronate treatment on serum levels of osteoprotegerin and total receptor activator of nuclear factor kappaB in women with postmenopausal osteoporosis[J]. Menopause, 2010, 17(1):140-144.

(2010-12-02 收稿 2011-03-25 修回)

## 2010 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(部分)

### 一等奖:

项目名称:恒古骨伤愈合剂治疗激素相关性股骨头坏死的基础研究及临床应用

完成单位:昆明医学院第一附属医院 昆明学院

完成人员:赵宏斌 胡敏 唐薇 董锡亮 王健伟 罗德军 周旭 李林芝

### 二等奖:

项目名称:源于补肾中药的抗骨质疏松活性成分及其作用机制阐明与新药发现

完成单位:沈阳药科大学 沈阳红旗制药有限公司

完成人员:殷军 刘志惠 韩娜 王卓 胡荻

项目名称:针刀微创治疗脑瘫肢体畸形的技术建立及临床应用

完成单位:北京和谐医院 临清市人民医院 甘肃省康复中心医院 南昌大学第四附属医院 北京军区总医院 广西北海市合浦

康复医院 新泰洪强医院

完成人员:任月林 任旭飞 梁春光 陈南萍 王全贵 李衷 刘洪强 李荣耀 段为民 张远景

项目名称:基于类风湿关节炎的中医诊疗评价体系建立及应用

完成单位:天津中医药大学第一附属医院

完成人员:刘维 王承德 刘晓亚 张磊 陈伏宇 刘滨 王熠 左芳

项目名称:开缝手法治疗伸膝装置外伤性粘连的多中心临床评价

完成单位:河南中医学院第一附属医院 河南省中医院 郑州市骨科医院

完成人员:李慧英 汪利合 周运峰 王韬 赵鹏飞 陈星 王嵩峰 李现林 袁冬 王衍全

项目名称:骨质疏松症患者生存质量和中医证型的相关研究

完成单位:广州中医药大学

完成人员:黄宏兴 邵敏 万雷 黄红 章恒 刘洪江 刘庆思 庄洪 林一峰 李颖

项目名称:过伸牵引弹性按压法治疗胸腰椎压缩性骨折临床研究

完成单位:安徽省芜湖市中医医院

完成人员:何升华 彭俊宇 赵祥 梅莉 吴小海 闫少清 张诤 郭世祥 张永 方俊

项目名称:经皮加压带锁髓内钉的研制及临床应用

完成单位:河南省洛阳正骨医院

完成人员:张作君 王俊硕 牛素玲 朱太咏 孙永强 昌中孝 杨林平 赵明 崔泽升 许海燕

(原载于 [http://www.caem.org.cn/cobportal/portal/channel\\_xwzx.ptview?funcid=showContent&infoLinkId=22782&infoSortId=52125](http://www.caem.org.cn/cobportal/portal/channel_xwzx.ptview?funcid=showContent&infoLinkId=22782&infoSortId=52125))

## 核心期刊证书(彩)