

阿仑膦酸钠对连续血液透析骨质疏松患者骨密度的影响

吴文华, 肖雨龙, 杨晓妹

(南京医科大学附属南京医院肾内科, 江苏 南京 210006)

【摘要】目的 观察连续血液透析骨质疏松患者应用阿仑膦酸钠治疗前后骨密度(BMD)、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶(ALP)及血钙血磷的变化。**方法** 54例连续血液透析骨质疏松患者随机分两组, 对照组(罗钙全组)27例应用活性维生素D₃(罗钙全), 0.25 μg, 每日两次口服。治疗组(阿仑膦酸钠组)应用阿仑膦酸钠(福善美), 70 mg, 每周一次口服, 治疗前和治疗6个月后观测两组骨密度、甲状旁腺激素、碱性磷酸酶及血钙血磷的变化, 记录不良反应。**结果** 连续血液透析骨质疏松患者治疗6个月后, 治疗组髋部骨密度值较治疗前有上升($P<0.05$), 腰椎部位骨密度值较治疗前有显著上升($P<0.01$), 对照组治疗前后患者骨密度值差异无统计学意义($P>0.05$), 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组PTH治疗前后有显著下降($P<0.01$), 治疗组有下降($P<0.05$), 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后ALP均有下降($P<0.05$), 组间差异无统计学意义($P>0.05$), 对照组治疗前后血钙有上升($P<0.05$), 治疗组治疗前后血钙有下降, 但差异无明显统计学意义($P>0.05$), 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血磷治疗前后及组间差异均无统计学意义。1例患者出现轻度消化道反应。**结论** 阿仑膦酸钠治疗连续血液透析骨质疏松患者可明显改善其骨密度及骨代谢指标, 减少骨质疏松性骨折的发生, 提高透析患者的生活质量和生存率。

【关键词】 阿仑膦酸钠; 血液透析; 骨质疏松

【中图分类号】 R459.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003—6350(2013)02—0184—03

Effect of alendronate on bone mineral density in patients with osteoporosis undergoing consecutive hemodialysis. WU Wen-hua, XIAO Yu-long, YANG Xiao-mei. Department of Nephrology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the changes of bone mineral density (BMD), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), serum calcium and serum phosphorus in patients with osteoporosis undergoing continuous hemodialysis before and after the application of alendronate. **Methods** Fifty-four patients with osteoporosis undergoing continuous hemodialysis were randomly divided into two groups. Patients in the control group ($n=27$) were treated with active vitamin D3 (Rocaltrol) 0.25 μg orally twice a day. Patients in the control group were treated with alendronate (Fosamax) orally, 70 mg per week. The two groups were observed for BMD, PTH, ALP, serum calcium, and serum phosphorus before treatment and six months after treatment. Adverse reactions were recorded. **Results** Six months after treatment, the BMD in the study group was significantly increased in hip ($P<0.05$) and markedly significantly increased in lumbar spine ($P<0.01$) as compared with that before treatment, significantly different from that in the control group ($P<0.05$). The BMD showed no statistically significant difference in the control group before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the PTH was markedly significantly decreased in the control group ($P<0.01$) and significantly decreased in the study group ($P<0.05$), with statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). After treatment, the ALP were both significantly decreased in the control group and the study group ($P<0.05$), with no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). The serum calcium after treatment, was significantly increased in the control group ($P<0.05$) and slightly decreased in the study group ($P>0.05$), with statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). The serum phosphorus showed no statistically significant difference before and after treatment, and also between the two groups. One patient had mild gastrointestinal reactions. **Conclusion** For patients with osteoporosis undergoing continuous hemodialysis, the application of alendronate can significantly improve the bone mineral density and bone metabolism indicators, thereby reducing the incidence of osteoporotic fractures, and improving the quality of life and survival of patients.

【Key words】 Alendronate; Hemodialysis; Osteoporosis

维持性血液透析能提高患者的生存率,但不能有效阻止各种危险因素导致的连续性骨量丢失,肾性骨病主要表现之一是血液透析引起继发性甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺激素长期升高导致的患者骨质疏松,软骨组织松软,心血管事件发生相应增加^[1]。骨质疏松症最严重的后果是发生骨质疏松性骨折,美国肾脏病资料系统显示,透析患者髋骨骨折的发生率是一般人群的4倍以上,而且发生骨折以后的病死率是同龄段、同病史、同透析病程患者的2倍^[2]。本研究应用阿伦膦酸钠治疗连续性血液透析患者骨质疏松6个月,观察其对骨密度(BMD)、甲状旁腺激素(PTH)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院2011年5月至2012年6月在门诊连续做血液透析的患者54例,其中男性31例,女性23例,年龄平均(58.3 ± 12.31)岁,透析时间为12周~10年2个月,将54例患者随机分为对照组和治疗组各27例。病例纳入标准符合中华医学会肾脏学分会制定的慢性肾功能不全(尿毒症期)的相关诊断标准,行连续性血液透析。根据WHO推荐的标准诊断骨质疏松(BMD低于同性别同种族年轻健康人的骨量峰值减2.5个标准差值)。所有的患者无恶性肿瘤及慢性感染,未使用活性维生素D₃治疗,无上消化道疾病。两组患者年龄、性别、病程等资料差异无统计学意义,组间具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者每3次/周,4 h/次行常规血液透析,对照组给予活性维生素D₃治疗(商品名罗钙全0.25 μg,2次/d,口服,上海罗氏制药有限公司,国药准字J20100056);治疗组给予阿伦膦酸钠(商品名福善美70 mg,1次/周,口服,杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20040004)治疗,疗程6个月。

1.3 观察指标 对比两组患者治疗前和治疗6

个月后的骨密度,记录各部位测定的骨密度值,检测血钙、血磷、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶(ALP),同时观察服药期间有无药物不良反应。

1.4 标本采集和检验 所有患者在治疗前和治疗后取不抗凝的静脉血3 ml,室温下放置0.5 h后离心取血清,置于-20℃冰箱中待查。治疗前和治疗6个月后,骨密度测定采用美国GE公司生产的LUNAR Prodigy双能X线骨密度仪(腰椎L₁₋₄)进行腰椎区和髋部(股骨颈、大转子、全髋)骨密度检测,记录各部位测定骨密度值;检测反映骨代谢标志物的血清ALP,用对硝基磷酸动力学法测定(试剂盒采用罗氏诊断有限公司产品,批号:YZB/GER3869-2011,罗氏P800全自动生化分析仪测定)。

1.5 统计学方法 使用SPSS17.0统计软件,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后骨密度的变化 治疗6个月后,治疗组髋部(股骨颈、大转子、全髋)骨密度值较治疗前有上升($P<0.05$),腰椎部位骨密度值有明显上升($P<0.01$)。对照组治疗前后患者骨密度值差异无统计学意义($P>0.05$),组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后PTH、ALP、血钙、血磷的比较 PTH在对照组有显著下降($P<0.01$),治疗组也有下降($P<0.05$),组间差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者ALP均有下降($P<0.05$),组间差异无统计学意义,对照组治疗前后血钙有上升($P<0.05$),治疗组治疗前后血钙有下降,但差异无明显统计学意义($P>0.05$),组间差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者血磷治疗前后及组间差异无统计学意义,见表2。

表1 两组患者治疗前后骨密度值比较($\bar{x}\pm s$)

部位	对照组				治疗组			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
腰椎	-2.18±0.15	-2.11±0.18 ^b	-1.55	>0.05	-2.12±0.13	-1.05±0.22 ^{cd}	-21.76	<0.01
股骨颈	-1.71±0.13	-1.65±0.12 ^b	-1.76	>0.05	-1.85±0.11	-1.41±0.15 ^{ac}	-12.29	<0.05
大转子	-1.60±0.12	-1.55±0.15 ^b	-1.35	>0.05	-1.56±0.11	-1.29±0.17 ^{ac}	-6.93	<0.05
全髋	-1.64±0.11	-1.58±0.13 ^b	-1.83	>0.05	-1.72±0.13	-1.37±0.16 ^{ac}	-8.82	<0.05

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$,^c $P>0.05$,与对照组比较,^d $P<0.01$ 。

表2 两组患者治疗前后血钙血磷甲状旁腺激素及碱性磷酸酶比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组				治疗组			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
血钙(mmol/L)	2.29±0.31	2.48±0.20 ^a	-2.68	<0.01	2.31±0.26	2.26±0.19 ^{ac}	0.81	<0.05
血磷(mmol/L)	1.65±0.41	1.52±0.43 ^b	1.14	>0.05	1.58±0.47	1.63±0.19 ^b	-0.51	>0.05
PTH (pg/ml)	449.5±76.2	233.2±48.7 ^a	12.43	<0.01	450.3±73.2	340.6±57.1 ^c	6.14	<0.05
ALP (U/L)	128.1±23.3	96.2±30.6a	4.31	<0.01	135.2±24.3	83.7±23.6 ^{ab}	7.90	<0.01

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$,^c $P>0.05$ 。

2.3 不良反应 治疗期间 1 例患者有恶心、腹胀, 对照组有 2 例患者血钙升高, 未发现其他不良反应。

3 讨论

本研究发现连续血液透析患者骨质疏松, 在阿仑膦酸钠治疗后, 骨密度有明显改善, 与相关研究结果相符^[3]。治疗组服药 6 个月后, 腰椎骨密度增加显著; 髋部骨密度虽有增加, 但没有腰椎骨密度增加显著, 这可能与骨骼本身的结构特点有关系。腰椎骨结构以小梁骨为主, 小梁骨的表面积与体积之比较高, 骨转换较皮质骨活跃, 容易较早出现骨质疏松, 此结果与相关双膦酸盐治疗骨质疏松的疗效结果相似^[4]。阿仑膦酸钠是通过直接作用于破骨细胞, 在细胞水平, 阿仑膦酸钠对骨吸收部位, 特别是破骨细胞作用的部位有亲嗜性, 减少破骨细胞的数量, 能降低成熟破骨细胞溶酶体酶释放, 从而降低破骨细胞的功能, 抑制其骨吸收功能^[5-6], 治疗骨质疏松。本研究治疗期间 1 例患者有恶心、腹胀等胃肠道反应, 与以往的研究发现类似^[7], 研究表明两组患者治疗前后碱性磷酸酶均有显著的降低。ALP 主要由成骨细胞分泌, 起促进骨矿化作用, 是反映骨形成的指标, 它的下降表示阿仑膦酸钠有很强的抑制骨吸收作用, 使骨高转化率得以降低。已有研究^[8]证实骨转换标志物常在抗骨吸收治疗 6 个月后即出现显著下降, 而骨密度的改善相对滞后, 所以早期 ALP 的检查有助于血液透析患者骨代谢异常的早期发现, 指导临床早期干预治疗。本研究表明阿仑膦酸钠对血液透析患者的血钙有降低作用, 但差异无明显统计学意义, 对 PTH 有降低作用, 能改善透析患者高钙血症和甲状旁腺机能亢进, 与相关报道一致^[9]。有研究表明血液透析患者因活性维生素 D₃缺乏, 致使钙吸收能力下降^[10]。本研究表明活性维生素 D₃对血液透析患者血钙有明显升高, 对血磷无明显改变, 甲状旁腺激素有明显下降, 这与活性维生素 D₃能够直接作用于甲状旁腺, 减少甲状旁腺细胞的增殖, 降低 PTH 基因的转录, 抑制 PTH 的合成与分泌; 同时可增加甲状旁腺 VDR 数目, 增加甲

状旁腺对钙的敏感性, 恢复钙调定点正常。此外, 活性维生素 D 可促进小肠对钙的吸收, 提高血钙水平^[11], 反馈抑制 PTH 分泌, 并作用于骨骼的 VDR, 增加其数目与敏感性, 改善骨骼对 PTH 的抵抗, 调节骨代谢, 促进骨的形成^[12]。因研究时间较短, 治疗组骨密度未见明显下降, 若阿仑膦酸钠和活性维生素 D₃联合治疗血液透析患者骨质疏松, 可能会更好改变血液透析患者的骨量异常。

参 考 文 献

- [1] 刘生华. 骨化三醇冲击治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进的临床疗效[J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(4): 440-442.
- [2] Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(5): 674-681.
- [3] 石书梅, 赵学志, 陆烈, 等. 降钙素及二膦酸盐治疗血液透析患者肾性骨病的长期疗效[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(5): 341-344.
- [4] 李裕明, 张众志, 邓秀玲, 等. 利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的疗效及安全性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(1): 62-65.
- [5] Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates [J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6(3): 307-312.
- [6] Kwak HB, Kim JY. Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(7): 1193-1198.
- [7] 林佳苗, 钱冬女, 夏哲林. 二膦酸盐类药物的临床应用[J]. 医药导报, 2010, 29(12): 1599-1602.
- [8] Szule P, Delmas PD. Biochemical makers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(12): 1683-1704.
- [9] Trimarchi H, Lombi F, Forrester M, et al. Disodium pamidronate for treating severe hypercalcemia in a hemodialysis patient [J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2006, 2(8): 459-463.
- [10] 刘富. 53 例维持性血液透析患者肾性骨病分析[J]. 海南医学, 2010, 21(5): 63-64.
- [11] 吕游. 骨化三醇对血液透析患者钙磷代谢异常的影响[J]. 海南医学, 2012, 23(12): 30-31.
- [12] 卢连元, 张延泉. 骨化三醇治疗慢性肾功能不全肾性骨病疗效观察[J]. 山东医药, 2008, 48(34): 44.

(收稿日期:2012-10-21)