



低分子肝素钠联合阿仑磷酸钠治疗老年骨质疏松的临床研究

王延嗣 黄尔丹 黄常红 (厦门大学附属福州市第二医院 福建福州 350007)

摘要: 目的 本研究通过观察低分子肝素钠联合阿仑磷酸钠对老年骨质疏松患者的治疗效果,为其临床应用提供依据。方法 应用回顾性研究方法,纳入2015年02月至2017年7月在我科接受膝关节置换且符合研究要求的老年骨质疏松患者,其中男性40例,女性64例;治疗组口服阿仑磷酸钠,同时皮下注射低分子肝素钠;对照组单纯口服阿仑磷酸钠;疗程为3个月。测量2组患者治疗前、后的总骨密度、股骨颈和腰椎部的骨密度,测定2组患者血清中总胆固醇含量,并对2组中总胆固醇水平高于正常值者的骨密度进行比较。结果 2组患者治疗后骨密度均较治疗前提高($P < 0.05$),其中股骨颈骨密度的提高,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗组患者血清总胆固醇含量较治疗前降低($P < 0.05$),而对照组无明显差异($P > 0.05$)。将2组中高总胆固醇水平高于正常值者进行对比,发现治疗组患者的总骨密度及股骨颈、腰椎骨密度均高于对照组($P < 0.05$)。结论 阿仑磷酸钠能有效治疗老年骨质疏松,低分子肝素钠可调节老年骨质疏松患者的总胆固醇水平,二者联合对于股骨颈骨密度的提高效果优于单纯运用阿仑磷酸钠。其中,对于老年性骨质疏松伴总胆固醇水平高者,低分子肝素钠能协同阿仑磷酸钠提高其骨密度。

关键词: 老年骨质疏松 低分子肝素钠 阿仑磷酸钠 联合治疗

中图分类号: R580 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 12-019-02

老年骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP)的治疗药物品类众多,作为治疗和预防骨质疏松症的口服药品,二磷酸盐类已被越来越多的患者认同和使用^[1]。该药可通过抑制破骨细胞代谢的关键酶来抑制破骨细胞的活性,同时通过抑制特定细胞因子的产生而抑制骨吸收^[2],进而达到防治骨质疏松的目的。阿仑磷酸钠为二磷酸盐类第三代药物,不良反应更小,是目前临床应用最广泛的二磷酸类药物^[3]。低分子肝素具有良好的抗凝血、抗血栓及抗炎等功能,同时还有脂质代谢紊乱、抗氧自由基等作用^[4]。到目前为止,低分子肝素对骨质疏松的影响尚无定论,国外有研究表明,普通肝素有导致骨质疏松的可能,低分子量肝素导致骨质疏松的可能性比普通肝素低很多^[5],单一低分子肝素对骨质疏松患者骨密度影响尚缺乏实验依据,但国内有研究表明,阿仑磷酸钠联合低分子肝素钙能有效提高老年骨质疏松患者的骨密度,促进骨质疏松骨折的愈合^[6],低分子肝素钙似乎能协同阿仑磷酸钠提高骨质疏松患者的骨密度,但是这一结果是否与低分子肝素钙中钙离子的存在有关,需进一步研究证明。本研究通过观察低分子肝素钠联合阿仑磷酸钠对老年骨质疏松患者的治疗效果,为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1) 纳入标准:年龄在50岁以上,髌关节或膝关节置换术后的患者,且符合中国老年学学会骨质疏松委员会^[7]的诊断标准,骨密度测量在-2.0SD以下(包括-2.0SD)作为本研究对象。2) 排除标准:①严重代谢性疾病或其它疾病不适合本次实验者;②对本实验药物存在不良反应者;③未能完成规定治疗期限和失访者。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,纳入2015年02月至2017年7月髌膝关节我科接受膝关节置换且符合研究纳入标准的老年骨质疏松患者,共104例,其中男性40例,女性64例。治疗组50例,其中男性19例,女性31例,年龄51~78岁,平

均68±7.1岁,高胆固醇患者31例,占62%;对照组54例,其中男性20例,女性34例,年龄50~74岁,平均67±6.2岁,高胆固醇患者36例,占66.7%。2组患者在年龄、性别及高胆固醇患者比例等一般资料对比无显著性差异,具有可比性。治疗组口服阿仑磷酸钠(国药准字H20065637,扬子江药业集团上海海尼药业有限公司),每日早餐前至少30分钟空腹用200ml温开水送服,10mg/1次/d,同时皮下注射低分子肝素钠(国药准字H20030429,齐鲁医药有限公司),5000IU/1次/d;对照组单纯口服阿仑磷酸钠(厂家及用法用量同治疗组)。疗程为3个月。治疗组患者用药后,需每周到院行凝血项检验,确保低分子肝素钠的用药安全。

1.3 观察指标

采取双能量X线吸收骨密度仪对2组患者治疗前、后的总骨密度(bone mineral density, BMD)、股骨颈和腰椎部的骨密度进行测量,同时测定2组患者治疗前后血清中总胆固醇含量。

1.4 实验数据处理

实验数据用(s)表示,实验数据用采用SPSS18.0软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验,不符合正态分布则采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后骨密度、总胆固醇对比

治疗前,2组的总BMD分别为-3.46±0.87、-3.39±0.87, ($P > 0.05$),总胆固醇分别为4.96±0.58、4.35±0.92, ($P > 0.05$);治疗后,2组的总BMD分别为-2.41±0.53、-2.26±0.29, ($P > 0.05$),总胆固醇分别为4.76±0.79、4.15±0.52, ($P > 0.05$);2组治疗后总BMD均显著高于治疗前($P < 0.05$),治疗组治疗后总胆固醇低于治疗前($P < 0.05$), (见表1)。治疗后,治疗组股骨颈BMD增长值明显高于对照组($P < 0.05$),总BMD、腰椎BMD增长值与对照组无明显差异($P > 0.05$), (见表2)。

表1: 2组患者治疗前后总BMD和胆固醇含量情况($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前		治疗后	
	总骨密度	总胆固醇	总骨密度	总胆固醇
对照组	-3.46±0.87	4.96±0.58	-2.41±0.53 ¹⁾	4.76±0.79
治疗组	-3.39±0.87	4.35±0.92	-2.26±0.29 ¹⁾	4.15±0.52 ¹⁾

注:与同一指标治疗前比较:1) $P < 0.05$ 。

醇对比

2.2 2组中高胆固醇SOP患者治疗3个月后BMD和总胆固

治疗前,对照组36例高胆固醇SOP患者的总BMD为

表 2: 2 组患者治疗 3 个月后股骨颈和腰椎部 BMD 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	总 BMD	股骨颈 BMD	腰椎 BMD
对照组	0.84±0.47	0.74±0.17	1.13±0.28
治疗组	0.89±0.61	1.25±0.25 ¹⁾	1.09±0.32

注: 与对照组比较: 1) $P < 0.05$ 。

-3.74±0.57, 总胆固醇水平为 6.26±0.58; 治疗组 31 例高胆固醇 SOP 患者的总 BMD 为 -3.59±0.64, 总胆固醇水平为 5.98±0.42, 两组间总 BMD 及总胆固醇水平无明显差异 ($P >$

表 3: 2 组中高胆固醇 SOP 患者治疗 3 个月后总 BMD 和总胆固醇情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前		治疗后	
	总骨密度	总胆固醇	总骨密度	总胆固醇
对照组	-3.74±0.57	6.26±0.58	-3.26±0.39 ¹⁾	5.86±0.79
治疗组	-3.59±0.64	5.98±0.42	-2.06±0.20 ¹⁾	4.55±0.62 ¹⁾²⁾

注: 与同一指标治疗前比较: 1) $P < 0.05$; 与对照组比较: 2) $P < 0.05$ 。

表 4: 2 组中高胆固醇 SOP 患者治 3 个月后 BMD 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	股骨颈 BMD	腰椎 BMD	总 BMD
对照组	0.65±0.23	0.83±0.17	0.81±0.18
治疗组	1.45±0.11 ¹⁾	1.29±0.14 ¹⁾	1.27±0.13 ¹⁾

注: 与对照组比较: 1) $P < 0.05$ 。

3 讨论

骨质疏松主要表现为骨量下降及骨小梁稀疏等骨骼变化, 临床常表现为骨痛。老年人骨质疏松与机体骨吸收和骨形成代谢失衡有关, 抑制骨吸收能有效增加骨量, 使骨密度增加。阿仑磷酸钠可通过抑制破骨细胞的活性减少骨吸收, 从而增加骨密度, 为临床防治骨质疏松的常用药。性激素水平下降是老年骨质疏松发病的重要原因之一, 性激素水平的下降会使机体脂质代谢紊乱, 血液出现高凝状态, 血液流变学发生改变^[8]。同时机体随年龄的增长, 各器官、组织及细胞形态退化, 功能降低, 微血管对缺氧的代偿能力下降, 自由基清除率减退, 微循环障碍亦随之加重^[9]。骨的微循环和血流变功能失衡, 导致骨细胞代谢发生紊乱, 不利于细胞进行物质交换, 血液中的钙及营养物质不能正常的通过哈佛系统进入骨骼, 进而导致骨骼失养, 脆性增加, 发生骨质疏松症^[10]。有研究证实通过改变骨质疏松大鼠异常血液流变, 改善全血中切粘度, 可提高骨矿含量和骨密度^[11]; 同时有研究表明改变全血血液流变能有效治疗骨质疏松症。低分子肝素能有效提高改善机体血液流变学状态^[12]; 调节机体脂质代谢, 纠正肾衰末期长期血透患者的高脂血症^[13]。动物实验表明, 低分子肝素能显著降低高胆固醇血症小鼠的胆固醇水平^[14]。低分子肝素可改善老年人血液的高凝状态, 但其能否通过改变老年人血液的高粘滞状态而提 SOP 患者的骨密度需要进一步验证。

本研究对照组选用临床常用药阿仑磷酸钠口服, 治疗组在此基础上同时给予低分子肝素皮下注射, 结果发现: 对照组与治疗组治疗 3 个月后患者的骨密度较治疗前均提高 ($P < 0.05$), (见表 1), 并且治疗组股骨颈 BMD 提高值明显高于对照组 ($P < 0.05$), (见表 2), 同时治疗组患者血清中总胆固醇含量较治疗前降低, 而对照组治疗前后血清中总胆固醇含量无明显变化 ($P < 0.05$), (见表 1)。将 2 组中总胆固醇水平高于正常值者进行对比, 发现对照组与治疗组均能提高高胆固醇 SOP 患者的骨密度, 且治疗组能降低高胆固醇 SOP 患者的血清胆固醇含量 ($P < 0.05$), (见表 3), 而对照组这一作用不明显。治疗 3 个月后, 治疗组中高胆固醇 SOP 患者的总骨密度及股骨颈、腰椎骨密度均高于对照组 ($P < 0.05$), (

0.05)。治疗后, 对照组 36 例高胆固醇 SOP 患者的总 BMD 为 -3.26±0.391, 总胆固醇水平为 5.86±0.79; 治疗组 31 例高胆固醇 SOP 患者的总 BMD 为 -2.06±0.20, 总胆固醇水平为 4.55±0.62, 两组间总 BMD 无明显差异 ($P > 0.05$), 治疗组总胆固醇水平低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 对照组和治疗组治疗后总 BMD 值显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 而治疗后治疗组的总胆固醇水平低于治疗前 ($P < 0.05$), (见表 3)。治疗 3 个月后股骨颈 BMD、腰椎 BMD 及总 BMD 的增长值均明显高于对照组 ($P < 0.05$), (见表 4)。

见表 4)。

本实验表明: 阿仑磷酸钠能有效治疗老年骨质疏松, 低分子肝素钠可调节老年性骨质疏松患者的总胆固醇水平, 低分子肝素钠联合阿仑磷酸钠增加股骨颈的骨密度的作用强于单用阿仑磷酸钠; 对于高胆固醇 SOP 患者, 低分子肝素钠联合阿仑磷酸钠提高股骨颈 BMD、腰椎 BMD 及总骨密度的作用均强于单用阿仑磷酸钠, 即低分子肝素钠能协同阿仑磷酸钠提高高胆固醇 SOP 患者的骨密度。

参考文献

- [1] 常睿洁. 骨质疏松症的中西药治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(13):1498-1503.
- [3] 袁冰, 韦卓. 骨质疏松症的药物治疗进展 [J]. 骨科, 2014, 5(2):125-128.
- [4] 李征宇. 阿仑磷酸钠不同给药方案治疗绝经后妇女骨质疏松症效果研究 [D]. 第四军医大学, 2012.
- [5] 刘章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2014, 21(6):573-578.
- [6] Sivakumaran M, Ghosh K, Zaidi Y, et al. Osteoporosis and vertebral collapse following low-dose, low molecular weight heparin therapy in a young patient [J]. Clin Lab Haematol. 1996 Mar; 18(1):55-57. PubMed PMID: 9118608.
- [7] 熊明月, 刘立强, 刘振辉. 阿仑磷酸钠联合低分子肝素钙治疗老年骨质疏松性骨折的临床效果分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5):118-120.
- [8] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第三稿·2014 版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9):1007-1010.
- [9] 崔建建, 睦承志. 从脂类代谢探讨雌激素与血瘀关联性的研究 [J]. 光明中医, 2013, 27(5):1087-1088.
- [10] 李爱萍, 吴立红, 罗峰, 等. 体检人群甲襞微循环检测结果分析 [J]. 微循环学杂志, 2008, 18(2):49-50, 54.
- [11] 郭秋菊, 睦承志. 血瘀与老年性骨质疏松症关系的研究进展 [J]. 河北中医, 2009, 31(2):306-307.
- [12] 谭新, 魏秋实, 陈现红. 全身机械振动对去势骨质疏松大鼠血流变异常状态的干预作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(4):353-356.
- [13] 邓林伟. 低分子肝素对关节置换术患者术中血液流变学及凝血的影响 [J]. 中外医疗, 2015, 8(22):17-18.
- [14] 崔慧斐, 李华, 曹吉超, 等. 低分子肝素口服制剂的降血脂作用研究 [J]. 中国生化药物杂志, 1998, 19(1):22-24.