

# 固力康联合钙尔奇 D 在骨质疏松症合并股骨粗隆间骨折治疗中的疗效及其对骨代谢指标的影响

罗建<sup>1</sup>, 聂桂峰<sup>1</sup>, 黄小虎<sup>1</sup>, 杨帅帅<sup>1</sup>, 辛杰<sup>2</sup>

(1. 潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院骨外科, 山东 潍坊 261041)

**摘要:**目的 探讨固力康联合钙尔奇 D 在骨质疏松症合并股骨粗隆间骨折治疗中的临床疗效, 及其对骨密度(BMD)、血清骨硬化蛋白(sclerostin)和骨代谢标志物影响。方法 将 150 例骨质疏松性股骨粗隆间骨折病人, 采用随机双盲对照法分为两组, 每组 75 例, 两组病人均经股骨近端髓内钉内固定后, 对照组病人给予钙尔奇 D 口服, 治疗组采用固力康联合钙尔奇 D, 连续用药治疗 1 年。观察两组病人的临床疗效, 测定骨密度, 并检测血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP5b)、 $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -CTX)、总 I 型前胶原氨基端前肽(T-PINP)、N 端中段骨钙素(N-MID)和 sclerostin 水平。结果 在治疗 3 个月治疗后治疗组血清 TRAP5b、 $\beta$ -CTX、sclerostin 水平降低[(2.47 ± 0.42) U · L<sup>-1</sup>、(188.46 ± 72.35) ng · L<sup>-1</sup>、(10.16 ± 3.55) ng · L<sup>-1</sup>], 低于对照组[(3.23 ± 0.25) U · L<sup>-1</sup>、(325.56 ± 83.56) ng · L<sup>-1</sup>、(12.78 ± 4.26) ng · L<sup>-1</sup>];  $t = 13.466, 10.742, 4.092$ , 均  $P < 0.01$ ], 血清 T-PINP、N-MID 水平升高[(28.57 ± 8.76)、(22.78 ± 7.56)  $\mu$ g · L<sup>-1</sup>], 高于对照组[(23.75 ± 7.46)、(17.66 ± 8.65)  $\mu$ g · L<sup>-1</sup>];  $t = 3.628, 3.860$ , 均  $P < 0.01$ 。治疗 1 年后治疗组骨痛缓解情况优于对照组( $t = 19.709, P < 0.01$ )。此外, 治疗 1 年后, 治疗组与对照组腰椎、股骨颈、Ward 氏三角区骨密度均升高[(0.818 ± 0.043)、(0.701 ± 0.055)、(0.503 ± 0.045) g · cm<sup>-2</sup>], 优于对照组[(0.703 ± 0.063)、(0.629 ± 0.035)、(0.429 ± 0.041) g · cm<sup>-2</sup>];  $t = 13.060, 9.565, 10.527$ , 均  $P < 0.01$ ], 且腰椎 BMD 升高更加显著。结论 固力康联合钙尔奇 D 治疗骨质疏松性股骨粗隆间骨折病人有良好的效果, 能促进骨形成, 抑制骨吸收, 减缓骨量丢失, 提高骨密度, 尤其增加腰椎 BMD, 可短时间内改善骨代谢指标, 降低 sclerostin 水平, 促进骨折愈合, 并能够改善骨痛。

**关键词:** 固力康; 骨质疏松性骨折; 骨痛; 骨密度; 骨代谢标志物; 骨硬化蛋白

**doi:** 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.034

## The effect of menatetrenone soft capsules with Caltrate D in the treatment of osteoporosis and femoral intertrochanteric fracture and its effect on bone metabolism index

LUO Jian<sup>1</sup>, NIE Guifeng<sup>1</sup>, HUANG Xiaohu<sup>1</sup>, YANG Shuaishuai<sup>1</sup>, XIN Jie<sup>2</sup>

(1. Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Orthopaedic Surgery, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China)

通信作者: 辛杰, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 创伤骨科, E-mail: 1092339098@qq.com

- [9] MO Y, ZIMMERMANN AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients [J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2013, 47(6): 869-876.
- [10] 韩南火, 廖晓勇. 术中辅用右美托咪定与咪达唑仑对术后认知功能障碍的影响比较[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(17): 4557-4558, 4560.
- [11] JAKOB SM, RUOKONEN E, GROUNDS RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation; two randomized controlled trials [J]. *JAMA*, 2012, 307(11): 1151-1160.
- [12] PANZER O, MOITRA V, SLADEN RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents; dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists [J]. *Anesthesiol Clin*, 2011, 29(4): 587-605.
- [13] 杨路宗, 王晶青, 朱洪生. 右美托咪定和咪达唑仑对老年患者下肢手术后 S100 $\beta$  蛋白和简易智力状态检查法的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2014, 35(4): 317-319, 323.
- [14] 王春艳, 谢丹, 曾星, 等. 麻醉前使用右美托咪定或咪达唑仑临床效果的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(6): 548-550.
- [15] MILLER J, XUE B, HOSSAIN M, et al. Comparison of dexmedetomidine and chloral hydrate sedation for transthoracic echocardiography in infants and toddlers: a randomized clinical trial [J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(3): 266-272.
- [16] VOTAVA M, HESS L, SLÍVA J, et al. Dexmedetomidine selectively suppresses dominant behaviour in aggressive and sociable mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 523(1/3): 79-85.

(收稿日期: 2016-10-14, 修回日期: 2016-11-28)

**Abstract: Objective** To explore the clinical curative effect and the influence of bone mineral density (BMD), serum sclerostin and bone metabolism markers in the treatment of osteoporosis complicated with femoral intertrochanteric with the Menatetenone soft capsules and Caltrate D. **Methods** A total of 150 cases of osteoporotic femoral intertrochanteric fracture were randomly divided into two groups, each of 75 cases. Two patients were treated with proximal femoral intramedullary nail fixation, the control group were treated with Caltrate D orally, treatment group were treated with Menatetenone soft capsules combined with Caltrate D. The treatment lasted for one year. To observe the clinical efficacy of the 2 groups of patients, the bone mineral density, tartrate resistant acid phosphatase 5b (TRAP5b), a special sequence of beta collagen ( $\beta$ -CTX), total type I procollagen N-terminal propeptide (T-PINP), N terminus of osteocalcin (N-MID) and sclerostin level were measured. **Results** After 3 months of treatment the serum TRAP5b, P-CTX, the level of sclerostin in the treatment group were lower [  $(2.47 \pm 0.42) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(188.46 \pm 72.35) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(10.16 \pm 3.55) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  ] than in the control group [  $(3.23 \pm 0.25) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(325.56 \pm 83.56) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(12.78 \pm 4.26) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $t = 13.466, 10.742, 4.092, P < 0.01$  ], the levels of the serum T-PINP and N-MID were higher [  $(28.57 \pm 8.76)$ ,  $(22.78 \pm 7.56) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  ] than those in control group [  $(23.75 \pm 7.46)$ ,  $(17.66 \pm 8.65) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $t = 3.628, 3.860, P < 0.01$  ]. After one year of treatment, in both the treatment group and control group, the bone mineral density of lumbar, femoral neck and Ward's triangle was increased [  $(0.818 \pm 0.043)$ ,  $(0.701 \pm 0.055)$ ,  $(0.503 \pm 0.045) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$  ], that were superiorer to the control group [  $(0.703 \pm 0.063)$ ,  $(0.629 \pm 0.035)$ ,  $(0.429 \pm 0.041) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ;  $t = 13.060, 9.565, 10.527, P < 0.01$  ]. The BMD of lumbar spine increased significantly. In addition, after one year of treatment, the pain relief in the treatment group was higher than that of control group ( $t = 19.709, P < 0.01$ ). **Conclusions** Menatetenone soft capsules combined with Caltrate D in the treatment of osteoporotic femoral intertrochanteric fracture patients which have a good effect can promote bone formation, inhibit bone resorption, decrease bone loss, improve bone density, especially increase the lumbar spine BMD, and can improve the bone metabolism index in a short period of time, reduce the level of sclerostin, promote fracture healing and improve bone fracture healing.

**Key words:** Menatetenone soft capsules; Osteoporotic fracture; Bone pain; Bone density; Bone metabolism marker; Sclerostin

随着人口老龄化的发生,骨质疏松性骨折患病率不断升高,老年骨质疏松性骨折常常伴发骨折愈合迟缓,抗骨质疏松治疗是病人获得良好功能的有力保障<sup>[1]</sup>。老年性骨折与骨质疏松的严重程度有着密切的关系,不仅要治疗骨折本身,还需对骨质疏松进行有效的治疗。固力康临床上常用于改善骨质疏松症的骨量,使用固力康联合钙尔奇 D 辅助治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折病人,取得了良好临床效果。本研究采用随机双盲对照临床研究,探讨了其对骨质疏松性股骨粗隆间骨折的疗效及对骨代谢相关指标的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 2 月—2015 年 2 月在潍坊市人民医院骨科住院采用股骨近端抗旋骨髓内钉(PFNA)内固定治疗的骨质疏松性股骨粗隆间骨折病人做为研究对象,将筛选合格的 150 名志愿者以入院顺序为编号,按随机双盲对照法分为治疗组和对照组。治疗组 75 例,其中男 36 例,女 39 例;平均年龄  $(61.2 \pm 11.6)$  岁;对照组 75 例,其中男 38 例,女 37 例,平均年龄  $(63.2 \pm 12.5)$  岁。所有病人术前采用双能量 X 线骨密度仪检测骨密度(BMD)确诊患有骨质疏松症,并经 X 线、CT 检查证实为股骨转子周围骨折,应用 Evans-Jensen 分类方法对骨折分类:I 型 22 例,II 型 41 例,III 型 24 例,IV 型 46 例,V 型 17 例。受伤原因:摔倒伤 88 例,车祸

伤 30 例,高处坠落伤 19 例,重物压砸伤 11 例,击打伤 2 例。两组病人性别、年龄、病因、病程、术前 BMD、一般情况等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经潍坊市人民医院医学伦理委员会批准,所有病人自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:具有恶性肿瘤史、甲亢史、糖尿病史、严重的肝肾疾病、病理性骨折者及其他影响骨代谢的疾病和近期服用影响骨代谢的药物,以及临床资料不全者。

**1.2 治疗方法** 150 例病人均采用 PFNA 内固定,术后对照组给予口服钙尔奇 D(每片含碳酸钙 1.5 g,可提供元素钙 600 mg,规格 600 mg  $\times$  60 粒,1 次/天,1 片/次,口服),治疗组病人在上述治疗基础上联合固力康[卫材(中国)药业有限公司,15 mg  $\times$  30 粒,批号:121099A](3 次/天,1 粒/次,口服)治疗,两组连续治疗 1 年,并指导病人进行康复锻炼。在治疗过程中,两组病人均未使用其他补钙或影响骨代谢的药物。

**1.3 检测方法** (1) X 线检查:所有病人术前常规患侧髋正侧位 X 片,并于术后 2、4、6 个月拍 X 片评估骨痂形成及骨折愈合情况。骨折临床愈合标准即痊愈:临床症状、体征消失,X 线见骨折处有连续性骨痂,骨折线已模糊;显效:临床症状、体征改善明显,X 线见大量骨痂生长;有效:临床症状、体征改善较明显,X 线见中等量骨痂生长;无效:临床症状、

体征改善不明显,X线见有少量骨痂生长或无骨痂生长<sup>[2]</sup>。结合随访时间和骨折临床愈合标准判断疗效,治疗有效率 = [(痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数] × 100%。

(2) BMD测定: BMD检测是由DEXA双能X线骨密度仪完成(美国Lunar公司生产)。观察治疗前及治疗1年后两组病人BMD的变化,主要测量腰椎L<sub>2-4</sub>、股骨颈(Neck)以及Ward氏三角区(Ward's)的BMD。根据WHO骨质疏松诊断标准,BMD用T-Score(T值)表示,即T值 ≥ -1.0SD为正常, -2.5SD < T值 < -1.0SD为骨量减少, T值 ≤ -2.5SD为骨质疏松。所有的BMD测试都是由相同的测量仪器,同一个人操作的。

(3) 骨代谢标志物和血清骨硬化蛋白(SO)测定: 所有病人分别在入院的第2天和治疗3个月后早晨抽取空腹肘静脉血5 mL,将5 mL静脉血离心留取血清放置在-70℃冰箱里,在检测前,标本在室温平衡0.5 h以上。应用电化学发光法测定β-胶原特殊序列(β-CTX)、总I型前胶原氨基端前肽(T-PINP)、N端中段骨钙素(N-MID),采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRAP5b)、血清骨硬化蛋白(SO),分析骨代谢标志物和SO的变化。测试仪为德国罗氏公司E170电化学发光免疫分析仪,试剂盒为德国罗氏诊断有限公司生产。

(4) 骨痛缓解情况: 应用数字疼痛评分法评估两组病人治疗前及治疗6个月及1年后的骨痛情况。疼痛程度按0~10次序评估: 无痛计0分; 轻

度疼痛,不影响睡眠计1~3分; 中度疼痛计4~6分; 重度疼痛,不能睡眠计7~9分; 剧痛难以忍受计10分。

**1.4 随访** 记录每次随访的症状、生命体征、检查及检验结果(含肝肾功能、凝血功能)。

**1.5 统计学方法** 所有数据资料采用SPSS 18.0统计软件进行检验和分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,率的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗效果比较** 治疗组(98.7%)总有效率高 于对照组(92.0%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 两组病人治疗效果比较/例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	75	29(38.7)	18(24.0)	22(29.3)	6(8.0)	69(92.0)
治疗组	75	38(50.7)	21(28.0)	15(20.0)	1(1.3)	74(98.7)

注: 两组总有效率比较,  $\chi^2 = 6.335, P = 0.096$ 。

**2.2 骨痛评分和BMD比较** 治疗前两组各项指标比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗1年后治疗组骨痛评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗1年后,治疗组各部位BMD均提高,且优于对照组,组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),组内比较,治疗后和治疗前比较均差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),治疗1年后治疗组腰椎BMD改善情况优于Neck和Ward's三角区,见表2。

表2 治疗1年后两组病人骨痛评分和BMD比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	骨痛评分/分		L <sub>2-4</sub> /g · cm <sup>-2</sup>		Neck/g · cm <sup>-2</sup>		Ward's/g · cm <sup>-2</sup>	
		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	75	6.75 ± 0.96	3.58 ± 0.75	0.701 ± 0.068	0.703 ± 0.063	0.625 ± 0.030	0.629 ± 0.035	0.425 ± 0.058	0.429 ± 0.041
治疗组	75	6.78 ± 0.87	1.75 ± 0.29 <sup>a</sup>	0.702 ± 0.128	0.818 ± 0.043 <sup>a</sup>	0.627 ± 0.025	0.701 ± 0.055 <sup>a</sup>	0.423 ± 0.035	0.503 ± 0.045 <sup>a</sup>
t值		0.200	19.709	0.060	13.060	0.444	9.565	0.256	10.527
P值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表3 治疗3个月后两组病人骨代谢标志物和SO水平变化比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TRAP5b/U · L <sup>-1</sup>		β-CTX/ng · L <sup>-1</sup>		T-PINP/μg · L <sup>-1</sup>		N-MID/μg · L <sup>-1</sup>		SO/ng · L <sup>-1</sup>	
		治疗前	治疗后	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	75	3.41 ± 0.38	3.23 ± 0.25	349.65 ± 99.28	325.56 ± 83.56	21.95 ± 8.77	23.75 ± 7.46	16.14 ± 8.76	17.66 ± 8.65	13.25 ± 4.15	12.78 ± 4.26
治疗组	75	3.43 ± 0.35	2.47 ± 0.42 <sup>a</sup>	346.58 ± 97.53	188.46 ± 72.35 <sup>a</sup>	21.65 ± 9.15	28.57 ± 8.76 <sup>a</sup>	15.97 ± 8.77	22.78 ± 7.56 <sup>a</sup>	13.36 ± 3.11	10.16 ± 3.55 <sup>a</sup>
t值		0.335	13.466	0.189	10.742	0.205	3.628	0.119	3.860	0.184	4.092
P值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 骨代谢标志物和 SO 变化比较** 治疗前两组各项指标比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗3个月后治疗组血清 TRAP5b、 $\beta$ -CTX 及 SO 水平降低,低于对照组,组间均差异有统计学意义( $P < 0.01$ );血清 T-PINP、N-MID 水平升高,高于对照组,组间均差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

**2.4 不良反应** 研究中有2例病人发生轻度恶心、呕吐等消化道症状,未给予特殊治疗即自行缓解。不良反应发生率为1.3%,治疗期间未见具有临床意义的肝肾功能和凝血功能异常。

### 3 讨论

骨质疏松症是一种低骨量和骨组织的微结构退化,从而导致骨脆性增加,容易骨折为特征的全身性骨代谢失调疾病。骨质疏松是骨折愈合不利因素,骨吸收与骨形成失去平衡形成骨质疏松的病理机制,导致骨量、BMD 和骨强度下降,骨脆性增加,从而增加内固定失败、延迟愈合或不愈合甚至再骨折的风险。随着老龄化社会的到来,骨质疏松症的发病率显著升高,骨质疏松已成为老年股骨粗隆间骨折的主要原因<sup>[3]</sup>,老年股骨粗隆间骨折,单纯内固定术后如忽略骨质疏松症的治疗,仍存在较高的再骨折风险<sup>[4]</sup>,因此,选择合适的药物促进骨折愈合及治疗骨质疏松,提高 BMD,减少再骨折发生的风险具有重要的意义。

骨是一个一直处于代谢状态的器官,其形态的发生与重建主要由破骨细胞参与的骨吸收过程和成骨细胞所参与的骨基质合成过程两个系统控制,骨骼形态结构发生异常或者骨折都是由破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨合成间的功能失衡导致<sup>[5]</sup>。四烯甲萘醌是维生素 K<sub>2</sub> 的一种同型物,是  $\gamma$ -羧化酶的辅酶,在  $\gamma$ -羧基谷氨酸的形成过程中起着重要的作用,可以促进骨钙素羧化,对骨钙素发挥生理功能起重要的作用。维生素 K<sub>2</sub> 能改善骨代谢的失衡状态,有促进骨形成和抑制骨吸收的双向调节作用。维生素 K<sub>2</sub> 促进骨形成主要是通过以下两个途径<sup>[6]</sup>:(1)维生素 K<sub>2</sub> 是谷氨酸  $\gamma$ -羧化酶的辅酶,通过将骨钙素中的谷氨酸残基羧化为羧化谷氨酸,并且能够促进钙盐沉积,提高骨矿化的速率。大量的基础研究显示<sup>[7]</sup>,四烯甲萘醌软胶囊对骨质疏松症有治疗作用,能够提高成骨细胞内骨钙素的含量,促进骨形成,可以有效的控制骨质疏松性骨折的发生概率。(2)参与类固醇及异质物受体(SXR)介导的转录调节,上调成骨细胞标志物和细胞外基质相关基因表达,增加骨胶原的聚集和扩充骨形成过程

的基质容量及几何空间,便于钙盐沉积。维生素 K<sub>2</sub> 不仅能够提高成骨细胞活性促进骨形成,而且还能抑制破骨细胞活性,减少骨吸收。维生素 K<sub>2</sub> 对人体骨钙流失具有显著的抑制作用。维生素 K<sub>2</sub> 抑制破骨细胞的机制主要有以下两种<sup>[8]</sup>:(1)维生素 K<sub>2</sub> 通过抑制环氧化酶 2 (COX-2) 表达、前列腺素 2 (PEG2) 合成及破骨细胞分化因子或配体如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL) 等特异性诱导破骨细胞凋亡来降低骨吸收;(2)维生素 K<sub>2</sub> 还能抑制溶体酶如组织蛋白酶 mRNA 的表达,防止溶体酶降解骨基质。

本研究中治疗组总有效率高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。相关研究显示<sup>[7,9]</sup>骨质疏松性骨折病人血浆中维生素 K 浓度明显降低,维生素 K<sub>2</sub> 可以明显提高成骨细胞内具有骨代谢调节激素样作用的骨钙素含量,促进骨的合成代谢,为维生素 K 的临床应用提供了理论依据,故治疗组无效病例少于对照组。固力康联合钙尔奇 D 治疗骨质疏松1年后,骨痛评分明显降低,病人骨痛症状得到明显改善( $P < 0.01$ )。治疗1年后治疗组各部位的 BMD 值较对照组明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),治疗1年后治疗组腰椎 BMD 改善明显,优于 Neck 和 Ward's,表明固力康可以提高骨质疏松病人的骨量,增加病人 BMD,腰椎 BMD 增加显著。钙尔奇 D 是碳酸钙与维生素 D 的复合制剂,维生素 D 能够有效的促进小肠对钙离子的吸收,与固力康合用能够提高治疗骨质疏松的疗效。有研究显示<sup>[10]</sup>,在补充维生素 D 和钙剂的基础上,给予四烯甲萘醌治疗后能显著增加腰椎 BMD,本次的研究结果与以往一致<sup>[11]</sup>。通过本研究发现治疗骨质疏松性股骨粗隆间骨折病人联合使用钙尔奇 D 和固力康比独用钙尔奇 D 具有更好的治疗作用。

国内外已有多种研究表明<sup>[12-13]</sup>,血清中 TRACP-5b 和  $\beta$ -CTX 是特异性和高敏感度的骨吸收标记物。本研究中固力康治疗组 TRACP-5b 和  $\beta$ -CTX 水平在治疗1年后明显降低,对照组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明固力康联合碳酸钙 D 可以抑制破骨细胞的活性,减少骨吸收,降低骨转化。T-PINP、N-MID 是检测成骨细胞功能、骨转换和骨形成的实验室指标,具有灵敏度高、稳定性好等优点<sup>[14]</sup>。本研究发现固力康在治疗3个月后,骨代谢标志物有明显改善,通常 BMD 改善较缓慢,在治疗12个月后 BMD 有明显提高。说明临床应用固力康治疗骨质疏松症是有效的,而且骨

代谢标志物出现改善要早于 BMD。所以为了减轻病人的医疗负担,在评价抗骨质疏松疗效时,可以在3个月复查骨代谢标志物,而在1年后复查 BMD。有研究显示<sup>[15]</sup>,维生素 K<sub>2</sub> 能够有效促进骨折愈合,并且能够有效对抗糖皮质激素延缓骨折愈合的作用。动物试验和临床试验显示,维生素 K<sub>2</sub> 能够提高骨质量和骨强度,刺激矿化(钙沉积)并改善胶原蛋白结构,优化钙平衡,抑制钙流失降低骨折发生率,促进骨质疏松骨折愈合<sup>[16]</sup>。近年来研究证实血清骨硬化蛋白(sclerostin)不仅可以通过多种途径阻碍成骨细胞分化而发挥抑制骨形成的作用,还可以通过促进破骨细胞生成和依赖 RANKL 的方式激活破骨细胞功能促进骨吸收<sup>[17]</sup>。有研究显示<sup>[18]</sup>,sclerostin 的表达水平在骨质疏松性骨折愈合的最初阶段即发生了显著的变化,骨质疏松性骨折后,sclerostin 的表达明显下降,这一变化可以导致 sclerostin 对成骨细胞增殖和分化的抑制被解除,新的骨细胞不断形成,促进骨折的愈合。本研究中治疗3个月后对照组 SO 水平降低,治疗组 SO 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果表明固力康联合钙尔奇 D 可以促进成骨细胞增殖和分化,提高骨质疏松症病人的骨量,促进骨折愈合。该研究中维生素 K<sub>2</sub> 不良反应主要为轻度胃肠道症状,不良反应发生率低。有研究显示<sup>[16]</sup>,维生素 K<sub>2</sub> 对于凝血功能和血栓形成均不能够产生明显改变,不会出现凝血异常和血栓,具有良好的安全性、耐受性、毒副作用小等特点,本次研究与其研究结果一致。维生素 K<sub>2</sub> 应当饭后服用,空腹服用时吸收较差并且服用华法林的病人禁止使用该药。

综上所述,对老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折病人采用固力康联合钙尔奇 D 治疗能够有效降低病人的骨痛评分,促进矿化和骨形成,抑制骨吸收,提高病人 BMD,尤其增加腰椎 BMD,同时可短时间内改善骨代谢指标,降低血清 sclerostin 水平促进骨折愈合,并且具有良好的安全性和耐受性,在骨质疏松症骨折的治疗上表现出很好的疗效,值得临床推广应用。

### 参考文献

[1] BOBAN A,ZUPANCIC SALEK S,KASTELAN D,et al. Quantitative ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in the assessment of osteoporosis in patients with haemophilia[J]. *Haemophilia*,2014,20

- (6): e420-e422.
- [2] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:727-729.
- [3] 楼慧玲,彭程. 老年骨质疏松症患者骨折的影响因素分析[J]. *实用医学杂志*,2012,28(20):3377-3379.
- [4] 崔树森,赵意华. 老年股骨粗隆间骨折内固定术后抗骨质疏松药物治疗的疗效分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*,2014,29(2):138-140.
- [5] 邱中杰,邢动. 阿仑膦酸钠对骨质疏松股骨转子间骨折中 OPG/RANKL/RANK 体系的调控作用[J]. *安徽医药*,2016,20(7):1392-1395.
- [6] IWAMOTO J,SATO Y,TAKEDA T,et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature[J]. *Nutr Res*,2009,29(4):221-228.
- [7] 韩雪松,张铁辉,赵法章,等. 应用四烯甲萘醌软胶囊对男性骨质疏松骨折发病率的影响[J]. *中国实用医药*,2012,7(9):146-147.
- [8] 雷泽,付正启,木晓云,等. 维生素 K<sub>2</sub>—新型骨质疏松防治药物[J]. *中国骨质疏松杂志*,2010,16(1):60-63.
- [9] 郭洪敏,杜靖远. 维生素 K<sub>2</sub> 对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. *中华老年医学杂志*,1998,17(2):73.
- [10] 罗洪斌,徐杰,柯良骏. 钙尔奇 D 联用维生素 K 对老年骨质疏松患者骨密度、血清骨钙素及其 I-型胶原 C-末端的影响[J]. *海峡药学*,2012,24(9):84-86.
- [11] JE SH,JOO NS,CHOI BH,et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old[J]. *J Korean Med Sci*,2011,26(8):1093-1098.
- [12] 曹燕明,刘训志. 骨代谢指标在老年骨质疏松性骨折后变化的临床应用[J]. *中国骨质疏松杂志*,2011,17(1):18-20,23.
- [13] GARNERO P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring[J]. *Mol Diagn Ther*,2008,12(3):157-170.
- [14] KOIVULA MK,RISTELI L,RISTELI J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum[J]. *Clin Biochem*,2012,45(12):920-927.
- [15] IWAMOTO J,SEKI A,SATO Y,et al. Vitamin K<sub>2</sub> promotes bone healing in a rat femoral osteotomy model with or without glucocorticoid treatment[J]. *Calcif Tissue Int*,2010,86(3):234-241.
- [16] 王强,王声雨,顾群,等. 维生素 K<sub>2</sub> 与骨质疏松症的研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*,2013,2(11):655-658.
- [17] 张爽,高艳虹. sclerostin 在骨代谢中的作用和机制[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2015,35(4):589-593.
- [18] 曹燕明,朱晓峰,胡健辉. 血清中 Sclerostin、RANKL 及 OPG 在老年股骨转子间骨折早期的含量改变及其临床意义[J]. *中国骨质疏松杂志*,2013,19(3):199-202.

(收稿日期:2016-10-17,修回日期:2016-11-15)