

特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

张殿乙¹, 李雅男², 张楠¹

1. 天津中医药大学第一附属医院 骨伤科, 天津 300381

2. 天津市东丽医院 骨科, 天津 300000

摘要: **目的** 探讨特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2015年6月天津中医药大学第一附属医院收治的绝经后骨质疏松症患者140例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各70例。对照组患者口服阿仑膦酸钠片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上皮下注射特立帕肽注射液, 20 μg/次, 1次/d。两组患者均连续治疗6个月。观察两组患者治疗前后骨密度和骨代谢指标的变化情况。**结果** 治疗组治疗3个月时腰椎骨密度相对于治疗前有明显上升, 全髋与股骨颈骨密度则无明显变化, 治疗组治疗6个月时腰椎、全髋、股骨颈骨密度均明显上升, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗3个月各部位骨密度均未出现明显上升, 治疗6个月腰椎骨密度较治疗前有明显上升 ($P < 0.05$)。治疗组治疗6个月时腰椎、全髋、股骨颈骨密度改善情况明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗3、6个月血清骨钙素(OC)水平逐渐上升, 均明显高于治疗前, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组则逐渐下降, 均明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组治疗3、6个月血清I型胶原羧基端肽交联(β -CTX)水平逐渐下降, 对照组也逐渐下降, 对照组下降幅度则明显大于治疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症具有较好的临床疗效, 可增加患者的骨密度, 可有效改善骨代谢, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 特立帕肽注射液; 阿仑膦酸钠片; 绝经后骨质疏松症; 血清骨钙素; 血清I型胶原羧基端肽交联

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)08-1231-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.026

Clinical study on teriparatide combined with alendronate in treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHANG Dian-yi¹, LI Ya-nan², ZHANG Nan¹

1. Department of Orthopaedics and Traumatology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Department of Orthopaedics, Dongli Hospital in Tianjin, Tianjin 300300, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of teriparatide combined with alendronate in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Patients (140 cases) with postmenopausal osteoporosis in First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from January 2014 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 70 cases. The patients in the control group were *po* administered with Alendronate Sodium Tablets, 1 tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were *sc* administered with Teriparatide Injection on the basis of the control group, 20 μg/time, once daily. The patients in two groups were treated for 6 month. After treatment, the change of bone mineral density and bone metabolism indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** The bone mineral density of lumbar spine treated for 3 months in treatment group were significantly increased compared with before treatment, and rehabilitation and femoral neck bone mineral density had no obvious change. The bone mineral density of lumbar spine, rehabilitation and femoral neck treated for 6 months in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The bone mineral density of each part treated for 3 months in the control group had no obvious change. The bone mineral density of lumbar spine treated for 6 months in control group was significantly increased ($P < 0.05$). The improvement of bone mineral density of lumbar spine, rehabilitation and femoral neck treated for 6 months in treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The level of serum osteocalcin (OC) treated for 3 and 6 months was significantly

收稿日期: 2016-01-15

作者简介: 张殿乙 (1979—), 主治医师, 研究方向是老年骨折的治疗。Tel: 13702120575 E-mail: tjzdy0115@163.com

higher than that of before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The level of OC in the control group was gradually reduced, and they were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). The levels of serum β -CTX were gradually reduced treated for 3 and 6 months in the treatment and control groups than those of before treatment, and these indexes in the control group decreased significantly greater than those in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Teriparatide combined with alendronate has clinical curative effect in treatment of postmenopausal osteoporosis, and can increase the bone mineral density, also can improve the bone metabolism effectively, which has a certain clinical application value.

Key words: Teriparatide Injection; Alendronate Sodium Tablets; postmenopausal osteoporosis; osteocalcin; β -CTX

骨质疏松症是以骨量减少、骨组织微结构破坏、骨脆性增加等为主要特征的代谢性疾病。骨质疏松症有原发性与继发性之分,其中I型原发性骨质疏松症为绝经后骨质疏松症,发生于绝经后妇女。绝经后骨质疏松症以全身骨痛及脆性骨折为主要表现,对患者的生活质量产生严重影响^[1]。临床上主要采取药物治疗,阿仑膦酸钠是目前治疗绝经后骨质疏松症的一线药物。尽管阿仑膦酸钠在增加骨密度、抑制骨吸收以及预防脆性骨折方面具有明显疗效^[2],但长期使用疗效欠佳。特立帕肽即重组人甲状旁腺素 1-34 (rhPTH1-34) 是FDA批准的首个用于骨质疏松症治疗的骨形成促进剂,在绝经后骨质疏松症的治疗上能有效提高成骨细胞活性,刺激骨形成,增加骨量与骨强度,减少骨折风险^[3-4]。国外已有不少报道显示,阿仑膦酸钠与特立帕肽联合治疗骨质疏松症可起到满意效果,但国内研究较少。为进一步探讨这两种药物联合使用在绝经后骨质疏松症中的应用价值,本研究对天津中医药大学第一附属医院收治的140例绝经后骨质疏松症患者分别给予特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗及单用阿仑膦酸钠治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2015年6月天津中医药大学第一附属医院收治的绝经后骨质疏松症患者140例,年龄50~72岁,平均年龄(56.1 ± 8.4)岁;绝经时间2~14年,平均(8.15 ± 3.14)年;病程1~6年,平均病程(4.34 ± 1.92)年。所有患者均符合《内科学》中关于绝经后骨质疏松症的诊断标准^[5],且均经胸腰椎X线、骨密度检查等确诊。所有患者均签署知情同意书。排除合并严重心脑血管等脏器功能障碍、恶性病变、造血系统疾病、继发性骨质疏松症、影响骨代谢性疾病、6个月内服用过影响骨代谢药物、合并新鲜骨折、卵巢切除术后、精神障碍等。

1.2 药物

特立帕肽注射液由法国礼来制药有限公司生

产,规格20 μg :80 μL ,产品批号A865645C;阿仑膦酸钠片由山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司生产,规格10 mg/片(按阿仑膦酸计算),产品批号130816。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分成对照组和治疗组,每组各70例。对照组年龄50~70岁,平均年龄(55.8 ± 6.2)岁;绝经时间2~13年,平均(8.07 ± 2.66)年;病程1~6年,平均病程(4.27 ± 1.67)年。治疗组年龄50~72岁,平均年龄(56.4 ± 6.8)岁;绝经时间2~14年,平均(8.22 ± 2.37)年;病程1~6年,平均病程(4.41 ± 1.63)年。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服阿仑膦酸钠片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上皮下注射特立帕肽注射液,20 μg /次,1次/d。治疗期间两组患者均不给予其他影响骨代谢的药物,同时患者保持正常饮食,加强户外运动,适当阳光浴。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 骨密度测定 采取美国Lunar公司生产的DPX-IQ双能X线骨密度检测仪检测患者腰椎、股骨颈及全髋部位的骨密度,所有步骤均由计算机自行定位、采集数据及处理。采取T值作为骨密度划分标准,正常为T值 ≥ -1.0 个标准差;骨量减少为T值在 $-2.5 \sim -1.0$ 个标准差;骨质疏松为T值 ≤ -2.5 个标准差。

1.4.2 骨代谢指标 采取酶联免疫吸附试验检测骨代谢指标包括骨形成指标血清骨钙素(OC)、骨吸收指标血清I型胶原羧基端肽交联(β -CTX)。

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无眩晕、发热、注射部位疼痛、恶心、腹痛、肢体疼痛、头晕、抑郁等不良反应发生。

1.6 统计学分析

采取SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分

析, 计数资料以百分比的形式表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验

2 结果

2.1 两组骨密度比较

治疗组治疗 3 个月时腰椎骨密度相对于治疗前有明显上升, 全髌与股骨颈骨密度则无明显变化, 治疗组治疗 6 个月时腰椎、全髌、股骨颈骨密度均明显上升, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗 3 个月各部位骨密度均未出现明显上升, 治疗 6 个月腰椎骨密度较治疗前有明显上

升 ($P < 0.05$)。治疗组治疗 6 个月时腰椎、全髌、股骨颈骨密度改善情况明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组骨代谢指标比较

治疗组治疗 3、6 个月 OC 水平逐渐上升, 均明显高于治疗前, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组则逐渐下降, 均明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 3、6 个月 β -CTX 水平逐渐下降, 对照组也逐渐下降, 对照组下降幅度则明显大于治疗组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组不同部位骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Different BMD compare two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	腰椎骨密度	全髌骨密度	股骨颈骨密度
对照	70	治疗前	0.769 $\pm$ 0.076	0.754 $\pm$ 0.057	0.747 $\pm$ 0.073
		治疗 3 个月	0.770 $\pm$ 0.092	0.753 $\pm$ 0.051	0.752 $\pm$ 0.072
		治疗 6 个月	0.798 $\pm$ 0.085*	0.761 $\pm$ 0.063	0.758 $\pm$ 0.065
治疗	70	治疗前	0.764 $\pm$ 0.072	0.751 $\pm$ 0.063	0.744 $\pm$ 0.067
		治疗 3 个月	0.793 $\pm$ 0.088* $\blacktriangle$	0.754 $\pm$ 0.070	0.746 $\pm$ 0.069
		治疗 6 个月	0.842 $\pm$ 0.095* $\blacktriangle$	0.799 $\pm$ 0.102* $\blacktriangle$	0.791 $\pm$ 0.085* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 2 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 70$)

Table 2 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 70$)

组别	OC/(ng·mL ⁻¹)			β -CTX/(ng·mL ⁻¹)		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照	5.748 $\pm$ 3.962	4.204 $\pm$ 2.014*	3.921 $\pm$ 1.086*	0.379 $\pm$ 0.093	0.227 $\pm$ 0.068*	0.204 $\pm$ 0.072*
治疗	5.725 $\pm$ 2.634	7.013 $\pm$ 3.082* $\blacktriangle$	8.651 $\pm$ 4.262* $\blacktriangle$	0.372 $\pm$ 0.085	0.305 $\pm$ 0.074* $\blacktriangle$	0.258 $\pm$ 0.052* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.3 不良反应

治疗组用药过程中出现 2 例呕吐, 其他均未发生不良反应。

3 讨论

近年来, 随着我国人口老龄化问题的日趋严峻, 原发性骨质疏松症发病率呈明显上升趋势, 其中绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松症的常见类型之一。女性进入更年期后, 最大的生理改变即为卵巢衰退、雌激素缺乏及绝经, 而雌激素缺乏造成的骨骼内钙质的大量流失很容易引发骨质疏松症^[6]。骨质疏松症的治疗临床多采取激素、钙剂、骨形成促进剂、骨吸收抑制剂等, 但并无统一的推

荐方案^[7]。基于对骨重建周期的认识, Frost 于 20 世纪 70 年代首次提出了采取序贯疗法治疗骨质疏松症, 即先采取甲状旁腺激素 (PTH)、生长激素 (GH) 等治疗 3~4 d 作为激活期 (A) 治疗, 之后采取双膦酸盐等骨转换抑制剂治疗 2 周作为抑制期 (D) 治疗, 随后仅补充钙剂 10 周同时停用其他骨骼活性药物作为停药期 (F) 治疗, 最后重复以上过程 (R)。该观点看似合理, 但临床研究结果与单用抗骨吸收药物无异。临床研究证实^[8], 在骨质疏松症的治疗上, 联合使用 2 种或多种药物以尽可能多地产生协同作用, 可起到更好的疗效。2011 年原发性骨质疏松症诊治指南中指出^[9], 不建

议同时使用作用机制相同的药物治疗原发性骨质疏松症,但作用机制不同的药物联合使用可以考虑。特立帕肽与阿仑膦酸钠分别为骨形成促进剂与骨吸收抑制剂,二者在绝经后骨质疏松症的治疗上均具有显著疗效,但关于两种药物联合使用的研究很少。

正常骨组织一直处在塑建与重建过程中,即骨吸收与骨形成这一动态平衡中,新骨的不断形成与旧骨的不断吸收可帮助维持骨机械力学的稳定性与完整性,而一旦打破这一动态平衡即会引起骨发育障碍,若骨吸收过多骨形成,久而久之即可导致骨质疏松症的产生。双膦酸盐药物可紧密吸附于羟基磷灰石表面,从而对破骨细胞吸收骨质形成抑制作用^[10]。与此同时,双膦酸盐药物也可通过干扰破骨细胞的附着进而促使破骨细胞凋亡,起到防治骨质疏松的效果。阿仑膦酸钠属第 3 代双膦酸盐,是目前用于治疗骨质疏松症的常用药物之一,对预防绝经后骨质疏松起到重要作用。PTH 是调节钙磷代谢与骨代谢的重要激素,对骨代谢存在双重作用,其发挥促成骨作用的部分集中于 N 端肽链。而特立帕肽(rhPTH1-34)包含 PTH N 端的 34 个氨基酸序列,是 FDA 批准的首个用于骨质疏松症治疗的骨形成促进剂,目前被应用于绝经后与男性骨质疏松症的治疗中。PTH 对骨代谢的双重作用体现在成骨作用与破骨作用上^[11]。PTH 可通过直接作用成骨细胞,促使成骨细胞分化与骨形成进而发挥成骨作用。其可促使基质细胞中成骨细胞前身细胞向成熟成骨细胞分化,进而对成骨细胞的有丝分裂起到促进作用,延长成骨细胞寿命,防止成骨细胞凋亡。PTH 的骨吸收作用则是其通过刺激成骨细胞产生一系列促破骨细胞因子进而促使破骨前体细胞向破骨细胞转化而实现的。

本研究中,治疗组治疗 3 个月可明显提高 OC 水平,降低 β -CTX 水平,增加腰椎骨密度,但对全髋与股骨颈的骨密度则无明显影响。治疗 6 个月,治疗组 OC 水平进一步提高, β -CTX 水平则进一步下降,腰椎骨密度进一步提高,而全髋与股骨颈的骨密度较治疗前也开始有明显上升。而对照组患者的 OC 水平逐渐下降, β -CTX 水平下降幅度则明显大于治疗组,但对照组治疗 3、6 个月对腰椎、全髋及股骨颈的骨密度则无明显影响。本研究采用 OC 与 β -CTX 这两项指标分别是骨形成与骨吸收的标志物,可用于预测骨丢失情况,以评价骨质疏松症

的临床疗效。OC 由成骨细胞生成,可反映成骨细胞的功能与骨形成,而 β -CTX 是骨组织内胶原代谢产物,可用于反映骨吸收状况。临床研究显示^[12],阿仑膦酸钠在起到满意的抑制骨吸收作用的同时可导致骨形成标志物水平下降。本研究中,单用阿仑膦酸钠组患者的 OC 水平较治疗前有明显下降,但联合使用特立帕肽后,OC 水平较治疗前有显著上升。而尽管单用特立帕肽促使的 OC 水平上升相对于联合阿仑膦酸钠会更为明显,但阿仑膦酸钠可帮助抑制单用特立帕肽导致的 β -CTX 水平的上升,故有助于减少骨吸收。另外,通过对比治疗前与治疗 3、6 个月各部位骨密度也可以发现,对照组仅在治疗 6 个月腰椎骨密度有明显上升,全髋与股骨颈尚无明显上升。而治疗组患者的腰椎骨密度在治疗 3 个月即有明显上升,改善最为明显,而全髋与股骨颈骨密度也于治疗 6 个月有明显增加。相对于胡江伟等^[13]的研究,各部位骨密度增加速度更快,短期疗效更好。

综上所述,特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症具有较好的临床疗效,可增加患者的骨密度,可有效改善骨代谢,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Kanis J A, Oden A, John O, *et al.* The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds [J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(5): 417-427.
- [2] 张云,任文华,罗亚东,等.阿仑膦酸钠的一般药理研究[J].中国现代应用药学杂志,1998,15(3): 1-3.
- [3] 金慰芳,顾淑珠,高建军,等.重组人甲状旁腺激素(1-34)对体外培养成骨细胞骨形成的作用[J].复旦学报:医学版,2006,33(6): 815-818.
- [4] 宋庆明,盛正妍,刘皋林.特立帕肽治疗骨质疏松症的应用进展[J].国际药学研究杂志,2008,35(6): 415-418.
- [5] 陆再英,钟南山.内科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2006: 835-836.
- [6] 刘忠厚.骨质疏松学[M].北京:科学出版社,1998: 119-120, 142.
- [7] 鞠月迎.绝经后骨质疏松症的药物预防与治疗指南[J].世界临床药物,2006,27(5): 262-265.
- [8] 屈强,蔺改雯,金晶.阿仑膦酸钠与阿法骨化醇胶丸联合用药治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].陕西医学杂志,2015,44(7): 906-908.

- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [10] Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(2): 151-173.
- [11] Thomas T. Intermittent parathyroid hormone therapy to increase bone formation [J]. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(3): 262-269.
- [12] Finkelstein J S, Hayes A, Hunzelman J L, *et al*. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13): 1216-1226.
- [13] 胡江伟, 王 亮, 马远征, 等. 特立帕肽治疗原发性骨质疏松症的短期疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(12): 1246-1249.