

地舒单抗联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

丁勇平¹, 黄红霞¹, 缪华媛¹, 郭小红^{1*}, 刘蓉²

1. 南通市肿瘤医院 南通市第五人民医院 药剂科, 江苏 南通 226006

2. 南通市肿瘤医院 南通市第五人民医院 妇科, 江苏 南通 226006

摘要: **目的** 观察地舒单抗注射液联合特立帕肽注射液治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选择 2022 年 1~12 月南通市肿瘤医院收治的绝经后骨质疏松症患者 91 例, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组 (45 例) 和治疗组 (46 例)。对照组在大腿或腹部皮下注射特立帕肽注射液 20 μg , 1 次/d, 持续治疗 6 个月。治疗组在对照组的基础上在大腿、腹部或上臂部单次皮下注射地舒单抗注射液 60 mg, 6 个月仅注射 1 次。比较两组的临床疗效、骨密度、骨代谢指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 89.13%, 高于对照组的总有效率 75.56% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋骨密度均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋骨密度均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 β -胶原特殊序列 (β -CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRAP-5b)、I 型胶原羧基末端肽 (CTX-I) 水平显著下降, 血清总 I 型胶原氨基端延长肽 (TP1NP)、骨钙素 (OCN)、骨保护素 (OPG) 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 β -CTX、TRAP-5b、CTX-I 水平低于对照组, 血清 TP1NP、OCN、OPG 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 地舒单抗联合特立帕肽注射液治疗绝经后骨质疏松症可提高临床疗效, 改善骨密度, 调节骨代谢。

关键词: 地舒单抗注射液; 特立帕肽注射液; 绝经后骨质疏松症; 骨密度; β -胶原特殊序列; 抗酒石酸酸性磷酸酶-5b; I 型胶原羧基末端肽; 总 I 型胶原氨基端延长肽; 骨钙素; 骨保护素

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1554-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.030

Clinical study on denosumab combine with teriparatide in treatment of postmenopausal osteoporosis

DING Yongping¹, HUANG Hongxia¹, MIAO Huayuan¹, GUO Xiaohong¹, LIU Rong²

1. Department of Pharmacy, Nantong Tumor Hospital, Nantong Fifth People's Hospital, Nantong 226006, China

2. Department of Gynaecology, Nantong Tumor Hospital, Nantong Fifth People's Hospital, Nantong 226006, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Denosumab Injection combine with Teriparatide Injection in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Women (91 cases) with postmenopausal osteoporosis in Nantong Tumor Hospital from January to December 2022 were divided into the control group (45 cases) and the treatment group (46 cases) according to the random number table method. Women in the control group were sc injected with Teriparatide Injection in the thighs or abdomen for 20 μg , once daily, continuous treatment for 6 months. Women in the treatment group were a single sc injection with Denosumab Injection in the thighs, abdomen, or upper arms, on the basis of the control group, only one injection in 6 months. The clinical efficacies, the bone mineral density, and bone metabolism index in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 89.13%, which was higher than 75.56% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone density of lumbar L₁₋₄, femoral neck, and hip in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the bone density of lumbar L₁₋₄, femoral neck, and hip in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of β -CTX, TRAP-5b, and CTX-I in two groups were significantly decreased, while the serum levels of TP1NP, OCN, and OPG in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). The serum levels of β -CTX, TRAP-5b, and CTX-I in the treatment group were lower than those in the control group, but the serum levels of TP1NP, OCN, and OPG in the treatment group were higher than those of control group ($P <$

收稿日期: 2023-12-29

基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研立项项目 (ZDXKA2021185)

作者简介: 丁勇平 (1979—), 女, 江苏南通人, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: dingyongping1801@163.com

*通信作者: 郭小红 (1981—), 女, 江苏南通人, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: hxiao-guo@sohu.com

0.05)。 **Conclusion** Denosumab Injection combine with Teriparatide Injection can improve clinical efficacy, improve bone mineral density, and regulate bone metabolism in treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Denosumab Injection; Teriparatide Injection; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density; β -CTX; TRAP-5b; CTX-I; TP1NP; OCN; OPG

骨质疏松症是一种系统性骨病,表现为脆性增加,因而骨折的危险性大大增加。绝经后妇女由于雌激素水平降低,导致骨吸收功能增强、破骨细胞数量增加,极易引发骨质疏松症^[1]。目前临床针对绝经后骨质疏松症的治疗尚无统一方案。抗骨质疏松症药物的种类很多,根据作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂^[2]。特立帕肽为促骨形成药物,可通过刺激成骨细胞增殖分化调节钙、磷的吸收代谢,改善骨质量,但针对高骨折风险的绝经后骨质疏松症患者时,单一特立帕肽治疗达不到理想效果^[3]。地舒单抗是一种全人源单克隆抗体,可有效抑制破骨细胞形成和活化^[4]。本研究观察了地舒单抗注射液联合特立帕肽注射液治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效,以期为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 1~12 月南通市肿瘤医院收治的 91 例绝经后骨质疏松症患者。患者年龄 46~58 岁,平均 (52.56 ± 2.76) 岁;骨质疏松症病程 1~5 年,平均 (2.96 ± 0.39) 年;绝经年限 2~9 年,平均绝经年限 (4.61 ± 0.68) 年;身体质量指数 (BMI) $19.2 \sim 28.4 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(23.95 \pm 0.58) \text{ kg/m}^2$ 。本研究经南通市肿瘤医院医学伦理委员会批准 (编号 YDXY-KY-2021-591)。

纳入标准: (1) 符合原发性骨质疏松症的诊断标准^[5], 经 X 线检查、骨密度检查确诊; (2) 年龄超过 45 岁; (3) 绝经时间超过 1 年; (4) 签订知情同意书。排除标准: (1) 合并代谢性骨病、慢性肝病、慢性肾病者; (2) 既往有卵巢摘除史的患者; (3) 对本研究用药存在过敏症者或禁忌症 (对活性成分或任何辅料成分过敏、低钙血症); (4) 合并造血系统、肿瘤疾病患者; (5) 继发性骨质疏松症患者; (6) 合并重要脏器功能严重障碍者; (7) 近期使用其他影响骨代谢药物或糖皮质激素的患者; (8) 合并严重精神疾病者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组 (45 例) 和治疗组 (46 例)。其中对照组患者年龄 46~

58 岁, 平均 (52.37 ± 2.18) 岁; 骨质疏松症病程 1~5 年, 平均 (2.98 ± 0.41) 年; 绝经年限 2~9 年, 平均 (4.59 ± 0.73) 年; BMI $19.5 \sim 28.4 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(23.97 \pm 0.54) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组患者年龄 47~57 岁, 平均 (52.74 ± 2.09) 岁; 骨质疏松症病程 1~4 年, 平均 (2.94 ± 0.38) 年; 绝经年限 2~8 年, 平均绝经年限 (4.62 ± 0.68) 年; BMI $19.2 \sim 28.1 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(23.94 \pm 0.49) \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料对比未见差异, 具有临床可比性。

对照组在大腿或腹部皮下注射特立帕肽注射液 [信立泰 (苏州) 药业有限公司, 规格 $20 \mu\text{g} : 80 \mu\text{L}$, 2.4 mL/支 , 批号 20211215、20220617、20220914] $20 \mu\text{g}$, 1 次/d, 持续治疗 6 个月。治疗组在对照组的基础上在大腿、腹部或上臂部单次皮下注射地舒单抗注射液 [山东博安生物技术股份有限公司, 规格 $60 \text{ mg} (1.0 \text{ mL})/\text{支}$ (预充式注射器), 批号 20211106、20220523、20220912] 60 mg , 6 个月仅注射 1 次。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

治愈: 骨矿含量、骨密度测定值正常, 症状消失, 骨折愈合。好转: 骨矿含量、骨密度测定值均接近正常, 症状基本消失。无效: 未达到上述效果。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 骨密度 治疗前后使用超声骨密度分析仪 (济南明泉医疗科技有限公司) 检测两组患者的腰椎 L_{1-4} 、股骨颈、全髋骨密度。

1.4.2 骨代谢指标 采集两组治疗前后的清晨空腹静脉血 5 mL , 置于不含抗凝剂的试管内, 以 3000 r/min 的速度离心 8 min , 离心半径 7 cm , 得上清液, 保存于 -80°C 冰箱待检测。采用酶联免疫吸附法检测骨吸收指标 I 型胶原羧基末端肽 (CTX-I)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRAP-5b)、 β -胶原特殊序列 (β -CTX) 和骨形成指标总 I 型胶原氨基端延长肽 (TP1NP)、骨钙素 (OCN)、骨保护素 (OPG), 相关试剂盒均购自上海酶联生物工程有限公司。

1.5 不良反应观察

记录两组患者治疗期间不良反应 (如胃肠道反应、肢体疼痛、头痛和眩晕等) 发生情况。

1.6 统计学方法

所有数据应用 SPSS 23.0 软件进行统计处理。计量资料(如骨密度、骨代谢指标等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料(如疗效、不良反应等)以例(百分数)表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组总有效率比较

治疗后,治疗组的总有效率为 89.13%,高于对照组的总有效率 75.56% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组骨密度比较

治疗后,两组腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋骨密度均

显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋骨密度均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组骨代谢指标比较

治疗后,两组血清 β -CTX、TRAP-5b、CTX-I 水平显著下降,血清 TP1NP、OCN、OPG 水平显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组血清 β -CTX、TRAP-5b、CTX-I 水平低于对照组,血清 TP1NP、OCN、OPG 水平高于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

对照组不良反应发生率为 11.11%,治疗组不良反应发生率为 13.04%,组间对比未见差异,见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	12	22	11	75.56
治疗	46	16	25	5	89.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on bone mineral density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	腰椎 L ₁₋₄ 骨密度/(g cm ⁻³)	股骨颈骨密度/(g cm ⁻³)	全髋骨密度/(g cm ⁻³)
对照	45	治疗前	0.68 ± 0.09	0.52 ± 0.07	0.58 ± 0.09
		治疗后	0.79 ± 0.12*	0.61 ± 0.09*	0.70 ± 0.11*
治疗	46	治疗前	0.68 ± 0.13	0.52 ± 0.08	0.58 ± 0.07
		治疗后	0.88 ± 0.14*▲	0.68 ± 0.07*▲	0.79 ± 0.12*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone mineral density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	β -CTX/(μ g L ⁻¹)	TRAP-5b/(U L ⁻¹)	CTX-I/(ng mL ⁻¹)	TP1NP/(μ g L ⁻¹)	OCN/(μ g L ⁻¹)	OPG/(mg L ⁻¹)
对照	45	治疗前	0.68 ± 0.05	7.82 ± 0.98	7.54 ± 0.81	14.35 ± 3.22	3.49 ± 0.61	6.52 ± 0.72
		治疗后	0.54 ± 0.08*	5.91 ± 0.83*	6.09 ± 0.74*	17.68 ± 2.94*	6.38 ± 1.24*	9.76 ± 0.89*
治疗	46	治疗前	0.69 ± 0.07	7.83 ± 0.85	7.31 ± 0.79	14.13 ± 3.17	3.55 ± 0.87	6.36 ± 0.81
		治疗后	0.42 ± 0.09*▲	3.78 ± 0.79*▲	4.62 ± 0.65*▲	21.29 ± 3.48*▲	9.79 ± 1.63*▲	13.08 ± 1.37*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	肢体疼痛/例	头痛和眩晕/例	发生率/%
对照	45	2	1	2	11.11
治疗	46	2	2	2	13.04

3 讨论

绝经后雌激素水平显著下降,对骨骼造成直接影响;此外,绝经后女性免疫状态改变,也间接引起骨骼破坏,使得骨质疏松症在女性绝经后较常见,其发生率高达同年龄段男性的 6 倍,而骨质疏松症患者又常易发生骨折,生活质量受到严重影响,故需及时接受有效可靠的药物治疗^[1]。

特立帕肽是治疗绝经后骨质疏松症的常用药物,能够促进骨形成和骨吸收,提高骨密度。动物实验表明特立帕肽可增加大鼠骨肉瘤的发病率^[7],而相关指南也建议特立帕肽的使用疗程不应超过 2 年^[8]。故临床尝试在特立帕肽治疗基础上辅助其他药物进行联合治疗,以加强治疗效果。地舒单抗是目前可用于人体治疗的活性最强的核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂,其以高亲和力与 RANKL 结合,抑制破骨细胞的生成和功能^[9]。我国临床工作者对地舒单抗的应用经验尚不多。本研究结果显示,地舒单抗联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症患者,可提高临床疗效,改善患者腰椎 L₁₋₄、股骨颈、全髋骨密度。分析主要是因为特立帕肽能够促进骨形成和骨吸收^[3],而地舒单抗强烈抑制骨吸收;两种药物均可促进骨形成,有利于骨重塑,而骨重塑的完善可改善初始闭合、矿化的增加,增加骨强度,改善骨密度,进一步提升临床疗效^[10]。正常生理状态下,骨形成与骨吸收保持动态平衡,而绝经后骨质疏松症的主要发病机制是骨吸收超过了骨形成^[11]。

β -CTX、TRAP-5b、CTX-I、TP1NP、OCN、OPG 均是常见的骨代谢指标,其中 β -CTX 是骨吸收指标, β -CTX 检测有助于早期发现绝经后骨质疏松症中的骨折高危人群,预防骨折发生^[12]。TRAP-5b 是骨吸收的特异性标志物,正常生理状态下含量很少,早期骨质疏松症发生时成骨细胞大量合成^[13]。CTX-I 水平反映了破骨细胞骨吸收活性,是骨吸收的重要生化标志物^[14]。TP1NP 可有效反映骨形成,能敏感地反映全身骨形成状态^[15]。OCN 是一种蛋白质,主要由成骨细胞、成牙质细胞合成,在调节骨钙代谢中起重要作用,对骨质疏松症、钙代谢异常等疾病的诊断有重要价值^[16-17]。OPG 可作为分泌型 RANKL 受体,与 RANK 竞争性结合 RANKL,从而抑制破骨细胞的生成和活化;OPG 的主要作用是影响骨代谢,可抑制破骨细胞发生,并促进成熟破骨细胞的凋亡^[18-19]。本研究结果显示,地舒单抗

联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症可有效调节骨代谢,这可能也是其改善绝经后骨质疏松症症状的主要原因之一。特立帕肽可通过优先刺激成骨细胞活性,增加新骨在松质骨和皮质骨表面的积聚^[7]。加上地舒单抗的主要药理作用就在于减少破骨细胞的表达,促使骨吸收下降,从而发挥与护骨素相似的功能,改善机体骨代谢^[20]。本研究结果显示,地舒单抗联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症患者不会明显增加不良反应发生率,安全有效。现有的研究也证实地舒单抗具有较好的长期治疗安全性,药物发展前景良好^[21]。

综上所述,地舒单抗注射液联合特立帕肽注射液治疗绝经后骨质疏松症可提高临床疗效,改善骨密度,调节骨代谢。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘广锴,高毅,师伟,等.绝经后女性的生殖特点与骨质疏松症的相关性分析及个体化模型预测[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(3):365-370.
- [2] 夏孟红,张周周.绝经后骨质疏松症的防治研究进展[J].中国药业,2015,24(18):135-137.
- [3] 杨贤玉,董胜利,刘帅,等.壮骨止痛胶囊联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(9):2087-2092.
- [4] 陶薇羽,高洁,王伟,等.地舒单抗治疗糖皮质激素骨质疏松研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(4):616-619.
- [5] 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疗指南(2017)[J].中国全科医学,2017,20(32):3963-3982.
- [6] 中国人民解放军总后勤部卫生部,孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准(第2版)[J].北京:人民军医出版社,2002:131.
- [7] 史明敏,严世贵,霍丽,等.特立帕肽与骨肉瘤风险的研究进展[J].药品评价,2020,17(14):1-4.
- [8] 李静,陈德才,王覃.2016年《美国内分泌医师协会与美国内分泌协会绝经后骨质疏松症诊疗指南》解读[J].中国全科医学,2017,20(8):891-895.
- [9] 齐明宇,刘权祥.维生素 K₂与地舒单抗联合治疗女性绝经后骨质疏松疗效分析[J].北华大学学报:自然科学版,2022,23(4):510-513.
- [10] 张晟肇,苏娜,徐珽,等.地舒单抗用于经双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析[J].医药导报,2020,39(12):1677-1683.
- [11] Arceo-Mendoza R M, Camacho P M. Postmenopausal

- osteoporosis: Latest guidelines [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167-178.
- [12] 徐文, 邹明, 岳建彪. 血清低 Alb 和低 NMID-OC/ β -CTX 比值与老年女性骨质疏松性骨折的相关性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 825-829.
- [13] 顾宝荣, 王晓东, 刘志祥, 等. 膝关节镜治疗骨质疏松性胫骨平台骨折前后患者血清中 BALP、TRAP-5b 及 PICP 水平的变化研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(12): 1800-1803.
- [14] 黄勇全, 吴峰, 童建萍, 等. 经皮椎体后凸成形术对老年骨质疏松性脊柱骨折患者血清 CTX-I、IGF、睾酮水平和生活质量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(23): 5885-5887.
- [15] 胡小刚, 王红祥, 王巧娥, 等. tP1NP、OCN 和 β -CTX 在骨质疏松性骨折和骨关节炎老年患者唑来膦酸治疗前后变化 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(12): 1299-1302.
- [16] 张力, 申鸿, 郭洁, 等. 血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3、血清 N 端骨钙素、25 羟基维生素 D 在骨质疏松检测价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(5): 914-917.
- [17] Giri T K, Newton D, Chaudhary O, *et al.* Maximal dose-response of vitamin-K2 (menaquinone-4) on undercarboxylated osteocalcin in women with osteoporosis [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2020, 90(2): 42-48.
- [18] 熊燕, 何朝霞, 颜永强, 等. 基于 OPG/RANKL 探讨地诺单抗对老年性骨质疏松大鼠血管钙化的作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 5081-5085.
- [19] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, *et al.* Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 19-26.
- [20] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 13(6): 499-508.
- [21] 杜桂平, 李玉坤, 李敏, 等. 地舒单抗和特立帕肽治疗中国女性绝经后骨质疏松症的成本-效用分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(2): 173-178.

【责任编辑 解学星】