

· 药物研究 ·

国产重组人甲状旁腺素(1-34)对绝经后骨质疏松症的治疗作用研究

朱显军 张学军 李蓬秋 杨艳 张磊 鲜杨 吴冀川 包明晶

中图分类号: R587 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)05-0408-03

摘要: 目的 评价国产重组人甲状旁腺素(1-34)治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效和安全性。方法

入选绝经后骨质疏松症患者37例,年龄 64.2 ± 8.1 岁,采用自身前后对照试验设计,每日皮下注射重组人甲状旁腺素(1-34)20 μ g,同时口服钙尔奇D600 0.6g/d,试验时间6个月,观察患者治疗前后骨密度变化、骨折发生情况,以及血常规、肝肾功能、电解质、心电图改变等。结果 试验期间有1例脱落;经过6个月治疗后,患者L1骨密度增加23.2% ($P < 0.05$), L2骨密度增加18.0% ($P < 0.05$), L3骨密度增加12.5% ($P < 0.05$), L4骨密度增加19.9% ($P < 0.05$), 腰椎平均骨密度增加17.8% ($P < 0.05$), 股骨颈骨密度增加2.2% ($P > 0.05$), 大粗隆骨密度降低6.0% ($P > 0.05$), Wards区骨密度降低1.3% ($P > 0.05$);试验期间新发骨折2例,1例右肱骨骨折,另1例腰椎压缩骨折,无其他严重不良事件发生。结论 重组人甲状旁腺素(1-34)治疗绝经后骨质疏松症有效,对腰椎骨密度改善显著,不良反应较轻。

关键词: 重组人甲状旁腺素(1-34); 绝经后骨质疏松症

Efficacy of domestic recombinant human parathyroid hormone 1-34 (rhPTH1-34) on postmenopausal osteoporosis ZHU Xianjun, ZHANG Xuejun, LI Pengqiu, et al. Department of Endocrinology, Sichuan People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: LI Pengqiu, Email: lpq4471@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of domestic rhPTH1-34 in treating postmenopausal osteoporosis. **Methods** Thirty-seven patients aged 64.2 ± 8.1 years old with postmenopausal osteoporosis were enrolled. The experiment was designed as a pre-post self contrast study. The patients received daily subcutaneous injection of 20 g rhPTH1-34, and oral administration of 0.6g Caltrate for 6 months. Changes of bone mineral density (BMD), bone fracture, blood and urine routine, liver and renal function, electrolytes, and ECG were observed before and after the treatment. **Results** One patient dropped during the trial. After the 6-month treatment, BMD of L1, L2, L3, and L4 increased by 23.2% ($P < 0.05$), 18.0% ($P < 0.05$), 12.5% ($P < 0.05$), and 19.9% ($P < 0.05$), respectively. The average BMD of the lumbar vertebra and the femoral neck increased by 17.8% ($P < 0.05$) and 2.2% ($P > 0.05$), respectively. BMD of the trochanter of the femur and the Ward's area decreased by 6.0% ($P > 0.05$) and 1.3% ($P > 0.05$), respectively. During the trail, two new fractures occurred, including one fracture of the right humerus and one compression fracture of the lumbar spine. No other serious adverse effects occurred. **Conclusion** rhPTH1-34 was effective in treating postmenopausal osteoporosis, especially in improving BMD of the lumbar vertebra. The adverse effects were light.

Key words: rhPTH1-34; Postmenopausal osteoporosis

绝经后骨质疏松症是严重威胁中老年妇女健康的常见病,目前治疗骨质疏松症的药物根据其主要作用机制可分为三大类:抑制骨吸收药物、促进骨形成药物和骨健康基本补充剂。促进骨形成的药物中第一个应用于临床的是甲状旁腺素(PTH)。特立帕

肽即重组人甲状旁腺素 1-34 (rhPTH1-34), 包含人 PTH N 端 34 个氨基酸序列, 是由美国 Eli Lilly 公司开发的一种甲状旁腺激素衍生物, 该药已于 2002 年起陆续在美国、澳大利亚及欧洲多个国家上市, 用于绝经后和男性骨质疏松症治疗^[1]。其在我国尚未上市, 在国内亦无同类上市药品。本试验为国产重组人甲状旁腺素 1-34 (rhPTH1-34) 的 III 期临床试验

作者单位: 610072 成都, 四川省人民医院内分泌科

李蓬秋, Email: lpq4471@163.com

的前期阶段,通过治疗前后骨密度的对比及其他相关安全性指标的观察,阶段性总结其治疗绝经后骨质疏松症的疗效及安全性,为我国广大的骨质疏松症患者提供更多的治疗选择。

1 研究对象

1.1 病例来源

符合 WHO 骨质疏松症诊断标准的绝经后骨质疏松症患者 37 例,全部来源于 2008 年 3 月~2008 年 5 月在四川省人民医院内分泌门诊就诊的患者。

纳入标准:符合 WHO 骨质疏松症诊断标准,年龄为 50~79 岁,绝经 3 年以上,自愿签署知情同意书。

排除标准:任何非绝经后骨质疏松症的骨病及其它代谢性骨病,如肾性骨营养不良、骨软化、骨纤维病变;肝、肾功能明显不全的患者;患有严重的心脏、血液、精神、神经系统疾病者;控制不良的糖尿病(HbA1C>7%);甲亢;患有癌症和其他严重进行性疾病者;在近 6 个月接受双膦酸盐类抗骨质疏松症药物治疗的患者;在近 1 个月内使用影响骨代谢药物的患者(不包括补钙和维生素 D);对本药、对照药或其代谢成分过敏患者。

1.2 研究药品

rhPTH1-34 来自上海奥维华生物科技有限公司和上海联合赛尔生物工程有限公司,钙尔奇 D 来自美国惠氏制药有限公司。

2 方法

2.1 试验分组

采用自身前后对照试验设计,共纳入绝经后骨质疏松症患者 37 例,年龄 64.2±8.1 岁,其中 9 例已经发生过 1 次及以上骨折,每日皮下注射重组人甲状旁腺素(1-34)20μg,同时口服钙尔奇 D600 0.6

克/日,试验时间 6 个月。

骨密度测定:采用美国 LUNAR 骨密度仪测定患者治疗前后腰椎、髋关节骨密度值。

骨折发生情况:治疗前后行腰椎正侧位 X 线检测,平时根据患者相关临床表现必要时进行 X 线检测。

血、尿检测:治疗前后行血常规、尿常规、肝肾功、电解质等检查。心电图:治疗前后行 12 导联心电图检查。

2.2 统计学方法

所有计量数据均以均数±标准差表示,采用 SPSS 11.0 统计软件进行检验分析,P<0.05 表示差异有显著意义。

3 结果

试验期间有 1 例患者脱落,患者依从性良好。

3.1 骨密度测定结果

经过 6 个月治疗,L1 骨密度增加 23.2% (P<0.05),L2 骨密度增加 18.0% (P<0.05),L3 骨密度增加 12.5% (P<0.05),L4 骨密度增加 19.9% (P<0.05)腰椎平均骨密度增加 17.8% (P<0.05),股骨颈骨密度增加 2.2% (P>0.05),大粗隆骨密度降低 6.0% (P>0.05),Wards 区骨密度降低 1.3% (P>0.05)。见表 1。

3.2 骨折发生情况

新发骨折 2 例,1 例右肱骨骨折,予外固定保守治疗后好转,另 1 例腰椎压缩骨折,行椎体成形术。

3.3 安全性观察

注射部位皮肤瘙痒、皮疹发生率 8.3%,头昏发生率 13.9%,关节痛发生率 5.6%,高钙血症发生率 22.2%,肌肉抽搐发生率 2.8%,上述情况均较轻微,没有给予特殊处理即自行缓解,没有具临床意义的血/尿常规、血压、心率、肝肾功及心电图改变。

表 1 rhPTH1-34 治疗 6 个月前后患者骨密度情况

时间	n	L1 骨密度	L2 骨密度	L3 骨密度	L4 骨密度	L 平均 骨密度	股骨颈 骨密度	Wards 区 骨密度	大粗隆 骨密度
治疗前	36	-2.63±0.86	-3.27±0.69	-2.89±0.76	-2.61±0.95	-2.87±0.69	-1.80±0.72	-2.01±0.61	-1.58±0.74
治疗后	36	-2.02±1.08 ^Δ	-2.68±0.93 ^Δ	-2.53±0.88 ^Δ	-2.09±1.07 ^Δ	-2.36±0.84 ^Δ	-1.76±0.70	-2.13±0.60	-1.60±0.73

注:与治疗前比较,ΔP<0.05

4 讨论

甲状旁腺素是甲状旁腺主细胞分泌的一种激素,含有 84 个氨基酸残基,是调节钙磷代谢的主要激素之一。重组人甲状旁腺素 1-34 具有与人体天然 PTH N 端 34 个氨基酸序列完全相同的结构,其生物学作用亦是通过与特异性高亲和性 PTH I 受体

结合介导的。PTH 的 N 端与 C 端在骨代谢中发挥的作用不尽相同。N 端主要与经典 PTH I 受体结合,影响成骨作用,而 C 端则通过与另一类受体结合,发挥其他生物学作用,甚至促进骨细胞凋亡。与天然 PTH 相比,rhPTH1-34 对骨和肾脏具有相同的生理作用,但克服了 C 端对骨代谢的不利影响^[2]。以往认为只有成骨细胞(OB)上表达 PTHR I,破骨

细胞(OC)无该受体,PTH是通过OB间接作用于OC,近期 Dempster 等研究证实:从人外周血诱导生成的OC也表达 PTHR I,外源性 PTH 既可通过OB间接作用于OC,也可直接刺激OC的活性^[3]。早在1929年,Baner 研究认为 PTH 能增加骨量;1932年 Selye 再一次证实之;但此后进一步研究搁置了40年;药理学家 Parsons 是 PTH 治疗骨质疏松症的主要支持者之一^[4]。目前认为,PTH 对骨代谢具有双向调节作用:持续升高的 PTH 能通过骨钙入血,维持血钙水平,最终骨量减少;治疗作用表现在有计划、小剂量、间断给予 PTH 可显著促进骨形成^[5]。

PTH 治疗骨质疏松症的作用,已经得到大量动物试验的证实。近年又进行了大量临床试验。Neer 等报道了权威部门组织的迄今为止最大规模、随机分组、安慰剂对照 PTH 临床试验。共纳入 1673 例骨质疏松症妇女(绝经 5 年以上,均曾患椎体骨折),来自 17 个国家、99 个研究中心,平均年龄 70 岁,平均疗程 18 个月,分为 3 组:安慰剂组、hPTH1-34 20 μ g/d 组及 40 μ g/d 组皮下注射。结果显示与安慰剂相比,20 μ g/d 组及 40 μ g/d 组增加腰椎 BMD 分别为 9% 及 13%,而股骨颈增加分别为 3% 及 6%,以皮质骨为主的桡骨远端骨密度无明显改变。PTH 治疗可降低椎体和椎体外骨折的危险性,骨折事件发生率减少 70%,新的非椎体骨折减少 50%^[6]。另一项权威的临床研究证实,hPTH 对男性原发性骨质疏松症也有明显的治疗作用^[2]。因此,2002 年 12 月美国 FDA 和欧洲批准了 PTH 应用于临床治疗绝经后和男性骨质疏松症。

我国目前还没有上市的 rhPTH1-34,多家研究机构正在进行Ⅲ期或Ⅳ期临床试验研究。由上海奥维华生物科技有限公司和上海联合赛尔生物工程有限公司研发的 rhPTH1-34 在Ⅱ期临床试验中取得了较好的效果,且安全性高,患者耐受性好。目前的Ⅲ期临床试验前期阶段试验结果再次证实,rhPTH1-34 能显著提高绝经后骨质疏松症患者腰椎各椎体骨密度,这与 Hwang 等的研究结果相一致。本次研究没有发现 rhPTH1-34 对股骨颈、Ward's 区及大粗隆骨密度有显著改善,与 Lindsay 等、Black 等以及 Finkelstein 等的观察结果一致^[3]。PTH 的促合成作用似乎主要使小梁骨受益,皮质骨密度增加不明显。PTH 促进骨形成,包括对成骨细胞的直接作用,以及对部分生长因子进行调节的间接作用,比如 IGF-1,或 sclerostin,但其确切的分子机制仍不明确^[7],有待于更进一步研究。

本研究采用 rhPTH1-34 20 μ g/d 皮下注射,文献中有报道采用 40 μ g/d 皮下注射,虽增加 BMD 作用更明显,但对降低骨折风险作用相似,并更可能出现副作用,故每天 20 μ g 为临床常规治疗剂量。本研究中 rhPTH1-34 计划使用时间为 18 个月,因为有试验结果提示终生使用 PTH 有增加小鼠癌症的倾向,如骨肉瘤的发生。虽然在人类未发现类似现象,临床 PTH 的应用被限定于 2 年,且应排除具有骨肉瘤潜在危险性的对象,如 Paget 病、骨骼放疗、肿瘤骨转移、骨骼恶性肿瘤史患者及儿童和青少年^[4,6,8,9]。

rhPTH1-34 注射后常见不良反应包括头痛、关节痛、背痛、恶心、呕吐、下肢痛性痉挛、高钙血症等,多为一过性,少见的不良反应有心律失常、耳聋等^[6,8,9]。本次研究中患者头昏、关节痛、肌肉抽搐、高钙血症的发生情况与文献报道相似,高血钙情况均比较轻微,未作特殊处理,一周后复查自行好转。受试患者注射部位皮肤瘙痒、皮疹发生率达 8.3%,文献中未见报道。可能与 rhPTH1-34 为合成生物制剂,个体间用药差异所致。

rhPTH1-34 治疗绝经后骨质疏松症有效,对腰椎骨密度增加显著,不良反应较轻,目前试验没有发现对髋部骨密度有显著改善作用,还需做更长时间及更大规模的试验,国产 rhPTH1-34 的开发成功将为我国广大骨质疏松症患者带来福音。

【参 考 文 献】

- [1] 甲状旁腺激素激动剂特立帕肽. 药学进展,2004,28(10):476-477.
- [2] 金群华,吴兴临,陆志东. 重组人甲状旁腺素促骨合成研究进展. 国际骨科学杂志,2007,28(2):66-68,83.
- [3] 苏欣,廖二元. 甲状旁腺激素及其拟似剂治疗骨质疏松症的研究进展. 国际内科学杂志,2007,34(11):645-648.
- [4] 金群华,吴兴临. 人重组甲状旁腺素治疗骨质疏松及其骨折的研究进展. 中国骨肿瘤骨病,2007,6(3):175-178.
- [5] Miyakoshi N. Morphological analysis of bone dynamics and metabolic bone disease. Effects of parathyroid hormone on bone tissue. Clin Calcium, 2011,21(4):575-581.
- [6] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001, 344(19):1434-1441.
- [7] Misiorowski W. Parathyroid hormone and its analogues—molecular mechanisms of action and efficacy in osteoporosis therapy. Pol J Endocrinol, 2011,62(1):73-78.
- [8] 宋庆明,盛正妍,刘攀林. 特立帕肽治疗骨质疏松症的应用进展. 国际药理学研究杂志,2008,35(6):415-418,424.
- [9] 褚加成,李剑,欧阳玲莉,等. 甲状旁腺激素预防和治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价. 中国循证医学杂志,2008,8(10):879-886.

(收稿日期:2011-01-21)

国产重组人甲状旁腺素(1-34)对绝经后骨质疏松症的治疗作用研究

作者: [朱显军](#), [张学军](#), [李逢秋](#), [杨艳](#), [张磊](#), [鲜杨](#), [吴冀川](#), [包明晶](#)
作者单位: [四川省人民医院内分泌科, 成都, 610072](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17(5)

参考文献(9条)

1. [褚加成;李剑;欧阳玲莉](#) 甲状旁腺激素预防和治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价 2008(10)
2. [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 2008(06)
3. [Misiorowski W](#) Parathyroid hormone and it's analogues-molecular mechanisms of action and efficacy in osteoporosis therapy 2011(01)
4. [Neer RM;Arnaud CD;Zanchetta JR](#) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[外文期刊] 2001(19)
5. [Miyakoshi N](#) Morphological analysis of bone dynamics and metablic bone disease.Effects of parathyroid hormone on bone tissue 2011(04)
6. [金群华;吴兴临](#) 人重组甲状旁腺素治疗骨质疏松及其骨折的研究进展 2007(03)
7. [苏欣;廖二元](#) 甲状旁腺激素及其拟似剂治疗骨质疏松症的研究进展 2007(11)
8. [金群华;吴兴临;陆志东](#) 重组人甲状旁腺素促骨合成研究进展 2007(02)
9. [甲状旁腺激素激动剂特立帕肽](#) 2004(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201105010.aspx