

· 药物研究 ·

特立帕肽与阿仑膦酸盐对比治疗骨质疏松症有效性及安全性的 Meta 分析

李丹 陈兴明 乔凤娟 敬华

中图分类号: R 683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)11-0997-05

摘要: 目的 评价特立帕肽与阿仑膦酸盐对比治疗骨质疏松症有效性和安全性的差异。方法 荟萃分析。采用 Cochrane 系统评价的方法,检索 Medline (1966 ~ 2011 年)、EMbase (1966 ~ 2010 年)、Cochrane 图书馆 (2010 年) 及中国生物医学文献数据库 CBM (1979 ~ 2010 年) 有关采用特立帕肽或阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的临床对照研究文献资料,按照纳入和排除标准限定研究对象,通过 Jadad 评分量表进行文献质量评估后,使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2 统计软件进行 Meta 分析,以获得二者治疗骨质疏松症的疗效和安全性是否有差异的相关证据。结果 共纳入使用特立帕肽或阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的临床对照研究 6 项 (760 例)。各项研究中腰椎 BMD 的升高幅度存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,特立帕肽治疗组在随访期间腰椎 BMD 的升高幅度比阿仑膦酸盐组高 5.16% (95% CI, 4.07% ~ 6.26%), $P < 0.01$, 差异具有显著的统计学意义。随访期内发生的不良反应包括高钙血症 (2.84%, 特立帕肽组), 背痛 (3.98%, 阿仑膦酸盐组) 等。采用固定效应模型进行 Meta 分析,合并 OR 值为 0.75 (95% CI, 0.51 ~ 1.11), $P = 0.15$, 两组间差异无统计学意义。结论 特立帕肽对骨质疏松症患者腰椎 BMD 的升高幅度高于阿仑膦酸盐,二者的安全性近似,但尚需更多高质量的前瞻性临床对照研究进一步证实。

关键词: 骨质疏松症; 特立帕肽; 阿仑膦酸盐; Meta 分析

Efficacy and safety comparison of teriparatide and alendronate for the treatment of osteoporosis: a meta-analysis Li Dan, CHEN Xingming, QIAO Fengjuan, et al. Department of Clinical Laboratory, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Corresponding author: LI Dan, Email: mananlidan@sina.com

Abstract: **Objective** To evaluate the difference of efficacy and safety between teriparatide and alendronate for the treatment of osteoporosis. **Methods** A meta-analysis. The clinical literatures concerning teriparatide and alendronate for the treatment of osteoporosis were searched from Medline (1966-2011), EMbase (1966-2010), the Cochrane Library (2010), and CBM (1979-2010) database, according to Cochrane evaluation guidelines. The subjects were chosen according to the inclusive and exclusive criteria. Qualities of literatures were evaluated by Jadad score. The meta-analysis was performed by RevMan 4.2 statistical software offered by Cochrane collaboration net to obtain the relative evidences of efficacy and safety of teriparatide and alendronate for the treatment of osteoporosis. **Results** Only 6 literatures were included in this meta-analysis (760 cases). The increases of lumbar BMD in these studies were different. The meta-analysis was conducted by using the random and effect model. The results showed that the increase level of lumbar BMD during follow-up was 5.16% (95% CI, 4.07% ~ 6.26%) higher in teriparatide group than in alendronate group ($P < 0.01$), and the difference was statistically significant. The complications during the follow-up included hypercalcemia (2.84% in teriparatide group) and back pain (3.98% in alendronate group). The combined OR was 0.75 (95% CI, 0.51 ~ 1.11) showing by the solid effect meta-analysis. There was no statistical difference ($P = 0.15$). **Conclusion** Meta-analysis shows that the efficacy of teriparatide is much higher than that of alendronate for the treatment of osteoporosis. And the safety of the two is similar. However,

作者单位: 100101 北京,解放军 306 医院检验科

通信作者: 李丹, Email: mananlidan@sina.com

perspective clinical comparative studies of higher quality are still required for further analysis.

Key words: Osteoporosis; Teriparatide; Alendronate; Meta-analysis

成年的骨骼通过骨重建(bone remodeling)实现自我更新,骨形成与骨吸收之间的动态平衡维持着人体骨量的相对稳定,骨质疏松症则是骨重建生物调节失去平衡的结果^[1]。除作为基础治疗的钙剂和维生素 D 以外,骨质疏松症的药物治疗主要包括以阿仑膦酸盐为代表的抑制骨吸收的药物,和以特立帕肽为代表的刺激骨形成的药物两类。阿仑膦酸钠上世纪九十年代初被 FDA 批准进入市场,多年来已有大量的随机临床对照试验支持该药能够有效的提高骨质疏松症患者的骨密度、降低骨折风险,并成为各类骨质疏松症患者的一线用药。近年来随着人们对骨重建这一生理调节认识的逐渐深入,刺激骨形成的药物逐渐受到重视。2002 年被 FDA 批准进入市场的特立帕肽是重组的人甲状旁腺激素的 N-端 34 个氨基酸组成的多肽类药物,研究表明其可刺激骨形成、增加患者骨量、降低骨折风险。由于两种药物通过完全不同的方式作用于骨重建的生物调节,而且适应症基本相同(包括年龄依赖性骨质疏松、绝经后骨质疏松和糖皮质激素引起的骨质疏松等),近年来多家研究中心进行了特立帕肽和阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的临床对照研究,但国内外尚无对此类临床数据进行的系统评价。本文通过 Cochrane 系统评价的方法对相关临床对照研究数据进行荟萃分析,旨在探讨两类药物治疗骨质疏松症的有效性是否具有差异。此外,本文还对纳入文献的临床对照研究中二者的安全性差异进行了系统评价。

1 资料与方法

1.1 资料收集方法

1.1.1 纳入标准:(1)国内外于 1966 年至 2011 年 5 月发表与未发表的,以骨质疏松症患者作为研究对象,治疗方案使用特立帕肽和阿仑膦酸盐相比较的所有临床对照研究,研究中进行分组时考虑到患者年龄、性别等因素,排除人为因素造成的偏倚;(2)结果观察包括以下指标:双能 X 线法测得的腰椎骨密度(Bone mineral density, BMD);(3)研究病例数不低于 30 例。

1.1.2 排除标准:(1)原始文献未对治疗的有效性进行评价;(2)原始文献临床研究设计不合理(如对照组设计不合理、样本资料交代不全、诊断或疗效判

断不规范等);(3)重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 Medline(1966 年至 2011 年 5 月)、EMbase(1966 年至 2010 年)、Cochrane 图书馆(2010 年)、中国生物医学文献数据库 CBM(1979 年至 2010 年)。手工检索中、英文已发表的资料和会议论文,并查阅文章所附参考文献。

1.3 资料提取及质量评价

由有经验的评价员独立选择临床研究并提取资料,主要包括:(1)一般资料:题目、作者、日期和文献来源;(2)研究特征:研究对象、地点、干预措施和质量控制;(3)结果测量:腰椎 BMD,以及发生何种并发症或其它不良反应。

根据改良的 Jadad 评分量表,按照随机分配的方法、分配方案的隐藏、盲法及失访记录四个方面来评价纳入资料的方法学质量,1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究^[2]。

1.4 统计学处理

阅读文献,按 Meta 分析要求整理数据,建立数据库并核校数据。对纳入文献进行异质性检验,若纳入的各研究无异质性(即 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析,反之则用随机效应模型。Meta 分析采用 RevMan 4.2 进行,腰椎 BMD 为计量资料以加权均数差(weighted mean deviation, WMD)作为效应尺度,提取各组资料的均数和标准差进行综合;随访期内发生的不良反应为计数资料以合并比值比(Odds ratio, OR)作为效应尺度。当 $P < 0.05$ 时,表示两种治疗方案的差异具有统计学意义。敏感性分析采用排除一至二项低质量研究后重新分析的方法,发表性偏倚采用倒漏斗图(funnel plot)表示。

2 结果

2.1 纳入的研究概况

按资料收集方法和检索策略初检得到相关文献 179 篇,发表时间(未发表文献为研究时间)为 1999 年至 2011 年。经阅读题名、摘要、全文后,173 篇由于研究目的与本系统评价不符、重复发表或为动物实验等原因而被排除。最终纳入 6 篇临床对照研究文献进行系统评价^[3-8]。

纳入的研究中,干预措施均为使用特立帕肽或

阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症。各项研究中研究对象的选择上,根据研究目的不同涵盖了年龄依赖性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症和糖皮质激素引起的骨质疏松症等,但均在研究中依照均衡的原则进行分组。各研究的样本量为 42~428 例,随访时间为 14~36 月不等,纳入研究的基本情况与质量评价见

表 1。6 篇文献 Jadad 评分结果为 2~4 分,均为中、低质量研究。6 个临床对照研究共计 760 例,其中使用特立帕肽的治疗组 373 例,对照组(使用阿仑膦酸盐治疗)387 例,各项研究中两组间研究对象的年龄、性别及治疗前的腰椎 BMD 等方面的差异没有统计学意义。

表 1 纳入 Meta 分析文献的基本情况与质量评价

研究名称	例数 (T 组/A 组)	药物剂量及给药方式*		随访时间 (月)	病情资料 是否连续	组间病情 是否均衡	Jadad 评分
		T 组	A 组				
Finkelstein 2010	49(20/29)	40 μg/日, sc.	10mg/日, po.	30	是	是	3
Saag 2009	428(214/214)	20 μg/日, sc.	10mg/日, po.	36	是	是	4
Keaveny 2007	53(28/25)	20 μg/日, sc.	10mg/日, po.	18	是	是	3
Finkelstein 2006	42(17/25)	40 μg/日, sc.	10mg/日, po.	30	是	是	3
Arlot 2005	42(21/21)	20 μg/日, sc.	10mg/日, po.	18	是	是	2
Body 2002	146(73/73)	40 μg/日, sc.	10mg/日, po.	14	是	是	3

注: T = teriparatide, 特立帕肽; A = alendronate, 阿仑膦酸盐; sc. = 皮下注射; po. = 口服

*: 治疗期间 T 组患者给予口服安慰剂, A 组患者给予皮下注射安慰剂

2.2 特立帕肽和阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症疗效的差异

2.2.1 腰椎 BMD 升高幅度

6 篇文献均报告了研究对象开始治疗前和随访期内的腰椎 BMD 及治疗期间腰椎 BMD 升高的幅度(百分比), 异质性检验统计值 $I^2 = 86.0\%$, $P < 0.05$, 为异质性研究。故采用随机效应模型分析, 特

立帕肽治疗组在随访期间腰椎 BMD 的升高幅度比对照组(阿仑膦酸盐组)高 5.16% (95% CI, 4.07%~6.26%), $P < 0.01$, 故以腰椎 BMD 的升高幅度作为指标衡量特立帕肽和阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的疗效时, 特立帕肽组优于阿仑膦酸盐组, 二者差异具有显著的统计学意义(图 1)。

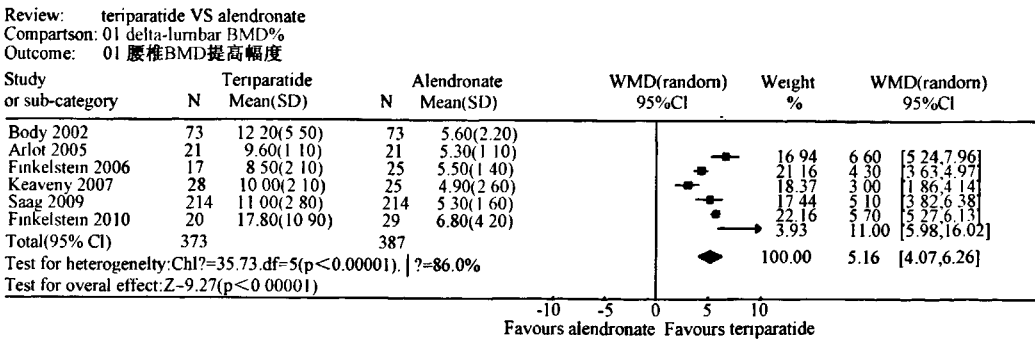


图 1 特立帕肽或阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症患者腰椎 BMD 升高幅度的 Meta 分析

2.2.2 敏感性分析

删除 Jadad 评分较低且随访时间较短的一个研究^[9]后,重新进行 Meta 分析。以腰椎 BMD 作为分析指标,采用随机效应模型分析,特立帕肽治疗组提高腰椎 BMD 的幅度比对照组高 5.46% (95% CI, 4.06%~6.85%), $P < 0.01$, 二者差异仍具有显著的统计学意义,与删除前结果相同,表明本评价结果稳定。

2.2.3 潜在的发表性偏倚

以提高腰椎 BMD 的幅度为分析指标,作倒漏斗图,因入选研究的个数较少,分布趋势不明显,但倒漏斗图显示趋势对称,发表性偏倚不大(见图 1 和图 2)。

2.3 随访期内发生的不良反应

纳入 Meta 分析的 6 个临床对照研究均报告了随访期内发生的不良反应,包括食道刺激(溃疡)、

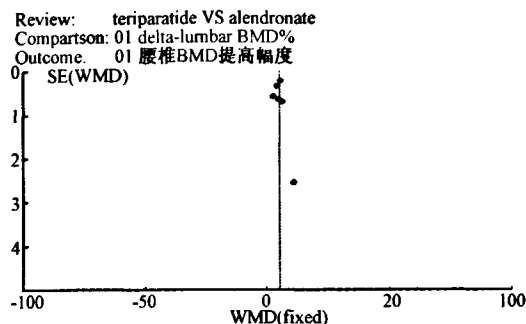


图2 发表性偏倚的倒漏斗图

高钙血症、背痛、恶心及腹泻等。不良反应的异质性检验统计值 $I^2 = 49.2\%$, 为均质性研究, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并 OR 值为 0.75 (95% CI, 0.51 ~ 1.11), $P = 0.15$, 两组间差异无统计学意义。其中发生率较高的两种不良反应为: 高钙血症 (2.84%, 特立帕肽组), 背痛 (3.98%, 阿仑膦酸盐组)。结果表明, 特立帕肽或阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的安全性没有显著的差异。

3 讨论

多年来骨质疏松症的治疗主要是在钙剂和维生素 D 治疗的基础上, 使用抗骨吸收药物如双膦酸盐、降钙素、雌激素受体调节剂等^[9]。近年发现重组人甲状旁腺激素 N-端片段—特立帕肽具有明显的促进骨形成的作用。随着临床医师对骨吸收—骨形成这一骨重建生物平衡的逐渐重视, 特立帕肽在多种原因引起的骨质疏松症的治疗中成为研究热点^[10-12]。阿仑膦酸盐是双膦酸盐类抗骨吸收药物的代表, 多年的临床应用证实其治疗骨质疏松症安全有效, 因而大多数研究中心采用阿仑膦酸盐作为特立帕肽治疗骨质疏松症的对照药物^[13]。

截至目前, 国内外尚无特立帕肽和阿仑膦酸盐对比治疗骨质疏松症的疗效及安全性的系统的综合评价。本文通过 Cochrane 系统评价的方法, 对相关随机临床对照研究数据进行了荟萃分析, 结果表明:

3.1 特立帕肽治疗组腰椎 BMD 升高幅度高于阿仑膦酸盐治疗组

纳入分析的 6 个临床对照研究中, 研究对象涵盖了年龄依赖性骨质疏松症、绝经后骨质疏松症和糖皮质激素引起的骨质疏松症。上述原因引起的骨质疏松症患者中, 腰椎 BMD 与骨折风险呈现明显的负相关, 即治疗期间腰椎 BMD 的升高幅度越大, 日后发生骨折的风险就相对越小^[14]。针对腰椎 BMD 升高幅度的 Meta 分析结果显示, 特立帕肽治疗组在

随访期间腰椎 BMD 的升高幅度比阿仑膦酸盐治疗组高 5.16% (95% CI, 4.07% ~ 6.26%), 此差异具有显著的统计学意义, 且敏感性分析提示本评价结果较稳定。此结果表明, 随访期间特立帕肽治疗组的疗效优于阿仑膦酸盐治疗组。值得注意的是, 纳入文献中只有三个研究 (共计 519 例) 随访了 2 年以上, 提示特立帕肽治疗骨质疏松用药的长期疗效尚需更多临床研究支持。

3.2 特立帕肽治疗组的不良反应发生率与阿仑膦酸盐治疗组近似

更多的不良反应会降低患者治疗期间的依从性, 严重的甚至放弃治疗。本次纳入分析的 6 个临床对照研究中, 报告了食道刺激 (溃疡)、高钙血症、背痛、恶心及腹泻等随访期内发生的不良反应, 未见曾经报道过的严重的不良反应如下颌骨坏死、股骨转子下骨折等^[14,15]。特立帕肽治疗组和阿仑膦酸盐治疗组之间的合并 OR 值为 0.75 (95% CI, 0.51 ~ 1.11), $P = 0.15$, 此差异不具有统计学意义, 表明治疗期间两种药物的不良反应发生率近似。其中特立帕肽治疗组最常见的不良反应为高钙血症 (2.84%), 阿仑膦酸盐治疗组最常见的不良反应为新出现的背痛或既往背痛的加重 (3.98%)。

值得注意的是, 虽然通过不同的药理作用改善骨质疏松症患者的 BMD, 特立帕肽和阿仑膦酸盐的联合应用并不具有协同效应。Finkelstein 报道, 二者的联合应用的疗效低于单独使用特立帕肽, 可能与特立帕肽刺激骨形成的药理作用依赖于一定水平的骨吸收的存在^[3]。

总之, 从目前的临床对照研究结果来看, 特立帕肽治疗骨质疏松症时, 患者腰椎 BMD 的升高幅度显著高于阿仑膦酸盐, 二者的安全性近似, 但尚需更多前瞻性、多中心、大样本的临床随机对照试验数据支持。

【参考文献】

- [1] Khosla S. The bone and beyond: a shift in calcium. *Nat Med*, 2011, 17(4):430-431.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [3] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1838-1845.
- [4] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-

- blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (11): 3346-3355.
- [5] Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF, et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(1):149-157.
- [6] Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8):2882-2887.
- [7] Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7):1244-1253.
- [8] Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10):4528-4535.
- [9] Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician*, 2009, 79(3): 193-200.
- [10] Borgström F, Ström O, Marin F, et al. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Econ*, 2010, 13(3):381-392.
- [11] Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N, et al. Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6):1627-1632.
- [12] Ragucci KR, Shrader SP. Osteoporosis treatment: an evidence-based approach. *J Gerontol Nurs*, 2011, 37(7):17-22.
- [13] Rizzoli R. How does teriparatide compare with alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(7):372-373.
- [14] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011, 377(9773):1276-1287.
- [15] Al-Mohaya MA, Al-Khashan HI, Mishriky AM, et al. Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Saudi Med J*, 2011, 32(8):830-835.

(收稿日期: 2011-06-17)

(上接第 1003 页)

反应少且一般轻微^[9],此文在整个观察期间未发生过肝肾功能损害、骨髓抑制等情况。因此认为,经过正规治疗,病情相对稳定的类风湿关节炎患者,补足钙剂及维生素 D3 后,仍有全身酸痛不适,骨密度提示骨质疏松加用⁹⁹锝-亚甲基二磷酸盐(商品名称:云克)既可以迅速缓解腰背酸痛及周身酸痛等不适又可以进一步控制类风湿关节炎病情,提供了另一个较理想的选择。由于此文观察时间和样本量有限,积累经验较少,尚有待于进一步观察和积累。

【参 考 文 献】

- [1] Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 2001, 285:785-795.
- [2] 廖二元. 代谢性骨病学. 人民卫生出版社, 2003, 10, 693.
- [3] 施桂英主编. 关节炎概要. 2 版. 京: 中国医药科技出版社, 2005, 300.
- [4] 薛延主编. 骨质疏松症防治指南. 人民卫生出版社, 2008, 260.
- [5] 临床诊疗指南. 骨质疏松症和骨矿盐疾病分册. 人民卫生出版社, 2007, 17.
- [6] 李茂良, 李明起, 张丽珠, 等. 用于治疗风湿疾病的药物. 中国专利: 94113040061, 1995, 05, 03.
- [7] Mazzetti I, Grigolo B, Borzi RM, et al. Serum copper/zinc superoxidodismutase levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J ClinLab Res*, 1996, 26(4):245-249.
- [8] 潘中允. 放射性核素治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 500-501.
- [9] 黄海英. 双磷酸盐类药物研究及应用进展. *中国药房*, 2002, 13(4):247-248.

(收稿日期: 2011-08-18)

特立帕肽与阿仑膦酸盐对比治疗骨质疏松症有效性及安全性的Meta分析



作者: [李丹](#), [陈兴明](#), [乔凤娟](#), [敬华](#)
作者单位: [解放军306医院检验科, 北京, 100101](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201111015.aspx