

重组人甲状旁腺激素 1-34 治疗绝经后骨质疏松症疗效的临床观察

王博* 刘忠厚 审校

(上海市杨浦区中心医院, 上海 200090)

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)07-0766-07

摘要: 绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)属于原发性骨质疏松的一种,是一种全身性骨代谢疾病,一旦发生骨折,就会给家庭和社会造成极大的负担。目前用于治疗 PMOP 的药物大多主要通过抑制骨吸收来提高骨密度(bone mineral density, BMD),而甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)却是通过促进骨形成来提高 BMD,临床和试验研究证实,单独小剂量间断给药能提高 BMD、改善骨质量、降低骨折的发生率;联合雌激素、雌激素受体调节剂、降钙素、磷酸盐同样能增加腰椎及全髋骨密度、降低骨折发生率。本文着重介绍重组人甲状旁腺激素(1-34)及其联合用药对 PMOP 的临床疗效。

关键词: 绝经后骨质疏松症;骨密度;甲状旁腺激素;联合用药

Clinical observation of the efficacy of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of postmenopausal osteoporosis

WANG Bo, LIU Zhonghou

(Central Hospital of Yangpu District, Shanghai 200090, China)

Corresponding author: WANG Bo, Email: bowang13241@163.com

Abstract: Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a kind of disease belonging to primary osteoporosis. It is also a systemic metabolic bone disease. Once a fracture occurs, it would cause great burden to the family and society. At present, the drugs for postmenopausal osteoporosis mainly exert their effect through inhibiting bone resorption to increase bone mineral density (BMD). But parathyroid hormone (PTH) can improve BMD by promoting bone formation. Clinical and experimental studies have confirmed that small dose and intermittent administration can increase BMD, improve the bone quality, and decrease the incidence of fracture. Parathyroid hormone combined with estrogen, estrogen receptor modulators, calcitonin, phosphonate can also increase the lumbar spine and total hip bone density, reduce the incidence of fracture. This paper introduces the clinical efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in the treatment of PMOP.

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density; Parathyroid hormone; Drug combination

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易于发生骨折为特征的全身性疾病^[1]。按病因分为原发性和继发性,原发性又分为绝经后骨质疏松症(I型)、老年性骨质疏松症(II型)和特发性骨质疏松(包括青少年型)3类^[2]。其严重后果是骨质疏松性骨折,严重影响患者的生活质量,给患者及家庭和社会带来了沉重的负担。全世界骨质疏松的发病率在慢性

疾病中已升至第七位,患病人数超过2亿,我国已达9000万^[1]。全球用于骨质疏松症及其相关并发症的治疗费用超过250亿美元^[3]。所以积极防治骨质疏松症具有十分重要的社会意义和经济意义。

骨质疏松症在绝经后妇女发生率较高,一般发生在妇女绝经后5~10年内^[2],目前用于治疗 PMOP 的药物主要有雌激素、选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)、双膦酸盐类和降钙素等^[4],这些药物主要通过抑制骨吸收来提高 BMD,却不能维持正常骨量和骨强

*通讯作者: 王博, Email: bowang13241@163.com

度^[5],而促进骨形成的药物可以弥补这些不足。PTH 是当前促进骨形成药物的代表药物,它能够调节骨骼合成代谢和分解代谢过程,小剂量间断给药能提高 BMD、改善骨质量、降低骨折的发生率。目前已通过基因重组技术研制了重组人甲状旁腺激素 (recombinant human parathyroid hormone, rhPTH) (1-34) 和重组人甲状旁腺激素 (1-84),本问着重介绍重组人甲状旁腺激素 (1-34) 对 PMOP 的临床疗效。

1 甲状旁腺激素及其受体

人甲状旁腺激素 (human parathyroid hormone, hPTH) 是由人甲状旁腺主细胞合成分泌的。hPTH 在体内的最初翻译产物是含 115 个氨基酸残基的前甲状旁腺激素原,分泌过程中它首先在粗面内质网的膜周质腔中被信号肽酶切除 N 端 25 个氨基酸的信号肽部分成为甲状旁腺激素原,然后在高尔基体中被切掉 6 个氨基酸的前体部分成为 84 肽成熟激素^[6]。PTH 在基因文库的编号为: C1190702, 基因全长 1156 个碱基,编码序列中有 2 个内含子,编码 PTH (1-84) 的片段在 309-563 碱基处,氨基端 PTH (1-34) 片段在 309-410 碱基处^[7]。Keutmann^[8] 于 1978 年报道了 hPTH 的一级结构,证实 hPTH 是一种含 84 个氨基酸残基的直链多肽分子,相对分子量为 9425,分子中不含半胱氨酸。其氨基端为 hPTH 的活性端,是调节钙离子稳态所必须的序列,主要与经典的 PTH I 型受体结合^[1],影响成骨作用,其中氨基端 1-34 位片段保留了 PTH 完整肽段的活性,具有较高的序列保守性,种属间差异小^[9]。羧基端具有免疫反应效应,可由甲状旁腺分泌也可在体周由 PTH 降解生成^[1]。PTH 作为生物活性物质,其生物功能和它的空间结构密切相关,而二级结构的改变会对空间结构有较大的影响,PTH 必须保持一定的空间结构才能和受体进行有效的结合。PTH 的二级结构富含 α -螺旋结构^[10],前 34 个氨基酸的二级结构基本是一致的,两端为 α -螺旋,中间位铰链/转折 (hinge/turn) 的连接部。大体描述为 1-11 位为第一个 α -螺旋区,12-19 序列为中间部,17-28 区是另一个 α -螺旋。因中间铰链将两头的 α -螺旋折向接近,使其三级结构成为 U 行^[11]。截断 PTH 的 N 端会破坏其螺旋结构,影响活性,而截断或延迟 C 端对 PTH 二级结构和活性的影响不明显^[12]。PTH 氨基酸序列如下^[11] (图 1):

PTH 受体是 G 蛋白偶联受体,已经明确 2 种亚型: PTH1 受体和 PTH2 受体,目前还发现第三种受

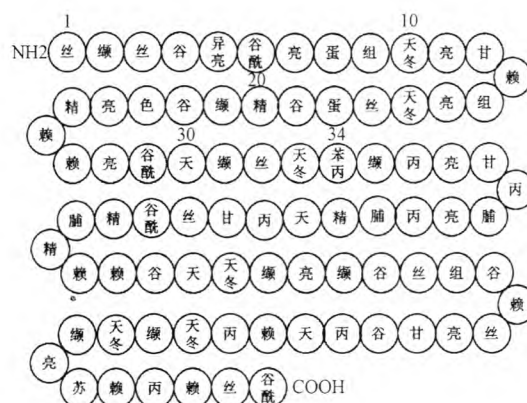


图 1 重组人甲状旁腺激素氨基酸序列

Fig. 1 Human recombinant parathyroid hormone (hrPTH 1-84) and human recombinant parathyroid hormone peptide (rhPTH 1-34)

体,即下丘脑处发现的球部漏斗肽 (tuberoinfundibular, TIP39)^[11]。PTH1 受体主要位于肾脏和骨组织,对 PTH 及其相关蛋白具有相同的亲和力和激活能力^[6]; PTH2 受体主要位于脑组织和胰腺,与 PTH1 受体有 51% 的同源性,能选择性结合 PTH,但不能结合 PTH 相关蛋白^[13],这主要与相关蛋白 5 位组氨酸有关^[14]。目前对 PTH1 受体研究较多。PTH1 受体拥有 7 个跨膜螺旋区和一个有 150 个氨基酸组成的巨大的 N 端胞外区,胞外区含 6 个保守的半胱氨酸残基,还有一些保守的氨基酸分散于 N 端、跨膜螺旋和连接跨膜螺旋的环中^[13]。

PTH 和 PTH1 受体作用时,PTH 配体 C 端 α -螺旋区和受体胞外 N 端发生结合,称 N-反应; PTH 配体 N 端 α -螺旋区和受体近膜区作用,称 J-反应。其中 N-反应为 PTH 和 PTH1 受体提供结合能量,而 J-反应则与 G 蛋白的活化相关^[12]。PTH (35-84) 尽管缺乏生物活性,但它具有防止活性氨基端失活的作用,使 PTH (1-84) 在构象上比 PTH (1-34) 更稳定^[15]。研究表明,PTH (69-84) 对 PTH 的 C 端和成骨细胞的特异性结合有重要的作用^[16]。PTH2 受体主要以提高细胞内 cAMP 含量来实现其生物学活性。

在 hPTH 于 hPTH 受体的结合后,激活腺苷酸环化酶,催化 ATP-Mg²⁺ 生成第二信使 cAMP,进一步激活蛋白激酶 A (PKA)。此外 PTH1 受体也可激活磷脂酶 C (PKC),增加 DG 和 IP₃,激活蛋白激酶 C (PKC),提高细胞内 Ca²⁺ 浓度,N 端 1-6 序列在此过程是必需的。研究发现,hPTH (2-34) 仅保留了部分活性,而 hPTH (3-34) 活性则完全丧失,提示 hPTH (1-34) N 端第一位氨基酸丝氨酸和第二位氨基酸缬氨酸

是激活受体后一系列反应的关键氨基酸残基^[17]。

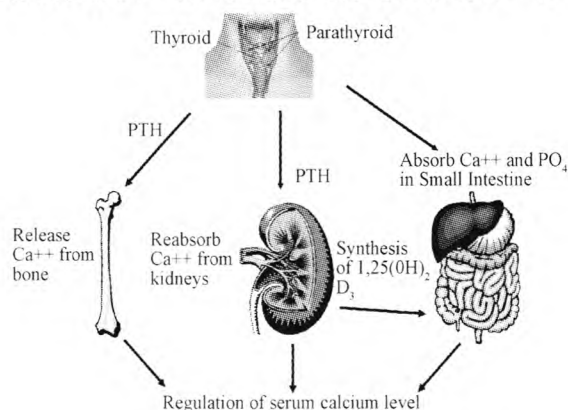


图 2 甲状旁腺激素对钙磷平衡的调节作用

Fig. 2 The effect of parathyroid hormone (PTH) on regulating the balance of calcium and phosphate metabolism

2 PTH 的生理作用及机制

正常人血浆 PTH 浓度为 10 ~ 50 ng/L, 在循环血液中的半衰期约为 20 分钟, 分泌入血的 PTH 主要在肝脏和肾脏代谢和清除^[11]。PTH 以脉冲方式分泌^[7], 其分泌有一定的昼夜节律性, 晨起高, 午后低, 但水平起伏不大^[11]。其主要功能为调节钙、磷代谢^[18] (图 2)。体内钙 99% 以羟磷灰石骨晶的形式沉积于骨骼, 其余 1% 以钙离子形式分布于血浆及细胞内外液中。钙离子对肌肉收缩、神经传导、血液凝固、激素分泌、酶促反应、细胞膜的完整性, 以及细胞内微管微丝的运动等起重要作用。PTH 可升高血浆钙离子的浓度, 其主要作用靶器官为骨和肾脏。PTH 可使骨钙动员入血, 促进肾小管对钙离子的重吸收和对磷酸盐的排泄, 使血钙升高、血磷下降。此外, PTH 还间接促进肠道对钙离子的吸收。PTH 动员骨钙的作用有两个时相: 快速时相发生在 PTH 作用的 2 ~ 3 小时后, 主要是通过骨细胞的作用, 即骨细胞的胞浆突起向周围释放碱性磷酸酶和蛋白水解酶, 使骨小管壁上的钙盐和骨基质加速溶解, 更多的磷酸钙从骨组织转运入血; 延缓时相一般发生在 PTH 作用 12 ~ 24 小时后, 主要是破骨细胞的数量增加, 细胞中 RNA 和蛋白质合成过程增强, 溶酶体酶类, 包括胶原水解酶和其他水解酶加速合成。在这些酶类的作用下, 溶骨作用大为加快, 大量钙盐由骨组织转运入血和细胞外液。

PTH 对肾脏的作用主要是促进近曲小管对钙离子的重吸收, 使尿钙排出减少, 从而使血钙升高。

这一作用出现较快, 大鼠在摘除甲状旁腺的最初三小时, 尿钙排出量即明显增多。PTH 促进尿中磷酸盐排泄的作用十分迅速。给摘除甲状旁腺的大鼠静脉注射 PTH8 分钟后尿中磷酸盐排出量即增多。

PTH 还可以激活肾内 1 α -羟化酶, 在该酶可催化 25-OH-VitD₃ 转变为活性更高的 1, 25-(OH)₂-VitD₃, 后者可进入小肠黏膜, 增加十二指肠及小肠对 Ca²⁺ 的吸收^[19]。

PTH 的分泌主要受血浆钙离子浓度的调节。血浆钙离子浓度升高时, PTH 的分泌受到抑制; 血浆钙离子浓度降低时, PTH 的分泌增加。PTH 对骨转换具有双向调节作用, 大剂量、持续给药促进骨吸收, 小剂量、间歇给药促进骨形成。

3 PTH 与骨质疏松

骨由无机物和有机物构成, 无机物主要由钙、磷组成的羟基磷灰石及钠、镁、碳、氟等构成; 有机物主要成分为 I 型胶原、骨钙素、骨涎蛋白、骨连接蛋白等。无机物可提供一定的硬度, 有机物可提供一定的柔韧度。正常人骨量高峰一般在 30-35 岁, 稳定一段时期后逐渐下降, 女性在绝经后骨量明显下降。

骨组织一直处于塑建 (modeling) 和重建 (remodeling) 中, 即骨吸收和骨形成的动态平衡过程中, 其结果是新骨的不断形成和旧骨的不断吸收, 从而维持骨机械力学上的完整性。打破这种平衡就会造成骨发育障碍。如果骨吸收大于骨形成, 就会造成骨质疏松。

在骨的动态平衡过程中, 多种激素如雌激素、降钙素、PTH、糖皮质激素、生长激素、甲状腺激素, 多种细胞因子如白细胞介素-6、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、转化生长因子 β 等均会影响骨的重建过程。本章着重介绍 PTH 对骨质疏松的影响。

早在 70 多年以前, 人们就发现 PTH 对骨有双向作用, 即有成骨作用和破骨作用。PTH 对骨的吸收作用是间接通过刺激成骨细胞产生促破骨细胞因子, 从而使破骨前体细胞转化为破骨细胞而实现的^[20]。PTH 可通过 RANKL/RANK 系统导致骨吸收和钙动员。PTH 与成骨细胞表面受体结合, 细胞表面的 RANKL 表达增加, 同时又抑制骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的分泌。PTH 的这些作用激活了前破骨细胞, 与 M-CSF 促进前破骨细胞的分化, 促进成熟破骨细胞的活性。有些细胞因子如 IL-6 和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor,

IGF)在 PTH 介导破骨细胞的形成和骨吸收中也起调节作用。PTH 对骨形成的作用是通过直接作用于成骨细胞,促进成骨细胞分化和骨形成实现的^[20]。PTH 能促进基质细胞的成骨细胞前身细胞分化成能合成胶原的成熟成骨细胞,促进成骨细胞有丝分裂,延长成骨细胞的寿命,阻止凋亡。PTH 不仅促进成熟的成骨细胞合成和分泌骨基质蛋白,也促进骨基质的矿化。PTH 还能促进成骨细胞分泌 IGF-1。

PTH 对骨的作用与剂量和注射方式有关。高剂量连续注射 PTH 促进骨吸收,低剂量间歇注射 PTH 促进骨形成。高剂量连续注射会使靶细胞丧失对 PTH 的敏感性,间歇注射 PTH 时,在随后再次注射前就恢复了敏感性^[20]。现初步证明:PTH 在高浓度时,与 PTH2 受体结合,并通过 Gq-PLC 系统促进骨吸收,产生溶骨效应;而低浓度时,PTH 与 PTH1 受体结合,并通过 Gs-cAMP 系统促进骨形成,产生成骨效应^[11]。

许多实验研究证实 PTH 能提高骨量、改善骨质量。通过大鼠去卵巢建立骨质疏松模型,Fox 等^[21]证实 hPTH(1-84)能减少骨量丢失,增加小梁骨和皮质骨厚度。矫杰等^[22]证实 hPTH(1-34)可以明显增加去卵巢骨质疏松大鼠的骨量和骨生物力学特性。Brommage 等^[23]证实 rhPTH(1-34)能增加去卵巢猴子的 BMD。Reeve 等^[24]首先将 PTH(1-34)试用于治疗人骨质疏松症,通过髌骨活检,证实 PTH 能增加骨小梁体积。

由于 PTH 治疗骨质疏松症独特的机制,越来越多的研究者开始对其关注,并对 PTH 进行了大量的临床试验。目前用于治疗骨质疏松的甲状旁腺激素类药物主要包括 hrPTH1-84 (preotact)和 hrPTH1-34 (teriparatide)。Lilly 公司生产的 PTH(1-34)产品特立帕肽于 2002 年 6 月经美国 FDA 批准用于治疗绝经后妇女骨质疏松症和原发性骨质疏松症^[25],2008 年 National Osteoporosis Foundation (NOF)将 PTH(1-34)用于治疗骨折高危的绝经后妇女骨质疏松症^[26]。特立帕肽是通过生物合成技术,以大肠杆菌为宿主生产的甲状旁腺激素片段,其保留了 PTH 完整肽段的活性,其生物利用度为 95%,半衰期 75min,美国 FDA 推荐剂量为 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

4 rhPTH1-34 对绝经后骨质疏松症的临床疗效

rhPTH1-34 对骨质疏松症的临床疗效涉及对

BMD 的影响、对骨折发生率的影响及其临床安全性,以下从三个方面进行详述:

4.1 对骨密度的影响

Neer 等^[4]的研究共纳入 17 个国家的 1637 例绝经后妇女,空白对照组 544 例,PTH(1-34)20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组 541 例,PTH(1-34)40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组 552 例,计划随访 3 年,最终平均随访 18 个月(最长 21 个月),研究结束时 PTH20 μg 组增加腰椎 BMD($9.7 \pm 7.4\%$),股骨颈 BMD($2.8 \pm 5.7\%$);PTH40 μg 组增加腰椎 BMD($13.7 \pm 9.7\%$),股骨颈 BMD($5.1 \pm 6.7\%$)。转子 BMD、全髌 BMD 也明显提高,且 40 μg 组优于 20 μg 组。桡骨远端 BMD 治疗组与空白对照组差异无统计学意义。

Body 等^[27]的研究涉及 6 个国家,12 个研究中心,对比阿仑膦酸钠与 PTH(1-34)对绝经后骨质疏松的治疗作用,PTH(1-34)组纳入 73 例绝经后女性,剂量为 40 $\mu\text{g}/\text{d}$,随访 14 个月时,腰椎 BMD 增加 12.2%,股骨颈和全髌 BMD 也明显增加,12 个月时差异与阿仑膦酸钠组(10 mg/d)有统计学意义。

McClung 等^[28]研究比较每天一次注射 PTH(1-34)20 μg 与每天口服一次阿仑膦酸钠 10 mg 对绝经后妇女 BMD 和骨转化指标的影响。PTH 组 102 例,阿仑膦酸钠组 101 例,随访 18 个月,PTH 组提高腰椎面积 BMD10.3%,提高容积 BMD19%;而阿仑膦酸钠组提高腰椎面积 BMD5.5%,提高容积 BMD3.8%。PTH 组提高股骨颈面积 BMD3.9%,而阿仑膦酸钠组提高 3.5%。

Hwang 等^[29]的研究是一个多中心、随机对照研究,比较每日一次注射特立帕肽(20 $\mu\text{g}/\text{d}$)与每日一次注射降钙素(100IU/d)的临床作用、安全性和耐受性,研究纳入亚洲(台湾)绝经后女性 63 例,特立帕肽组 34 例,降钙素组 29 例,随访 6 月,特立帕肽组提高腰椎 BMD4.5%,股骨颈和全髌 BMD 无统计学意义提高,降钙素组各部位 BMD 均无统计学意义提高。

其他研究如:Gonnelli 等^[30]纳入 30 例(3 例退出)绝经后妇女,随访 1 年,结果显示,特立帕肽 6 月提高腰椎 BMD5.6%,12 个月提高腰椎 BMD7.1%,12 个月提高股骨颈 BMD2.6%。但全髌和转子 BMD 没有提高。

国内关于 rhPTH(1-34)(非特立帕肽)Ⅲ期^[31]和Ⅳ期^[32]临床试验也已经完成。Ⅲ期临床试验涉及全国 5 个省市 11 个中心,比较 rhPTH(1-34)20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 与依降钙素 20IU/w 对骨质疏松的治疗作用和

安全性,随访 6 个月, rhPTH 组腰椎 BMD 提高 5.51% ($P < 0.01$), 股骨颈 BMD 提高 0.65% ($P > 0.05$)。IV 期临床试验也是在相同研究中心进行, 研究随访 18 个月, 纳入 453 例绝经后妇女, rhPTH (1-34) 与降钙素组按 3:1 分配, 研究结果提示 rhPTH (1-34) (非特立帕肽) 在 12、18 个月分别提高腰椎 BMD 6.8%、9.5%, 同时在随访 18 个月时增加髌部 BMD 2.64%。

4.2 对骨折发生率的影响

Neer 等^[4]的研究提示空白组椎体骨折发生率为 14%, PTH (1-34) 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组椎体骨折发生率为 5%, PTH (1-34) 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组椎体骨折发生率为 4%, 与空白组相比, 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组与 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组的骨折相对危险度 (relative ratio, RR) 为 0.35 (95% CI: 0.22 ~ 0.55) 和 0.31 (95% CI: 0.19 ~ 0.50); 非椎体骨折发生率, 空白组为 6%, 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组与 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组的骨折 RR 为 0.47 (95% CI: 0.25 ~ 0.88) 和 0.46 (95% CI: 0.25 ~ 0.86)。虽然 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组对 BMD 的提高优于 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组, 但降低骨折的风险却无差异。

Body 等^[27]的研究提示 PTH (1-34) 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组非椎体骨折发生率为 4.1%, 阿仑膦酸钠组为 13.7%, $P = 0.042$ 。

McClung 等^[28]研究提示 PTH (1-34) 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 组非椎体骨折发生 9 例 (共 102 例), 阿仑膦酸钠组 8 例 (共 101 例), 两组之间差异无统计学意义。因没有行腰椎 X 线检查, 所以椎体骨折发生率无法评估。

Hwang 等^[29]和国内 III 期^[31]临床试验因时间较短, 仅 6 个月, PTH 组和降钙素组患者均没有发现用药后骨折情况。IV 期^[32]临床试验随访 18 个月, 随访结束时, rhPTH (1-34) 组骨折发生率为 3.2% (11/341), 降钙素组为 5.4% (6/112)。

4.3 安全性

虽然有动物实验报道长期大剂量应用 PTH 会增加大鼠骨肉瘤的风险^[33], PTH 大规模临床试验也曾经因此而停止, 但到目前为止, PTH 对人体是否有相似作用尚未见报道。因骨肉瘤可能风险, 目前不建议对于有骨肉瘤高危因素 (如 Pagets 病、放射疗法中、肿瘤骨转移、特发性高钙血症、骨恶性肿瘤等) 使用 rhPTH 治疗。

Neer 等^[4]的研究提示 PTH 组肿瘤的发生率不但没有增高, 而且较空白组减少, PTH 20 μg 组与空白组差异有统计学意义 ($P = 0.02$)。注射 PTH (1 ~ 34) 后 4 ~ 6 小时, PTH 20 μg 组轻度高钙血症 (血清

钙大于 2.6 mmol/l) 的发生率为 11%, 95% 的受试者血清钙小于 2.8 mmol/l; PTH 40 μg 组轻度高钙血症的发生率为 28%, 95% 的受试者血清钙小于 2.95 mmol/l; 空白组轻度高钙血症的发生率为 2%。rhPTH 的常见不良反应为恶心、头痛、头晕、腿痉挛。

Body 等^[27]的研究提示特立帕肽可使血钙短暂性升高, 在 6 个月时达高峰, 与阿仑膦酸钠组差异有统计学意义 (2.5 mmol/l vs 2.3 mmol/l), 但均为无症状性升高。另背部疼痛或疼痛加剧、腿痉挛较阿仑膦酸钠组高 ($P = 0.012$, $P = 0.012$)。

McClung 等^[28]研究提示应用 PTH (1-34) 与阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松安全、耐受性好, 新发或背痛加重不良事件在特立帕肽组较少。PTH (1-34) 组高钙血症发生率为 2.9%, 与阿仑膦酸钠组 (0.0%) 差异无统计学意义 ($P = 0.25$)。

Hwang 等^[29]的研究提示特立帕肽主要不良事件为头晕 (2 例)、呕吐 (1 例)、恶心 (1 例)、高钙血症 (2 例), 无严重不良事件, 无肝功能异常病例。

国内 III 期^[31]和 IV 期^[32]临床试验研究结果显示, rhPTH (1-34) 的常见不良反应为头痛、头晕、关节疼痛、肌肉痉挛、恶心、呕吐、便秘、心悸、皮疹、皮肤瘙痒、一过性高钙血症及肝功能异常, 不良反应比较轻微, 仅有极少患者因不良反应而中断治疗。目前国内尚未发现应用 rhPTH (1-34) 后引起骨肉瘤的报告。

4.4 与其他药物联合应用

4.4.1 rhPTH (1-34) 与雌激素联合: Lindsay 等^[34]的研究开始纳入 40 例绝经后妇女, 应用雌激素 1 年后有 6 例患者退出, 剩余 34 例患者分为 2 组, 每组 17 例, 一组继续应用雌激素治疗, 另一组在雌激素治疗基础上加用 hPTH (1-34) (400 U/d, 即 25 $\mu\text{g}/\text{d}$), 继续随访 3 年后, 雌激素加 hPTH (1-34) 组腰椎、全髌、转子和全身 BMD 分别比治疗前增加 13%、2.7%、2.6 和 7.8%, 而前臂近端 BMD 仅增加 1%; 雌激素组各部位 BMD 无明显增加。Ste-Marie 等^[35]研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究, 共纳入 247 例骨量减少或骨质疏松症绝经后女性, 随机分为安慰剂加激素替代治疗组 (125 例) 和特立帕肽 (40 $\mu\text{g}/\text{d}$) 加激素替代治疗组 (122 例), 两组同时接受钙 (1000 mg/d) 和维生素 D (400 ~ 1000 IU/d), 平均治疗 13.8 月。特立帕肽加激素替代治疗组增加腰椎 BMD 14%, 全髌 BMD 5.2%, 股骨颈 BMD 5.2%, 骨特异性碱性磷酸酶和尿 N 端肽明显增加, 而安慰剂加激素替代治疗组增加腰椎 BMD 3%, 全髌 BMD 1.6%, 股骨颈 BMD 2%。

4.4.2 rhPTH(1-34)与雌激素受体调节剂联合: Cosman 等^[36]的研究纳入 42 例绝经后妇女,之前应用雷洛昔芬至少 1 年,42 例骨质疏松患者分为 2 组,一组继续应用雷洛昔芬治疗,另一组在雷洛昔芬治疗基础上加用 hPTH(1-34),两组均同时补充钙(1200 mg/d)和维生素 D(400~1000 IU/d),随访 1 年后,雷洛昔芬加 hPTH(1-34)组腰椎 BMD 增加 9.6%,全髋 BMD 增加 2.7%,转子 BMD 增加 3.6%,股骨颈 BMD 增加 1.2%,但桡骨 BMD 下降 4.3%,骨生化指标增加 125~584%。而雷洛昔芬组 BMD 无明显变化。Cosman 等^[37]的另一项研究提示,雷洛昔芬加特立帕肽较雷洛昔芬改特立帕肽组骨转换指标低[6 月:PINP(131 vs 259%, $P < 0.001$);BALP(31 vs 44%, $P = 0.035$); β CTX(67 vs 144%, $p = 0.001$)。6 个月全髋 BMD 雷洛昔芬加特立帕肽组较雷洛昔芬改特立帕肽组增加多(1.8 vs 0.5%, $P = 0.028$),18 个月时腰椎、全髋、股骨颈 BMD 雷洛昔芬加特立帕肽组与雷洛昔芬改特立帕肽组差异无统计学意义(9.2 vs 8.1%;2.8 vs 1.8%;3.8 vs 2.2%)。

4.4.3 hPTH(1-34)与降钙素联合: Hoesman 等^[38]的研究纳入 30 例绝经后妇女,患者分为 2 组,一组给药 hPTH(1-34)(14 例),另一组给药 hPTH(1-34)续以降钙素(16 例),研究随访 2 年,PTH 组腰椎 BMD 从 0.720 ± 0.130 增加至 0.793 ± 0.177 g/cm²,增加 10.2%;PTH 续以降钙素组腰椎 BMD 从 0.760 ± 0.168 增加至 0.820 ± 0.149 g/cm²,增加 7.9%,两组腰椎 BMD 较治疗前差异有统计学意义,而治疗后两组间腰椎 BMD 差异无统计学意义。PTH 组股骨颈 BMD 增加 2.4%,PTH 续以降钙素组 BMD 减少 1.8%,两组股骨颈 BMD 较治疗前差异无统计学意义。两组间骨折的发生率差异也无统计学意义。

4.4.4 rhPTH(1-34)与磷酸盐联合: Cosman 等^[37]的研究比较阿仑膦酸钠或雷洛昔芬至少应用 18 个月加用特立帕肽,或阿仑膦酸钠或雷洛昔芬至少应用 18 个月后停用,改为特立帕肽的效果。研究共纳入 276 例绝经后妇女,入组 198 例,阿仑膦酸钠组 102 例(阿仑膦酸钠改特立帕肽组 50 例,阿仑膦酸钠加特立帕肽组 52 例),雷洛昔芬组 96 例(雷洛昔芬改特立帕肽组 49 例,雷洛昔芬加特立帕肽组 47 例)。结果表明,阿仑膦酸钠加特立帕肽组骨转换指标较阿仑膦酸钠改特立帕肽组低[6 月:PINP(64 vs 401%);BALP(15 vs 71%); β CTX(27 vs 250%), P 值均小于 0.001]。6 月时,阿仑膦酸钠加

特立帕肽组全髋 BMD 增加较阿仑膦酸钠改特立帕肽组高(1.4 vs -0.8%, $P = 0.002$)。18 个月时,阿仑膦酸钠加特立帕肽组腰椎、全髋 BMD 增加较阿仑膦酸钠改特立帕肽组高(8.4 vs 4.8%, $P = 0.003$;3.2 vs 0.9%, $P = 0.02$),但是股骨颈 BMD 差异无统计学意义(2.7 vs 2.3%, $P = 0.75$)。Miller 等^[39]研究比较应用阿仑膦酸或利塞膦酸钠至少 24 个月后改用特立帕肽的效果。研究筛选 669 例患者,331 例患者纳入研究。研究表明,3 月时,利塞膦酸钠改特立帕肽组 PINP 较阿仑膦酸钠改特立帕肽组升高明显(86.0 ± 5.6 vs 61.2 ± 5.3 ng/ml, $P < 0.001$)。12 个月时,利塞膦酸钠改特立帕肽组腰椎 BMD 较阿仑膦酸钠改特立帕肽组升高明显(5.1 vs 3.6%, $P < 0.01$),全髋 BMD 均下降,但阿仑膦酸钠改特立帕肽组下降明显(-0.3 vs -1.2%, $p < 0.01$)。

展望

间歇性小剂量皮下注射 PTH 对绝经后骨质疏松的治疗作用已得到国内外认可,作为促进骨合成的代表药物,它明显增加骨形成指标如骨碱性磷酸酶,I 型胶原 N 端前肽等^[32]。刺激骨皮质和骨小梁的生长,从而提高 BMD,增加骨强度,减少绝经后骨质疏松患者椎体和非椎体骨折的风险,而且也可以促进骨折愈合,改善骨结构。不良反应较少,耐受性好,用药相对安全,是治疗绝经后骨质疏松症的良好选择。

【参考文献】

- [1] Yang GH, Wang L. The research progress of parathyroid hormone for the treatment and prevention of osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2011, 17(12): 1119-1121. (in Chinese).
- [2] Society of osteoporosis and bone mineral diseases of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis(2011). Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011, 4(1): 2-17. (in Chinese)
- [3] Zhang J, Ge N, Huang XL, et al. Review of drugs treatment for osteoporosis. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2006, 26(4): 313-315.
- [4] Zhang XZ, Song LG, Wang B, et al. A randomized, multicenter, active-controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-34) with that of elecatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China. Chin J Intern Med, 2010, 49(8): 662-666. (in Chinese)
- [5] 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: 1434-1441.
- [6] Xiao YR, Liu JJ. Studies on physiological function and structure-activity relationship of parathyroid hormone. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2003, 27(4): 206-209. (in Chinese)
- [7] Liu J, Wang B, Zhang J. A new drug for the treatment of osteoporosis -Research progress of parathyroid hormone.

- Pharmaceutical Biotechnology, 2004, 11 (3): 203-206. (in Chinese)
- [8] Keutmann H, Sauer M, Hendy G, et al. Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. *Biochemistry*, 1978, 17(26): 5723-5729.
- [9] Su X, Liao EY. Progress in treatment of osteoporosis by parathyroid hormone and its analogs. *International Journal of Internal Medicine*, 2007, 34(11): 645-648. (in Chinese).
- [10] Marx U, Alderman K, Bayer P, et al. Solution structures of human parathyroid hormone fragments hPTH (1-34) and hPTH (1-39) and bovine parathyroid hormone fragment bPTH (1-37). *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(1): 213-220.
- [11] Edited by Chen Jialun. clinical endocrinology. Article tenth, Parathyroid hormone, calcium. The second chapter, Parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein. Shanghai science and Technology Press. 2011, 1290-1304. (in Chinese)
- [12] Hoare R, Usdin TB. Molecular mechanisms of ligand recognition by parathyroid hormone 1 (PTH1) and PTH2 receptors. *Curr Pharm Des*, 2001, 7(8): 689-713.
- [13] Mannstadt M, Juppner H, Gardella J. Receptors for PTH and PTHrP: their biological important and functional properties. *Am J Physiol*, 1999, 277(46): 665-675.
- [14] Behar V, Nakamoto C, Greenberg Z, et al. Histidine at position 5 is the specificity "Switch" between two parathyroid hormone receptor subtypes. *Endocrinology*, 1996, 137(10): 4217-4224.
- [15] Brighurst FR, Potts JT JR. Bone collagen synthesis in vitro: structure activity relations among parathyroid hormone fragments and analogs. *Endocrinology*, 1981, 108(1): 103-108.
- [16] Takasu H, Baba H, Inomata N, et al. The 69-84 amino acid region of the parathyroid hormone molecule is essential for the interaction of the hormone with the binding sites with carboxyl-terminal specificity. *Endocrinology*, 1996, 137 (12): 5537-5543.
- [17] Li M, Pan W, Chen DC. The progression of PTH supplements on osteoporosis. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2012, 5 (2): 151-156. (in Chinese)
- [18] Lin WP, Lin J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. *Formosan Journal of Musculoskeletal Disorders*, 2011(2): 113-117.
- [19] Prank K, Nowlan SJ, Harms HM, et al. Time series prediction of plasma hormone concentration. Evidence for differences in predictability of parathyroid hormone secretion between osteoporotic patients and normal controls. *J Clin Invest*, 1995, 95(6): 2910-2919.
- [20] Edited by Chen Jialun. clinical endocrinology. Article eleventh, Osteoporosis and metabolic bone disease. The second chapter, The pathogenesis and genetic factors of primary osteoporosis. Shanghai science and Technology Press. 2011, 1414-1415. (in Chinese)
- [21] Fox J, Miller MA, Newman MK, et al. Daily treatment of aged ovariectomized as rats with human parathyroid hormone(1-84) for 12 months reverses bone loss and enhances trabecular and cortical bone strength. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79(4): 262-272.
- [22] Jiao J, Li M, Meng XW, et al. Effect of human parathyroid hormone fragment-(1-34) treatment on bone mass and biomechanical properties in ovariectomized rats. *Chin Pharm J*, 2005, 40(23): 1794-1797. (in Chinese)
- [23] Brommage R, Hotchkiss CE, Lees CJ, et al. Daily treatment with human recombinant parathyroid hormone (1-34), LY333334, for 1 year increase bone mass in ovariectomized monkeys. *Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(10): 3757-3763.
- [24] Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et al. The anabolic effect of human parathyroid hormone fragment(hPTH1-34) on trabecular bone volume in involutional osteoporosis; report of a multiple centre trial. *Br Med J*, 1980, 280: 1340-1344.
- [25] Wei J. Agonist of parathyroid hormone-teriparatide. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2004, 28 (10): 476-477. (in Chinese)
- [26] Watts NB, Lewiecki EM, et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. *Journal of clinical densitometry*, 2008, 11(4): 473-477.
- [27] 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 Endocr Metab*, 2002, 87(10): 4528-4535.
- [28] McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1762-1768.
- [29] Hwang JS, Tu ST, Yang TS, et al. Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 373-378.
- [30] Gonnelli S, Martini G, Caffarelli C, et al. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006, 17 (10): 1524-1531.
- [31] Zhang XZ, Wang B, Yang J, et al. A randomized, multicenter controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-34) with elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China. *Chinese Medical Journal*, 2009, 122(24): 2933-2938.
- [32] Li Y, Xuan M, Wang B, et al. Comparison of parathyroid hormone (1-34) and elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month randomized, multicenter controlled trial in China. *Chinese Medical Journal*, 2013, 126(3): 457-463.
- [33] Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. *BBRC*, 2009, 379: 261-266.
- [34] Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet*, 1997, 350: 550-555.
- [35] Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, et al. Effect of Teriparatide [rhPTH (1-34)] on BMD When Given to Postmenopausal Women Receiving Hormone Replacement Therapy. *JBMR*, 2006, 21(2): 283-291.
- [36] Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 529-535.
- [37] Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 3772-3780.
- [38] Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 620-628.
- [39] Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (10): 3785-3793.

(收稿日期: 2013-03-28)

作者: 王博, WANG Bo
作者单位: 上海市杨浦区中心医院, 上海, 200090
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(7)

参考文献(39条)

1. Yang GH;Wang L [The research progress of parathyroid hormone for the treatment and prevention of osteoporosis](#)[期刊论文]-[Chin J Osteoporos](#) 2011(12)
2. [Society of osteoporosis and bone mineral diseases of Chinese Medical Association Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis\(2011\)](#) 2011(01)
3. Zhang J;Ge N;Huang XL [Review of drugs treatment for osteoporosis](#)[期刊论文]-[Chinese Journal of Practical Internal Medicine](#) 2006(04)
4. Zhang XZ;Song LG;Wang B [A randomized, multicenter, active-controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone\(1-34\)with that of elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China](#)[期刊论文]-[Chinese Journal of Internal Medicine](#) 2010(08)
5. Neer RM;Arnaud CD;Zanchetta JR [Effect of parathyroid hormone\(1-34\)on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis](#) 2001
6. Xiao YR;Liu JJ [Studies on physiological function and structureactivity relationship of parathyroid hormone](#)[期刊论文]-[Progress in Pharmaceutical Sciences](#) 2003(04)
7. Liu J;Wang B;Zhang J [A new drug for the treatment of osteoporosis-Research progress of parathyroid hormone](#)[期刊论文]-[Pharmaceutical Biotechnology](#) 2004(03)
8. Keutmann H;Sauer M;Hendy G [Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone](#) 1978(26)
9. Su X;Liao EY [Progress in treatment of osteoporosis by parathyroid hormone and its analogs](#)[期刊论文]-[International Journal of Internal Medicine](#) 2007(11)
10. Marx U;Alderman K;Bayer P [Solution structures of human parathyroid hormone fragments hPTH\(1-34\)and hPTH\(1-39\)and bovine parathyroid hormone fragment bPTH\(1-37\)](#)[外文期刊] 2000(01)
11. [Chen Jialun Article tenth, Parathyroid hormone, calcium. The second chapter, Parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein](#) 2011
12. Hoare R;Usdin TB [Molecular mechanisms of ligand recognition by parathyroid hormone, 1\(PTH1\)and PTH2 receptors](#) 2001(08)
13. Mannstadt M;Juppner H;Gardella J [Receptors for PTH and PTHrP:their biological important and functional properties](#) 1999(46)
14. Behar V;Nakamoto C;Greenberg Z [Histidine at position 5 is the specificity"Switch"between two parathyroid hormone receptor subtypes](#) 1996(10)
15. Bringhurst FR;Potts JT JR [Bone collagen synthesis in vitro:structure activity relations among parathyroid hormone fragments and analogs](#) 1981(01)
16. Takasu H;Baba H;Inomata N [The 69-84 amino acid region of the parathyroid hormone molecule is essential for the interaction of the hormone with the binding sites with carboxylterminal specificity](#) 1996(12)
17. Li M;Pan W;Chen DC [The progression of PTH supplements on osteoporosis](#) 2012(02)
18. Lin WP;Lin J [Parathyroid hormone for osteoporosis treatment](#) 2011(02)
19. Prank K;Nowlan SJ;Harms HM [Time series prediction of plasma hormone concentration. Evidence for differences in predictability of parathyroid hormone secretion between osteoporotic patients and normal controls](#) 1995(06)

20. [Chen Jialun The second chapter, The pathogenesis and genetic factors of primary osteoporosis 2011](#)
21. [Fox J; Miller MA; Newman MK Daily treatment of aged ovariectomized rats with human parathyroid hormone\(1-84\) for, 12 months reverses bone loss and enhances trabecular and cortical bone strength 2006\(04\)](#)
22. [Jiao J; Li M; Meng XW Effect of human parathyroid hormone fragment-\(1-34\) treatment on bone mass and biomechanical properties in ovariectomized rats\[期刊论文\]-Chinese Pharmaceutical Journal 2005\(23\)](#)
23. [Brommage R; Hotchkiss CE; Lees CJ Daily treatment with human recombinant parathyroid hormone\(1-34\), LY333334, for, 1 year increase bone mass in ovariectomized monkeys 1999\(10\)](#)
24. [Reeve J; Meunier PJ; Parsons JA The anabolic effect of human parathyroid hormone fragment\(hPTH1-34\) on trabecular bone volume in involutional osteoporosis: report of a multiple centre trial 1980](#)
25. [Wei J Agonist of parathyroid hormone-teriparatide\[期刊论文\]-Progress in Pharmaceutical Sciences 2004\(10\)](#)
26. [Watts NB; Lewiecki EM National Osteoporosis Foundation, 2008 Clinician' S Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool\(FRAX\): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist 2008\(04\)](#)
27. [Body JJ; Gaich GA; Scheele WH A randomized doubleblind trial to compare the efficacy of teriparatide\[recombinant human parathyroid hormone\(1-34\)\] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis 2002\(10\)](#)
28. [McClung MR; San Martin J; Miller PD Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass 2005](#)
29. [Hwang JS; Tu ST; Yang TS Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis 2006](#)
30. [Gonnelli S; Martini G; Caffarelli C Teriparatide' s effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis\[外文期刊\] 2006\(10\)](#)
31. [Zhang XZ; Wang B; Yang J A randomized, multicenter controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone\(1-34\) with elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China 2009\(24\)](#)
32. [Li Y; Xuan M; Wang B Comparison of parathyroid hormone\(1-34\) and elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis: an, 18-month randomized, multicenter controlled trial in China 2013\(03\)](#)
33. [Hayashi K; Yamaguchi T; Yano S BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis 2009](#)
34. [Lindsay R; Nieves J; Formica C Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis 1997](#)
35. [Ste-Marie LG; Schwartz SL; Hossain A Effect of Teriparatide\[rhPTH\(1-34\)\] on BMD When Given to Postmenopausal Women Receiving Hormone Replacement Therapy 2006\(02\)](#)
36. [Cosman F; Nieves JW; Zion M Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy 2008](#)
37. [Cosman F; Wermers RA; Recknor C Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent 2009\(10\)](#)
38. [Hodsman AB; Fraher LJ; Watson PH A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis 1997](#)
39. [Miller PD; Delmas PD; Lindsay R Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate 2008\(10\)](#)