

甲状旁腺激素(1-34)联合伊班膦酸钠治疗严重骨质疏松症的临床研究

汪大伟¹ 丁一¹ 何成龙¹ 赵伟峰^{2*}

1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550000
2. 贵州医科大学附属贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 05-0641-04

摘要: **目的** 甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)(1-34)联合伊班膦酸钠治疗严重骨质疏松症效果临床观察。**方法** 98 例严重绝经后骨质疏松症合并骨骼疼痛患者随机分为治疗组和对照组,治疗组使用 PTH 联合伊班膦酸钠治疗,对照组单纯予以伊班膦酸钠治疗,为期 12 个月。分别检测两组受试者腰椎及髋部骨密度、血清骨代谢指标治疗前后的改变。**结果** 药物治疗 6 个月后两组患者腰椎 L₁₋₄及股骨粗隆、左侧股骨颈、Ward 三角区的骨密度明显增加,且 12 个月后骨密度进一步增加,显著高于对照组($P<0.05$);药物治疗 12 个月后两组血清及碱性磷酸酶(ALP)、血清 I 型胶原 C 末端肽(s-CTX)、血清抗酒石酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)、血清骨源性碱性磷酸酶(BAP)及血清骨钙素(OC)水平均显著改变,且治疗组对 ALP 及 s-CTX、BAP、OC 及 TRACP-5b 影响更明显($P<0.05$),而两组血钙(Ca)及血磷(P)治疗前后无明显差异($P>0.05$)。**结论** PTH 联合伊班膦酸钠使用能有效提高严重骨质疏松症患者髋部及腰椎骨密度,改善骨代谢。

关键词: 甲状旁腺激素(1-34);伊班膦酸钠;绝经后骨质疏松症;骨密度;骨代谢

Clinical study of parathyroid hormone (1-34) combined with ibandronate in the treatment of serious postmenopausal osteoporosis

WANG Dawei¹, DING Yi¹, HE Chenglong¹, ZHAO Weifeng^{2*}

1. Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China
 2. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China
- * Corresponding author: Zhao Weifeng, Email: 3338384011@qq.com

Abstract: **Objective** To observe the effect of parathyroid hormone (1-34, PTH) combined with ibandronate sodium on serious postmenopausal osteoporosis. **Methods** 98 patients with serious postmenopausal osteoporosis and bone pain were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group was treated with PTH combined with ibandronate, and the control group was treated with ibandronate sodium for 12 months. The changes of bone mineral density and serum bone metabolic index were measured before and after treatment. **Results** In both groups, bone density of lumbar vertebrae L₁₋₄, proximal femur, left femoral neck and Ward triangle increased significantly after 6 months of intervention, and further increased after 12 months, with greater effects in the combined treatment group than in the control group ($P<0.05$). After 12 months of intervention, the levels of serum alkaline phosphatase (ALP), serum type I collagen C-terminal peptide (s-CTX), serum anti-tartrate acid phosphatase-5b (TRACP-5b) and serum osteocalcin (OC) changed significantly, and the changes in ALP, s-CTX, BAP, OC and TRACP-5b were greater in the treatment group compared with that of the control group ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in the concentrations of serum Ca and phosphorus (P) before and after treatment ($P>0.05$).

Conclusion PTH combined with ibandronate can effectively protect hip and lumbar vertebrae bone mineral density and improve bone metabolism in serious postmenopausal osteoporosis.

Key words: Parathyroid hormone(1-34); Ibandronate; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density; Bone metabolism

* 通讯作者: 赵伟峰,Email: 1025000427@qq.com

随着中国经济的发展和医疗水平的不断提高,和年龄密切相关的疾病不断引起人们的关注。骨质疏松症(osteoporosis, OP)就是一种与增龄密切相关

的常见疾病之一,近年来已经成为许多国家的一项公共健康问题。绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMO)是由于绝经后女性体内的雌激素水平降低,雌激素抑制破骨细胞活性被解除,导致破骨细胞活性明显增加,出现骨量减少。由于发病率高,防治这类疾病显得非常有必要^[1]。当前绝经后骨质疏松症仍然给予抗骨吸收药物治疗。但随着甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)(1-34)为代表的促进成骨药物的出现,为临床治疗骨质疏松带来新的选择^[2]。双膦酸盐是近年来使用最为广泛且取得较好疗效的抗骨质疏松药物,这类药物可以显著抑制骨吸收,从而减少骨溶解,降低骨折的发生率。作为第三代双膦酸盐药物代表之一,伊班膦酸钠(ibandronate sodium, IBAN)解决了第一代及第二代双膦酸盐药物的不足,是第一个可以静脉给药的双膦酸盐类药物^[3]。有学者提出序贯治疗骨质疏松症,即抗再吸收和合成代谢联合治疗法。考虑到 PTH 促进骨合成能力及 IBAN 抗再吸收能力,本研究通过 PTH 及 IBAN 序贯治疗与单独使用 IBAN 治疗严重绝经后骨质疏松症的对比研究来观察这种治疗的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 5 月我院收治住院的严重绝经后骨质疏松症患者 98 例。纳入标准:采用双能 X 线吸收测定法测 BMD,SD≤-3.0 为骨质疏松症;女性患者绝经>10 年。排除标准:①类风湿性关节炎、长时间口服激素类药物及其他原因引发继发性骨质疏松者;②伴有其它内分泌及各种代谢性骨病者如糖尿病、肾脏疾病或者严重心脑血管病和 1 年之内服用过影响骨代谢药物者;③药物过敏者;④因药物不良反应等各种原因中途退出研究者,不配合治疗的患者。所有患者随机分为治疗组和对照组:治疗组 49 例,年龄(65.2±12.0)岁,体重指数(BMI)为(22.4±1.3)kg/m²;对照组 49 例,年龄(64.40±12.5)岁,BMI 为(22.6±1.713)kg/m²;两组患者一般资料等方面比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

两组均常规口服钙片及维生素 D 作为基础治疗,同时对照组采用伊班膦酸钠注射液治疗,具体治疗方法:首剂量 2 mg,此后均给予 3 mg,静脉注射,每隔 3 个月注射 1 次。治疗组采用伊班膦酸钠联合

特立帕肽(商品名:复泰奥,规格:20 g/支,法国礼来制药有限公司)治疗,伊班膦酸钠用量用法和对照组相同,治疗组每天皮下注射复泰奥 20 μg,两组患者治疗时限均为 12 个月。

1.3 观察指标

治疗前后两组患者 BMD 改变比较:采用美国 Norland RX 36 型双能 X 线吸收法测定治疗 6 个月及 12 个月患者腰椎 L₁₋₄、股骨粗隆、左侧股骨颈和 Ward 三角区各点的 BMD。检测两组患者治疗前、治疗 12 个月血清骨生化及骨代谢指标:采用 BS-200 全自动生化仪测定血 Ca、血 P 及碱性磷酸酶(ALP)水平;采用罗氏 cobase411 全自动电化学发光免疫分析仪测定血清骨源性碱性磷酸酶(BAP)和血清骨钙素(OC)的水平;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 I 型胶原 C 末端肽(s-CTX)和血清抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)的水平。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 22.0 统计软件对骨密度及骨代谢和生化指标进行统计学分析,计数资料采用χ²检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者骨生化及代谢指标变化情况

治疗前后两组患者的血清 Ca、P、ALP、TRACP-5b、s-CTX、BAP、OC 的水平如表 1 所示:治疗 12 个月,治疗组的 TRACP-5b、s-CTX 明显低于对照组(P<0.05),而 BAP、OC 及 ALP 水平则明显高于对照组(P<0.05),而治疗前后血清 Ca、P 无明显改变(P>0.05)。见表 1。

2.2 两组患者 BMD 改变的比较

治疗前后两组患的骨密度如表 2 所示:治疗 6 个月,两组患者 BMD 较治疗前均明显上升,治疗组对 BMD 影响明显优于对照组(P<0.05);治疗 12 个月时两组 BMD 差异更为明显(P<0.05),且其中以治疗组的改善更为明显,详见表 2。

3 讨论

本研究选取 98 例绝经后骨质疏松症女性患者作为研究对象,随机分为 2 组,即治疗组和对照组。对照组女性给予伊班膦酸钠干预 12 个月,治疗组给予甲状旁腺激素联合伊班膦酸钠治疗,总治疗 12 个月。观察两组女性患者髋部及腰椎骨密度、血清 Ca、P、ALP、TRACP-5b、s-CTX、BAP 及 OC 水平的改

表 1 治疗前后血清 Ca、P、ALP、TRACP-5b、s-CTX、BAP、OC 变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of serum Ca, P, ALP, TRACP-5b, s-CTX, BAP, OC before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组 别		Ca mmol/L	P mmol/L	ALP IU/L	TRACP-5b U/L	s-CTX ng/mL	BAP μ g/L	OC ng/mL
治疗组	治疗前	2.20 $\pm$ 0.32	1.33 $\pm$ 0.21	73.3 $\pm$ 11.20	75.12 $\pm$ 10.43	0.51 $\pm$ 0.15	12.33 $\pm$ 3.65	6.65 $\pm$ 1.35
	治疗后	2.21 $\pm$ 0.33	1.34 $\pm$ 0.25	98.8 $\pm$ 15.31 ^{##}	15.32 $\pm$ 4.34 ^{##}	0.22 $\pm$ 0.08 ^{##}	25.36 $\pm$ 6.65 ^{##}	12.21 $\pm$ 1.65 ^{##}
对照组	治疗前	2.22 $\pm$ 0.35	1.32 $\pm$ 0.21	73.5 $\pm$ 11.22	75.34 $\pm$ 10.43	0.52 $\pm$ 0.18	12.35 $\pm$ 3.45	6.56 $\pm$ 1.31
	治疗后	2.24 $\pm$ 0.36	1.35 $\pm$ 0.26	76.8 $\pm$ 12.32 [*]	5.45 $\pm$ 0.45 [*]	0.31 $\pm$ 0.11 [*]	14.56 $\pm$ 4.34 [*]	8.17 $\pm$ 1.43 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

表 2 两组间 BMD 的比较($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BMD between the two groups ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

组别	对照组			治疗组		
	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
腰椎(L ₁₋₄)	0.679 $\pm$ 0.079	0.685 $\pm$ 0.081 [*]	0.691 $\pm$ 0.081 [*]	0.680 $\pm$ 0.078	0.688 $\pm$ 0.082 ^{##}	0.702 $\pm$ 0.081 ^{##}
左侧股骨颈	0.620 $\pm$ 0.065	0.626 $\pm$ 0.076 [*]	0.632 $\pm$ 0.083 [*]	0.619 $\pm$ 0.073	0.629 $\pm$ 0.082 ^{##}	0.636 $\pm$ 0.083 ^{##}
Ward 三角	0.540 $\pm$ 0.069	0.546 $\pm$ 0.079 [*]	0.552 $\pm$ 0.088 [*]	0.539 $\pm$ 0.081	0.549 $\pm$ 0.067 ^{##}	0.555 $\pm$ 0.076 ^{##}
股骨粗隆	0.641 $\pm$ 0.085	0.649 $\pm$ 0.072 [*]	0.655 $\pm$ 0.081 [*]	0.639 $\pm$ 0.076	0.653 $\pm$ 0.081 ^{##}	0.662 $\pm$ 0.076 ^{##}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

变。研究结果表明与单独使用抗骨质疏松药物伊班膦酸钠治疗 12 个月,甲状旁腺激素联合伊班膦酸钠治疗的患者髋部及腰椎骨密度提高更为明显,且显著干扰血清 ALP、TRACP-5b、s-CTX、BAP 及 OC 的水平来影响骨代谢。这些结果表明甲状旁腺激素联合伊班膦酸钠治疗是一种适合提高绝经后严重骨质疏松症女性骨密度的方法,且能适当改善绝经后雌激素不足出现的骨代谢异常,值得临床推广使用。

PTH 是由甲状旁腺主细胞和嗜酸性粒细胞合成并分泌,在维持骨稳态的过程中介导成骨细胞合成代谢及活化破骨细胞来发挥着双重调节作用:一方面可以促进成骨,主要通过增加成骨细胞活性和数目来实现的;另一方面主要促进成骨细胞分泌和释放刺激破骨细胞因子的活性来实现的,如促进白介素-1(IL-1)和白介素-6(IL-6)分泌,因此 PTH 对成骨细胞及破骨细胞活性的维持都有重要的意义^[4]。进一步研究发现,PTH 对成骨细胞和破骨细胞都有一定的作用,而这种作用的产生与给药方式密切相关^[5]。大剂量不间断的全身给予 PTH 治疗不仅促进骨吸收,也会刺激骨形成,但对骨吸收的促进作用远远大于刺激骨形成效果,会造成骨量丢失,甲状旁腺亢进就是最突出的表现^[6]。小剂量的间断给药对促进成骨细胞的活性显著大于破骨细胞功能,可以增加骨的合成代谢作用^[7],主要体现在骨小梁形成^[8]。我们的研究表明小剂量间断性给予 PTH 皮下注射,可以明显降低患者的骨转换速度,增加绝经后骨质疏松症女性腰椎及髋部的骨密度,这和国内的相关的研究结果一致^[9]。

双膦酸盐近些年来开发的用于治疗骨质疏松症的一类化学结构和药理作用相似药物,包括最常见的如阿仑膦酸钠、雷奈酸锶、唑来膦酸等^[10]。双膦酸盐类药物在治疗老年骨质疏松症和绝经后骨质疏松症取得了明显的疗效^[11]。多年来大量的临床实践中证实了双膦酸盐可以显著降低破骨细胞活性,强烈的抑制破骨细胞介导的骨溶解,对预防骨质疏松性骨折的作用已经得到大家的认可^[11]。作为第三代双膦酸盐类药物的代表之一,伊班膦酸钠(IBAN)在改善前代药物不良反应的基础上进一步加强了抑制破骨细胞介导骨吸收的活性,是一种强效的可以间歇性静脉注射制剂,能够最有效地降低骨质疏松骨折的风险^[12]。临床上相关研究颇多证实该药治疗和预防骨质疏松症都具有很大的潜力^[13],以前的双膦酸盐类药物在消化道内吸收较少,在人体内的生物利用度仅 0.63%^[14]。我们的研究表明口服伊班膦酸钠 1 年,可以明显降低患者体内破骨细胞介导的骨吸收作用,同时明显增加绝经后骨质疏松症女性腰椎及髋部的骨密度。

本研究中治疗组使用 PTH 和 IBAN 联合治疗严重的绝经后骨质疏松症,效果显著,优于单独使用 IBAN 治疗。取得较好结果的原因我们认为主要和抗骨吸收药和 PTH 的机制差异有关。PTH 的“骨合成窗口”^[15]是促进骨形成的关键所在,但我们患者使用 PTH 联合 IBAN 治疗时,IBAN 强大的抑制骨吸收能力^[16]会延迟 PTH 的“骨合成窗口”时间,因此骨密度增加更为明显,骨代谢治疗变化更好的佐证了这点。PTH 主要作用于松质骨,在 PTH 联合

IBAN 后, 脊椎和髌部的骨密度均显著增加, 和国外研究得到相似的结果^[17]。当然, 本研究有其不足之处, 老年受试者一般基础疾病多, 会影响研究结果的真实性和准确性。同时, 所有人是不是严格按照医嘱服用药物也很难保证, 且受试者样本较少, 并全为绝经后女性, 是否合适应用于男性还要进一步探索。总的来说, 甲状旁腺激素联合伊班膦酸钠治疗是一种适合提高绝经后女性骨密度的方法, 且能改善绝经后雌激素不足出现的骨代谢异常, 特别是严重的骨质疏松症, 值得临床尝试。

【 参 考 文 献 】

[1] Chin KY. A review on the performance of osteoporosis self-assessment tool for Asians in determining osteoporosis and fracture risk. *Postgraduate Medicine*, 2017, 129 (7) : 734-746.

[2] Neele AA, Aljabo A, Strange A, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11 (4743-4763).

[3] Sambrook P. Quarterly intravenous injection of ibandronate to treat osteoporosis in postmenopausal women. *Clinical Interventions In Aging*, 2007, 2 (1) : 65-72.

[4] Saini V, Marengi DA, Barry KJ, et al. Parathyroid hormone (PTH) / PTH-related peptide type 1 receptor (PPR) signaling in osteocytes regulates anabolic and catabolic skeletal responses to PTH. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288 (28) : 20122-20134.

[5] Bilezikian JP, Khan AA, Jr PJ. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocr Metab*, 2013, 99 (10) : 3561.

[6] Cupp ME, Nayak SK, Adem AS, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide domains contributing to activation of different PTH receptor-mediated signaling pathways. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2013, 345 (3) : 404-418.

[7] Fiaschi-Taesch N, Sicari BK, Cozar-Castellano I, et al. Mutant parathyroid hormone-related protein, devoid of the nuclear localization signal, markedly inhibits arterial smooth muscle cell cycle and neointima formation by coordinate up-regulation of p15Ink4b and p27kip1. *Endocrinology*, 2009, 150 (3) :

1429-1439.

[8] Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2005, 20 (7) : 1244-1253.

[9] 刘海蔚, 严励, 高勇义, 等. 重组人甲状旁腺素 (1-34) 对绝经后妇女骨质疏松症治疗的有效性以及对骨代谢标志物水平的影响. *现代预防医学*, 2014, 41 (8) : 1490-1493.

Liu HW, Yan L, Gao YY, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-34) on the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and its effect on bone metabolic markers. *Modern Preventive Medicine*, 2014, 41 (8) : 1490-1493. (in chinese)

[10] Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 2011, 49 (1) : 2-19.

[11] Beard MK. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: combining optimal fracture risk reduction with patient preference. *Current Medical Research & Opinion*, 2012, 28 (1) : 141-147.

[12] Pillai G, Gieschke R, Goggins T, et al. Population pharmacokinetics of ibandronate in Caucasian and Japanese healthy males and postmenopausal females. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44 (12) : 655-667.

[13] Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clinical rheumatology*, 2008, 27 (8) : 955-960.

[14] Bonnick SL, Silverman S, Tanner SB, et al. Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate. *Journal of Womens Health*, 2009, 18 (7) : 935.

[15] Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357 (9) : 905.

[16] Keating GM. Ibandronate: A Review in Japanese Patients with Osteoporosis. *Drugs & Aging*, 2016, 33 (4) : 1-9.

[17] Carlino G, Cozzolongo A. Effects of intravenous zoledronic acid following subcutaneous teriparatide [(1-34) PTH] in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2011, 48 (Suppl 2) : S220-S220.

(收稿日期: 2017-08-18; 修回日期: 2017-12-28)