

· 药物研究 ·

唑来膦酸和特立帕肽对预防椎体成形术后再发骨折的疗效比较

李正 付军*

重庆市九龙坡区人民医院, 重庆 400050

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-1002-04

摘要: **目的** 比较唑来膦酸和特立帕肽对椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)治疗骨质疏松性椎体压缩骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)术后再发骨折的影响。**方法** 收集 2016 年 6 月到 2017 年 6 月在我院骨科接受 PVP 治疗且符合条件的女性患者共 60 例,其中 40 人在术后接受了唑来膦酸治疗(A 组),20 人在术后接受了特立帕肽治疗(B 组),两组患者均给予维生素 D 和钙剂基础治疗。术前、术后 6 月、末次随访行骨代谢指标血清 I 型前胶原 N 末端前肽(PINP)和 I 型胶原羧基端 β 降解产物(β -CTX)检测及骨密度检测,同时记录随访期间再发骨折不良事件。**结果** A 组患者术后 6 个月 PINP 和 β -CTX 值较术前显著下降($P<0.05$),而末次随访时 PINP 较术后 6 月未见明显改变, β -CTX 则进一步降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);A 组患者术后 6 月和末次随访骨密度检测与术前相比虽有增长,但差异未见统计学意义($P>0.05$)。B 组患者术后 6 个月 PINP 和 β -CTX 值较术前显著上升,且其上升趋势可以维持到末次随访,与术前比较差异具有统计学意义($P<0.05$);B 组患者术后 6 个月骨密度较术前明显提高($P<0.05$),尽管在末次随访时骨密度略有降低,但仍较术前明显升高($P<0.05$)。A 组再发骨折率(10/40,25%)明显高于 B 组(1/20,5%),相关性分析显示再发骨折与骨密度($r=0.028, P<0.05$)和 PINP 检测值($r=-0.013, P<0.05$)密切相关。**结论** 特立帕肽较唑来膦酸能更好预防椎体成形术后再发骨折,其潜在机制与更有效改善骨代谢,提高骨密度有关。

关键词: 唑来膦酸;特立帕肽;骨质疏松性椎体压缩骨折;椎体成形;再发骨折

Comparison of the efficacy between zolledronic acid and triptapeptide in preventing secondary fracture after vertebroplasty

LI Zheng, FU Jun*

Chongqing Jiulongpo People's Hospital, Chongqing 400050, China

* Corresponding author; FU Jun, Email: fu_jun@163.com

Abstract: Objective To compare the efficacy between zolledronic acid and triptapeptide in preventing secondary fractures after percutaneous vertebroplasty (PVP) for patients with osteoporotic vertebral compression fracture (OVCF). **Methods** From June 2016 to June 2017, 60 female patients receiving PVP treatment in our hospital were collected. Among them, 40 patients received zolledronic acid (Group A) and 20 patients received triptapeptide (Group B) after operation, respectively. Patients in both groups received basic treatment with vitamin D and calcium. The serum PINP and β -CTX and bone mineral density (BMD) were detected preoperatively, 6 months postoperatively, and at the last follow-up. Simultaneously, adverse events of secondary fractures after PVP were recorded during follow-up. **Results** The values of PINP and β -CTX decreased significantly at 6-month post operation in Group A ($P<0.05$). Moreover, at the final follow-up, the value of PINP did not change significantly compared with that at the 6-month post operation ($P>0.05$), but the value of β -CTX further decreased, with statistic difference ($P<0.05$). The BMD of patients in Group A slightly increased at 6-month post operation and the final follow-up, but without statistic difference compared with that preoperation. The values of PINP and β -CTX increased significantly at the 6-month post operation than preoperatively in Group B ($P<0.05$). Furthermore, the uptrend of these two indexes continued to the final follow-up. The BMD in Group B also improved significantly at 6-month post operation ($P<0.05$). Although the BMD slightly decreased at the final follow-up, which was

* 通信作者: 付军, Email: fu_jun@163.com

still obviously higher than that preoperatively ($P < 0.05$). The rate of secondary fractures was 25% (10/40) in Group A, which was significantly higher than that in Group B (1/20, 5%). The further correlation analysis showed that the re-collapse rate was closely correlated with BMD ($r = 0.028$, $P < 0.05$) and PINP ($r = -0.013$, $P < 0.05$). **Conclusion** Triptapeptide has better preventive effect on secondary fractures after PVP treatment compared with zoledronic acid. The potential mechanism is related to more effective in the improvement of bone metabolism and BMD of triptapeptide.

Key words: zoledronic acid; teriparatide; osteoporotic vertebral compression fracture; vertebroplasty; secondary fracture

绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松的主要类型之一,具有发病隐匿、发病率高的特点^[1]。骨折是其最为严重的并发症,其中又以骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)最为常见。自上世纪 80 年代以来,经皮椎体成形术(PVP)被广泛应用于治疗不伴神经损伤的急性 OVCF,因其止痛效果迅速且明显,逐渐成为 OVCF 的常用治疗手段。但流行病学调查显示 PVP 术后邻近椎体再发骨折率明显上升,而骨质疏松是影响再发骨折的独立危险因素^[2]。

近年来随着骨健康理念日益深入人心,脆性骨折术后抗骨质疏松治疗越来越受到重视,其中唑来膦酸和特立帕肽是两种不同类型的抗骨质疏松一线用药^[3]。唑来膦酸作为双膦酸盐类药物,主要通过抗骨吸收发挥疗效;而特立帕肽,即小剂量重组 PTH(rhPTH)是当前促骨形成的代表药物。大量临床研究报道两类药物均能有效提高骨密度,降低脆性骨折发生风险^[4]。但目前为止,两种药物对预防椎体成形术后再发骨折的疗效比较还未见报道。

1 材料和方法

1.1 病例资料

选取 2016 年 6 月到 2017 年 6 月在我院骨科接受 PVP 治疗的 OVCF 患者。纳入标准:①女性,≥55 岁,自然绝经史;②骨密度 T 值 ≤ -2.5 ;③胸 5 至腰 5 椎体单节段骨折,MRI 显示为新发骨折,病史在 4 周内;④均接受了 PVP 治疗;⑤随访时间至少 6 个月以上;⑥术后均接受了规范的抗骨质疏松治疗,包括基础钙剂和维生素 D,以及一线用药唑来膦酸或特立帕肽。排除标准:①非原发性骨质疏松;②除骨质疏松外的其他椎体病理骨折,如转移性肿瘤,结核等引起;③手术前接受过抗骨质疏松治疗。

1.2 方法

收集纳入患者的一般资料,包括年龄,术前、术后即刻、术后 6 月、末次随访时背部疼痛程度,术前、术后 6 月、末次随访骨代谢指标 PINP 和 β -CTX 检测值及骨密度 T 值,同时记录随访期间再发骨折不良事件。抽取上述研究对象空腹静脉血 5 mL 左

右,静置半小时后离心留血清于 EP 管内,血清 PINP 和 β -CTX 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)测定,其中上述两种 ELISA 试剂盒购置于美国 Cloud-Clone 公司。骨密度值采用美国通用公司的双能 X 线吸收仪(Lunar iDXA 型,美国 GE 公司)测定。再发骨折由患者随访过程中的症状和磁共振表现确定。一旦患者在接受 PVP 术后出现持续性腰背部疼痛,同时磁共振又显示手术椎体以外的椎体内出现水肿信号即定义为再发骨折。

PVP 手术均有相同两位副高以上骨科医师局麻下操作完成,手术步骤简述如下:患者取俯卧位,腹部悬空,C 臂透视确定责任椎及穿刺点,采用双侧穿刺法将“拉丝期”骨水泥(Heraeus Medical GbhH 公司,德国)缓慢注入椎体中前 1/3 处,透视监测骨水泥在椎体内分布情况,出现渗漏趋势时立即停止灌注。术毕观察 10 min 观察生命体征平稳即可拔出工作套管,结束手术。

术后患者接受规范抗骨质疏松治疗,基础治疗为每日口服钙剂 600 mg、维生素 D 15 μ g。唑来膦酸组(A 组)患者行 5 mg/100 mL 密固达(诺华公司,瑞士)静脉滴注,1 年/次;特立帕肽组(B 组)患者行 20 μ g/d 复泰奥(利来公司,美国)皮下注射,治疗 6 个月。

1.3 统计学处理

所有数据应用 SPSS 17.0 (IBM 公司,美国)软件进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,组间均数比较采用方差分析,基线不齐采用协方差进行处理;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,各指标相关性分析采用 Pearson 相关分析法,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料比较

A 组和 B 组患者人数分别为 40 例和 20 例。两组患者在年龄、随访时间、术前骨密度及 PINP、 β -CTX 值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表1 患者基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline information

组别	例数	年龄/岁	随访时间/年	骨密度 T 值	PINP 值/(g/L)	β -CTX 值/(g/L)
A	40	68.31±13.12	1.31±0.42	-2.84±0.37	58.75±4.37	0.55±0.17
B	20	70.14±15.43	1.28±0.49	-2.79±0.45	60.12±5.38	0.51±0.14
P 值		0.293	0.165	0.079	0.147	0.531

注: P 值表示 A 组和 B 组比较的 P 值。

2.2 术后随访骨代谢标志物比较

在 A 组患者中术后 6 月 PINP 和 β -CTX 测定值分别为(44.81±11.69)g/L、(0.29±0.09)g/L,较术前明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);而末次随访时 PINP 和 β -CTX 测定值分别为(42.94±10.72)g/L、(0.27±0.11)g/L,较术后 6 月未见明显改变($P>0.05$)。在 B 组患者中术后 6 月 PINP 和 β -CTX 测定值分别为(71.47±14.61)g/L、(0.41±0.12)g/L,较术前明显上升($P<0.05$);而末次随访时 PINP 测定值下降至(65.43±13.72)g/L,但仍较术前显著上升($P<0.05$), β -CTX 测定值为(0.39±0.11)g/L,较术后 6 月未见明显改变($P>0.05$)。详见表 2。

表2 骨代谢指标比较

Table 2 Comparison of the bone metabolic markers

组别	骨代谢指标	PINP 值/(g/L)	β -CTX 值/(g/L)
A	术前	58.75±4.37	0.55±0.17
	术后 6 月	44.81±11.69 *	0.29±0.09 *
	末次随访	42.94±10.72 * #	0.27±0.11 * #
	P 值	* $P=0.016$ # $P=0.314$	* $P=0.013$ # $P=0.089$
B	术前	60.12±5.38	0.51±0.14
	术后 6 月	71.47±14.61 *	0.41±0.12 *
	末次随访	65.43±13.72 * #	0.39±0.11 * #
	P 值	* $P<0.001$ # $P=0.283$	* $P=0.009$ # $P=0.647$

注: * 表示术后 6 月与术前相比较; # 表示术后末次随访与术后 6 月相比较。

2.3 术后随访骨密度比较

在 A 组患者中术后 6 月和末次随访骨密度 T 值分别为-2.71±0.23, -2.68±0.35,较术前虽有增长,但差异未见统计学差异($P>0.05$);在 B 组患者中术后 6 月和末次随访骨密度 T 值分别为-1.93±0.25, -1.78±0.31,较术前明显增长,差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3。

表3 骨密度比较

Table 3 Comparison of bone mineral density

项目	A 组	B 组
术前 (T 值)	-2.84±0.37	-2.79±0.45
术后 6 月 (T 值)	-2.71±0.23	-1.93±0.25
末次随访 (T 值)	-2.68±0.35	-1.78±0.31
P 值	0.547	0.0211

2.4 术后随访再发骨折相关性分析

在随访期间 A 组患者共有 10 例再发骨折报道(10/40, 25%),发生率明显高于明显高于 B 组(1/20, 5%)。在校正了年龄、性别等相关因素后, Pearson 相关性分析显示再发骨折与骨密度 T 值呈正相关($r=0.028, P<0.05$),与 PINP 检测值呈负相关($r=-0.013, P<0.05$),但 β -CTX 与新发骨折发生率无显著相关性($r=-0.739, P=0.152$)。

3 讨论

PVP 术后再发骨折是其常见并发症之一,其中多数再发骨折发生在邻近椎体^[5],目前认为潜在机制主要包括如下两方面:①骨水泥强化伤椎后会导致其弹性模量增高,使得邻近椎体发生应力集中,尤其在骨水泥分布不均匀的时候,邻椎受到过量力学载荷方向的改变,更易发生骨折^[6]。因此本项研究行 PVP 术时采用了双侧穿刺灌注骨水泥,使其分布更为均匀,尽可能减少邻椎力学载荷的不平衡;②越来越多文献证明,患者自身骨密度低下是再发骨折最为重要的独立危险因素^[7]。流行病学调查显示, PVP 术后再发骨折率约为 30% 左右^[8],远远高于本项研究总的再发骨折率(18.3%, 11/60),分析原因与本研究患者术后正规抗骨质疏松治疗密切相关。

由此可见,改善患者术后骨骼质量,提高其骨密度是降低再发骨折风险的重要举措。叶向阳等^[7]研究表明骨密度对 OVCF 患者 PKP 术后再发骨折的风险具有重要评估价值。因此,近年来骨科医师对于 PVP 术后的抗骨质疏松治疗日益重视。来自美国国立骨质疏松症基金会(National Osteoporotic Foundation, NOF)的数据表明,美国预计有 1 020 万骨质疏松症患者,每年发生超过 200 万例骨质疏松症相关骨折,其中女性患者高达 70%^[9]。而且国内许多一线抗骨质疏松药的适应症只限于绝经后妇女,因此本研究纳入的患者只限于接受 PVP 治疗的绝经后骨质疏松患者,以更好地统一基线标准,减少分析偏倚。

药物依然是目前抗骨质疏松治疗的首选,唑来

磷酸作为双磷酸盐类药物,因其便捷的治疗方式,能有效降低骨质疏松性脆性骨折发生风险而被广泛应用^[10]。早在 2008 年,美国 FDA 即将唑来膦酸的临床适应症扩大用于近期发生过脆性髌部骨折患者预防新的临床骨折发生^[11]。但因为唑来膦酸的药物机理在于抑制破骨细胞活性,降低骨转换率,因此其对骨密度的提升效果有限。本研究唑来膦酸组患者随访表明,虽然在 6 月和末次随访时骨密度较术前有所增加,但并无统计学意义。特立帕肽是全长甲状旁腺素(PTH)N 末端第 1~34 个氨基酸片段,其重组形式是迄今唯一被美国 FDA 批准用于治疗骨质疏松症的促骨形成药物^[12]。一些临床随机对照研究结果表明,特立帕肽能有效增加骨密度,降低骨质疏松性骨折发生风险,其抑制骨吸收的效果同样优于双磷酸盐^[13]。本研究同样观察到特立帕肽显著提升了患者骨密度,并将其作用维持到了末次随访时。

骨代谢标志物可实时反映骨转换状态、灵敏度高、特异性强,可用于抗骨质疏松疗效评价、骨折风险预测等^[14]。机体 90% 的骨基质由 I 型胶原质组成,PINP 是 I 型前胶原氨基端的延伸段,其血清含量主要反映 I 型胶原的合成率,是骨形成的主要指标; β -CTX 是 I 型胶原分解的产物,是骨吸收的特异性指标^[15]。本研究结果表明唑来膦酸主要抑制了 β -CTX 的活性,从而使得骨形成指标 PINP 随之下降;而特立帕肽组患者在随访过程中血清 PINP 检测值明显提高,而对 β -CTX 值的改变影响不显著。这也很好解释了由于成骨更为活跃,特立帕肽组患者骨密度改善更为显著。由此可见特立帕肽可以更好的改善绝经后骨质疏松患者的骨代谢,增强骨密度。进一步 Pearson 相关性分析证实再发骨折与骨密度 T 值呈正相关,但与 PINP 检测值呈负相关。这也是特立帕肽能有效降低 PVP 术后再发骨折的一个潜在机制。

本研究亦存在一些不足之处,首先该课题是一项回顾性研究,单中心且样本量较小,导致其临床循证学意义较弱,今后可进一步作多中心的前瞻性研究对比两类药物对降低 PVP 术后再发骨折的影响;其次由于既往临床资料的局限,所纳入的分析骨生化标志物有限,并不能充分反映出患者的骨代谢状态。

综上所述,本研究初步证明了特立帕肽可以有效降低绝经后妇女 PVP 术后脊柱再发骨折风险,且

与改善骨代谢、增强骨密相关,为今后治疗绝经后骨质疏松性椎体压缩骨折的临床决策提供了新思考。

【参 考 文 献】

- [1] Jackson R D, Mysiw W J. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative [J]. Semin Reprod Med, 2014, 32(6): 454-462.
- [2] Yu W, Xu W, Jiang X, et al. Risk factors for recollapse of the augmented vertebrae after percutaneous vertebral augmentation: a systematic review and Meta-analysis [J]. World Neurosurg, 2018, 111:119-129.
- [3] Cosman F, Eriksen E F, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3): 503-511.
- [4] Dempster D W, Zhou H, Recker R R, et al. A longitudinal study of skeletal histomorphometry at 6 and 24 months across four bone envelopes in postmenopausal women with osteoporosis receiving teriparatide or zoledronic acid in the SHOTZ trial [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(7): 1429-39.
- [5] Zhang H, Xu C, Zhang T, et al. Does percutaneous vertebroplasty or balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fractures increase the incidence of new vertebral fractures? a Meta-analysis [J]. Pain Physician, 2017, 20(1): E13-E28.
- [6] 卢昌怀,刘志军,张宏波,等. 骨水泥量及分布对椎体成形术后相邻椎体生物力学影响的三维有限元分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 29-33.
- [7] 叶向阳,汤立新,程省,等. 骨密度对骨质疏松性椎体压缩性骨折 PKP 术后骨折再发风险的评估价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 154-158.
- [8] 蓝涛,陈扬,杨欣建. 椎体成形术后再骨折研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(2): 179-182.
- [9] Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 43.
- [10] 高雷,任艳,高华增. 唑来膦酸对骨质疏松骨含量的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 72-74.
- [11] 王丹. 美国 FDA 扩大唑来膦酸适应症 [N]. 2008-09-15.
- [12] 王博,刘忠厚. 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[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 766-772.
- [13] 沈龙祥,曹炳芳. 药物促进骨形成——骨质疏松症治疗新举措[J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(3): 135-140.
- [14] 孔德策,杨铁毅,邵进. 绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(1): 36-41.
- [15] Vlot M C, Den Heijer M, De Jongh R T, et al. Clinical utility of bone markers in various diseases [J]. Bone, 2018, 114: 215-225.

(收稿日期: 2018-08-13;修回日期: 2018-09-17)