

老年医学研究专题

特立帕肽和双膦酸盐序贯
治疗高龄骨质疏松症患者的疗效观察

包呼和, 孙官文, 王 剑, 贾 鹏, 呼 和

(内蒙古自治区人民医院 骨创伤科, 内蒙古 呼和浩特, 010010)

摘要: **目的** 探讨特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者的临床疗效及安全性。**方法** 将72例高龄骨质疏松症患者随机分为对照组(唑来膦酸治疗)和研究组(特立帕肽与唑来膦酸序贯治疗),每组36例。比较2组患者治疗前后疼痛视觉模拟表评分法(VAS)评分、不同部位(腰椎、股骨颈及髌部)骨密度值、骨代谢指标[血钙、血磷、骨钙素(BGP)及碱性磷酸酶(ALP)]水平、不良反应及骨折发生率。**结果** 治疗后,2组VAS评分均低于治疗前,且研究组VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2组腰椎、股骨颈及髌部骨密度值均高于治疗前,且研究组不同部位骨密度值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组患者血钙、血磷水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组血钙、血磷、BGP及ALP水平均高于治疗前,且研究组血磷、BGP水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组不良反应发生率、骨折发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者安全、有效,可缓解疼痛,提高骨密度值,改善骨代谢水平。

关键词: 特立帕肽; 双膦酸盐; 骨质疏松症; 骨密度; 骨钙素; 碱性磷酸酶

中图分类号: R 977; R 589 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)16-095-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211522

Efficacy observation on sequential therapy with
teriparatide and bisphosphonates for senile
patients with osteoporosis

BAO Huhe, SUN Guanwen, WANG Jian, JIA Peng, HU He

(Department of Bone Trauma, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region,
Hohhot, Inner Mongolia, 010010)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of sequential therapy with teriparatide and bisphosphonates for senile patients with osteoporosis. **Methods** Totally 72 senile patients with osteoporosis were randomly divided into control group (zoledronic acid) and study group (sequential therapy with teriparatide and zoledronic acid), with 36 cases in each group. Before and after treatment, the score of Visual Analogue Scale (VAS), the bone mineral density values of different parts (lumbar spine, femoral neck and hip), the levels of bone metabolism indexes [blood calcium, blood phosphorus, bone Gla-protein (BGP) and alkaline phosphatase (ALP)], adverse reactions and incidence rate of fracture were compared between the two groups. **Results** After treatment, the VAS scores in both groups were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the VAS score of the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone mineral density values of lumbar spine, femoral neck and hip in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the bone mineral density values of different parts in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of blood calcium and blood phosphorus in the control group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), the levels of blood calcium, blood phosphorus, BGP and ALP in the study group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$),

and the levels of blood phosphorus and BGP in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of adverse reactions and fracture between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Sequential therapy with teriparatide and bisphosphonate is effective and safe in treatment of senile patients with osteoporosis, which can relieve pain, increase bone mineral density and improve bone metabolism.

Key words: teriparatide; bisphosphonates; osteoporosis; bone mineral density; bone Gla-protein; alkaline phosphatase

骨质疏松症是较为常见的骨骼疾病,是一种以骨量低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加以及易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。目前,临床上多采用骨吸收抑制剂、骨形成促进剂等治疗骨质疏松性骨折。相关研究^[2-3]表明,甲状旁腺激素类似物和双膦酸盐序贯治疗可有效提高骨质疏松症患者的治疗效果。特立帕肽是一种人重组甲状旁腺素,是骨形成促进剂,可调节钙、磷代谢,并可通过其 N 端肽链促进骨代谢^[4]。双膦酸盐为焦磷酸盐的稳定类似物,能够促进成骨细胞分泌骨保护素,抑制破骨细胞的聚集,通过影响破骨细胞的形成与活化,进而抑制骨吸收,主要有阿仑膦酸钠、唑来膦酸等^[5]。本研究探讨特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者的临床疗效及安全性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 8 月—2019 年 10 月本院收治的 72 例高龄骨质疏松症患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组 36 例。对照组男 15 例,女 21 例,年龄 81~94 岁,平均(88.05 ± 5.21)岁;研究组男 17 例,女 19 例,年龄 81~

96 岁,平均(88.17 ± 5.26)岁。2 组患者性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:① 年龄 > 80 岁者;② 符合骨质疏松症诊断标准^[6],且经 X 线检查骨密度 T 值 < -2.5 者;③ 患者对本研究知情同意。排除标准:① 入组前 3 个月接受过降钙素、阿伦膦酸等相关治疗者;② 对本研究所使用药物有禁忌证者;③ 合并骨折、内分泌系统疾病或精神疾病者;④ 重要脏器严重病变或功能障碍者;⑤ 肌酐清除率 ≤ 35 mL/min,肝功能异常者;⑥ 低钙血症者;⑦ 骨折未完全愈合者。剔除标准:失访、无法耐受研究药物或其他原因终止治疗者。

1.2 治疗方法

2 组患者均于入院当天开始长期服用碳酸钙 D₃ 片(国药准字 H10950029,惠氏制药有限公司)。对照组给予唑来膦酸(国药准字 H20113138,正大天晴药业集团股份有限公司)5 mg 静脉滴注,1 次/年。研究组采用特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗,唑来膦酸用法用量同对照组;唑来膦酸治疗 6 个月后给予特立帕肽(国药准字 S20170004,上海联合赛尔生物工程有限公司)皮下注射,20 μg/d,治疗 6 个月。

表 1 2 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)[n(%)]

组别	男	年龄/岁	体质指数/(kg/m ²)	病程/年	合并高血压	合并高脂血症	有骨折史
研究组(n=36)	17(47.22)	88.17 ± 5.26	21.55 ± 3.27	3.65 ± 1.06	9(25.00)	6(16.67)	3(8.33)
对照组(n=36)	15(41.67)	88.05 ± 5.21	22.36 ± 3.35	3.31 ± 1.03	7(19.44)	8(22.22)	4(11.11)

1.3 观察指标

① 比较 2 组患者治疗前后疼痛评分。采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)^[7],评分为 0~10 分,其中 0 分表示无疼痛,10 分表示剧烈疼痛。② 治疗前及治疗 1 年后,采用双能 X 线骨密度检测仪(型号 SA41DET-2000,西化仪北京科技有限公司)测定患者腰椎、股骨颈及髌部骨密度。③ 治疗前及治疗 1 年后,采集患者清晨空腹

静脉血 5 mL,测定骨代谢指标如血钙、血磷、骨钙素(BGP)及碱性磷酸酶(ALP)水平,血钙、血磷水平采用离子选择电极法直接测定,血 BGP 水平采用气相色谱法测定,血 ALP 水平采用酶联免疫吸附试验法测定(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)。④ 记录 2 组治疗期间不良反应,包括恶心、头痛、腿部痉挛、关节痛等。⑤ 比较 2 组患者治疗期间骨折发生率,骨折判断依据《骨质

疏松性骨折的诊断和治疗》^[8]相关标准。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件行统计学分析,正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立 t 检验。计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后 VAS 评分比较

2 组患者治疗前 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 VAS 评分均低于治疗前,且研究组 VAS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时点	VAS 评分
研究组($n=36$)	治疗前	6.12 ± 1.17
	治疗后	1.54 ± 0.28*#
对照组($n=36$)	治疗前	6.08 ± 1.12
	治疗后	2.35 ± 0.37*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后不同部位骨密度值比较

2 组患者治疗前腰椎、股骨颈及髌部骨密度值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者不同部位骨密度值均高于治疗前,且研究组不同部位骨密度值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后不同部位骨密度值比较($\bar{x} \pm s$)

g/cm²

组别	时点	腰椎	股骨颈	髌部
研究组($n=36$)	治疗前	0.70 ± 0.17	0.61 ± 0.11	0.67 ± 0.14
	治疗后	0.86 ± 0.19*#	0.79 ± 0.17*#	0.81 ± 0.18*#
对照组($n=36$)	治疗前	0.69 ± 0.15	0.63 ± 0.12	0.65 ± 0.16
	治疗后	0.76 ± 0.16*	0.71 ± 0.18*	0.70 ± 0.15*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后骨代谢指标水平比较

2 组患者治疗前血钙、血磷、BGP 及 ALP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,对照组患者血钙、血磷水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组血钙、血磷、BGP 及 ALP 水平均高于治疗前,且研究组血磷、BGP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表 4。

2.4 2 组不良反应发生情况比较

研究组有 2 例恶心, 1 例腿部痉挛, 1 例关节痛, 1 例发热, 2 例头痛, 不良反应发生率为 19.44%; 对照组有恶心、呕吐、腹泻及发热各 1 例, 不良反应发生率为 11.11%。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P = 0.512$)。见表 5。

表 4 2 组治疗前后骨代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	血钙/(mmol/L)	血磷/(mmol/L)	BGP/(U/L)	ALP/(μ g/L)
研究组($n=36$)	治疗前	2.11 ± 0.23	1.40 ± 0.19	6.20 ± 2.17	7.42 ± 3.09
	治疗后	2.54 ± 0.39*	1.78 ± 0.31*#	7.85 ± 3.62*#	9.57 ± 3.72*
对照组($n=36$)	治疗前	2.06 ± 0.22	1.38 ± 0.18	6.13 ± 2.14	7.51 ± 3.12
	治疗后	2.46 ± 0.36*	1.64 ± 0.29*	6.81 ± 3.27	8.59 ± 3.46

BGP: 骨钙素; ALP: 碱性磷酸酶。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 5 2 组不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	恶心	腿部痉挛	关节痛	发热	头痛	呕吐	腹泻	合计
研究组($n=36$)	2(5.56)	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	2(5.56)	0	0	7(19.44)
对照组($n=36$)	1(2.78)	0	0	1(2.78)	0	1(2.78)	1(2.78)	4(11.11)

2.5 2 组骨折发生率比较

治疗期间,研究组有 1 例发生骨折(跌倒),骨折发生率为 2.78%; 对照组有 5 例发生骨折(其中 3 例跌倒, 2 例坠落),骨折发生率为 13.89%。2 组骨折发生率比较,差异无统计学意

义($P = 0.708$)。

3 讨论

骨质疏松症是老年人群常见疾病之一,患者因骨质脆性增加,骨折发生风险升高^[9]。目前临

床上多采用单一治疗方案,可有效增强患者的骨密度,但疗程较长且治疗效果欠佳^[10]。

本研究结果显示,2组患者治疗后VAS评分均低于治疗前,且研究组VAS评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗可明显缓解高龄骨质疏松症患者疼痛程度,效果优于单一使用双膦酸盐治疗。本研究还显示,2组患者治疗后腰椎、股骨颈及髌部骨密度值均高于治疗前,且研究组不同部位骨密度值均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗可增强高龄骨质疏松症患者腰椎、股骨颈及髌部骨密度值。唑来膦酸为含氮的双磷酸盐,其药性强且具有很强的吸附性。本研究采用的特立帕肽属于甲状腺旁激素的一种,可参与调节成骨细胞活性,相关研究^[11]表明特立帕肽能够预防、阻断机体骨丢失,还可增加骨质疏松症患者的骨密度。

骨代谢相关指标在机体骨转换中发挥着重要作用,其中血钙可维持软组织的韧性、弹性,是骨代谢的常用指标之一^[12];血磷在机体中具有重要的生理作用,其水平升高有利于促进骨骼的形成^[13];BGP为非增殖期骨细胞合成和分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白,相关研究^[14]表明BGP水平与年龄呈负相关,并可间接预测骨质疏松症患者骨折发生情况;ALP为成骨细胞形成的标志物,其水平升高反映出成骨细胞活性提高,有利于骨形成^[15]。本研究结果显示,对照组患者治疗后血钙、血磷水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组治疗后血钙、血磷、BGP及ALP水平均高于治疗前,且研究组治疗后血磷、BGP水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗可调节高龄骨质疏松症患者骨代谢水平。

本研究结果发现,研究组、对照组不良发应发生率分别为19.44%、11.11%,提示特立帕肽和双膦酸盐序贯治疗高龄骨质疏松症患者安全可靠。本研究还发现,研究组治疗期间骨折发生率为2.78%,低于对照组的13.89%,但差异无统计学意义($P > 0.05$),可能是因为本研究观察时间较短,后续还需继续随访观察。

参考文献

[1] BIVER E, FERRARI S. Osteoporosis[J]. *Revue Med Su-*

isse, 2020, 16(): 78-80.

- [2] COTTS KG, CIFU AS. Treatment of osteoporosis[J]. *JAMA*, 2018, 319(10): 1040-1041.
- [3] 杜艳萍,程群. 骨质疏松症使用甲状腺激素类似物和双膦酸盐序贯治疗的机制及策略[J]. *诊断学理论与实践*, 2020, 19(3): 219-224.
- [4] IBA K, TAKADA J, SONODA T, *et al.* Effect of continuous long-term treatment for 10 years with bisphosphonate on Japanese osteoporosis patients[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(2): 240-247.
- [5] 卢燕,王晶璞,刘莉红. 胰岛素联合唑来膦酸治疗老年糖尿病合并骨质疏松病人的疗效研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(6): 565-568.
- [6] 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(1): 38-61.
- [7] YANG X W, WANG F, QIN R Z, *et al.* Elevated serum CCL4/MIP-1 β levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(1): 17-25.
- [8] 黄公怡. 骨质疏松性骨折的诊断和治疗[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(4): 233-235.
- [9] LINDSAY R, HART D M, AITKEN J M, *et al.* Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment[J]. *Lancet*, 1976, 307(7968): 1038-1041.
- [10] 阙敏强,石础硕,黄英杰,等. 不同药物治疗原发性骨质疏松症的网状meta分析[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(35): 5715-5722.
- [11] TSAI J N, LEE H, DAVID N L, *et al.* Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 767-775.
- [12] CHEN L R, KO N Y, CHEN K H. Medical treatment for osteoporosis: from molecular to clinical opinions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): E2213.
- [13] GU J M, WANG C, ZHANG H, *et al.* Targeted resequencing of phosphorus metabolism related genes in 86 patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1603-1614.
- [14] ZHANG J, MA Z, YAN K, *et al.* Matrix gla protein promotes the bone formation by up-regulating wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2019, 10: 891.
- [15] PARVEEN B, PARVEEN A, VOHORA D. Biomarkers of osteoporosis: an update[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(7): 895-912.

(本文编辑:梁琥)