重组人甲状旁腺素(1-34)治疗原发性骨质疏松症疗效观察

韩亚娟 王禹冰 沈洁

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0925-04

摘要: **目的** 观察重组人甲状旁腺素(1-34)[PTH(1-34)]治疗前后骨密度、骨代谢指标变化,以评价该药治疗原发性骨质疏松症疗效。**方法** 20例原发性骨质疏松症患者皮下注射 PTH(1-34) 20 μ g 每天1次,每日口服钙尔奇 D 600mg,连续治疗6个月。所有患者于治疗前、治疗后第3月、第6月检测腰椎(L₂-L₄)及股骨颈骨密度、血清骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)、血清I型胶原交联C端肽(CTX)。**结果** 治疗后腰椎(L₂-L₄)骨密度较治疗前均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后股骨颈骨密度较治疗前无明显改善($P > 0.05$)。治疗后第3月、第6月BSAP较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后第6月CTX较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** PTH(1-34)能显著提高腰椎(L₂-L₄)骨密度,对原发性骨质疏松症治疗有效。

关键词: 重组人甲状旁腺素;骨质疏松症;骨密度

The observation of therapeutic efficacy of recombinant human parathyroid hormone PTH (1-34) on primary osteoporosis HAN Yajuan, WANG Yubing, SHEN Jie. Department of Endocrinology and Metabolism, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: SHEN Jie, Email: shenjiedr@163.com

Abstract: To observe the changes of bone mineral density (BMD) and bone metabolic index before and after the treatment of recombinant human parathyroid hormone (1-34) [PTH (1-34)], in order to evaluate the therapeutic efficacy of PTH (1-34) on primary osteoporosis. **Methods** Twenty patients with primary osteoporosis received a subcutaneous injection of 20 μ g PTH (1-34) and an oral administration of 600 mg Caltrate D once a day, lasting for 6 months. BMD of the lumbar vertebrae (L2-4) and the femoral neck, serum bone specific alkaline phosphatase (BSAP), and serum type I collagen cross-linked C-telopeptide (CTX) were measured before and after 3-6 month of the treatment. **Results** BMD of L2-4 was significantly increased in both the 3rd- and 6th-month after the treatment, and the difference of results between before and after the treatment was significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). BMD of the femoral neck did not change significantly after the treatment compared to the BMD before treatment ($P > 0.05$). BSAP levels on the 3rd- and 6th-month after treatment were significantly higher than that before treatment, and the difference was significant ($P < 0.01$). CTX on the 6th month after treatment obtained a significant increase and the difference was significant ($P < 0.01$). **Conclusion** PTH (1-34) has a significant efficacy on primary osteoporosis with a remarkable increase of BMD of L2-4.

Key words: Recombinant human parathyroid hormone; Osteoporosis; Bone mineral density

随着当今社会人口老龄化的进程,骨质疏松日益成为危害人类健康的严重疾患,因此关于骨质疏松及其继发性骨折治疗的研究愈发受人瞩目。目前

治疗骨质疏松的药物主要包括钙剂和维生素D、性激素替代治疗、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐、降钙素、PTH等,其中大部分是通过抑制骨吸收而发挥作用。而PTH作为一种骨形成促进剂,成为骨质疏松治疗中最有前途的药物。本研究采用基因重组技术制备的人甲状旁腺素(1-34)[简称PTH(1-34)]小剂量、间歇治疗原发性骨质疏松症,旨在观

作者单位: 510630 广州,南方医科大学第三附属医院内分泌代谢科

通讯作者: 沈洁, Email: shenjiedr@163.com

万方数据

察 PTH(1-34)对骨密度及骨代谢指标的影响。

1 材料和方法

1.1 对象

本试验是Ⅲ期临床试验,研究对象是符合入选条件的内分泌代谢科门诊患者20例,男7例,女13例,平均年龄(65.58±7.7)岁。试验方案经医学伦理委员会批准。受试者自愿签署知情同意书。

入选标准:符合1994年WHO推荐的原发性骨质疏松症的诊断标准:有下列二者之一的(1)骨密度在腰椎(L₂-L₄)或股骨颈中任何一个部位T值≤-2.5SD者;(2)有一处脊柱椎体压缩性变形,且上述T值≤-1.0SD。女性年龄为50~79岁,绝经3年以上,男性年龄60~79岁。排除标准:继发性骨质疏松因素如:肾骨质营养不良、骨软骨化等;糖尿病患者HbA_{1c}>7.0%;其他严重内分泌疾病如甲状腺疾病、甲状旁腺疾病等;肝肾功能不全者;近6月内使用双膦酸盐类抗骨质疏松症药物治疗的患者;在1月内使用影响骨代谢药物的患者(不包括补钙和VitD)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:使用PTH(1-34)注射剂,20μg/次,每日1次,皮下注射;同时口服钙尔奇D(每片含活性钙600mg和VitD125IU),1天1片,共治疗6个月。

1.2.2 主要观察指标:(1)骨密度测定:治疗前及治疗后第3月、第6月,分别采用美国NORLAND, X46型双能X线骨密度仪对观察对象行腰椎(L₂-L₄)骨密度、股骨颈骨密度测量;(2)骨代谢指标测定:治疗前及治疗后第3月、第6月分别采用酶联免疫吸附法测量血清骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)、血清I型胶原交联C端肽(CTX)。

1.3 统计学处理

使用SPSS 13.0版本统计软件。采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后比较采用配对样本t检验。

2 结果

2.1 治疗前后骨密度的变化比较

治疗后腰椎(L₂-L₄)骨密度均比治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),股骨颈骨密度治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 治疗前后骨密度($\bar{x} \pm s$)

例数	治疗时间	L ₂ 骨密度值 (g/cm ²)	L ₃ 骨密度值 (g/cm ²)	L ₄ 骨密度值 (g/cm ²)	股骨颈骨密度值 (g/cm ²)
20	治疗前	0.722±0.123	0.767±0.120	0.795±0.016	0.639±0.115
20	治疗后第3月	0.741±0.118 ^{##}	0.775±0.121	0.803±0.130	0.635±0.108
20	治疗后第6月	0.760±0.123 ^{##}	0.798±0.124 ^{##}	0.816±0.141 [#]	0.644±0.108

注:与治疗前比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.2 治疗前后骨代谢指标的变化比较

治疗后第3月BSAP即较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后第6月BSAP、CTX均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$,表2)。

表2 治疗前后BSAP、CTX变化值($\bar{x} \pm s$)

例数	治疗时间	BSAP(μg/L)	CTX(μg/L)
20	治疗前	16.580±8.517	2.429±1.297
20	治疗后第3月	26.184±15.364 [#]	2.325±1.790
20	治疗后第6月	26.669±18.083 [#]	3.168±0.735 [#]

注:CTX经对数转换;与治疗前比较, # $P < 0.01$

2.3 安全性评价

治疗前后血和尿常规、肝、肾功能均未见明显异常。不良反应主要表现为抽搐/抽筋(2例)、头晕/头痛(3例)、皮肤瘙痒(1例)、恶心/呕吐(1例)、关节疼痛(1例)。但以上不良反应患者均可耐受,无万方数据

一例患者因不良反应退出试验,没有出现严重不良事件,且未发现新发骨折病例。

3 讨论

人体内源性PTH是由甲状旁腺主细胞和嗜酸性粒细胞合成和分泌的含84个氨基酸的单链多肽蛋白质^[1],其生理作用活性依靠N端34个氨基酸残基。PTH生理作用包括:①对骨的作用:PTH加强骨细胞溶解骨钙和破骨细胞吸收骨基质的作用,从而使骨钙不断释放入血,维持血钙水平;②对肾的作用:使肾小管重吸收磷的能力减弱,尿磷排出增加,从而提高肾小管对钙的重吸收能力。同时激活肾1α羟化酶,促进肾脏合成维生素D的活性代谢产物1,25(OH)₂D₃,从而间接促进肠吸收钙,提高血钙的水平。早在1929~1937年间,北美的多个实验室就报道了PTH可以促进骨形成、增加骨量,

改善骨的生物力学性能。但甲状旁腺功能亢进患者反而出现骨质疏松又困扰着人们。经过大量的基础研究和临床试验,人们发现 PTH 促进骨合成代谢或者分解代谢取决于给药的剂量和持续时间。有研究表明,持续给予 PTH 激活了蛋白裂解和降解的通路,提高了骨转换率^[2,3]。而间歇性给予 PTH 能够促进骨合成代谢^[4]。Wang 等^[5]于体外培养小鼠成骨细胞的研究发现,持续性给予 PTH 抑制了成骨细胞的分化,而间断性给予 PTH 促进成骨细胞的分化,使碱性磷酸酶活性增高,矿化小结增多。短时间内血中 PTH 升高引起骨合成机制仍不清楚,可能是间歇性皮下注射 PTH 可人为地在骨质疏松病人体内造成 PTH 分泌的高度稳定及规律性,尽量造成与正常相似的 PTH 分泌,从而达到治疗骨质疏松的目的。近年来,大量的实验证实间歇使用 PTH 使多个部位的松质骨骨量及股骨和脊柱的力学强度显著增加^[6,7]。Neer 等^[8]的国外大型临床研究表明:给予 PTH(1-34) 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 和 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗,腰椎骨密度分别上升了 9% 和 13%,椎体及非椎体骨折发生率均有显著下降,但 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 增加了骨折风险并更易致副作用,故推荐 PTH(1-34) 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 用于治疗骨质疏松。目前,PTH 已经被批准应用于骨质疏松的治疗,而且是第一代骨形成刺激药的首选药^[9]。

在本研究中,经 PTH 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的小剂量、间歇治疗后第 3 个月腰椎 L₂ 骨密度即显著提高,治疗后 6 个月腰椎 L₂ 骨密度进一步提高。而 L₃ 骨密度、L₄ 骨密度在治疗后第 3 个月骨密度升高不明显,治疗后 6 个月腰椎 L₃ 骨密度、L₄ 骨密度才显著提高,这提示 PTH 小剂量、间歇治疗骨质疏松症可能需要至少半年疗程,才能取得较满意的临床疗效。本次研究没有发现 PTH(1-34) 对髌部骨密度有显著提高,此结论与 Wang 等的研究结果^[10,11] 一致。PTH 的促合成作用似乎主要使小梁骨受益,皮质骨密度增加不明显,其确切的机制仍不明确,有待于更进一步研究。

骨代谢生化指标检测比骨密度测量更能早期反映治疗效果,血清骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)是骨形成标记物之一,血清 I 型胶原交联 C 端肽(CTX)是骨吸收标记物之一。本研究发现在 PTH 治疗后第 3 月血清 BSAP 即显著升高,治疗后第 6 月 CTX 较治疗前显著升高。这与 PTH 促进骨形成、提高骨转换的机制相一致。外源性小剂量 PTH 间歇给予后促进骨形成、提高骨密度的细胞学机制可能主要是通过成骨细胞的 PTH 受体的低亲和力和区相结

万方数据

合,激活蛋白激酶 A 信息传递通路而完成^[12]。其主要途径有刺激成骨细胞分泌胰岛素样生长因子 I 和转移生长因子 β 等促骨形成生长因子;另外刺激骨髓中成骨细胞前体增殖并分化为成骨细胞,同时加强成骨细胞的活力,刺激骨形成^[13,14]。

总之,本研究结果表明,PTH(1-34)能显著提高骨密度,治疗原发性骨质疏松症有效,且全部患者无一例退出研究,安全性良好,可在临床推广使用。然而由于条件所限,本研究限定观察时间为 6 个月,但患者使用 PTH 防治骨质疏松应多长时间为最宜、长时间使用的临床安全性如何?因已有试验结果提示终生使用 PTH 有增加小鼠癌症的倾向,如骨肉瘤的发生。虽然在人类未发现类似现象,但临床 PTH 的应用被限定于 2 年,且应排除具有骨肉瘤潜在危险性的对象,如 Paget 病、骨骼放疗、肿瘤骨转移、骨骼恶性肿瘤史患者及儿童和青少年^[15,17]。所以 PTH 长期毒副作用的随访等研究还有待进一步深入。

【参 考 文 献】

- [1] 李宁,王满宜,贺良. 甲状旁腺素促成骨作用的研究进展. 中国骨质疏松杂志,2009,10(15):775-783.
- [2] Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des*, 2001, 7:671-687.
- [3] Debiais F. Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 2003, 70:465-470.
- [4] Datta NS. Osteoporotic fracture and parathyroid hormone. *World J Orthop*, 2011, 18:67-74.
- [5] Wang YH, Liu YL, Buhl K, et al. Comparison of the Action of Transient and Continuous PTH on Primary Osteoblast Cultures Expressing Differentiation Stage-Specific GFP. *J Bone Miner Res*, 2005, 20:5-14.
- [6] Lida-Klein A, Zhou H, Lu SS, et al. Anabolic Action of Parathyroid Hormone Is Skeletal Site Specific at the Tissue and Cellular Levels in Mice. *J Bone Miner Res*, 2002, 17:808-816.
- [7] Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 12:647-656.
- [8] Neer RM, Amaud 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.
- [9] 金世鑫. PTH 治疗骨质疏松的成就和问题. 中国骨质疏松杂志,2004,10(1):116-117.

(下转第 924 页)

药前需要与患者充分沟通可能发生的各种副反应,以免引起患者不必要的恐慌。

【参 考 文 献】

- [1] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. For the Horizon pivotal fracture trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1809-1822.
- [2] 朱汉民. 双膦酸盐和骨质疏松. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(7): 517-518.
- [3] 范春, 张苗海, 王丛笑, 等. 非甾体类镇痛消炎药作用机制的新探索. *中国临床医生*, 2002, 30(08): 53-54.
- [4] 黄志勇, 谭志明, 庄宇, 等. 唑来膦酸钠治疗骨质疏松症的效果评价(附 60 例). *航空航天医药*, 2010, 21(8): 1333-1334.
- [5] 王利, 杨毅, 张学军, 等. 唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症 50 例的疼痛缓解及安全性观察. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(12): 1092-1094
- (收稿日期:2012-04-07, 修回日期:2012-05-18)
-
- (上接第 927 页)
- [10] 苏欣, 廖二元. 甲状旁腺激素及其类似剂治疗骨质疏松症的研究进展. *国际内科学杂志*, 2007, 34(11): 645-648.
- [11] Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and Safety of Human Parathyroid Hormone-(1-84) in Increasing Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5212-5220.
- [12] Kraus D, Jäger A, Abuduwali N, et al. Intermittent PTH(1-34) signals through protein kinase A to regulate osteoprotegerin production in human periodontal ligament cells *in vitro*. *Clin Oral Investig*, 2012, 16: 611-618.
- [13] Zoidis E, Ghirlanda-Keller C, Schmid C. Stimulation of glucose transport in osteoblastic cells by parathyroid hormone and insulin-like growth factor I. *Mol Cell Biochem*, 2011, 348: 33-42.
- [14] Miao D, He B, Jiang Y, et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest*, 2005, 115: 2402-2411.
- [15] 金群华, 吴兴临. 人重组甲状旁腺素治疗骨质疏松及其骨折的研究进展. *中国骨肿瘤骨病*, 2007, 6(3): 175-178.
- [16] 宋庆明, 盛正妍, 刘皋林. 特立帕肽治疗骨质疏松症的应用进展. *国际药学研究杂志*, 2008, 35(6): 415-418, 424.
- [17] 褚加成, 李剑, 欧阳玲莉, 等. 甲状旁腺激素预防和治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(10): 879-886.
- (收稿日期:2012-03-31, 修回日期:2012-05-27)