临床研究 文章编号:0253-3626(2010)02-0238-03

重组人甲状旁腺素(1-34)与降钙素治疗绝经后骨质疏松临床观察

周芸帆[1],杨刚毅[1],李 伶[2],刘东方[1],郭常辉[1],李生兵[1],陈文雯[1],
(1.重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010;2.重庆医科大学检验系临床生化教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察对比重组人甲状旁腺素(1-34)[Recombinant human parat-hyroid hormone ,rhPTH (1-34)],后简称 PTH]和降钙素(Calcitionin,CT)对绝经后妇女骨质疏松症的疗效。方法:符合入选标准的 56 例绝经后妇女骨质疏松患者随机分为两组:PTH 组(n=30)皮下注射重组人甲状旁腺素 20 μg 每天 1 次;CT 组(n=26)肌肉注射降钙素 20 IU 每周 1 次,两组均每日给予钙尔奇 D 600 mg/d,连续治疗 6 个月。比较治疗前后腰椎(L_{2-4})骨密度及 T 值,血钙磷及碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,AKP)等指标的变化及观察有无不良反应。结果:治疗后 PTH 组和 CT 组腰椎(L_{2-4})骨密度(Bone mineral density,BMD)均有明显增加[PTH 组:(-4.09 ± 1.30 vs -3.70 ± 1.17) SD;CT 组:(-4.03 ± 1.27 vs -3.74 ± 1.19) SD, 均 P<0.01]。但两组间比较无明显差异。PTH 组治疗后 AKP 明显增高 [(88.2 ± 28.2 vs 123.2 ± 34.2) U/L,P<0.05], 而 CT 组无明显变化。另外,CT 组治疗后血清胆固醇(Total cholesterol,TC)降低[(5.64 ± 0.61 vs 5.22 ± 0.70) mmol/L, P<0.01]。两组均无严重不良反应发生。结论:rhPTH(1-34)与降钙素都能显著提高 BMD 和缓解骨质疏松症状,对于治疗骨质疏松安全有效。

【关键词】重组人甲状旁腺素;降钙素;骨质疏松症;骨密度
【中国图书分类法分类号】R977.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-12-30

A comparison of rhPTH (1-34) and calcitonin therapy for post-menopausal women with osteoporosis

ZHOU Yun-fan, et al
(*Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the therapeutic effects of recombinant human parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]and calcitonin on post-menopausal women with osteoporosis. *Methods*: 56 postmenopausal women with osteoporosis were randomly divided in to PTH (n=30) and CT (n=26) groups. The patients in PTH group were treated with rhPTH (1-34) 20 μg/d by subcutaneous injection, and those in CT group were treated with calcitonin 20 IU /week by intramuscular injection . All patients were given oral calcium (Ca 600 mg+Vit D3 125 U,QD). All the treatments lasted for six months. Lumbar spine (L_{2-4}) bone mineral density (BMD),T value, serum calcium, serum phosphate and serum alkline phosphatase were measured in two groups before and after treatment. *Results*: In two groups BMD was remarkably increased after treatment [PTH:(0.74 ± 0.09 vs 0.76 ± 0.08)g/cm^2; CT:(0.74 ± 0.09 vs 0.76 ± 0.09) g/cm^2, P<0.01]. T-Scores were also significantly increased after treatment [PTH:(-4.09 ± 1.30 vs -3.70 ± 1.17) SD, CT: (-4.03 ± 1.27 vs -3.74 ± 1.19) SD, P<0.01]. But there were no significant differences between two groups. After treatment, AKP levels were obviously increased in PTH group [(88.2 ± 28.2 vs 123.2 ± 34.2) U/L, P<0.05], whereas serum cholesterol significantly decreased in CT group [(5.64 ± 0.61 vs 5.22 ± 0.70) mmol/L, P<0.01]. *Conclusion*: Both rhPTH (1-34) and calcitonin treatment can increase lumbar spine BMD and relievesymptoms in patients with osteoporosis.

【Key words】rhPTH (1-34); Calcitonin; Osteoporosis; Bone mineral density

骨质疏松是以骨密度降低、骨量丢失、骨微结构破坏为主要病理生理基础的全身代谢性疾病。其直接原因是骨形成与骨吸收所组成的骨重构过程的失衡。降钙素是目前公认的骨质疏松的主要治疗药物之一。近年的研究表明甲状旁腺素具有促进骨形成、提高骨密度、逆转骨丢失等作用[1]。rhPTH (1-34)是采用基因重组技术制备的人 PTH 氨基端 1-34 片段,有着与全分子 PTH 一样与受体结合的能力及生物活性,目前作为一种新药用于治疗骨质疏松。本研究采用 rhPTH (1-34)治疗骨质疏松病人,并以降钙素作为对照,旨在观察

作者介绍:周芸帆(1982-),女,硕士,
研究方向:骨质疏松症的防治。
通讯作者:杨刚毅,男,教授, E-mail: gangyiyang@yahoo.com.cn。

rhPTH(1-34)治疗骨质疏松的有效性和安全性及其与降钙素的疗效差异。

1 对象与方法

1.1 对象

来自本院门诊及住院骨质疏松患者 56 例。平均年龄(62±8)岁,均为女性,且自然绝经 2 年以上,平均绝经年限(12±8)年。入选标准参照 1994 年 WHO 推荐的骨质疏松症诊断标准:腰椎 L_{2-4}BMD 测量 T 值 ≤-2.5 SD (DEXA 法);或有一处或多处骨折,且上述 T 值 <-1 SD。伴有或不伴有自发性腰、腿、背疼痛及肌肉痉挛。所有患者无严重心、肝、肾、肺等慢性疾病,并除外继发性骨质疏松,在近三个月内未使用影响骨代谢的药物。将符合上述标准的入选病人随机分为两组,甲状旁腺素组(PTH 组,n=30)和降钙素组(CT 组,n=26)。

1.2 方法

1.2.1 PTH 组接受注射用重组人甲状旁腺素 (1-34)20 μg (上海联合赛尔生物工程有限公司)皮下注射,1 天 1 次。CT 组接受降钙素注射液 20 IU(商品名:益盖宁,上海奥维华生物科技有限公司)肌注,1 周 1 次。两组均同时口服钙尔奇 D (每片含钙 600 mg 和维生素 D3 200 IU,惠氏制药有限公司),1 天 1 片,共治疗 6 个月。

1.2.2 BMD 及生化指标测定 治疗前及疗程结束后,采用美国 NORLAND 双能 X 线 BMD 仪测定前后位 L_{2-4} 腰椎 BMD 并换算成 T 值,采用全自动生化分析仪测定血清钙、磷及 AKP。血脂测定采用酶法。

1.2.3 治疗前及疗程结束后,对入选病人进行体格检查(包括身高、体重、生命体征)及三大常规、肝肾功、血脂的检查。

1.2.4 观察并记录治疗前后骨痛及肌肉痉挛等症状是否缓解及有无不良事件发生。

1.2.5 统计学处理 数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组内比较采用配对样本 t 检验,两组间比较采用独立两样本 t 检验。并通过非参数 Wilcoxon 检验加以确认。分类资料采用 Fisher 确切概率法进行检验。所有统计数据由 SPSS13.0 软件处理完成。

2 结 果

2.1 病人治疗前一般情况和生化指标的比较

治疗前两组病人间年龄、绝经年限、病程长短、体重指数差异无统计学意义,血清钙、磷、AKP、L_{2-4}BMD 及 T 值差异无统计学意义。(见表 1)

2.2 两组病人治疗前后各项指标的变化

2.2.1 治疗前后 BMD 及 T 值的的改变 治疗后两组腰椎(L_{2-4}) BMD 均比治疗前明显增高(均 P<0.01)。PTH 组 BMD 平均增加 4.4%,T 值平均增加 9.0%。CT 组 BMD 平均增加 3.2%,T 值平均增加 7.1%。但组间差异无统计学意义(见表 2)。

2.2.2 治疗前后血钙、磷及 AKP 的改变 PTH 组治疗后磷和 AKP 明显增高(P<0.05),而血 Ca 没有明显变化;CT 组在治疗后钙、磷和 AKP 变化均无统计学意义(见表 2)。

2.2.3 治疗前后血脂的改变 PTH 组患者治疗后甘油三酯(Triglyceride,TG)和 TC 均无明显改变,而在 CT 组治疗后 TC 明显降低(P<0.01,见表 2)。

2.2.4 骨痛等症状的缓解情况 56 例病人中有 39 人在治疗前有不同程度的骨痛及肌肉抽搐等症状。其中 PTH 组有 24 人,CT 组有 15 人。治疗后 PTH 组有 14 人症状不同程度缓解,缓解率 58%;CT 组有 12 人有不同程度缓解,缓解率 80%。但组间差异无统计学意义。

2.2.5 安全性评价 两组患者治疗后血和尿常规、肝、肾功能均未见明显异常。PTH 组 5 人出现轻微的恶心,头昏;CT 组 1 例出现一过性荨麻疹,2 例出现恶心,呕吐。两组均未见与服药有关的严重不良反应发生。

3 讨 论

目前骨质疏松治疗的主要药物分为两大类,骨吸收抑制剂和骨形成促进剂。rhPTH (1-34)是第一个用于临床的骨形成促进剂。体外实验表明,持续给予小鼠成骨细胞 PTH 刺激可抑制成骨细胞分化,而间断应用 PTH 则促进成骨细胞分化,并使 AKP 活性增高和矿化小结增多[2],这表明 PTH 促进

表 1 两组病人一般临床情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	年龄	绝经年限	病程长短	体质指数 (kg/m²)	基础骨密度 (g/cm²)	T 值(SD)
PTH 组	30	61±7	11±7	40±44	22.9±2.7	0.733±0.097	-4.09±1.30
CT 组	26	62±9	12±9	48±62	22.7±2.7	0.738±0.095	-4.03±1.27

表 2 两组病人治疗前后各指标的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	BMD(g/cm²)		T 值(SD)		Ca(mmol/L)		P2(mmol/L)		AKP(U/L)		TG(mmol/L)		TC(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PTH 组	0.74±0.10	0.76±0.09**	-4.09±1.30	-3.70±1.17**	2.34±0.07	2.38±0.10	1.30±0.18	1.41±0.12*	88.2±28.2	123.2±34.2*	1.36±0.67	1.74±0.95	4.92±0.68	5.04±6.73
CT 组	0.74±0.09	0.76±0.09**	-4.03±1.27	-3.74±1.19**	2.37±0.11	2.33±0.08	1.36±0.19	1.38±0.16	90.9±21.9	90.58±21.3	1.51±0.71	1.74±0.95	5.64±0.61	5.22±0.70**

注:与治疗前比较 vs pre-treatment,*P<0.05,**P<0.01

骨合成代谢或分解代谢取决于给药方式。当小剂量、间歇使用时，PTH 表现为促骨合成作用，此效果在松质骨中表现得尤其明显[3,4]。故我们的研究选择以松质骨为主的腰椎($L_{2\sim4}$)来观察 PTH 对提高骨密度的作用。国外大型临床研究表明：给予 rhPTH (1-34) 20 μg/d 和 40 μg/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 μg/d 增加了骨折风险并更易致副作用，故推荐 rhPTH(1-34) 20 μg/d 用于治疗骨质疏松[5]。

在本研究中，经 PTH 治疗 6 个月后 $L_{2\sim4}$ 骨密度明显提高，平均增加 4.4%。这与台湾和香港两项类似临床研究结果较一致[6,7]。PTH 促进骨形成的机制可能与 PTH 与成骨细胞上相应受体结合后，通过 AC-cAMP-PKA 途径刺激成骨细胞表达 IGF-I、血管内皮生长因子和 TGF-β 等来促进骨祖细胞增殖、分化和骨基质蛋白的合成有关[8]。而降钙素的主要作用在于抑制破骨细胞，缓解疼痛，本研究发现，降钙素治疗后骨密度也有显著增加，平均增加 3.2%，与国外的研究结果相似[9,10]。其作用机制可能是降钙素抑制骨转换，对骨吸收的抑制大于对骨形成的抑制，最终使骨形成大于骨吸收从而使骨密度有一定程度的升高。然而，PTH 和 CT 组之间骨密度增加没有明显差异，我们认为可能由于用药时间不够长或样本量较小的原因所致，尚待进一步的临床观察加以证实。此外，PTH 组在治疗后血清 AKP 明显增加，AKP 是骨形成标记物之一，这与 PTH 促进骨形成、提高骨转换的机制相一致。而且 PTH 治疗 6 个月后没有引起血钙、磷的变化，分析其原因，可能与抑制内源性 PTH 的分泌，从而使血钙磷处于一种稳态有关。本研究还发现，降钙素治疗后 TC 有明显的下降。这与已有的动物实验结果吻合[11]。

降钙素治疗骨质疏松症疼痛临床效果显著[12]。在本研究中，对于缓解骨痛及肌肉痉挛等症状方面 CT 治疗优于 PTH，症状缓解率达到 80%，这与国内一些研究结果[13,14]较一致。而 PTH 组缓解率为 58%。但经 Fisher 确切概念法检验两者差别无统计学意义，这可能与本研究样本量较小有一定的关系。在作用机制上，降钙素主要通过激活阿片类受体，抑制疼痛介质及增加 β-内啡肽释放，阻断疼痛感觉传导和对下丘脑的直接作用而发挥止痛作用[15]，而 PTH 对骨质疏松性疼痛的缓解机制目前尚不清楚。

国外有关 PTH 治疗骨质疏松的临床研究表明 PTH 的主要副作用包括头晕、恶心、背痛和下肢痉挛[16]。国内关于 PTH (1-34) 安全性和耐受性的研究表明在 40 μg 剂量以内具有较好的安全性和耐受性[17]。在本研究中 PTH 组没有出现严重不良反应，且未发现有新发骨折病例。这进一步提示 PTH 治疗骨质疏松是安全有效的。

总之，本文结果表明，rhPTH(1-34)与降钙素都能显著提高骨密度和缓解骨质疏松症状，治疗骨质疏松安全有效，且副作用小。但目前，重组人甲状旁腺素(1-34)对骨密度疏松的治疗时间还没有一个定论，以及能否与降钙素等骨吸收抑制剂合用或序贯应用来提高疗效都有待进一步的研究。

参 考 文 献

[1] 朱汉民。防治骨质疏松症非性激素类药物进展[J].国外医学·内分泌分册，2003，23(2)：108-110.

[2] Wang Y H，Liu Y L，Kathy Buhl，et al.Comparison of the Action of Transient and Continuous PTH on Primary Osteoblast Cultures Expressing Differentiation Stage-Specific GFP[J]. Bone Miner Ros，2005，20(1)：5-14.

[3] 阮 峰. PTH 治疗骨质疏松症的研究进展[J].中国骨肿瘤骨病，2004，3(5)：268-272

[4] 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[J].中国骨肿瘤骨病，2007，6(3)：175-179.

[5] Neer R M，Arnaud C D，Zanchetta J R，et al.Effect of parathyroid hormone (1-34)on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J].N Engl J Med，2001，344(19)：1434-1441.

[6] Hwang J S，Tu S T，Yang T S，et al. Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis[J]. Osteoporos Int，2006，17(3)：373-378.

[7] Kung A W，Pasion E G，Sofiyan M，et al. A comparison of teriparatide and calcito-nin therapy in postmenopausal Asian women with osteoporosis：a 6-month study[J].Cu-rr Med Res Opin，2006，22(5)：929-937.

[8] 张志山，周 方.甲状旁腺素促进骨合成代谢的研究进展[J].中国骨质疏松杂志，2006，12(4)：434-437.

[9] Kaskani E，Lyritis G P，Kosmidis C，et al. Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1alpha(OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis：a pilot study[J].Clin Rheumatol，2005，24(3)：232-238.

[10] Hejdova M，Palicka V，Kucera Z，et al. Effects of alendronate and calcitonin onbone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study[J].Pharm World Sci，2005，27(3)：149-153.

[11] Yoshiki Nishizawa，Yasuyuki Okui，Masaaki Inaba，et al.Calcium/Calmodulin-mediated Action of Calcitonin on Lipid Metabolism in Rats[J]. J. Clin. Invest，1988，82(4)：1165-1172.

[12] 林 华，韩祖斌，孙燕芳.骨吸收抑制治疗绝经后骨质疏松的临床评价[J]江苏医药杂志，2002，28(8)：566-568.

[13] 杜瑞琴，詹志伟，胡肇衡.鲑鱼降钙素(考克)治疗骨质疏松性骨痛的疗效评价[J].《中国新药杂志》，2005，14(10)：1221-1224.

[14] 王正祥，洪建斌，张乃鼎.依降钙素治疗骨质疏松症性疼痛 58 例分析[J].云南医药，2005，26(2)：125-126.

[15] 林 华，韩祖斌，朱丽华.降钙素治疗骨质疏松疼痛的疗效观察及机理分析[J].江苏医药杂志，2000，26(8)：628-629.

[16] Adachi JD，Hanley DA，Lorraine JK，et al. Assessing compliance，acceptance，and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment：an 18-month，multicenter，open-label，prospective study[J].Clin Ther，2007，29(9)：2055-2067.

[17] 毕琳琳，文爱东，罗晓星.注射用重组人甲状旁腺素(1-34)的Ⅰ期临床耐受性研究[J].中国新药杂志，2007，16(7)：561-564.

(责任编辑：关蕴良)