

特立帕肽治疗老年性骨质疏松症的疗效及生活质量改善

姜红峰, 彭绍蓉, 黄蔡华

(华中科技大学同济医学院附属普爱医院老年病科, 武汉 430033)

摘要 **目的** 研究特立帕肽治疗老年性骨质疏松症患者的骨密度(BMD)和骨标志物的变化, 评估生活质量的改善。**方法** 选取老年性骨质疏松症患者45例, 给予特立帕肽20 μg, 每个月注射28 d, 疗程12个月。在治疗前和治疗3、6和12个月分别检测BMD, 抽查生化指标和骨标志物; 疼痛数字评分法(NRS)进行疼痛评分; 采用简明健康状况调查表(SF-36量表)进行生活质量的评定。**结果** 治疗前患者NRS评分为(4.96 ± 2.25)分, 治疗3、6及12个月后, 患者NRS评分分别为(2.84 ± 1.41), (1.56 ± 1.16), (1.36 ± 1.00)分($P < 0.01$)。患者治疗后总SF-36评分也较治疗前明显增高($P < 0.05$)。治疗3、6及12个月, 腰椎BMD分别提高约7.7%, 12.3%及15.4%; 股骨颈BMD提高约3.0%, 6.1%及7.6%; 股骨粗隆BMD分别提高5.7%, 8.6%及10.0%。治疗3、6和12个月后患者血清骨钙素、骨碱性磷酸酶、I型前胶原N-端前肽较治疗前均明显增高($P < 0.01$), 而β型胶原交联C端肽在治疗后12个月有明显降低($P < 0.05$)。治疗期间副作用少。**结论** 特立帕肽治疗老年性骨质疏松1年后可明显减轻骨痛, 增加腰椎和股骨粗隆BMD, 改善患者生活质量。

关键词 特立帕肽; 骨质疏松症; 骨密度; 骨标志物; 生活质量

中图分类号 R977.14; R68

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)06-0622-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.06.008

Efficacy and Improvement on Quality of Life in Senile Osteoporosis Treated with Teriparatide

JIANG Hongfeng, PENG Shaorong, HUANG Caihua (Department of Geriatrics, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China)

ABSTRACT Objective To explore the changes of bone mineral density (BMD) and bone markers in senile osteoporosis patients treated with teriparatide, and evaluate the improvement on quality of life (QOL) as well as the clinical significance.

Methods Forty-five senile osteoporosis inpatients were treated with 20 μg of teriparatide for one year. BMD and bone markers were detected before treatment and also in the third, sixth and twelfth month during treatment. The level of numerical rating scale (NRS) and QOL were assessed.

Results The NRS before treatment was (4.96 ± 2.25), and those after treatment of 3, 6 and 12 months were (2.84 ± 1.41), (1.56 ± 1.16) and (1.36 ± 1.00), respectively ($P < 0.01$). The total scores of SF-36 significantly increased after treatment ($P < 0.01$). After treatment of 3, 6 and 12 months, BMD of lumbar vertebra had increased 7.7%, 12.3% and 15.4%, respectively; that of femoral neck had increased 3.0%, 6.1% and 7.6%, respectively; and that of intertrochanteric bone had increased 5.7%, 8.6% and 10.0%, respectively. Meanwhile, the serum levels of osteocalcin, bone alkaline phosphatase and N terminal propeptide of type I procollagen were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$), nevertheless beta collagen cross-linked C-terminal peptide (β-CTX) only significantly decreased at the 12th month after treatment ($P < 0.05$).

Conclusion Chronic teriparatide therapy could significantly relieve bone pain, improve the quality of life and increase lumbar vertebra BMD in senile osteoporosis.

KEY WORDS Teriparatide; Osteoporosis; Bone mineral density; Bone markers; Quality of life

骨质疏松症是一种退化性疾病, 已成为人类的重要健康问题, 患病风险随着年龄增长而增加。骨质疏松症是导致老年人脆性骨折的一个关键危险因素。骨

质疏松症的患者存在骨痛、疲软、骨折以及生活质量下降等临床表现。骨质疏松的治疗方法可通过调节骨吸收和骨形成以达到减少或逆转骨重建的负平衡。甲状旁腺激素的生理学作用包括直接作用于成骨细胞刺激骨骼形成, 间接增加肠道钙的吸收, 增加肾小管钙的重吸收和增强磷酸盐在肾脏的排泄。特立帕肽是重组人内源性甲状旁腺激素的活性片段(1-34), 是第一个用于临床的有促进骨形成的治疗骨质疏松症的药物, 可更早增加骨形成, 其幅度大于骨吸收, 对骨重建平衡有积极的作用, 它可以增加骨密度, 改善骨微结构和强

收稿日期 2016-07-26 修回日期 2016-11-14

作者简介 姜红峰(1970-), 男, 湖北武汉人, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向: 老年疾病诊疗。电话: 027-68831380, E-mail: jhf2@sina.com。

通信作者 彭绍蓉(1960-), 女, 湖北武汉人, 主任医师, 学士, 主要研究方向: 老年疾病诊疗。电话: 027-68831380, E-mail: psr2007@sina.com。

度,并减少骨折的发生^[1-3]。目前国内外对特立帕肽治疗骨质疏松症,主要用于有骨折高发风险的绝经后妇女骨质疏松症的治疗,主要研究集中于对骨密度(bone mineral density,BMD)的增加和骨折的减少^[4]。老年性骨质疏松症是原发性骨质疏松的Ⅱ型,目前特立帕肽治疗老年性骨质疏松症的文献不多,研究的时间也较短,不能反映出特立帕肽治疗老年性骨质疏松症的真实疗效和作用^[5]。本研究系统评估特立帕肽对老年性骨质疏松症患者 BMD 和骨标志物的影响以及生活质量的改变以及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 3 月—2015 年 4 月在我院老年病科住院的 45 例老年性骨质疏松症患者,其中男 20 例,女 25 例,平均(76.8±3.2)岁,平均体重指数(24.2±3.2)kg·(m²)⁻¹。纳入标准:①≥70 岁;②以双能 X 线(DEXA)测定的值作为骨质疏松的诊断标准:BMD 的 T-Score < -2.5SD;③存在骨痛;④自愿参与研究,并签署知情同意书。纳入的患者均同时满足以上 4 个条件。排除标准:①存在影响骨代谢异常疾病和内分泌疾病(肾上腺、甲状旁腺、性腺及甲状腺疾病等);②自身免疫性疾病患者;③影响钙和维生素 D 吸收和调节的消化道疾病,长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢的药物;④有严重心脏、肝、肾功能疾病者;⑤在研究前 6 个月内使用过抗骨质疏松药物。患者基线资料见表 1。男性患者和女性患者在年龄、体重指数、腰背疼痛及腰椎、股骨颈、股骨粗隆 BMD 比较均差异无统计学意义(均 P>0.05)。

1.2 给药方法 治疗前,所有研究对象均检测 BMD、抽血查生化和骨标志物,均口服钙剂 500 mg 和维生素 D₃胶丸 20 μg·d⁻¹作为基础治疗,同时每天皮下注射特立帕肽(商品名:复泰奥,美国礼来公司生产,进口药品注册文号:S20110021)20 μg,每个月注射 28 d,如果有遗漏,每个月遗漏不超过 8 次,疗程 12 个月,每天在大致相同的时间用药,注射部位在下腹部或者大腿外侧。治疗后 3,6,12 个月再次检测 BMD、血生化指标以及骨标志物。治疗期间均正常饮食、运动,不服用

其他影响骨代谢的药物。

1.3 检测指标 采用双能 X 线骨密度仪检测受试者第 2~4 腰椎椎体、右侧股骨颈和大粗隆 BMD。采用 T 值作为划分 BMD 的诊断标准,T 值≤-2.5 SD 为骨质疏松。所有患者分别于治疗前及治疗后 3,6 和 12 个月取空腹静脉血,分离血清标本后采用酶联免疫吸附试验检测骨标志物。血生化使用全自动生化分析仪,采用酶法测定。监测不良反应:记录每次访视的症状、生命体征、检验科检查结果。

疼痛评价通过疼痛数字视觉评分法(numerical rating scale,NRS),从 0 到 10 数字,分别表示无痛到最剧烈疼痛,0 表示无痛,1~4 为轻度疼痛,5~6 为中度疼痛,7~10 为重度疼痛。

采用简明健康状况调查表 SF-36 量表(MOS 36-item short-form health survey,SF-36)进行生活质量评定,于治疗前和治疗后 3,6 和 12 个月后分别评分。使用 SF-36 生命质量量表,从生理功能(physical functioning,PF)、生理职能(role physical,RP)、躯体疼痛(body pain,BP)、一般健康状况(general health,GH)、活力(vitality,VT)、社会功能(social functioning,SF)、情感职能(role emotional,RE)、心理健康(mental health,MH)等 8 个方面评价骨质疏松症患者的生活质量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.5 版统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后均数比较采用自身配对 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 特立帕肽对骨痛的效果 治疗前患者 NRS 评分为(4.96±2.25),治疗 3,6 及 12 个月后,患者 NRS 评分分别为(2.84±1.41),(1.56±1.16),(1.36±1.00),均较患者治疗前 NRS 评分明显下降(t=5.36,9.01,9.81,P<0.01)。

2.2 不同部位 BMD 变化 记录腰椎、股骨颈以及股骨粗隆 BMD,腰椎骨密度按第 2~4 腰椎椎体平均 BMD 计算。经特立帕肽治疗 3,6 及 12 个月,腰椎

表 1 患者基本情况
Tab.1 Basic information of the patients

性别	例数	年龄/岁	体重指数/ [kg·(m ²) ⁻¹]	腰背痛	其他部位疼痛	BMD/[g·(cm ²) ⁻¹]		
				例	例	腰椎	股骨颈	股骨粗隆
男	20	77.0±3.0	24.5±3.3	16	13	0.69±0.07	0.67±0.08	0.71±0.08
女	25	76.6±3.4	24.2±3.1	23	17	0.68±0.09	0.65±0.11	0.69±0.09
合计	45	76.8±3.2	24.2±3.2	39	30	0.68±0.08	0.66±0.10	0.70±0.08

BMD 分别提高约7.7% ,12.3% 及15.4% ;股骨颈 BMD 提高约3.0% ,6.1% 及7.6% ;股骨粗隆 BMD 提高分别为5.7% ,8.6% 及10.0% 。与治疗前比较,治疗 12 个月 后腰椎骨 BMD 和股骨粗隆 BMD 较治疗前增高 ($P<0.05$),而股骨颈改善不明显($P>0.05$),见表 2。

表 2 患者治疗前后 BMD 变化

Tab.2 Changes of the patients' BMD before and after treatment $g\cdot (cm^2)^{-1},\bar{x}\pm s,n=45$

时间	腰椎	股骨颈	股骨粗隆
治疗前	0.65±0.18	0.66±0.10	0.70±0.09
治疗 3 个月	0.70±0.11	0.68±0.09	0.74±0.09
治疗 6 个月	0.73±0.13 ^{*1}	0.70±0.11	0.76±0.14
治疗 12 个月	0.75±0.14 ^{*1}	0.71±0.10	0.77±0.13 ^{*1}

与治疗前比较, ^{*1} $P<0.05$
Comparison with the level before treatment, ^{*1} $P<0.05$

2.3 骨质疏松症患者特立帕肽治疗前后的生活质量的变化 治疗 3 个月后,患者 SF-36 总评分明显增高 ($P<0.05$),在 GH、BP、PF 以及 RP 领域也有增高 ($P<0.05$);治疗 6 个月后患者 SF-36 评分总分继续升高($P<0.01$),在 GH、PF、RP 领域也继续明显增高 ($P<0.01$),BP 领域较治疗前升高 ($P<0.05$);治疗 12 个月后,患者 SF-36 评分总分进一步升高 ($P<$

0.01),并且在 GH、PF、RP 等领域都有明显提高 ($P<0.01$),BP、SF 以及 RE 领域增高($P<0.05$),见表 3。
2.4 血清骨代谢标志物的变化 治疗 3,6 及 12 个月 后,患者血清骨钙素 (osteocalcin, OC)、骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BAP) 和 I 型前胶原 N-端前 肽 (N terminal propeptide of type I procollagen, PINP) 较 治疗前呈持续升高趋势 ($P<0.01$)。而 β 型胶原交联 C 端肽 (beta collagen cross-linked C-terminal peptide, β -CTX)降低 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 用药安全性 2 例患者出现头晕、恶心。未监测 到关节疼痛、高血钙、肝肾功能损伤或其他严重不良事 件。

3 讨论

本研究采用自身对照,观察特立帕肽治疗老年性 骨质疏松症 1 年间,患者临床症状和体征改善情况,以 及对 BMP 和骨标志物的影响。以前对特立帕肽治疗 骨质疏松症的关注重点在于减少骨折的发生,然而骨 质疏松症不仅可引起骨折,更多引起患者骨痛和身体 疲软无力,生活质量明显下降。

本研究结果提示特立帕肽治疗老年骨质疏松症 3 个月 后,骨痛症状可以减轻,12 个月后骨痛症状改善 最明显,甚至在停药后骨痛减轻的症状能明显延续。 这说明了特立帕肽不仅可以改善患者近期骨痛,而且

表 3 特立帕肽治疗老年性骨质疏松症治疗前后 SF-36 得分变化

Tab.3 Changes of the patients' SF-36 scores before and after teriparatide therapy for senile osteoporosis

分, $\bar{x}\pm s,n=45$									
时间	SF-36 总分	GH	BP	PF	SF	VT	RE	RP	MH
治疗前	76.65±12.06	10.66±3.56	4.66±1.77	16.56±3.58	4.62±1.65	12.05±4.25	4.65±1.25	4.23±0.62	19.23±3.65
治疗 3 个月	83.34±13.35 ^{*1}	12.34±3.58 ^{*1}	5.60±1.81 ^{*1}	19.06±3.68 ^{*1}	5.10±1.70	12.35±4.65	5.17±1.33	4.68±0.82 ^{*1}	19.56±3.74
治疗 6 个月	92.44±15.25 ^{*2}	15.34±3.50 ^{*2}	5.90±1.83 ^{*1}	22.06±3.72 ^{*2}	5.40±1.80	13.35±5.35	5.37±1.43	5.45±0.65 ^{*2}	19.56±3.85
治疗 12 个月	96.79±15.35 ^{*2}	15.56±3.56 ^{*2}	6.00±1.90 ^{*1}	23.20±3.85 ^{*2}	5.52±1.75 ^{*1}	13.76±5.66 ^{*1}	5.31±1.45 ^{*1}	5.72±0.68 ^{*2}	19.80±4.32

与治疗前比较, ^{*1} $P<0.05$, ^{*2} $P<0.01$
Comparison with the level before treatment, ^{*1} $P<0.05$, ^{*2} $P<0.01$

表 4 患者治疗前后骨标志物变化

Tab.4 Changes of the patients' bone markers before and after treatment

时间	OC	β -CTX	BAP	PINP	钙含量/
	$(ng\cdot mL^{-1})$				$(mmol\cdot L^{-1})$
治疗前	20.3±3.5	0.795±0.453	9.36±4.32	47.6±20.5	2.16±0.12
治疗 3 个月	25.4±2.5 ^{*2}	0.654±0.510	14.57±7.43 ^{*2}	105.4±30.5 ^{*2}	2.24±0.41
治疗 6 个月	29.4±3.5 ^{*2}	0.553±0.403	16.52±8.94 ^{*2}	125.4±33.5 ^{*2}	2.20±0.32
治疗 12 个月	30.4±4.5 ^{*2}	0.536±0.324 ^{*1}	16.81±8.36 ^{*2}	130.4±24.5 ^{*2}	2.12±0.26

与治疗前比较, ^{*1} $P<0.01$, ^{*2} $P<0.05$
Comparison with the level before treatment, ^{*1} $P<0.01$, ^{*2} $P<0.05$

对于远期骨痛,甚至停药后缓解骨痛的疗效可以延续较长时间。

有研究已经证实骨质疏松症患者生活质量低于一般人群,尤其在与生理功能关系较大的领域,且 SF-36 能够将骨质疏松患者与一般人区分开来,也说明 SF-36 具有较好的区分效度^[6]。国外研究也证实 BMD 及骨折发生数与生活质量间有显著相关。因此骨质疏松症生活质量的下降是独立于患者骨质疏松症 BMD 下降严重程度和骨折外的影响,以前特立帕肽治疗骨质疏松症没有涉及此方面。本研究提示特立帕肽治疗后可以提高 3、6 及 12 个月 SF-36 总评分。通过对生活质量各领域的分析可以发现,特立帕肽可以提高患者功能,改善患者活动能力,提高情感职能影响。这说明特立帕肽可以通过改善老年骨质疏松症患者生理功能,减轻躯体疼痛状况,减轻患者负性心理压力,促使患者积极生活。

本研究结果发现老年性骨质疏松症患者每日皮下注射特立帕肽 20 μg ,在治疗 6 和 12 个月后,较治疗前腰椎 BMD 明显增高;对于股骨粗隆 BMD 在治疗 12 个月后也有同样效果,这说明特立帕肽能大幅度增加小梁骨骨量,提高骨形成的速率,6 个月内持续上升并维持到 12 个月。本研究还提示特立帕肽对于股骨颈 BMD 有所增加,但较治疗前差异无统计学意义。这和已有的结论一致。股骨颈 BMD 主要反映皮质骨的密度变化情况。特立帕肽增加骨转换,扩大骨重塑空间,用新骨替代已经矿化的陈旧骨,增加皮质骨骨髓的孔隙率,因此增加皮质 BMD 不明显。

临床上常通过联合检测骨形成和骨吸收标志物来预测骨丢失率,评价骨质疏松症的治疗效果。血清 OC、BAP 及 PINP 是由成骨细胞生成和分泌的,是反映成骨细胞功能、骨转换率和骨形成的特异指标^[7-8],PINP 是目前提示骨形成最灵敏的指标。 β -CTX 是骨组织中胶原的代谢产物,可反映骨吸收状况^[9]。本研究还发现在治疗 3 个月后,特立帕肽就可明显提高血清 OC、BAP 及 PINP 的水平,这种效应一直持续到治疗 12 个月;在治疗 12 个月后特立帕肽能减少 β -CTX 的水平。胡江伟等^[5]仅观察到 OC、BAP 骨形成指标增高,对骨吸收指标 CTX 没有明显降低,这可能与观察时间较短有关。在本研究中观察到骨吸收指标在治疗 12 个月后也有明显降低。这说明特立帕肽对原发性骨质疏松症患者有刺激成骨细胞活性和抑制破骨细胞功能。因此,特立帕肽对骨代谢具有双重作用,小剂量间歇性给药,既能促进骨形成,又能抑制骨吸收,最终通过内生骨量的增加促进骨密度增高^[10]。因此,特

立帕肽治疗老年性骨质疏松症较二膦酸盐和降钙素在增加骨密度方面有优势。

综上所述,特立帕肽治疗老年性骨质疏松症 1 年后,能显著减轻骨痛症状,提高患者生活质量,增加骨密度,改善骨质量,副作用少,因此,特立帕肽是一种理想和安全的治疗老年骨质疏松症的药物。

参考文献

- [1] MCCLUNG M R, SAN MARTIN J, MILLER P D, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(15):1762-1768.
- [2] BISLEV L S, SIKJAER T, REJNMARK L. Effects on calcium homeostasis of changing PTH replacement therapy of postoperative hypoparathyroidism from intact PTH to teriparatide: a case series[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 95(4):374-381.
- [3] ERIKSEN E F, KEAVENY T M, GALLAGHER E R, et al. Literature review: the effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis[J]. Bone, 2014, 67: 246-256.
- [4] LJUNGGREN O, BARRETT A, STOYKOV I, et al. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14:251.
- [5] 胡江伟,王亮,马远征,等. 特立帕肽治疗原发性骨质疏松症的短期疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(12):1246-1249.
- [6] 魏常友,冯曦兮. SF-36 量表在骨质疏松症患者生命质量评价中的应用研究[J]. 四川医学, 2007, 28(12):1354-1355.
- [7] KYVERNITAKIS I, SAEGER U, ZILLER V, et al. The effect of age, sex hormones and bone turnover markers on calcaneal quantitative ultrasonometry in healthy German men[J]. J Clin Densitom, 2013, 16(3):320-328.
- [8] HERRMANN W, OBEID R, SCHORR H, et al. Enhanced bone metabolism in vegetarians-the role of vitamin B12 deficiency[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(11):1381-1387.
- [9] SZULC P, GARNERO P, MUNOZ F, et al. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(9):1642-1650.
- [10] CRANDALL CJ, NEWBERRY S J, DIAMANT A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(10):711-723.