

阿仑膦酸钠与特立帕肽不同联合方案治疗骨质疏松

吴开泽 林文锋 方淑斌 张振

【摘要】 阿仑膦酸钠与特立帕肽同步应用,可增加骨密度,但疗效比特立帕肽单独治疗低。阿仑膦酸钠与特立帕肽序贯治疗,在增加骨密度的同时还能够促进骨组织微损伤修复和提高骨矿物质分布的均一性;阿仑膦酸钠与特立帕肽间断疗法,如在特立帕肽单药治疗基础上联合阿仑膦酸钠、然后停止特立帕肽并继续应用阿仑膦酸钠,可增加骨密度。不同联合方案对骨质疏松均有一定的疗效而作用不尽相同,为骨质疏松的临床治疗提供了理论依据。

【关键词】 阿仑膦酸钠;特立帕肽;骨质疏松

Different combination of alendronate and teriparatide in the treatment of osteoporosis Wu Kaize*, Lin Wenfeng, Fang Shubin, Zhang Zhen. * The Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Zhang Zhen, Email: zhen311@163.com

【Abstract】 Using alendronate and teriparatide simultaneously can increase bone mass density (BMD), but the effect was lower than that in teriparatide used alone. Using alendronate and teriparatide in sequence can increase BMD, as well as bone microstructure and the homogeneous distribution of mineral substance. Using alendronate and teriparatide intermittently, such as using teriparatide for a while, and then combined with alendronate followed by alendronate treatment only, can increase BMD. Therefore, different combinations have positive but different effects on osteoporosis, which are helpful in providing the theoretical basis for osteoporosis treatment.

【Key words】 Alendronate; Teriparatide; Osteoporosis

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 340-343)

骨质疏松是一种进行性骨骼退化性疾病,其病理特征为骨密度降低和骨组织微结构改变,表现为脆性和骨折发生率增加,尤以脊椎、髋部和腕部常见^[1]。阿仑膦酸钠作为临床上主要用于治疗骨质疏松的药物,能够抑制破骨细胞活性从而降低骨吸收,而长期应用可能降低骨形成^[2]。特立帕肽则能够增加骨形成和骨吸收,但治疗超过两年则疗效显著下降^[3]。因此,阿仑膦酸钠联合特立帕肽治疗骨质疏松可能效果更佳,从而更有效地提高骨密度,降低骨质疏松性骨折的发生率。目前,阿仑膦酸钠联合特立帕肽治疗骨质疏松的研究主要有 3 种方案,本文主要就这 3 种治疗方案的研究进展作一综述。

1 阿仑膦酸钠与特立帕肽同步应用

1.1 对全身不同部位骨密度的影响 Finkelstein 等^[4]为研究特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗骨质疏

松的疗效,将 83 例中老年男性随机分为阿仑膦酸钠治疗组、特立帕肽治疗组及联合治疗组,进行长达 30 个月的临床研究,结果发现尽管 3 个治疗组的平均全身骨密度无显著差别,但是对于体重承受部位如腰椎和髋关节,则以特立帕肽治疗组疗效最为显著,联合治疗组次之,阿仑膦酸钠组疗效最差,而这种差异于 12~24 个月间表现最为显著。该研究表明阿仑膦酸钠对特立帕肽治疗男性骨质疏松可能有一定的负性作用,而这种负性作用可能主要是因为阿仑膦酸钠可以降低特立帕肽对骨形成的刺激作用。此后, Finkelstein 等^[5]将 93 名骨密度降低的绝经后女性随机分为 3 组,分别给予阿仑膦酸钠、特立帕肽和两种药物联合应用治疗 30 个月,发现特立帕肽治疗组腰椎和股骨颈等多个部位的骨密度均比阿仑膦酸钠治疗组和联合治疗组高,但 3 个组别的全身骨密度差别无统计学意义。而 Muschitz 等^[6]的研究结果与上述研究结果不尽相同。其以 125 例接受特立帕肽治疗 9 个月的绝经后骨质疏松患者为对象,随机分为 3 组:阿仑膦酸钠与特立帕肽同步应用

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.013

作者单位:510282 广州,南方医科大学第二临床医学院(吴开泽,林文锋,方淑斌);510280 广州,南方医科大学珠江医院内分泌科(张振)

通信作者:张振,Email: zhen311@163.com

组(41 例)、特立帕肽单药治疗组(47 例)和雷洛昔芬与特立帕肽同步应用组(37 例)。治疗 9 个月后,阿仑膦酸钠与特立帕肽同步应用组的腰椎和髌关节体积骨密度明显优于特立帕肽单药治疗组。提示在特立帕肽单药治疗基础上同时服用阿仑膦酸钠可能延缓特立帕肽的骨吸收作用并提高特立帕肽促进骨合成代谢作用,从而提高患者的骨密度。

1.2 对血浆骨代谢标志物的影响 Cosman 等^[7]对特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗骨质疏松的疗效进行研究,将 10 例患有绝经后骨质疏松的女性分为两组,其中一组服用阿仑膦酸钠 11 周,另一组则于前 6 周服用阿仑膦酸钠和特立帕肽,后 5 周改成单纯服用阿仑膦酸钠。结果发现,前 6 周联合治疗组血液及尿液中的骨形成指标(骨钙素、I 型胶原羧基端前肽和碱性磷酸酶)以及骨吸收指标(I 型胶原交联羧基末端肽)均显著高于阿仑膦酸钠治疗组,但后 5 周停止服用特立帕肽后骨代谢指标则逐渐接近阿仑膦酸钠治疗组。由于缺少特立帕肽治疗组作为对照,临床研究时间比较短,因此,联合治疗组的疗效与特立帕肽疗效对比以及长期联合治疗的疗效仍然未明。Finkelstein 等^[8]对 63 名腰椎和(或)髌关节骨密度低下的中老年男性进行深入研究,发现联合治疗组治疗 6 个月后的骨形成指标比阿仑膦酸钠治疗组高,但比特立帕肽治疗组低。然而由于特立帕肽治疗组的骨形成指标于 12 个月开始呈下降趋势,而联合治疗组的骨形成指标稳定缓慢上升,因此,随着时间的延长,联合治疗组的骨形成指标可能优于特立帕肽治疗组。此后,其进行为期 30 个月的临床研究表明,特立帕肽治疗组的骨形成指标均比阿仑膦酸钠治疗组和联合治疗组高。

2 阿仑膦酸钠与特立帕肽序贯治疗

2.1 对全身不同部位骨密度的影响 Minne 等^[9]以 865 例绝经后骨质疏松女性为对象,将其分为 3 组:第 1 组为未接受过阿仑膦酸钠治疗组,第 2 组为接受过阿仑膦酸钠治疗组且未发生骨质疏松相关并发症,第 3 组为接受过阿仑膦酸钠治疗组但发生骨质疏松相关并发症。经过 1 年的特立帕肽单药治疗后发现,3 组患者的腰椎骨密度均显著提高,而只有第 1 组患者的髌关节骨密度显著提高。与此同时,Obermayer-Pietsch 等^[10]用同样的方法对 503 例绝经后骨质疏松的女性进行为期 24 个月的研究,发现 3 组的腰椎骨密度分别升高 13.1%、10.2%、9.8%,从而表明接受过阿仑膦酸钠治疗后再进行特立帕肽治疗,可一定程度降低特立帕肽对骨质疏松

的疗效。然而, Hofstetter 等^[11]研究发现长期接受阿仑膦酸钠治疗对特立帕肽序贯治疗的疗效可能只产生有限的影响。Cosman 等^[12]以阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松超过 18 个月的患者为研究对象,将其分为两组:第 1 组患者在阿仑膦酸钠治疗的基础上加服特立帕肽,第 2 组患者则停用阿仑膦酸钠改服特立帕肽。研究发现,第 1 组患者腰椎和全髌关节骨密度增加的百分比比第 2 组患者低,而股骨颈则无显著差异。后来 Cosman 等^[13]以同样的方法继续研究在阿仑膦酸钠治疗的基础上增加或改用特立帕肽对髌关节和脊柱骨密度和强度的影响。结果发现,在脊柱方面,增加或改用特立帕肽组的体积骨密度和强度均有提高,且两组间差异有统计学意义;在髌关节方面,体积骨密度和强度只在增加特立帕肽组有增加,而改用特立帕肽组并没有增加,但两组间差异没有仍没有统计学意义。此外,在 Boonen 等^[14]进行的一项长达两年的临床随机研究中发现,患有绝经后骨质疏松并且用阿仑膦酸钠治疗 1 年以上的患者,用特立帕肽治疗 2 年后,患者腰椎和股骨颈的骨密度明显增加。Whitmarsh 等^[15]则通过研究发现,先用阿仑膦酸钠治疗 18 个月再改为特立帕肽的序贯治疗方案可使股骨皮质骨厚度有显著性增加,尤其是股骨的承重部位。Ma 等^[16]对长期服用阿仑膦酸钠治疗的骨质疏松患者进行 24 个月的特立帕肽序贯治疗,发现患者骨形成过程各种参数均有显著提高,且其骨皮质厚度有显著增加。以上研究表明,阿仑膦酸钠与特立帕肽序贯治疗方案基本能够增加患者骨密度,不同部位骨密度有不同的提高程度。

2.2 对血浆骨代谢标志物的影响 Keel 等^[17]以 39 例绝经后骨质疏松的女性患者为研究对象,其中 26 例已经服用阿仑膦酸钠平均 53 个月,而另外 13 例则未服用过任何治疗骨质疏松的药物。经特立帕肽治疗 12 个月后发现,两组骨代谢标志物水平和骨密度均提高但差异无统计学意义。Stepan 等^[18]也将 45 例骨质疏松患者分为从未接受阿仑膦酸钠治疗组和接受过阿仑膦酸钠治疗组,经过 24 个月的特立帕肽序贯治疗后,两组血清骨形成的生化标志物提高程度类似但差异无统计学意义。

2.3 促进骨组织微损伤修复 有研究表明,尽管阿仑膦酸钠能够提高骨质疏松患者的骨密度,但是随着时间的延长,阿仑膦酸钠治疗的骨质疏松患者骨组织微损伤明显比未经治疗的患者高^[19]。Dobnig 等^[20]则以 66 例骨质疏松患者为对象研究特立帕肽

对骨组织微损伤积累的影响。其中 38 例已经用阿仑膦酸钠治疗 63.6 个月,而另外 28 例则未服用过任何治疗骨质疏松的药物。用特立帕肽治疗 24 个月后,经组织活检发现阿仑膦酸钠治疗组髌骨中裂纹密度、裂纹面密度和裂纹长度均显下降,而未经过阿仑膦酸钠治疗组则仅发现裂纹长度下降,从而表明特立帕肽能够降低由于长期服用阿仑膦酸钠而导致的微损伤积累,而该过程与年龄、骨代谢标志物无明显关系。

2.4 提高全身骨矿物质分布均一性 为研究特立帕肽对骨矿密度分布的影响, Misof 等^[21]以 16 例绝经后骨质疏松并且服用阿仑膦酸钠超过 2 年的女性为对象进行了一项持续 2 年的研究。给予阿仑膦酸钠治疗后改为特立帕肽治疗 1 年,结果发现矿化程度低的部位矿化程度明显增加(松质骨增加 25.9%,而皮质骨增加 62.0%),表明阿仑膦酸钠与特立帕肽序贯治疗可显著提高其全身骨矿物质分布的均一性。此外, Gamsjaeger 等^[22]研究二者序贯治疗方案对松质骨矿化性质的影响,患者先服用阿仑膦酸钠治疗再改用特立帕肽序贯治疗 1 年后,其松质骨的矿物基质比值、矿物成熟度和胶原蛋白交联比值与其他组相比有显著性差异,提示阿仑膦酸钠与特立帕肽序贯治疗对松质骨矿化程度有明确作用。

3 阿仑膦酸钠与特立帕肽间断疗法

特立帕肽的动物实验研究结果发现长期使用特立帕肽会导致肿瘤的发生,而长期使用阿仑膦酸钠则易导致骨代谢耦合作用减弱,从而降低阿仑膦酸钠的疗效,因此间断疗法是提高药物疗效的一种新尝试^[23]。Cosman 等^[24]以 126 例绝经后骨质疏松并且服用阿仑膦酸钠超过 1 年的患者为研究对象,先用特立帕肽治疗,再用阿仑膦酸钠治疗超过 1 年,然后再用特立帕肽进行治疗,发现特立帕肽再次治疗能获得跟特立帕肽初次治疗同等的效果,从而表明特立帕肽间断治疗有一定疗效。然而, Finkelstein 等^[25]研究结果却不一致,骨质疏松患者用特立帕肽治疗 2 年后,停用 12 个月并再用特立帕肽治疗的疗效低下,表明间断疗法对提高特立帕肽治疗骨质疏松的疗效不佳。后来 Cosman 等^[26]将 150 例绝经后骨质疏松患者分为 2 组:一组患者为从未接受药物治疗,另一组患者为接受过 2 年阿仑膦酸钠治疗。随后 2 年内这 150 例患者随机接受 2 种不同的特立帕肽干预方案(每日治疗方案或间断 3 个月再治疗 3 个月的周期性间断治疗方案)。结果表明,在接受

过阿仑膦酸钠治疗患者中,特立帕肽的间断治疗方案与每日治疗方案在增加骨密度方面作用相似,但是在从未接受过药物治疗的患者中,特立帕肽的间断治疗方案在增加骨密度方面比每日治疗方案无明显优势。Muschitz 等^[27]以 125 例患有骨质疏松并且持续进行了 9 个月特立帕肽单药治疗的绝经后妇女为对象进行研究,将其随机分为 3 组,并在随后的 9 个月里在特立帕肽单药治疗基础上分别联合阿仑膦酸钠、雷洛昔芬、钙剂与维生素 D 治疗,9 个月后将各组均终止特立帕肽治疗并分别继续给予 12 个月的阿仑膦酸钠、雷洛昔芬、钙剂与维生素 D 治疗。结果发现,阿仑膦酸钠治疗组腰椎和髌骨等多个部位的骨密度有提高且只在该组中骨密度有所增加。此研究表明在特立帕肽单药治疗基础上联合阿仑膦酸钠、然后停止特立帕肽并继续应用阿仑膦酸钠的方案可能对增加患者骨密度有益。

综上所述,阿仑膦酸钠与特立帕肽 3 种不同联合方案对骨质疏松的疗效不同,为骨质疏松临床治疗方案的选择提供了有效理论依据。然而,关于阿仑膦酸钠联合特立帕肽治疗骨质疏松的研究仍然存在诸多不足。其一,尽管 Keel 等^[17]研究表明停用阿仑膦酸钠后可立即应用特立帕肽治疗骨质疏松,但 Minne 等^[9]研究则表明停用阿仑膦酸钠后需隔一段时间再用特立帕肽进行治疗,因此停用阿仑膦酸钠是否可立即应用特立帕肽则仍不清楚;其二,有关阿仑膦酸钠联合特立帕肽间断治疗的实施也存在诸多不足。因此,阿仑膦酸钠与特立帕肽如何进行更好的联合治疗则仍需要更多的研究去探索。

参 考 文 献

- [1] Zarowitz BJ, Cheng LI, Allen C, et al. Osteoporosis prevalence and characteristics of treated and untreated nursing home residents with osteoporosis[J]. J Am Med Dir Assoc, 2015, 16(4): 341-348.
- [2] Hassler N, Gamsjaeger S, Hofstetter B, et al. Effects of long-term alendronate treatment on postmenopausal osteoporosis bone material properties[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(1): 339-352.
- [3] Niimi R, Kono T, Nishihara A, et al. Analysis of daily teriparatide treatment for osteoporosis in men[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(4): 1303-1309.
- [4] Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2003, 349(13): 1216-1226.
- [5] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1838-1845.
- [6] Muschitz C, Kocijian R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in addi-

- tional increases in bone mineral density[J]. J Bone Miner Res, 2013,28(1):196-205.
- [7] Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women[J]. J Bone Miner Res, 1998,13(6):1051-1055.
- [8] Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006,91(8):2882-2887.
- [9] Minne H, Audran M, Simões ME, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFOR study[J]. Curr Med Res Opin, 2008,24(11):3117-3128.
- [10] Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment[J]. J Bone Miner Res, 2008,23(10):1591-1600.
- [11] Hofstetter B, Gamsjaeger S, Varga F, et al. Bone quality of the newest bone formed after two years of teriparatide therapy in patients who were previously treatment-naïve or on long-term alendronate therapy[J]. Osteoporos Int, 2014,25(12):2709-2719.
- [12] Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009,94(10):3772-3780.
- [13] Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene[J]. J Bone Miner Res, 2013,28(6):1328-1336.
- [14] Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008,93(3):852-860.
- [15] Whitmarsh T, Treece GM, Gee AH, et al. Mapping bone changes at the proximal femoral cortex of postmenopausal women in response to alendronate and teriparatide alone, combined or sequentially[J]. J Bone Miner Res, 2015,30(7):1309-1318.
- [16] Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment[J]. Bone, 2014,59:139-147.
- [17] Keel C, Kraenzlin ME, Kraenzlin CA, et al. Impact of bisphosphonate wash-out prior to teriparatide therapy in clinical practice[J]. J Bone Miner Metab, 2010,28(1):68-76.
- [18] Stepan JJ, Burr DB, Li J, et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2010,21(12):2027-2036.
- [19] Krause M, Soltan M, Zimmermann EA, et al. Effects of long-term alendronate treatment on bone mineralisation, resorption parameters and biomechanics of single human vertebral trabeculae[J]. Eur Cell Mater, 2014,28:152-163;discussion 163-165.
- [20] Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate[J]. J Bone Miner Res, 2009,24(12):1998-2006.
- [21] Misof BM, Paschalis EP, Blouin S, et al. Effects of 1 year of daily teriparatide treatment on iliacal bone mineralization density distribution (BMDD) in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate[J]. J Bone Miner Res, 2010,25(11):2297-2303.
- [22] Gamsjaeger S, Buchinger B, Zoehrer R, et al. Effects of one year daily teriparatide treatment on trabecular bone material properties in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate[J]. Bone, 2011,49(6):1160-1165.
- [23] Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years[J]. J Bone Miner Res, 2012,27(12):2429-2437.
- [24] Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate[J]. J Bone Miner Res, 2009,24(6):1110-1115.
- [25] Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009,94(7):2495-2501.
- [26] Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Daily or cyclical teriparatide treatment in women with osteoporosis on no prior therapy and women on alendronate[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(7):2769-2776.
- [27] Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density-the CONFORS Study[J]. J Bone Miner Res, 2014,29(8):1777-1785.

(收稿日期:2015-05-05)