

药物联合序贯治疗绝经后骨质疏松症的研究进展

李海芳¹ 张鑫帅¹

(河北北方学院 河北省张家口市 075000)

绝经后骨质疏松症是一种系统性骨骼疾病,其特征是骨密度低和骨结构变化,导致骨强度降低,从而增加对骨折的易感性,常发生于绝经后 5~10 年患者内^[1]。雌激素缺乏在发病机制中起着至关重要的作用。MicroRNA (miRNA) 参与该病的发育和进展。因此,由于雌激素缺乏而在绝经后骨质疏松症中鉴定 miRNA 可能有助于该疾病的早期诊断和更好的治疗^[2]。目前针对该病的治疗主要以促进骨形成药和骨吸收抑制剂为主,其中双膦酸盐和地舒单抗可降低髌部、非椎体和椎体骨折的风险,双膦酸盐通常用作无禁忌证女性的一线治疗;而特立帕肽可降低非椎体和椎体骨折的风险^[3]。本研究通过观察近 10 年的绝经后骨质疏松症患者的抗骨松治疗进行回顾性分析,并进一步评价药物联合序贯治疗绝经后骨质疏松症后的疗效和安全性。

1 绝经后骨质疏松症的药物联合序贯治疗

对于绝经后女性骨质疏松症患者,常用的抗骨质疏松症治疗可分为基本治疗、钙吸收促进剂、骨吸收抑制剂、促进骨形成药、其他类等抗骨松药物。而对于大量骨量丢失的女性患者,一般的基础补充钙治疗是远远不够。因此,临床上对于该类患者,通常采用以骨吸收抑制剂和促进骨形成药为主的药物联合序贯治疗,联合序贯抗骨质疏松治疗对骨质疏松的防治具有重要意义。

1.1 特立帕肽和地诺单抗

特立帕肽是一种重组人甲状旁腺激素是一种合成代谢剂,主要刺激骨形成。通过骨小梁厚度和小梁之间连接数量的增加而导致骨密度增加。地诺单抗 (Denosumab) 作为治疗骨质疏松症的一线用药,并且是一种全人源单克隆抗体,通过抑制骨吸收,从而减少破骨细胞的分化。研究表明, Leder BZ 等^[4]采用随机对照研究特立帕肽与地舒单抗的联合治疗疗效,研究发现,接受特立帕肽单药治疗后地诺单抗治疗的女性骨密度的增加甚至大于特立帕肽、地诺单抗联合治疗后单独使用地诺单抗的女性。Sun Y 等^[5]进行回顾性研究特立帕肽和地诺单抗联合治疗骨质疏松症疗效,观察所有特立帕肽和地诺单抗联合治疗绝经后骨质疏松症患者的随机对照试验,总体而言,联合治疗比单药治疗提高了腰椎骨密度的平均百分比变化。联合治疗有利于提高髌关节骨密度的平均百分比变化。分析表明,与单药治疗相比,联合治疗可使腰椎和髌部的骨密度更高,而不会增加不良事件的发生率。因此可知,与使用任何一种单独药物相比,联合序贯使用特立帕肽与地诺单抗对女性腰椎、全髌关节和股骨颈可显著改善患者骨密度。

1.2 特立帕肽和双膦酸盐类药物

双膦酸盐是抗再吸收药物的骨干,对骨具有高亲和力和长期安全性,可口服或静脉使用。二膦酸盐与可在骨表面获得的游离羟基磷灰石结合,与骨组织有很强的亲和力,并抵抗酶消化。在骨吸收过程中,二膦酸盐会从羟基磷灰石中解吸并被破骨细胞吸收,防止成骨细胞和骨细胞凋亡,增加成骨细胞的数量和功能与单独应用双膦酸盐类药物相比,短期序贯应用特立帕肽和双膦酸盐类药物可有效提高骨密度,并且降低椎体骨折再骨折率。此外,特立帕肽可以长期增加腰椎和股骨颈的骨密度^[6]。Yang D 等^[7]随机选择了 105 例,其中 ALN 组 59 例, TPTD+ALN 组 46 例, 1 年随访后, TPTD+ALN 组的椎体再骨折率远低于 ALN 组。在 12 个月时, TPTD+ALN 组腰椎骨密度与 ALN 组相比显著升高。与单独使用阿仑膦酸盐相比,特立帕肽和阿仑膦酸盐的短序贯给药在 12 个月随访中更有效地提高骨密度并降低再骨折率。因此,与单用特立帕肽治疗相比,阿仑膦酸钠和特立帕肽联合可增加骨密度,同时降低患者的治疗费用。

1.3 特立帕肽和雷洛昔芬

雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,一种用于治疗绝经后骨质疏松症和降低绝经后妇女浸润性乳腺癌风险的药物^[8]。特立帕肽和雷洛昔芬的序贯治疗能够显著提高绝经后妇女的骨密度。Deal C 等^[9]进行一项为期 6 个月的双盲安慰剂对照试验,比较了特立帕肽加雷洛昔芬与特立帕肽加安慰剂治疗绝经后骨质疏松症。结果表明,联合治疗增加骨形成的程度与单独使用特立帕肽相似。然而,与单独使用特立帕肽相比,联合治疗的骨吸收增加显著减少,总髌关节骨密度显著增加。因此,雷洛昔芬联合治疗可以增强特立帕肽的骨形成作用 Adami S 等^[10]发现停用特立帕肽后,如果不给予后续治疗,骨密度就会下降。通过比较雷洛昔芬治疗与安慰剂对特立帕肽诱导的骨密度增加的顺序效应。结果表明无论是立即开始使用雷洛昔芬还是在特立帕肽治疗后延迟一年后开始使用,序贯雷洛昔芬可防止腰椎快速骨质流失,并进一步增加股骨颈骨密度。

1.4 Romosozumab 和地诺单抗

Romosozumab 是一种抑制硬化素作用的人单克隆抗体,是同类药物中第一个进入 III 期试验的药物。III 期试验显示骨矿物质密度显著增加,椎骨和髌部骨折减少。研究表明,对骨骼具有双重作用,增加骨密度、降低骨折风险^[11]。MCCLUNG 等招募了腰椎、全髌关节或股骨颈 T 评分 ≤ -2.0 和 ≥ -3.5 的绝经后妇女。随机分配到 12 个月的地诺单抗或安慰剂,然后所有患者每月接受 romosozumab,持续 12 个月。治疗 12 个月后序贯 Romosozumab 发现似乎可以改善腰椎骨密度并维持总髌关节骨密度,同时可能防止停用特立帕肽后骨转换标志物水平快速升高到基线以上。特立帕肽后使用抗再吸收药比先使用抗再吸收药更能增加骨密度。Cosman F 等为了评估治疗顺序是否影响 romosozumab 反应,分析回顾了在接受骨吸收抑制剂之前或之后给予 romosozumab 的研究,研究发现,使用 1 年的 romosozumab 初始治疗在总髌关节和腰椎处产生显著的骨密度增益,随后从 romosozumab 过渡到有效的抗再吸收药会增加这些收益。Romosozumab 还可以有效增加阿仑膦酸后的髌关节和脊柱骨密度,并可能改善或至少维持短期地诺单抗 (1 年) 患者的骨密度。

1.5 地诺单抗和唑来膦酸

唑来膦酸也是抑制骨吸收的双膦酸盐类药物,主要作用为抑制骨吸收,诱导破骨细胞凋亡。研究了唑来膦酸盐预防绝经后骨质疏松症女性骨质流失的功效,这些女性接受地诺单抗治疗 (平均持续时间 2.2 年) 并在实现骨质减少后停止治疗。妇女被随机分配接受单次 5 毫克唑来膦酸盐输注或两次额外的 60 毫克地诺单抗注射。两组均随访 24 个月。在 24 个月时,唑来膦酸盐组的腰椎骨矿物质密度与基线没有差异,但 Dmab 组比 4 个月值下降了 82.0%,作为研究的主要终点,两组之间骨密度变化的差异有统计学意义。总之,在最后一次 Dmab 注射后 2 个月单次静脉输注唑来膦酸盐可防止骨质流失至少 2019 年,与骨转换率无关。建议随访,因为在少数患者中,唑来膦酸盐治疗在 2 年时可能不会达到预期效果。地诺单抗和唑来膦酸的序贯治疗在提升患者骨密度方面效果并不显著。

讨论

绝经后妇女由于雌激素缺乏,骨吸收增加,患骨质疏松症的风险明显提高。药物联合序贯治疗是目前治疗骨质疏松症的临床效果显著。联合使用甲状旁腺素类似物等骨形成促进剂和骨吸收抑制剂,可增加骨密度、改善骨转换水平,考虑到治疗的成本和获益,通常不推荐,仅用于骨吸收抑制剂治疗失败,或多次骨折需积极给予强有效治疗时。个别情况为防止快速骨丢失,可考虑两种骨吸收

抑制剂短期联合使用。但查阅相关文献,使用甲状旁腺激素类似物等骨形成促进剂后序贯使用骨吸收抑制剂(双膦酸盐类、地舒单抗、雷洛昔芬等),以维持骨形成促进剂所取得的疗效。但是双膦酸盐可序贯特立帕肽,地舒单抗序贯特立帕肽不推荐。目前,随着对骨质疏松症的认知不断发展以及抗骨质疏松症药物的深入研究,合理进行抗骨质疏松药物的联合用药和序贯治疗,有效治疗绝经后骨质疏松症的同时,减少因长期服用单一药物而产生的不良反应。

参考文献:

[1]Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):544–552.

[2]Xu X, Zhang P, Li X, Liang Y, et al. MicroRNA expression profiling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis before and after estrogen treatment. *Am J Transl Res*. 2020 Aug 15;12(8):4251–4263.

[3]Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Jan 21;374(3):254–62.

[4]Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1147–55.

[5]Sun Y, Li Y, Li J, et al. Efficacy of the Combination of Teriparatide and Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 May 24;13:888208.

[6]Yuan F, Peng W, Yang C, et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019 Jun;66:1–11.

[7]Yang D, Tan J, Long Y, et al. Sequential treatment of teriparatide and alendronate versus alendronate alone for elevation of bone mineral density and prevention of refracture after percutaneous vertebroplasty in osteoporosis: a prospective study. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Mar;35(3):531–539.

[8]Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov;20(11):1905–11.

[9]Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1–34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008 Jan;19(1):87–94.

[10]Miller SA, St Onge EL, Whalen KL. Romosozumab: A Novel Agent in the Treatment for Postmenopausal Osteoporosis. *J Pharm Technol*. 2021 Feb;37(1):45–52.

[11]McClung MR, Bolognese MA, Brown JP, Reginster JY, Langdahl BL, Shi Y, Timoshanko J, Libanati C, Chines A, Oates MK. Skeletal responses to romosozumab after 12 months of denosumab. *JBM Plus*. 2021 Jun 3;5(7):e10512.