

特立帕肽在老年性骨质疏松症中的研究进展

张泽金¹, 黄家崢^{2,3}, 常 腾², 黄永东², 肖甲宇², 甘学文², 熊 鹰^{2*}

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²昆明医科大学附属延安医院骨科, 云南 昆明

³邯郸市第一医院骨科, 河北 邯郸

收稿日期: 2025年2月26日; 录用日期: 2025年3月19日; 发布日期: 2025年3月28日

摘 要

特立帕肽(Teriparatide)作为一种骨形成促进药物, 近年来在老年性骨质疏松症的治疗中展现了显著的疗效。本文综述了特立帕肽在老年性骨质疏松症中的应用现状, 包括其作用机制、临床效果、安全性及未来研究方向, 旨在为老年性骨质疏松症的治疗提供参考。

关键词

特立帕肽, 老年性骨质疏松症, 骨形成促进物, 临床疗效

Advances in Teriparatide in Senile Osteoporosis

Zejin Zhang¹, Jiazheng Huang^{2,3}, Teng Chang², Yongdong Huang², Jiayu Xiao²,
Xuewen Gan², Ying Xiong^{2*}

¹First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Department of Orthopedics, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan

³Department of Orthopedics, Handan First Hospital, Handan Hebei

Received: Feb. 26th, 2025; accepted: Mar. 19th, 2025; published: Mar. 28th, 2025

Abstract

Teriparatide, as a bone formation promoting drug, has shown remarkable efficacy in the treatment of senile osteoporosis in recent years. This article summarizes the current application of Teriparatide in senile osteoporosis, including its mechanism of action, clinical effects, safety and future research direction, aiming to provide a reference for the treatment of senile osteoporosis.

*通讯作者。

文章引用: 张泽金, 黄家崢, 常腾, 黄永东, 肖甲宇, 甘学文, 熊鹰. 特立帕肽在老年性骨质疏松症中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 273-278. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42174

Keywords

Teriparatide, Senile Osteoporosis, Bone Formation Promoter, Clinical Effects

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

老年性骨质疏松是一种由于骨量丢失与降低、骨组织微结构破坏、骨脆性增加，从而出现骨折的全身性代谢性骨病[1]，随着年龄增长发病率增高，主要影响老年人群[2]。联合国(United Nations, UN)召开的“老龄问题世界大会”及中国老年学和老年医学学会将 60 岁作为老年人口界定年龄[3]。据 2022 年国家统计年鉴，截至 2021 年底，我国 60 岁以上人口已超过 2.64 亿，约占总人口 18.7%；65 岁以上人口已达到 2.0 亿，约占总人口 14.2% [4]。随着全球老龄化趋势的加剧，骨质疏松症已成为影响人类健康的重要公共卫生问题。就单从我国当前的情况来看，骨质疏松症不仅为人民带来了严重的病痛折磨，治疗上也对人民造成了巨大的经济压力，据网络数据显示(具体数字尚不得而知)，但粗略数据估计国家 2020 年的财政投入，仅在骨质疏松症的防治这一项上就高达 254 亿美元(约 1800 亿人民币)，这一数字在 2050 年将大幅度攀升。据此数据可见，我国老龄化基数较大，骨质疏松患病率高，而且防治过程中我们还需要面临的是对骨质疏松症的知晓率低、诊断率低、治疗率低，我将之称为：“我国骨质疏松防治的一高三低现状”。由于骨质疏松症增加了骨折风险，严重影响了老年人的生活质量和生存预期。特立帕肽作为 2011 年首次国内获批上市的一种骨形成促进药物，为老年性骨质疏松症的治疗提供了新的选择。本文将综述特立帕肽在该领域的最新研究进展。

2. 特立帕肽的作用机制

改善骨微结构、骨质量及促进骨形成：与抗骨吸收类药物相比，特立帕肽可通过刺激骨重建及一定程度骨重塑使骨代谢正平衡，从而增加骨小梁体积和数目，优化骨小梁形态结构，增加骨皮质厚度，增加骨骼弯曲强度，改善骨微结构，提高骨质量[5] [6]；促进骨形成：由细胞分子学角度来看，特立帕肽能改变间充质干细胞原有的分化方向，促使其向成骨细胞定向分化，抑制其向骨髓脂肪细胞的分化[7]，同时促进静止的骨衬细胞向成熟成骨细胞的转换，以增加体内成骨细胞的总数[8]。

3. 临床效果

特立帕肽在老年性骨质疏松症中的临床应用显示了以下效果。

3.1. 骨密度增加

研究显示，特立帕肽治疗能够显著增加腰椎和全髋部的骨密度。例如，一项很关键的临床试验表明，腰椎骨及全髋处 BMD 可增加约 9% 及 3% ($P < 0.001$) [9]。

3.2. 骨折风险降低

多项研究表明，特立帕肽能显著降低脊柱和非脊柱骨折的风险。例如，在一项关键的临床试验中，特立帕肽治疗组脊柱骨折风险降低了 65%，非脊柱骨折风险降低了 53% [9]。

3.3. 长期效果

虽然特立帕肽的治疗通常为 2 年, 长期研究显示, 停药后骨密度的维持效果仍优于未治疗的基线水平。亦有研究表明特立帕肽停药后对骨折的持续保护至少存在 18 个月之久[10]。

4. 有效性及安全性、不良反应、风险、禁忌

4.1. 有效性和安全性

多项临床试验证实了在改善骨密度方面, 相对于传统的抗骨吸收药物(双磷酸盐类), 特立帕肽不仅有抗骨吸收的作用, 而且还有促进骨形成的作用, 特别是对某些特定的骨质疏松患者(如已有过脆性骨折病史)中更加具有优势。临床研究表明, 特立帕肽在治疗一年到一年半之后, 能够显著减少椎体和非椎体骨折的发生率[11]-[13]。近期的研究也评估了其长期效果, 结果显示, 特立帕肽在治疗后骨折风险的降低效果可持续多年, 即使在停止治疗后仍有残留效果, 而且特立帕肽在老年患者人群中剂量无须调整, 并以 80 岁为界分亚组进行研究, 80 岁以上及以下使用特立帕肽后, 通过评估骨密度(DXA)及骨转化标志物(BTM)后发现, 亚组之间疗效相似[11]。

4.2. 常见不良反应及相应应对策略

文献研究表明, 特立帕肽使用后发生高钙血症、神经、心血管、胃肠道系统、肌肉骨骼、结缔组织相关不良反应的频率较高[12], 比如头痛、心悸、乏力、恶心、肢体疼痛、肌肉疼痛及注射部位反应(如局部红肿、疼痛或硬结)等。针对使用后出现的不良反应, 不同研究存在着差异性, 比如, 患者群体差异: 不同研究中的患者背景、基础疾病和年龄等因素可能会影响不良反应的发生率; 随访时间: 一些研究关注的是短期疗效和不良反应, 而其他研究则关注长期使用中的副作用, 导致结果有所不同; 监测方式: 是否进行常规的监测和干预也可能影响不良反应的记录和报告; 研究设计: 不同研究设计和数据分析方法可能会对不良反应的评估产生影响。针对特立帕肽使用后的不良反应, 十分常见的肌肉骨骼疼痛, 可以短期使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)、物理治疗与康复及调整药物来治疗(比如, 在临床中, 当出现不良反应是, 建议患者更改特立帕肽的给药频率, 例如, 将原有的每日一次给药频率更改为隔日一次, 这种方式收到了积极的效果, 大大减少了不良反应的发生率。); 头痛方面, 可调整用药时间, 建议患者将特立帕肽注射时间安排在晚上, 避开白天的活动时间, 从而减少恶心对日常生活的干扰以及使用止吐药物等对症治疗; 注射部位反应, 可轮换注射部位及对注射部位采取冰敷; 高钙血症方面, 应定期检测血钙及关注维生素 D 的补充, 避免过量, 必要时采用利尿剂; 心血管方面, 则应定期检测心血管方面指标, 确保血压心率处于正常范围, 必要时采用药物对症治疗。针对长期使用特立帕肽的患者, 越来越多的研究推荐采用个性化的治疗方案, 根据患者的不同风险因素、基础疾病以及不良反应的监测结果, 调整治疗策略。在我们选择药物对症治疗不良反应时, 需要关注的问题就是药物间是否存在相互作用, 使用对不良反应处理的药物是否会影响特立帕肽本身对骨质疏松症的治疗效果, 这也是当前研究进展中尚未解决的问题。

4.3. 风险

4.3.1. 骨肿瘤风险

虽然特立帕肽在临床试验中未发现明显的骨肿瘤风险, 但由于其是副甲状腺激素的类似物, 理论上可能存在风险。因此, 特立帕肽不推荐用于有骨肿瘤病史的患者[13]。

4.3.2. 骨肉瘤风险

早期的动物研究中表明, 在大鼠身上长期使用特立帕肽会导致骨肉瘤的发生, 这使得我们在临床对

于骨质疏松症的患者使用特立帕肽格外注意,但是,值得注意的是,我们研究的对象从来都是骨质疏松症的患者,而非肿瘤高风险群体。在近五年的两篇文献研究中也发现:(1)在长达15年的长期监测中表明使用特立帕肽相关的骨肉瘤发病率与根据骨肉瘤背景发病率所预期的并无不同[14];(2)经过长达15年的长期监测,临床试验和上市后监测研究也没有表明骨肉瘤的风险会增加。证明没有任何实质性证据表明使用特立帕肽的患者会患骨肉瘤[15]。

4.4. 禁忌

故而,尽管尚无明确证据表明特立帕肽的使用在人类中会显著增加骨肿瘤及其他骨肿瘤形成的风险,但出于谨慎考虑,我认为应该禁止对以下类型的患者使用特立帕肽,如畸形性骨炎、骨骼疾病放射治疗史(辐射会增加骨肿瘤的发生率)、肿瘤骨转移及合并高钙血症、严重肾功能不全、18岁以下的青少年和骨骺未闭合的青少年(青少年骨骼尚未发育成熟,可能对特立帕肽的刺激作用更加敏感)、对本品过敏者[13]。

5. 未来研究方向

5.1. 优化剂量与疗程

有研究表明:(1)超剂量使用特立帕肽对某些区域骨密度(如桡骨远端及胫骨远端)较常规量使用特立帕肽有进一步的改善,对于骨微结构(如胫骨远端骨微结构)的改善亦有进一步提高,但是效果不甚明显[16];(2)超剂量使用特立帕肽较常规量使用特立帕肽在腰椎与髌部的骨密度改善反而逊于后者,在维持皮质容积矿组织骨密度和骨小梁厚度方面前者优于后者[17];但是,目前为少量的小样本量的研究证据,且研究结果不尽相同尚无法得出统一的指导意见,所以未来我们还需要更多的、大样本量研究证据来进一步探索常量与加量,甚至进一步探索出用量基线及用量极限与骨密度之间的关系,如此方可指导临床医生制定出精准的用药方案,以优化治疗效果。疗程方面,虽然早在2020年11月,美国食品药品监督管理局(FDA)取消终身累计不超过24个月的治疗限制与警告,但是国内说明书中,特立帕肽终身累计使用时间仍不能超过24个月[18],所以我们是否可以遵循国外标准,延长特立帕肽的使用时间呢?若延长使用后,是否会带来可观的收益?这些问题都值得我们去更进一步地探索,且需要更多大样本的研究证据来证明这一点。

5.2. 联合治疗

有研究表明较单独使用特立帕肽而言,联用唑来膦酸类[19]及地舒单抗[20]收益更大,且两种方案均无骨折风险降低数据,而且在使用的先后顺序方面,首先使用特立帕肽,而后再序贯地舒单抗与首先使用地舒单抗,而后再序贯特立帕肽二者相比而言,骨密度的改善表现前者更加良好[20],但是未来我们还须在此基础上继续扩大研究,获取更多证据支持,更应该继续研究特立帕肽与其他抗骨质疏松药物的联合使用效果,以此来提高治疗效果和减少副作用。

5.3. 个体化治疗

在考虑了经济成本、治疗收益、便捷用药结合当前世界范围内对骨质疏松认识的前提下,临床医生可以结合遗传信息和临床特征制定个体化治疗方案,实现精准的个体化治疗。但是我们不得不正视临床中所出现的诸多问题,比如比较常见的几个问题就值得我们去研究并加以改善,首先,特立帕肽国产化的情况下,该药物的使用对患者带来的经济压力依然是当前最棘手的问题之一。其次,给药的频率频繁,每日一次的皮下注射给患者的生活带来了极大的不便,为此,将来有待推动研发,研究出长效的特立帕

肽。最后,在每日一次的给药频率下,患者几乎随时要将药物带在身旁以便完成每日的注射任务,但是由于其需要 2℃~8℃的冷藏条件,无疑又给患者带来了一个难题。所以,以上问题都是需要去研究解决的,药物价格的下降需要多方面的合作,包括政府政策的支持、制药企业的定价策略、医疗保险的覆盖、以及公众对药物可及性的关注,针对给药频率高、保存条件受限这两点,生物制药科技的高质量发展促进研发和生产效率的提升是至关重要的。

5.4. 序贯治疗

顾名思义,序贯治疗指的是在抗骨质疏松治疗的不同阶段使用不同的药物,以巩固治疗效果并减少副作用。针对特立帕肽使用后序贯其他类别药物,无论是否按疗程使用特立帕肽,我们应该在停用后应对长期骨密度和骨折风险变化进行评估,虽然有长期研究显示,停用特立帕肽后骨密度的维持效果仍优于未治疗的基线水平,亦有研究表明特立帕肽停药后对骨折的持续保护至存在 18 个月之久[10],但是目前最为推荐的是在停用特立帕肽后立即进行双磷酸盐类药物进行序贯治疗,这样不仅可以预防停药后发生的骨密度断崖式下跌,还可维持前期的收益,降低停药后的骨折风险[21] [22],而且有研究表明序贯治疗的确可带来额外的健康收益(质量调整生命年的收益更大)[22]。然而针对特立帕肽作为抗骨吸收药使用后的序贯治疗来讲,客观的治疗收益表现在了长期使用抗吸收药物且骨密度改善不显著的患者身上。但是其余的抗骨质疏松药物的序贯治疗还有待研究,以期骨质疏松症患者提供了更加灵活和个性化的选择。

6. 结论

特立帕肽作为一种骨形成促进药物,在老年性骨质疏松症的治疗中展现了显著的疗效。其能够有效增加骨密度、降低骨折风险,并且相对安全。然后,综上所述,我认为当前仍需进一步的研究来优化其使用方案、探讨联合治疗和个体化治疗策略、正确地处理其使用后给患者带来的不良反应、评估其长期效果及探索其停药之后有效的序贯治疗。

基金项目

- 1) 云南省重大科技专项计划(202102AA310040);
- 2) 昆明市卫生科技人才培养项目医学科技学科带头人培养计划任务书项目编号:2023-SW(带头)-01;
- 3) 昆明市卫生科技人才培养项目医学技术中心建设项目任务书,项目编号:2023-SW(技)-05;
- 4) 云南省第一人民医院临床医学研究中心开放项目任务书,项目编号:2023YJZX-GK02。

参考文献

- [1] Bijlsma, A.Y., Meskers, C.G.M., Westendorp, R.G.J. and Maier, A.B. (2012) Chronology of Age-Related Disease Definitions: Osteoporosis and Sarcopenia. *Ageing Research Reviews*, **11**, 320-324. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.01.001>
- [2] Serio, B., Paolino, S., Casabella, A., Botticella, G., Serio, C. and Molfetta, L. (2013) Osteoporosis in the Elderly. *Aging Clinical and Experimental Research*, **25**, 27-29. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0107-9>
- [3] 陈蕃. 21 世纪老龄问题研究[M]. 北京: 宇航出版社, 1993.
- [4] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2022.
- [5] Jiang, Y., Zhao, J.J., Mitlak, B.H., Wang, O., Genant, H.K. and Eriksen, E.F. (2003) Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] Improves Both Cortical and Cancellous Bone Structure. *Journal of Bone and Mineral Research*, **18**, 1932-1941. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.11.1932>
- [6] 林华. 骨质疏松症骨微结构的病变与药物治疗[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(22): 1531-1538.
- [7] Fan, Y., Hanai, J., Le, P.T., Bi, R., Maridas, D., DeMambro, V., et al. (2017) Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate. *Cell Metabolism*, **25**, 661-672. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.01.001>

- [8] Kim, S.W., Pajevic, P.D., Selig, M., Barry, K.J., Yang, J., Shin, C.S., *et al.* (2012) Intermittent Parathyroid Hormone Administration Converts Quiescent Lining Cells to Active Osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 2075-2084. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1665>
- [9] Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., *et al.* (2001) Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, **344**, 1434-1441.
- [10] Lindsay, R., Scheele, W.H., Neer, R., Pohl, G., Adami, S., Mautalen, C., *et al.* (2004) Sustained Vertebral Fracture Risk Reduction after Withdrawal of Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Archives of Internal Medicine*, **164**, 2024-2030. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.2024>
- [11] Niimi, R., Kono, T., Nishihara, A., Hasegawa, M., Matsumine, A., Kono, T., *et al.* (2016) Usefulness of Daily Teriparatide Treatment in Elderly Patients over 80 Years of Age. *Osteoporosis International*, **27**, 1869-1874. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3479-1>
- [12] Wen, M., Luo, D., Li, J., Lu, B., Ling, P., Liu, F., *et al.* (2024) Comparing Musculoskeletal and Connective Tissue Disorder Risks of Teriparatide and Abaloparatide in Osteoporosis: An Analysis Based on FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opinion on Drug Safety*, **18**, 1-10. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2382228>
- [13] 中国康复技术转化与发展促进会骨质疏松性骨折加速康复专业委员会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病委员会骨与关节学组, 中国医师协会骨科医师分会骨质疏松工作委员会. 特立帕肽治疗骨质疏松性骨折中国专家共识(2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(17): 1456-1465.
- [14] Gilsenan, A., Midkiff, K., Harris, D., Kellier-Steele, N., McSorley, D. and Andrews, E.B. (2020) Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 244-251. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4188>
- [15] Abdulelah, A., Haddad, B., Al-Hajahjeh, A., Al-Qirem, L.M. and El-Amayreh, L. (2023) The Risk of Developing Osteosarcoma after Teriparatide Use: A Systematic Review. *Orthopedic Research and Reviews*, **15**, 191-198. <https://doi.org/10.2147/orr.s408718>
- [16] Ramchand, S.K., David, N.L., Lee, H., Bruce, M., Bouxsein, M.L., Leder, B.Z., *et al.* (2020) Effects of Combination Denosumab and High-Dose Teriparatide Administration on Bone Microarchitecture and Estimated Strength: The DATA-HD HR-pQCT Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 41-51. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4161>
- [17] Chiba, K., Okazaki, N., Kurogi, A., Watanabe, T., Mori, A., Suzuki, N., *et al.* (2022) Randomized Controlled Trial of Daily Teriparatide, Weekly High-Dose Teriparatide, or Bisphosphonate in Patients with Postmenopausal Osteoporosis: The TERABIT Study. *Bone*, **160**, Article 116416. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116416>
- [18] Miller, P.D., Lewiecki, E.M., Krohn, K. and Schwartz, E. (2021) Teriparatide: Label Changes and Identifying Patients for Long-Term Use. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **88**, 489-493. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.21011>
- [19] Cosman, F., Eriksen, E.F., Recknor, C., Miller, P.D., Guañabens, N., Kasperk, C., *et al.* (2010) Effects of Intravenous Zoledronic Acid Plus Subcutaneous Teriparatide [rhPTH(1-34)] in Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 503-511. <https://doi.org/10.1002/jbmr.238>
- [20] Leder, B.Z., Tsai, J.N., Uihlein, A.V., Wallace, P.M., Lee, H., Neer, R.M., *et al.* (2015) Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis (the Data-Switch Study): Extension of a Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **386**, 1147-1155. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61120-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61120-5)
- [21] Rittmaster, R.S. (2000) Enhancement of Bone Mass in Osteoporotic Women with Parathyroid Hormone Followed by Alendronate. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 2129-2134. <https://doi.org/10.1210/jc.85.6.2129>
- [22] Kurland, E.S., Heller, S.L., Diamond, B., McMahon, D.J., Cosman, F. and Bilezikian, J.P. (2004) The Importance of Bisphosphonate Therapy in Maintaining Bone Mass in Men after Therapy with Teriparatide [Human Parathyroid Hormone(1-34)]. *Osteoporosis International*, **15**, 992-997. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1636-z>