

· 会议报道 ·

第十二届国际钙调节激素会议

薛 延 刘志厚

第十二届国际钙调节激素会议(ICCRH)于1995年2月14日~19日在澳大利亚墨尔本举行。来自世界三十多个国家1000多名代表包括来自中国的8名代表出席了会议。

会议共收到论文摘要571篇,其中大会发言80篇,壁报491篇。论文分为六个部分:(1)骨质疏松(241篇);(2)代谢性骨病(67篇);(3)钙调节激素及其基因,合成与代谢(41篇);(4)钙调节激素;受体及其作用(73篇);(5)细胞生物学(92篇);(6)基质及局部因子(57篇)。现将主要交流与讨论的问题归纳如下。

1 骨质疏松的研究进展

1.1 病因学:Johnston认为骨的脆性主要取决于骨密度的高低和骨的显微结构。骨量减少是骨质疏松性骨折的主要危险因素。峰值骨密度是由基因和环境因素所决定的。峰值骨密度低是后来发生骨折的主要危险因素。钙的摄入量和运动对峰值骨密度的高低有决定性意义,尤其是十八岁以前。围绝经期妇女的骨丢失从髌部开始发生,骨丢失的程度与激素的水平有关。此后的骨丢失与继发性甲旁亢有关。男性骨丢失的速度仅有妇女的一半。总之骨质疏松引起骨折的原因是复杂的,多方面的。

1.2 VDR等位基因与骨密度的关系

1994年Morrison和Eisman首先在Nature杂志上发表了“从维生素D受体的等位基因来预测骨密度”的论文。本次会议上收到有关论文七篇。作者认为成人早期的骨密度水平对骨质疏松性骨折的危险性起决定性作用。60%的妇女由于骨密度低而发生骨质疏松骨折。健康人中有75%的基因对骨密度有影响。60岁以上的妇女,74%的BB基因型骨密度都低于骨

折阈,但60%的bb基因型都高于骨折阈。从BB,Bb到bb基因型,血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平呈逐渐降低;人种之间骨与钙内环境及骨密度的不同都可以用VDR等位基因不同来解释,因此用VDR等位基因可以来预测骨密度。无论钙的摄入量有何不同,在bb和BB基因型腰椎骨密度有明显不同。与年龄有关的骨丢失也与基因的多形性有关。

1.3 雌激素的作用机理

雌激素(E_2)有促进破骨细胞(OC)凋亡的作用, E_2 缺乏可延长OC的存活,这一作用是由IL-1调节。 E_2 缺乏时骨髓中OC前体增加。卵巢切除后的大鼠血清IL-6水平持续增高而骨量减少,表明骨丢失是与IL-6的增加有关。 E_2 可能间接作用于IL-6受体基因后动子抑制IL-6的生成。

关于OC中是否存在着雌激素受体(ER)仍存在着不同看法。有人用 $0.1\sim 100\text{nmol}/\text{LE}_2$ 加入OC样细胞基质直至24小时在细胞形态与数量上均无明显改变,认为OC样细胞不是 E_2 主要靶细胞, E_2 对骨吸收的影响是通过成骨细胞的间接作用而实现的。

1.4 骨质疏松症的诊断

骨质疏松症患者骨密度或骨矿含量低于年青人均值2.5个标准差。

非创伤性骨量测量除了单光子吸收法(SPA),双能X线吸收法(DXA),定量计算机测量法(QCT)外,超声波测量也进展较快,既能反映骨密度也能反映骨强度和骨结构,预测骨折。

此外骨代谢生化指标在骨质疏松的诊断和治疗上都是不可缺少的,它们具有快速、灵敏和动态反映骨转换的特点。骨形成的生化指标除了总ALP,骨钙素,I型胶原羧基端前肽

(PICP)外,骨 ALP 的特异性更强。骨吸收的生化指标除了尿羟脯氨酸(HOP),胶原吡啶交联(Pyr)、血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)外,英国报道了一个新的骨吸收指标——半乳糖基赖氨酸(Galactosyl hydroxylysine)与Pyr,DPyr 和 HOP 的相关性达 0.96。骨代谢生化指标在评价年骨丢失率,预测骨密度和骨折危险性,在鉴别诊断原发与继发性骨质疏松,在对药物疗效评价上具有重要意义。

1.5 骨质疏松治疗的现状与未来

经过五十年来的研究已发现 12 项抗骨折有效的药物。

抗腰椎骨折的药物包括:Etidronate(类双磷酸药物),雌二醇及其贴剂,降钙素,1,25(OH)₂D₃,氟化物+E₂(降低氟的毒性)。

抗腕部骨折的药物:VitD,钙剂,甲状旁腺激素(增加小梁骨的骨密度)。

新型雌激素类药物:Reloxifene(E₂的增强剂,苯并噻吩类,副作用小,不刺激子宫收缩),Droloxifene(降低骨丢失,降低胆固醇,副作用小),Tamoxifene(抗 E₂ 药物,防止乳腺癌,减少骨丢失)。

新型双磷酸类药物:Alendronate, clodronate, Tiludronate 和 Risedronate(抑制骨吸收,增加骨密度)。

其他药物:诺塞甾酮(norethisterone,能明

显增加骨密度),前列腺素 E₂(增加外周骨及膜内骨的形成)及胰岛素生长因子(IGF-1,增加皮质骨厚度)。还有一些药物如生长激素,生长因子,硅化物,锶盐和类黄酮等有待进一步探索。

总而言之,治疗骨质疏松的药物本身应该是安全和有效的,不增加骨折的发病率,并需要通过流行病学调查证实。

2 骨代谢基础研究的进展

2.1 细胞生物学:基质与局部因子:(1)调节破骨细胞的细胞因子主要有以下几类:激活因子(IL-1,IL-6,IL-6R,IL-11),抑制因子(IL-4,IL-13 通过 IL-2 受体的 r 链起作用)信号传递蛋白(gp130)。(2)C-FOS 是调节破骨细胞分化的主要基因。(3) $\alpha\beta$ Integrin 粘附在破骨细胞上,参与骨吸收。

2.2 钙调节激素:基因,合成代谢及受体作用:在 114 篇论文摘要中有三分之一是有关甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)。PTHrP 是一种自分泌或旁分泌激素,角细胞分泌大量 PTHrP。它与平滑肌收缩,妇女哺乳期及高钙血症的形成有关。PTHrP 基因表达及调控方面的研究是在分子生物学上突破性的进展。除了对 PTH/PTHrP 受体表达的研究,还有降钙素受体,维生素 D 受体及钙受体表达方面的报道。