

· 国外动态 ·

美国骨矿研究协会第19届年会简介

蒋业斌 丁桂芝 周学瀛

美国骨矿研究协会(American Society for Bone and Mineral Research, 简称 ASBMR)第19届年会于1997年9月10日至14日在美国俄亥俄州辛辛那提市召开,参加大会的有来自世界各地的学者约4000人。

1 会议概况

会议共收到论文摘要1690篇,比上届年会增加95篇,与10年前的第9届年会相比增加了1086篇。代表们提交的论文摘要大致可分为12个专题(见表。)

表 ASBMR 第19届年会论文专题类别与数量

专题类别	收到论文份数
骨质疏松症治疗	212
骨质疏松症诊断	184
成骨细胞	162
骨生长因子	157
VD及VD受体基因(含类固醇激素)	136
骨质疏松症流行病学	134
肽类调钙激素	127
骨质疏松症的病理生理	122
破骨细胞	117
骨、软骨与结缔组织	101
骨质疏松症的基因诊断与防治	74
其它骨病	164

会议期间由厂家赞助小型卫星学术会议9场,并有8个专业学术组召开了学术交流会。大会还组织了20场“会见教授”专题讨论会,使代表们有机会能与某一领域的专家学者直接进行面对面学术上的深入探讨,这是一种很受与会代表欢迎的会议形式。

2 学术特点

2.1 骨质疏松症治疗的研究更加广泛,某些领域有了新的突破。

1. 选择性雌激素受体调节剂的研究。选择性雌激素受体调节剂治疗骨质疏松症是近几年才发展起来的一种新的治疗手段,会上一项临床研究报告发现,使用选择性雌激素受体调节剂 Raloxifene 对平均年龄为68岁,用药开始时至少有1处椎体压缩性骨折的143例绝经后妇女治疗一年后发现,病人骨转化的生化指标降低,而骨密度增加。疗效虽不如雌激素,但其优点是能降低血脂,对子宫和乳腺无明显副作用。为有雌激素用药禁忌患者和不愿使用雌激素治疗的患者提供了选择治疗手段。此药最近已获美国联邦食品卫生管理局(FDA)批准正式上市。

2. 甲状旁腺激素(PTH)及PTH相关肽(PTHrP)的研究更加深入。尽管早以证实原发甲旁亢患者有明显的骨质疏松和骨病改变,但仍有不少学者从动物实验及人体临床防治方面,对PTH及PTHrP的基因与细胞调控、信息传递等领域进行了研究。最近的研究发现,无论是对动物或人体小量注射PTH,尤其是间歇给药可明显增加脊椎骨密度和骨量,在用药的第一年增加尤为明显,但对髓骨骨密度和骨量改变的作用不明显,长期连续注射会出现类似降钙素样的脱逸效应,一般发生于给药一年以上的病例。关于PTH和PTHrP防治骨质疏松症的作用机理,最佳肽链选择仍有待进一步研

究,会上报道的有效肽链以 PTH1-34 较多。其可能发生的副作用为高尿钙和高血钙,用药期间,特别是在开始用药的前三个月需严密监测病人钙的摄入量、血钙和 24 小时尿钙排出量。

3. 其它药物。有报道使用鼻腔喷雾剂鲑鱼降钙素治疗 1175 例有椎体压缩性骨折的病人,用药 3 年,每日 200IU,可减少脊椎骨再发性压缩性骨折的发生,但对骨密度的改善无明显作用。单次给大鼠骨内注射骨形态蛋白 BMP-2,可至少在 2 个月内抑制去卵巢大鼠的骨丢失。对 10 例绝经后妇女同时使用抗骨吸收剂二磷酸盐和骨同化剂甲状旁腺激素治疗,生化指标测定显示二磷酸盐并不影响甲状旁腺激素的成骨作用。值得一提的是,由中国学者报道的中药可预防大鼠骨质疏松的文章,引起了与会学者的极大兴趣。

2.2 细胞与分子生物学研究进展迅速。从分子生物学水平对生长激素和各种生长因子及细胞因子对骨质疏松症的影响进行了体内、体外动物实验和临床方面的广泛研究是本次会议的一个重点。在对高骨密度小鼠 C3H 和低骨密度小鼠 B6 研究发现,IGF-1 水平对两种小鼠的峰值骨量有决定性影响,高 IGF-1 水平同时伴有高 GH,调节 GH 水平的基因可能对决定峰值骨量起关键作用。降钙素能增加人类某些成骨细胞系(如 SaOS-2, HBV-155, HBV-163)的 IGF-1 和 IGF-1 生成水平。使用二磷酸盐处理成骨细胞 CRP10/30 可产生一种能抑制破骨细胞的肽。除卵巢外,大鼠雌激素 β 受体主要表达在成骨细胞上。生物应力可刺激前成骨细胞向成骨细胞分化,并减少成骨细胞凋亡,用维生素 D_3 及其类似物刺激骨肉瘤 MG-63 细胞,可抑制该细胞增生并诱导向成骨细胞分化。类似物效力高于维生素 D_3 。维生素 D 受体 DNA 质粒转染显示,高效类似物具有高效转录性,表明维生素 D 及其类似物的作用方式在于转录激活的内在效力。维和素 A 虽可抑制 MG-63 细胞的增生,但不能诱导其分化。在对 19 例女性(83 \pm 8 岁)老年骨质疏松症伴髌关节骨折患者与相同例数

的正常对照组(82 \pm 3 岁)的血 IGF 系统、PTH 和股骨骨密度检测发现,骨折组血清 IGF-1, IGF-1, IGFBP-3 和 IGFBP-5 水平显著下降,而 IGF-4 和 IGFBP-4 水平则明显升高。骨折组患者的股骨 BMD 显著性低于对照组,并与 IGF-4 水平呈负相关($r=0.43, P<0.05$)。PTH 水平与 IGFBP-4 水平呈正相关($r=0.35, P<0.001$)。股骨 BMD 与 IGF-1, IGF-1, IGFBP-3 和 IGFBP-5 呈正相关($r=0.87, P<0.001$)。

2.3 去基因(Knock-out gene)或转基因(Transgenic gene)动物在研究骨质疏松症发病机理与开发新药方面的作用受到重视。用去除某种特殊基因片段或转基因动物制成各种骨质疏松症动物模型的研究是本次会议的一大特点。会上报道了使用转基因和去基因片段制成各种动物模型方法,如去除 VDR 基因,去除某种特殊 Src 基因如 Src-/-或 Src-/-hck-/-或 FAK(Focal adhesion kinase)等以期达到抑制某种基因表达或允许某些特殊基因过度表达从而提供了从不同角度来观察和研究不同基因型改变对动物骨骼的影响及其对不同治疗的反应。报道显示,Src 蛋白突变和抑制 SrcSH₂ 可诱导破骨细胞凋亡。C-Src 的表达为正常破骨细胞功能所必需,但并不影响破骨细胞的形成和生存,将野生小鼠的 C-Src 基因转移至 Src-/-缺失的突变小鼠破骨细胞后可使这种小鼠不致发生骨质疏松。另一个新发现的 FAX 家族成员 Pyk2 则在类破骨细胞中大量表达。除去雌激素 α 受体的基因小鼠在去除卵巢后表现为皮质骨和松质骨都有骨丢失。除去维生素 D 受体的基因小鼠虽表现有佝偻病、甲旁亢、低钙血症等表现,但并不影响破骨细胞的产生和形成。除去 25 单羟维生素 D_3 受体 24 羟化酶基因的小鼠可引起膜内成骨缺陷。大剂量维生素 D_3 和双氢速变固醇治疗兔可引起皮质骨转换和骨再建增加,皮质骨吸收增加,而软骨内成骨初级骨小梁改建降低,骨和软组织转移性钙沉积。

2.4 骨质疏松症的诊断方法有了更多的选择。

在一项对 1258 例 60~80 岁丹麦女性 DXA 检测发现,股骨近端 BMD 值比腰椎 BMD 值能更好的预测椎骨骨折。股骨近端 DXA 测定和跟骨超声检查可预测股骨骨折,而指骨超声和骨密度检查则不能有效预测骨折。在对 60 例(76 岁±)女性和 22 例(77 岁±)男性病人和 180 例(74 岁±)女性和 38 例(74 岁±)男性对照组的人体腰椎、股骨近端和跟骨取材标本生物力学及 DXA 测定研究发现,某一部位的骨密度值仅和该部位的力学强度最为相关。对 20 例尸检腰 2 椎体取材标本进行高分辨率 CT 扫描及骨组织形态计量学比较显示,对于骨结构的测量,高分辨率 CT 扫描和骨组织形态计量学两种方法具有高度相关性。

双能 X 线骨密度仪及 CT 扫描已广泛应用于临床及药物开发研究。值得注意的是周围骨计算机扫描仪(Peripheral Quantitative Computer Tomography,简称 PQCT)这一设备,在国外也有广泛的应用。PQCT 设备精巧,价格比全身 CT 要便宜很多。旧一代的 PQCT 只用于桡骨远端,而新一代的 PQCT 机器可用于股骨远端及四肢骨的其它部位。在骨质疏松诊断、治疗、新药物疗效观察、流行病学调查、对骨强度的计算及对骨折危险性预测方面起着重要的作用,它和全身 CT 扫描机一样,能够分别测量皮质骨和松质骨三维容积骨密度。这一作用比双能 X 线骨密度仪及单、双光子骨密度仪仅能投射性测量二维面积骨密度,并且不能区分皮质骨和松质骨的功能要先进。PQCT 在动物实验中除了测量三维骨 BMC、BMD 外,还能测量好几种骨生物力学参数,如皮质骨轴面最大惯性矩、最小惯性矩、应力应变指数(Stress Strain Index)等。有报道,通过对 PQCT 松质骨扫描后进行图象处理和分析,可以量化骨小梁连接性的很多参数,相当于骨组织学切片静态骨形态计量技术。目前正在设法提高 PQCT 图象的信噪比及分辨率。会议上报道 PQCT 测量 BMD 重复性(CV)为 0.21%~0.27%,就精确

性而言,目前与骨灰化的相关系数为 0.992。

生化指标检测在会上也是一个热门但又颇具争议的领域。用雌激素和钙治疗后检测血清和尿中 N-端胶原相关肽(N-Telopeptide, ELISA 法)表明血清中 N-端胶原相关肽为一种敏感且重复性好的反应骨吸收的指标。对 22 例(66 岁±)绝经后妇女血液和髌骨检查显示,生化指标和骨组织形态计量学指标密切相关。对 2027 例绝经期后妇女使用二磷酸盐治疗 3 年,发现骨转化生化指标值能预测脊椎骨骨密度值,但不能预测髌关节骨密度值。对绝经期后妇女血液检测发现,白细胞介素 6 随年龄增加而增高,从而推测白细胞介素 6 可能介导甲状旁腺所引起的骨吸收。通过对 348 例 23-90 岁男性骨密度和血液中雌、雄激素测定发现,雌激素水平亦为男性骨密度的主要决定因素。

2.5 骨质疏松症的发病率。根据美国国家骨质疏松基金会公布的流行病学调查显示,在美国 1995 年因骨质疏松导致的骨折耗资 138 亿美元,预计到 2030 年这一费用将增至 600 亿美元。美国目前约有 2800 万人受骨质疏松症的威胁,1000 万为现症患者,其中女性占 80%以上。中国学者在会上发表了我国骨质疏松流行病学调查结果和远景预测,做为世界上的人口大国,我国骨质疏松发病率呈逐年上升趋势,公布的预测数据让各国学者瞩目。在一组对 1381 例妇女调查中发现,高骨密度值和使用雌激素治疗可同时减少心肌梗塞的发生。另一组对 6045 例白人 6 年的随访发现,快速跟骨骨密度丢失可增加未来 3 年内死亡的危险性。对 330 例青少年调查发现,环境因素如体育锻炼、日光、饮食等对骨密度有明显影响,提示骨质疏松的预防应始于生命的早期阶段。对 235 例心脏或肝脏移植的病人随访发现,施行手术后 3 年为椎体骨折多发期。

下届 ASBMR 年会将于 1998 年 12 月 1 日至 6 日在美国加州旧金山市举行,由 ASBMR 和国际骨矿协会(IBMS)联合召开。