

# 锶与骨矿代谢

杨玲 殷晓进

## 一、概述

锶(Strontium)是一种与钙同族的碱土金属元素,在元素周期表中位于钙的下方相邻位置(本族元素有铍、镁、钙、锶、钡),原子序号为38,分子量为87.62。锶广泛存在于自然中,在地壳中的含量为450 mg/kg,天然羟基磷灰石层岩中为23 g/kg,海洋中为8 mg/L,河流、地下水中为0.021~0.375 mg/L,食物中为0.3~5.1 mg/kg。锶在地壳元素中的含量列第15位,它的天然同位素都是稳定性同位素,其中<sup>88</sup>Sr的丰度最高(82.58%)(表1)。由人工核反应产生的锶的放射性同位素痕量地存在于环境中(表2),其中<sup>90</sup>Sr的半衰期最长,达29年。锶同位素在生物学、医学方面应用广泛,例如利用锶的亲骨性可以采用放射性锶同位素<sup>90</sup>Sr、<sup>89</sup>Sr治疗骨癌和癌症骨转移引起的骨痛,放射性同位素<sup>85</sup>Sr和稳定性同位素<sup>88</sup>Sr常被用作研究骨形成与代谢的示踪剂。

表1 锶的天然同位素<sup>[2]</sup>

同位素	原子质量( $m_r/u$ )	天然丰度(%)
<sup>84</sup> Sr	83.913430	0.56
<sup>86</sup> Sr	85.9092672	9.86
<sup>87</sup> Sr	86.9088841	7.00
<sup>88</sup> Sr	87.9056188	82.58

表2 锶的放射性同位素<sup>[2]</sup>

同位素	原子质量( $m_r/u$ )	半衰期	衰变模式
<sup>80</sup> Sr	79.92453	1.77 h	俘获电子,转化成 <sup>80</sup> Rb
<sup>81</sup> Sr	80.92322	22.3 m	俘获电子,转化成 <sup>81</sup> Rb
<sup>82</sup> Sr	81.91840	25.36 d	俘获电子,转化成 <sup>82</sup> Rb
<sup>83</sup> Sr	82.91756	1.350 d	俘获电子,转化成 <sup>83</sup> Rb
<sup>85</sup> Sr	84.912936	64.85 d	俘获电子,转化成 <sup>85</sup> Rb
<sup>89</sup> Sr	88.907455	50.52 d	放射 $\beta$ 射线,转化成 <sup>89</sup> Y
<sup>90</sup> Sr	89.907738	29.1 y	放射 $\beta$ 射线,转化成 <sup>90</sup> Y
<sup>91</sup> Sr	90.91020	9.5 h	放射 $\beta$ 射线,转化成 <sup>91</sup> Y
<sup>92</sup> Sr	91.91098	2.71 h	放射 $\beta$ 射线,转化成 <sup>92</sup> Y

近年来,运用低剂量的锶治疗骨质疏松和关节炎的研究在医学界引起广泛的兴趣。2002年10月

在上海召开的“2002国际骨质疏松高级研讨会”上,法国施维雅公司专题介绍了该公司正在进行Ⅲ期临床试验的治疗骨质疏松的新药 Strontium ranelate(雷诺锶盐,结构式如图1所示)的研究进展。临床前研究以及正在进行的临床研究都证明,雷诺锶盐有望成为目前所缺少的具有促成骨作用的、同时具有拆耦联作用的骨质疏松症治疗药物。由于骨质疏松治疗药物给药周期长,目前Ⅱ、Ⅲ期临床试验所采用的有效治疗剂量为每天日服2g的雷诺锶盐在这样一个背景下,锶的吸收、代谢与生理、病理和药理作用引起广泛的关注,而迄今为止人们在这方面仍所知甚少,这是目前进一步挖掘锶的医药应用价值所面临的一个重要问题。

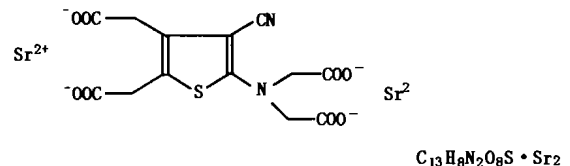


图1 雷诺锶盐(Strontium ranelate)的结构式

锶与钙的元素性质相近,因而它们具有很多相似的生物学特点。人们很早就认识到锶是一种亲骨性元素(bone-searching element),锶和钙在胃肠的吸收机制相近。近年来人们结合实际应用背景对痕量的放射性锶同位素、大剂量和低剂量的非放射性锶同位素在大鼠、猴、人体内的摄入和代谢进行了研究,加强了对锶的生物效应和生理、药理作用的了解。

## 二、锶的体内代谢

### 1. 锶的吸收

锶和钙一样主要通过胃肠吸收进入血液循环。锶在小肠的吸收机制与钙类似,存在主动转运和被动扩散两种吸收方式。被动扩散发生在小肠内锶浓度较大的时候,锶离子顺着浓度梯度的方向通过细胞间隙弥散而进入血液,是不需要能量的过程。在小肠内锶的浓度较低时主动转运过程占主导地位,

通过钙结合蛋白的作用使锶离子逆浓度梯度或电化学梯度的方向发生转运,该过程存在饱和吸收上限<sup>[3]</sup>。动物试验表明,给大鼠每日服用剂量达 770 mg/kg 的  $\text{Sr}^{2+}$ ,则小肠钙的绝对吸收值和相对吸收值及钙在体内的半衰期均显著降低,而每日服用剂量低于 153 mg/kg 的  $\text{Sr}^{2+}$  则不影响钙的吸收<sup>[4]</sup>。这两种离子肠胃吸收的拮抗性现象产生的基础正是两者吸收机制的一致性,长期以来认为过量的锶会干扰钙的吸收与代谢,而实验证明低剂量的锶并不影响钙的吸收,这缘于钙的主动跨膜运输效率高于锶。

除了通过胃肠吸收,锶还可通过呼吸道及皮肤进入人体。研究表明长期工作于富锶环境下的从事碳酸锶作业的工人体内锶水平较常人高<sup>[5]</sup>。一般认为呼吸道和皮肤吸收途径的重要性低于胃肠吸收途径,但尚缺少更多有关这类吸收过程的机制的研究报道。

## 2. 锶在体内的分布

锶和钙一样是亲骨性的元素。人体吸收的锶元素总量的 99% 存在于骨中<sup>[6]</sup>。据估计与骨结合的这部分锶中有 0.65% 的锶可以溶解于细胞外液中,使骨锶与血锶不断进行交换,浓度处于动态平衡之中。经测定,人一次性口服 2.5 mmol  $\text{SrCl}_2$  的血浆浓度半衰期为 37~58 h,血浆锶浓度在 1~2 周达到稳定水平<sup>[7]</sup>。大鼠连续口服雷诺锶盐后血浆锶在 10 d 内达到稳定水平。有研究表明人静脉注射放射性同位素  $^{85}\text{Sr}$  的血浆半衰期为 50 d<sup>[8]</sup>。

## 3. 锶的排泄

锶与钙具有相同的肠胃吸收机理,并且都在骨中浓集,主要的排泄途径都是随尿液排出体外。锶的放射性同位素  $^{89}\text{Sr}$  用于放射医学的临床研究表明 96% 的血浆锶通过肾脏排泄。肾脏排泄锶的速率大于排泄钙的速率,原因在于肾小管对钙的重吸收快于对锶的重吸收。幼儿时期由于肾小管的这种差异性吸收功能发育尚不健全,导致幼儿对锶的排泄能力弱于成年人<sup>[9]</sup>。这和儿童锶的总摄取效率达到 90%,远远高于老年人的 10% 的数据相一致<sup>[1]</sup>。

肾和小肠细胞的生物膜对钙的主动跨膜运输效率都高于锶,因而在低剂量下锶对正常的钙吸收和排泄没有不利的影 响。但在高剂量下,当被动扩散成为锶通过细胞膜的主导机制的时候,则可能产生一些不利的影 响。郭丽萍等<sup>[5]</sup>对碳酸锶作业工人的尿锶和血钙进行了调查,发现其尿锶和血钙水平显著高于对照组,并随工龄的增加有升高趋势。

## 三、锶在骨骼中的代谢

近年来对锶在骨骼中的定位研究受益于 X 射线荧光法和 X 射线微分析法 (X-ray microanalysis method) 等现代分析测试方法的应用。而 X 射线粉末衍射与拉曼显微光谱测量技术 (X-ray powder diffraction and Raman microspectrometric techniques) 则使得研究锶掺入骨骼之后对骨矿中羟基磷灰石晶体的晶格参数的影响成为可能。

目前人们了解到亲骨性微量元素主要通过以下 3 种机制<sup>[10]</sup>被骨骼吸收和释放:①同格化导致骨矿体积的增加,这是新生哺乳类骨代谢的主要特征;②破骨细胞对骨矿物质的吸收与同格化是生长期骨骼塑造 (modeling) 的主要方式,成年时期持续的低水平的吸收与同格化的重建 (remodeling) 过程保持骨骼的健康并按功能适应原则实现骨骼的结构修复 (re-structure);③表面置换与扩散置换。人体骨骼中 0.65% 的骨钙为可交换钙,在骨表面发生着血钙和骨钙(或其他微量元素)的快速交换。同时亲骨元素的离子能渗入骨骼内与钙离子进行扩散置换,这是一个相对缓慢的过程,成年时期,这种慢速的交换过程占主导地位。

## 1. 锶掺入骨骼的过程和在骨骼中的分布

MacDonald 等<sup>[11]</sup>给大鼠和小鼠口服  $\text{SrCl}_2$  溶液,发现第 1 天腿骨中  $\text{Ca}^{2+}/\text{Sr}^{2+}$  迅速下降,而随后的 6~8 周  $\text{Ca}^{2+}/\text{Sr}^{2+}$  的下降则变得非常缓慢。据此推测被人体吸收的锶按照两种不同的机理掺入骨骼:初始的快速掺入方式,依赖于成骨细胞的活性,在达到饱和后锶离子与骨钙进行离子交换而与骨样蛋白相结合;慢速掺入方式,锶离子与钙离子发生交换掺入骨矿结晶的晶格中。前者发生在新骨,而后者发生于旧骨。给猴口服雷诺锶盐 13 周,剂量为每日 100~750 mg/kg(折合锶的剂量为 34~255 mg/kg),采用 X 射线微分析法对进入骨矿物质的锶进行定位和半定量研究,结果表明锶剂量依赖性地掺入骨矿,在皮质骨和松质骨中不均匀地分布,松质骨中的含量高于皮质骨,新骨中的量比旧骨中的量高。虽然  $\text{Sr}^{2+}$  的离子半径(1.13Å)略大于  $\text{Ca}^{2+}$  的离子半径(0.99Å),但在上述剂量范围内,掺入骨骼中的锶并未使晶格参数产生明显的变化。即使在最高剂量下(每日 255 mg/kg),羟基磷灰石结晶中只有不超出十分之一的钙原子被锶取代<sup>[12]</sup>。这一研究结果表明了早期所认为的骨中钙被锶代替后会引 起不适骨矿化只有在高剂量下才可能发生,而低剂量下则对骨骼矿化没有不利的影 响。

## 2. 骨骼中锶的清除

骨中锶的清除分3种不同的过程和机制:可溶性锶的溶解;在羟基磷灰石晶体中的锶被钙所取代;破骨细胞的吸收。因此,总体来看骨矿中锶的消除不服从一阶动力学,没有确切意义上的半衰期,而且大大慢于体内锶的排泄速度。对兔注射锶后发现头骨中锶的半衰期有200~300 d<sup>[13]</sup>。另一项对猴的研究是在给猴每日口服100~750 mg/g的雷诺锶盐,13周后结束给药,再过6周后测定骨锶含量,发现骨锶含量下降达50%,与先前的给药剂量没有关联<sup>[14]</sup>。这表明锶的初始清除速率是很快的,快速清除期清除的锶是结晶表面的锶而非通过异离子取代掺入骨矿结晶中的锶。最终骨锶的清除是非常缓慢的非线性过程,估计在人体内半衰期有3年。尽管如此,与氟的半衰期20年,双磷酸盐的半衰期10年相比均要短得多。一些能够影响破骨细胞吸收的药物会影响锶的排泄速率,例如对锶标记的大鼠给予低钙饮食(0.08%钙),并且连续14 d注射24,25-二羟基VD<sub>3</sub>或氯屈磷酸盐(Clodronate),结果发现氯屈磷酸盐显著降低锶的排出,而24,25-二羟基VD<sub>3</sub>则引起锶排出的增加<sup>[15]</sup>。推测这是因为氯屈磷酸盐降低了骨吸收,而24,25-二羟基VD<sub>3</sub>使骨吸收增加,最终表现在锶的排除快慢上。

钙的主动跨膜运输效率高于锶,肾和肠细胞的生物膜对钙和锶的这种差别对待是非常肯定的,但对于钙与锶在骨与血之间的运输性的差异程度究竟如何尚不清楚。

### 3. 锶对骨矿代谢的作用

锶能通过钙通道进入细胞,在细胞内与有关的钙结合位点结合,从而影响细胞内和骨矿化过程中钙介导的生化过程,在骨矿代谢的多个环节产生影响,但这方面的详细情况缺乏足够的研究。组织学上发现锶存在于钙化骨的位置是在临近类骨质的钙化前沿的新骨,因而推测锶会对骨矿化过程产生影响。

锶对骨骼的作用与剂量大小密切相关。大剂量的锶会使骨矿代谢发生异常。高锶饮食的大鼠骨骼中的非胶原蛋白明显增加,而一些非胶原蛋白如骨桥蛋白及涎蛋白可改变骨矿化。锶对骨质矿化的不利影响还可通过不依赖于细胞的纯理化过程而发生,锶离子通过异离子交换取代骨矿结晶中的钙离子后,造成晶格网络的微小扭曲,影响结晶生长和骨骼的结构与强度;同时会增加骨矿的溶解,引起BMD的降低,如大鼠高锶饮食会导致类骨质增加而骨矿化减少,并产生佝偻病<sup>[16]</sup>。

低剂量锶对骨骼有益。体外通过细胞和组织培养的研究均表明锶能增强前成骨细胞的复制,增加成骨细胞的数量,刺激骨形成<sup>[17]</sup>;同时还能降低破骨细胞的活性,减少破骨细胞的数量,降低骨吸收的速率<sup>[18]</sup>。在鼠和人的体内研究中也得到相同的结果。每天给予低剂量的SrCl<sub>2</sub>或雷诺锶盐(316-634 mg/kg),持续9~26周,能够刺激骨形成并使骨吸收下降,在保持正常的矿化同时使松质骨体积增加;类骨质和成骨细胞表面增加,骨形成位点增多,同时骨的机械性能良好。长期(2年)动物实验的结果表明锶能增加骨量,提高雄性椎骨强度和雌性肱骨强度。研究中均未发现对矿化过程和骨矿化学的不利作用。研究还表明锶的促成骨作用与1,25(OH)<sub>2</sub>维生素D和甲旁腺素(PTH)没有关联。对正常和去势大鼠的研究表明雷诺锶盐具有拆耦联作用,在保持骨形成的同时抑制骨吸收<sup>[9-21]</sup>。锶对骨的上述有益作用也被临床研究所证实<sup>[23,24]</sup>。

锶盐作为治疗骨质疏松新药的研究目前已取得了较大的进展,法国施维雅公司的雷诺锶盐已进入了Ⅲ期临床试验。以下的代谢特点对于利用锶盐治疗骨质疏松症是很关键的:在治疗用剂量下锶主要是通过发生在骨矿结晶表面的交换而掺入骨中,羟基磷灰石晶体中只有少量的钙被锶替代(低于十分之一)。在停止给药之后,骨锶水平快速下降,但骨中深层结合的少量的锶的排泄非常缓慢,依赖于骨重建的活性。

低剂量锶作用于骨骼细胞的更深入的细胞机理的研究尚在进行之中。新近的研究表明自骨钙释放的钙能通过钙感应机制调节骨细胞的功能,在来源于小鼠、大鼠和牛的成骨细胞中已发现了钙感应受体。Quarles<sup>[25]</sup>提出低剂量锶对成骨细胞的作用可能是通过钙感应机制实现的,但具体的机制目前尚不清楚。

钙除了是骨矿的重要成分之外,还具有非常重要的显著的生理作用,它是细胞内多种激素、神经递质的第二信使,对肌肉收缩、神经传导、激素或受体的信息变化过程是非常重要的。而锶的生理作用,特别是锶对钙介导的生化过程具有什么影响尚缺少研究。

### 四、总结

根据迄今对锶盐的有关生理作用、药理作用和药代动力学的研究文献提供给我们的信息,早期的研究侧重于锶盐的自然摄入和有害摄入情况下生理和病理作用;在放射性锶盐治疗骨癌和骨痛的临床

应用中,人们通过药理、药代的研究进一步掌握了比较丰富的锶的生理作用特性,但仍以毒理和病理为侧重点。近年来发现低剂量的锶对骨细胞的作用有利于骨质疏松症的治疗,使人们开始重新审视锶盐的医疗应用价值。以雷诺锶盐为主要研究对象的临床前研究和临床研究都表明低剂量的锶可以产生明显的治疗效果,同时没有不良作用,为锶盐进入临床应用提供了依据。

锶对骨细胞的直接作用包括对成骨细胞的促进作用和对破骨细胞的抑制作用两个方面。目前治疗骨质疏松症的药物的作用机制大多局限于抑制破骨细胞的吸收,但对成骨细胞没有促进作用,因此这些药物改善骨质疏松症的效果十分有限。临床上迫切需要骨合成剂类的药物。目前临床应用的这一类药物只有氟化物,而氟化物的副作用非常明显,长期和大剂量的应用会产生骨矿化缺陷,影响新骨的机械性能。在美国最新上市的治疗骨质疏松药物 PTH 具有显著的促成骨作用,临床研究和应用表明 PTH 是目前提高骨矿含量、降低骨折风险效果最佳的药物。然而 PTH 是多肽类药物,需要注射给药,并存在一定的过敏风险,长期服用的安全性也还需要时间的考验。因而新的骨合成剂类的药物仍是目前骨质疏松症治疗领域关注的热点。拆耦联作用是锶盐治疗骨质疏松症的另一个独特之处。临床上还没有具有拆耦联作用的药物。成年期骨重建建立在耦联机制上,无论是老年性骨质疏松症的低转换还是绝经后骨质疏松症的高转换都不能被现有的药物改变,锶盐有可能成为一个突破。这些能使锶盐成为优良的骨质疏松治疗药物的药理作用还有待进一步的验证。如上所述,高剂量地摄入锶盐会产生非安全影响,锶盐治疗骨质疏松症的剂量必须控制在较低水平,锶盐的安全性无疑也有待严格的科学检验。

#### 参 考 文 献

- 郭世绂,罗先正,邱贵兴. 骨质疏松:基础与临床. 天津:天津科学技术出版社,2001.28-31.
- Lootopic Compositions of the Elements 1989. Pure and Applied Chemistry. 1998, 70, 217.
- Leeuwenkamp OR, van der Vijgh WJ, Husken BC, et al. Human pharmacokinetics of orally administered strontium. *Calcif Tissue Int*. 1990, 47:136-141.
- Morohashi T, Sano T, Yamada S. Effects of strontium on calcium metabolism in rats: 1. A distinction between the pharmacological and toxic doses. *Jpn J Pharmacol*, 1994, 64:155-162.
- 郭丽萍,褚风梅,崔守明,等. 碳酸锶作业工人尿锶和血钙调查. *中国工业医学杂志*, 1999, 12:367.
- Likins PC, Posner AS, Kunde ML, et al. Comparative metabolism of calcium and strontium in the rat. *Arch Biochem Biophys*, 1959, 83:472-481.
- Leeuwenkamp OR, van der Vijgh WJ, Husken BC, et al. Human pharmacokinetics of orally administered strontium. *Calcif Tissue Int*, 1990, 47:136-141.
- Bishop M, Harrison GE, Raymond WHA, et al. Excretion and retention of radioactive strontium in normal men following a single intravenous injection. *Int J Radiat Biol*, 1960, 2: 125-142.
- Sugihira N, Suzuki KT. Discrimination between strontium and calcium in suckling rats. *Biol Trace Elem Res*, 1991, 29: 1-10.
- Dahl SG, Allain P, Marie PJ, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*, 2001, 28: 446-453.
- MacDonald NS, Nusbaum RE, Stearns R, et al. The skeletal deposition of non-radioactive strontium. *J Biol Chem*, 1951, 188: 137-143.
- Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1302-1311.
- Snyder RE, Secord DC. The in situ measurement of strontium content in bone using X-ray fluorescence analysis. *Phys Med Biol*, 1982, 27: 515-529.
- Boivin G, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1302-1311.
- Kollenkichen U. Measurement of bone resorption by strontium excretion in prelabelled rats. *Bone*, 1995, 17(Suppl): 455s-460S.
- Cabrera WE, Schrooten I, DeBroe ME, et al. Strontium and bone. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 661-668.
- Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhance bone replication and bone cell replication and bone formation *in vitro*. *Bone*, 1996, 18: 517-523.
- Su Y, Bonnet JPD, Tsouderos YRB. The strontium salt S12911 inhibits the expression of carbonic anhydrase and the vitronectin receptor in chicken bone marrow cultures and bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res*, 1992, 7(Suppl. 1): S306.
- Ferraro EF, Carr R, Zimmerman KA. Comparison of the effects of strontium chloride and calcium chloride on alveolar bone. *Calcif Tissue Int*, 1983, 35: 258-260.
- Crynaps MD, Maire PJ. Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats. *Bone*, 1990, 11: 313-319.
- Marie PJ, Hott M. Short-effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism*, 1986, 35: 547-551.
- Su Y, Bonnet JPD, Tsouderos YRB. The strontium salt S12911 inhibits the expression of carbonic anhydrase and the vitronectin receptor in chicken bone marrow cultures and bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res*, 1992, 7(Suppl 1): S306.
- Reginster JY. Strontium Ranelate in Osteoporosis. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8: 1907-1916.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcified Tissue Int*, 2001, 69: 121-129.
- Quarles LD. Cationsensing receptors in bone: a novel paradigm for regulating bone remodeling. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1971-1974.

(收稿日期:2004-02-09)