

雷尼酸锶治疗骨质疏松症的研究进展

胡细连 谢海宝

雷尼酸锶(Strontium Ranelate, SR)由一个有机酸(雷尼酸)和两个非放射性锶原子组成。SR具有双向调节作用,能诱导骨重建的解偶联,增加骨形成,减少骨吸收,但不抑制骨转换,是非常有潜力的新药,目前被认为是有效治疗骨质疏松症的药物之一^[1]。但国内相关研究还很少。

1 锶的代谢及药物动力学

锶与钙非常相似,具有很高的亲骨性。饮食中摄入吸收的锶分布在血浆和细胞外液、软组织、骨骼三个部分。未与血浆蛋白结合的锶主要从尿中排泄,余下大部分浓缩于骨,少部分保留在软组织中^[2]。

锶单独在人体的吸收率大约是25%~30%,联合应用锶和钙时,锶比钙的吸收要低,锶/钙的吸收比率为0.45~0.50。锶的肠吸收包括被动扩散和主动过程。锶与钙在肠壁拥有相同的载体,但载体对钙的亲合力要大得多。锶在肠内的主动吸收是维生素D依赖性的,并因年龄增长、螯合剂、高钙和/磷酸含量的饮食而减少。口服锶可使血锶呈剂量依赖性的增加,但不影响细胞外液的钙浓度,静脉注射药理学剂量的锶会诱发血钙下降。

口服SR将离解成雷尼酸和锶,肠道不吸收载体雷尼酸,SR对骨代谢的影响也就是锶对骨代谢的影响。对大鼠、猕猴以及人类进行口服锶与骨结合的研究^[3]发现锶的亲骨性很高,渗入骨有两种方式:在新骨中快速渗入,依赖于成骨细胞的活性,达到饱和后锶与骨钙进行离子交换而与骨样蛋白结合;在旧骨中慢性渗入,锶离子与钙离子发生交换渗入骨矿结晶的晶格中。动物研究发现锶渗入骨的影响因素有很多,包括药物剂量、血锶浓度、动物性别、治疗持续时间和骨骼的位点等。对大、小鼠的临床前期研究表明,应用SR治疗会剂量依赖性地提高血锶的浓度。在雄性小鼠中,SR(200, 600, 1800 mg/

(kg·d))的血浆AUC_{0-24h}水平分别是0.37, 1.59, 4.39 mmol·h/L,在雌性小鼠中,分别是0.55, 1.74, 6.55 mmol·h/L。

采用X射线微分析法,对接受短暂SR治疗的猕猴的骨锶进行定位和半定量研究,结果表明锶剂量依赖性渗入骨矿,新骨中的含量高于旧骨,松质骨中的含量高于皮质骨,且在骨中分布不均。人类中相同研究的结果类似。锶替代钙的最大比例是1/25,同时摄入SR和钙会显著降低SR的生物有效性^[4]。在停止锶治疗6w后的猕猴骨锶含量可降至50%。骨锶的初始清除率较快,其后的清除率下降。在应用高剂量锶(3 mmol/d)治疗13w时,矿物中只有少于10%的钙离子能被锶取代,说明只有高剂量的锶引起骨矿化缺陷;低剂量锶则无此影响。

2 临床前期研究

为了阐明SR对骨吸收和骨形成的作用,开展了许多体内外研究,研究结果均表明SR同时具有刺激骨形成和抑制骨吸收的双重作用机制,并具有解偶联活性。

SR(1 mmol)在富集大鼠成纤维细胞和前成骨细胞群中能增加3~4倍的DNA合成,增加细胞复制;并在富集成熟成骨细胞的细胞群中使胶原和非胶原蛋白增加34%的合成,增加骨形成的速率,这些作用是SR所特有的,同样浓度的雷尼酸钠或雷尼酸钙没有同样的效果^[5]。

SR抑制破骨细胞的骨吸收活性也已在小鼠实验中进行了研究。SR能显著抑制小鼠前标记骨的⁴⁵Ca的释放,SR抑制骨吸收的作用与鲑鱼降钙素在该模型中的作用是相近的^[6]。SR在小鼠胚胎长骨中能直接抑制原有的破骨细胞的骨吸收活性。小鸡的骨髓培养物中1,25(OH)₂D₃诱导的破骨细胞标志物-碳酸酐酶II(CA-II)和副纤维结合蛋白受体(VNR)的表达评估实验结果表明,SR通过直接和/或基质介导的对破骨细胞活性和分化的抑制作用能明显抑制骨吸收^[7]。

对雌性SD大鼠施行假手术或卵巢切除术后用

SR口服或 17β -雌二醇皮下注射8周^[8],与假手术组相比较,未用SR治疗的卵巢切除大鼠血浆中的骨形成的标记物(ALP与骨钙素)增加,骨转换增高,骨量大量丢失;用SR治疗卵巢切除大鼠血浆骨形成的标记物明显升高;用 17β -雌二醇治疗骨形成标记物水平降低。与假手术组相比较,SR治疗能完全预防卵巢切除引起的骨矿含量的减少。SR治疗能部分预防小梁骨的骨量丢失;SR治疗组比未经SR治疗组的骨体积要高30%-36%。 17β -雌二醇治疗组与之相反,不能完全预防卵巢切除引起的骨矿含量减少,却能完全纠正小梁骨的骨体积。在该研究中,SR和 17β -雌二醇都能将卵巢切除动物的骨吸收组织形态计测指标降低至与假手术组相似的水平。

应用固定动物肢体模型是评估骨质疏松症药物治疗的经典试验。将SD大鼠右后肢用石膏固定10d后,导致骨量丢失和骨吸收增加^[9]。SR口服治疗10d后,骨吸收的组织形态计量指标明显下降。SR治疗也可以增加固定的股骨干骨重和骨灰重,增加固定的后肢的BMD,而对侧肢体也有同样的疗效。

大鼠和小鼠都被用于研究长期SR的疗效。在雌、雄性标准小鼠饮食中添加SR 2a后^[10],骨组织形态计量分析表明SR能增加小鼠骨形成指标;两种高剂量SR治疗使雄性小鼠的类骨质表面和成骨细胞比对照组分别增加了81%和131%,最高剂量SR治疗使雌性小鼠比对照组的类骨质表面增加了103%。SR治疗的雌性小鼠比对照组的骨吸收指标呈剂量依赖性的减少,但SR治疗的雄性小鼠的相应指标与对照组无统计学差异;性别差异导致了雄性小鼠的骨形成急剧增加,雌性小鼠骨吸收明显受抑制。实验还表明SR治疗的两种性别的小鼠长期应用SR对骨矿化无影响。

给大鼠口服SR治疗2a,其胫骨的骨小梁和皮质骨的组织形态分析表明,900 mg/(kg·d) SR处理组的椎骨体积和股骨中段的直径比对照组明显增加。腰椎和股骨的骨量和骨密度都呈剂量依赖性增加^[11]。加压试验观察骨力学特征,该剂量SR治疗时骨的最大载荷和总能量都有明显的增加,而椎骨及股骨的硬度并不受影响。胫腓骨连接处及骨骺端的组织形态分析表明由于骨小梁的数量和厚度都有所增加,骨小梁体积也呈剂量依赖性地增加。类骨质的厚度或体积都没有变化,说明对骨矿化无影响。在雌性大鼠中使用最高剂量的药物处理时,皮质骨、总的骨面积,皮质骨面积以及骨膜周长都有明

显增加,但皮质骨的多孔性不受影响。为期2a的SR(625 mg/(kg·d))的治疗大鼠,实验结果一致。

3 临床Ⅱ期研究

为研究SR对骨质疏松绝经妇女的治疗效果,在多个国家进行了前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照试验,如为期2a的STRATOS试验^[12,13],选取353例椎骨骨质疏松症的白种妇女,其腰椎的BMD为 $0.699 \pm 0.098 \text{ g/cm}^2$,T-score为 -3.9 ± 1.0 ,进行了口服SR(500,1000,2000 mg/d)和安慰剂对照的治疗方案。所有的患者每天补充500 mg的钙和800 IU的Vit D₃。结果是腰椎BMD呈统计学意义的剂量依赖性的增加(用双能X线吸收法测定)。2000 mg SR治疗组腰椎BMD每年增加7.3%,与安慰剂对照组有显著性差异。此外,6个月SR治疗使血清骨ALP(B-ALP)水平有明显的增加,治疗的2a期间可观察到该组的NTX也有明显的降低。在治疗的第二年中,该剂量SR治疗组发生一次新椎体变形的患者数量降低44%。500 mg或2000 mg/d的剂量组中,与安慰剂对照组相比较发生一次新椎体变形的相对危险性分别是0.51和0.56。骨的组织形态计量显示没有矿化缺陷。无论是在致密骨还是在松质骨水平,SR治疗组和安慰剂组的骨矿化的程度没有明显差异。

在另一个Ⅱ期临床试验PREVOS中,160名早期绝经妇女接受SR(125,500,1000 mg/d),口服或安慰剂2a的治疗,观察SR是否能预防骨量丢失^[14]。2a后接受1000 mg/d SR治疗的妇女的腰椎BMD,股骨颈BMD以及总的髋部BMD比治疗前BMD基础值以及与安慰剂对照组均有统计学意义的增加。接受1000 mg/d SR组的患者的血清B-ALP在所有时间段都能比基础值有统计学意义的增加,至第18个月治疗组与对照组比较,血清B-ALP有显著增加。

4 临床Ⅲ期研究

SR的大型临床Ⅲ期研究为期3a,观察SR(2000 mg/d)治疗是否能降低骨质疏松绝经妇女发生骨折的危险性^[15,16],其中SOTI研究的目的是评估SR对椎骨骨折危险性的影响;TROPOS研究的目的是评估SR对非椎骨骨折的影响。这两项研究都是随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究。并根据每项研究的入选标准对所有患者参加SOTI或TROPOS研究之前的钙或Vit D₃的状况进行标准化。在整个研究过程中根据患者个人的缺乏状况补充钙/Vit D₃

(0, 500 或 1000 mg 钙 ;400 或 800 IU Vit D₃)。超过 9000 名的骨质疏松症绝经妇女参加 FISRT 研究,其中 1649 名平均年龄为 70 岁的妇女参加 SOTI 研究,5091 名平均年龄为 77 岁的妇女参加 TROPOS 研究。这两项研究采用意向治疗分析(ITT)。SOTI 和 TROPOS 的主要分析终点分别是研究期间患者出现一次新的椎骨或非椎骨性骨折的发生率。

SOTI 研究的结果显示,用 SR 治疗 3 a,发生一次新的椎骨骨折(用 Genant 方法半定量评估)的相对危险性比对照组显著降低 41% (RR 0.59, 95% CI 0.48~0.73);用 SR 治疗 1 a 后,出现一次新的椎骨骨折(用 Genant 方法半定量评估)的相对危险性显著降低 49% (RR 0.51, 95% CI 0.36~0.74)。SR 治疗组患者的 B-ALP 增加,而血清的 NTX 降低。SR 治疗组的腰椎部位的 BMD 比基础值要增加 12.7%,股骨颈 BMD 要增加 7.2%,全髌 BMD 增加 8.6%。3 a 后对照组患者腰椎 BMD 值比基础值下降 1.3%,而 SR 治疗组却比基础值增加了 6.8%。患者对 SR 的耐受性好,无任何特殊的副作用。TROPOS 研究评价 SR(2000 mg/d)对非椎骨性骨折的影响,结果表明与安慰剂对照组相比,SR 降低了意向治疗人群中的所有非椎骨性骨折和髌部骨折的危险性。

5 毒副作用和禁忌症

5.1 毒副作用

对钙吸收的影响:锶在动物中比钙毒性小,但高剂量的锶可以诱发血钙过低。动物如从饮食中锶摄入过量,特别是钙摄入又较少时,会出现佝偻病样的骨改变。长期应用 SR 对小鼠、大鼠和猴子的骨矿化无影响。

对肌肉骨骼肌的影响:在临床 II 期 STRATOS 研究中,肌肉骨骼肌疾患(主要是背痛、关节痛和腰痛)是所有治疗组中最普遍的不良反应。

胃肠道反应:SR 及安慰剂对照组中最常见的导致停药的不良反应是胃肠道反应。腹泻是 SR 及安慰剂对照组中最常见而又差异最大的不良反应,发生率分别为 6.1%、3.6%,有显著统计学意义,但经过前 3 个月的治疗后两者不再有差异。胃炎、胃溃疡、食道炎发生率在两组中没有统计学差异。急性不良反应的发生率,特别是胃肠道功能紊乱的发生率在两组间也没有差异^[16]。

实验室检查相应改变:肌酸磷酸激酶(CK)的活性在 1000 及 2000 mg SR 治疗组有明显增加,在 500 mg SR 治疗组有增加的趋势,然而这些增加只影响

到骨骼肌异构酶,且保持为中度的、暂时的和孤立的(没有特定的相关的临床或生物学的异常)。一些患者的 CK 的浓度升高是短暂的,与肌肉的症状没有关联。SOTI 研究中,当继续治疗时,88% 的患者 CK 值回到正常范围。

SR 治疗组中有些患者的血钙发生了轻微而短暂的降低,SR 治疗 3 个月后血清磷酸盐浓度轻微增加,之后就达到稳定状态。血清 PTH 在两个组中都比基础值要降低直到 6 个月后,但是在 SR 治疗组中的降低更加显著一些。血清中钙、磷酸盐及 PTH 的改变都没有带来任何临床改变。此外,没有其他实验室检查改变。

5.2 禁忌症

锶对慢性肾衰大鼠的骨形成/矿化具有多相性和剂量依赖性的影响,低剂量导致骨无力,中剂量对骨组织没有损害,高剂量可致严重骨软化。这些数据提示在慢性肾衰大鼠中低浓度锶在细胞分化的水平上干涉骨形成,而高浓度的锶对羟磷灰石形成起了物理化学上的干涉,结节形成完好,但矿化会受影响^[17]。慢性肾衰大鼠应用锶导致较快的矿化缺陷,但停药后能够快速逆转^[18]。

因缺少 SR 治疗严重肾功能损伤的患者的骨安全数据,不推荐对肌酐清除率低于 30 ml/min 的患者用 SR 治疗。Servier 公司建议对有慢性肾损伤的患者进行阶段性肾功能评估,对有严重肾损伤的患者进行连续性 SR 治疗时应具体情况区别对待。

6 结束语

综上所述,大量体内外实验研究数据表明 SR 具有双重的作用机制,通过促进前成骨细胞的复制和成骨细胞中胶原蛋白及非胶原蛋白的合成促进骨形成,同时也能抑制破骨细胞的骨吸收活性,在一定剂量范围内不影响骨骼矿化,长期治疗的安全性良好。在临床试验中,SR 能够预防早期绝经妇女的骨量丢失,减少骨质疏松绝经妇女的椎骨及非椎骨骨折发生的风险。临床研究中 SR 耐受性好,无明显毒副作用,是一种值得推荐的治疗骨质疏松症的新药。

【参 考 文 献】

- [1] Jupsin I, Collette J, Henrotin Y, et al. Strontium ranelate (Fujisawa/Servier). *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6(4): 435-444.

(下转第 495 页)

- [2] Marie PJ , Ammann G , Boivin G , et al. Mechanisms of action and Therapeutic potential of strontium in Bone. *Calcif Tissue Int* , 2001 , 69 : 121-129.
- [3] Dahl SG , Allain P , Marie PJ , et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* , 2001 , 28(4) : 446-453.
- [4] Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des* , 2002 , 8 : 1907-1916.
- [5] Canalis E , Hott M , Deloffre P , et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation *in vitro* . *Bone* , 1996 , 18(6) : 517-523.
- [6] Takahashi N , Sasaki T , Tsouderos Y , et al. S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro* . *J Bone Miner Res* , 2003 , 18 (6) : 1082-1087.
- [7] Baron R , Tsouderos Y. *In vitro* effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* , 2002 , 450(1) : 11-17.
- [8] Marie PJ , Hott M , Modrowski D , et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* , 1993 , 8 : 607-615.
- [9] Hott M , Deloffre P , Tsouderos Y , et al. S12911-2 reduces bone loss induced by short term immobilization in rats. *Bone* , 2003 , 33 : 115-123.
- [10] Delannoy P , Bazot D , Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* , 2002 , 51(7) : 906-911.
- [11] Ammann P , Shen V , Robin B , et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* , 2004 , 19(12) : 2012-2020.
- [12] Reginster JY , Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies : PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* , 2003 , 14 (Suppl 3) : S56-S65.
- [13] Meunier PJ , Slosman DO , Delmas PD , et al. Strontium ranelate : Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis : a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* , 2002 , 87 : 2060-2066.
- [14] Reginster JY , Deroisy R , Dougados M , et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate : the randomized , two-year , double-masked , dose-ranging , placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* , 2002 , 13 : 925-931.
- [15] Meunier PJ , Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* , 2003 , 14(Suppl 3) : S66-S76.
- [16] Meunier PJ , Roux C , Seeman E , et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* , 2004 , 350 : 459-468.
- [17] Verberckmoes SC , De Broe ME , D'Haese PC. Dose-dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization. *Kidney Int* , 2003 , 64(2) : 534-543.
- [18] Oste L , Bervoets AR , Behets GJ , et al. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* , 2005 , 67(3) : 920-930.