

阿司匹林治疗骨质疏松的研究进展

陈志文 桑宏勋

中图分类号: R31 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)09-0703-03

摘要: 综述阿司匹林治疗骨质疏松的研究进展,了解骨质疏松发生的机制以及阿司匹林治疗骨质疏松的机制,为了提供一种治疗骨质疏松的新方法。广泛查阅近年来国内外有关阿司匹林治疗骨质疏松的相关文献,并综合分析。阿司匹林有能够上调端粒酶活性等多种生物学作用,通过抑制骨质吸收和促进成骨作用来治疗骨质疏松。阿司匹林能改善骨密度,但详细的功能机制还需进一步研究。

关键词: 阿司匹林; 骨质疏松; 骨髓间质干细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.09.019

Investigation progress on treatment of osteoporosis by aspirin CHEN Zhiwen SANG Hongxun. Department of Orthopaedics, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: To review the latest investigation progress on treatment of osteoporosis by aspirin, to understand the mechanism on how the osteoporosis takes place and how aspirin acts in treatment of osteoporosis and application a new method for osteoporosis. Domestic and international literatures on treatment of osteoporosis by aspirin in recent years were extensively reviewed and analyzed. Aspirin has multiple biological pathways such as it is able to up-regulate telomerase activity. Aspirin treats the osteoporosis by inhibiting bone absorption and increasing bone formation. Although aspirin has a beneficial effect on bone mineral density, the detailed functional mechanism need to be further investigated.

Key words: Aspirin; Osteogenesis; Bone marrow mesenchymal stem cell

随着人类平均寿命的增加,越来越多的人群进入老龄状态。骨质疏松症的发病率也逐年增加。据我国流行病学调查报告,骨质疏松症 50~60 岁发病率为 21%, 60~70 岁发病率为 58%, 70~80 岁发病率为 100%。绝经后妇女,骨质疏松症和骨折并发症发病率更高,男女比率约 1:8^[1]。目前,骨质疏松性骨折的治疗包括外科干预、积极应用药物治疗及功能锻炼等。治疗骨质疏松药物种类很多,但存在着许多的问题,如副作用较大,费用较高等。近些年来,通过流行病学调查发现阿司匹林能够提高老年人骨密度^[2]。阿司匹林是一种老药,不但副作用较少、廉价,而且治疗疾病的范围广。因此探讨阿司匹林对骨组织的作用及其机制意义重大,笔者将对阿司匹林治疗骨质疏松的研究做一综述。

1 阿司匹林的特性

1.1 阿司匹林成分及发展史

阿司匹林学名叫乙酰水杨酸,其化学名为:2-(乙酰氧基)苯甲酸,分子式: $C_9H_8O_4$, 分子量: 180.16。2300 多年前,西方医学的奠基人、希腊生理和医学家希波克拉底就已发现,水杨柳树的叶和皮具有镇痛和退热作用。1827 年,英国科学家拉罗克斯首先发现水杨柳树含有一种叫水杨甙的物质。1853 年,德国化学家杰尔赫首次合成水杨酸盐类的前身-纯水杨酸。1897 年,另一位德国化学家霍夫曼为解除父亲的风湿病之苦,将纯水杨酸制成乙酰水杨酸,这即是沿用至今的阿司匹林。1899 年,德国化学家拜耳创立了以工业方法制造阿司匹林的工艺,大量生产阿司匹林,畅销全球。

1.2 阿司匹林的用途

阿司匹林最初是因有镇痛和退热作用而被发现的,后来又发现其有抗凝血、消炎等作用。这 100 年老药的新用途仍在不断地被发现,被人类所应用。

作者单位: 710032 西安,第四军医大学西京医院骨科(陈志文、桑宏勋);福建漳州解放军 175 医院骨科(陈志文)

通讯作者: 陈志文, Email: czwen175@tom.com

阿司匹林临床上还可用来治疗胆道蛔虫病,有降低肠癌的发生率且可以预防息肉癌变;阿司匹林还可用于治疗脚癣、偏头痛、糖尿病、老年性白内障、妊娠高血压、老年性痴呆、下肢静脉曲张引起的溃疡等。此外阿司匹林在农业上有抗旱能力,提高种子发芽率,预防农作物病害,减少作物落花落果,改善农作物品质,提高农作物产量等作用。

近年来,流行病学研究报告证实,有规律地使用阿司匹林或非甾体抗炎药能改善绝经后妇女骨密度^[2]。为了阐明阿司匹林在骨质疏松症治疗中的作用,Yamaza等^[4]用低剂量阿司匹林为去势小鼠进行为期3个月的治疗,然后使用显微CT分析,他们发现阿司匹林治疗显著改善去势小鼠骨小梁和皮质骨密度。为了进一步证实阿司匹林能够改善成骨作用,他们在人的骨髓间质干细胞培养基中发现阿司匹林能够促进矿物积累的作用。且移植骨髓间质干细胞到免疫功能低下老鼠的皮下并给予阿司匹林的治疗时,骨形成显著增加。

2 骨质疏松的机制

虽然骨质疏松发生的机制现在还不是完全清楚,但目前考虑与T细胞有关。据报道,T细胞转移到去势小鼠体内能够使小鼠的骨质发生流失而导致骨质疏松作用^[5]。转移CD4⁺CD45RB^{hi}T细胞到免疫缺损的受体中能使机体患结肠炎^[6,7]。与此相反,转移CD4⁺CD45RB^{low}T细胞人不仅不会引起结肠炎,反而能起预防肠炎^[8]。患有肠炎的患者常常伴有骨量减少,增加骨质疏松症风险,增加与此相关的脆弱性骨折发病率^[9,10]。虽然破骨细胞和成骨细胞对低骨量的肠炎病患者的确切作用机制仍不清楚,特别是是否激活T细胞而影响成骨祖细胞的祖细胞,仍需进一步进行研究。Yamaza等^[4]在研究阿司匹林对骨质疏松的作用时采用T细胞转移到去势小鼠体内,证实了CD4⁺CD45RB^{hi}T细胞可以导致骨髓间质干细胞损伤,他们考虑正是这个机制导致骨质疏松症的发生。Kataoka等^[11]发现在死亡的骨髓间质干细胞的体内有Fas抗原,因此他们认为T细胞和骨髓间质干细胞的相互作用是通过Fas/FasL的信号途径而导致骨质疏松症的,认为这可能是骨质疏松发病机制的关键。

3 阿司匹林治疗骨质疏松的机制

阿司匹林有多种生物学途径,如有抑制COX1、COX2和PG2活动等,目前还没能阐明阿司匹林治

疗骨质疏松详细的功能机制。Yamaza等^[4]通过研究发现阿司匹林有以下多种可能与治疗骨质疏松的生物学途径:①阿司匹林确实能抑制Fas抗体诱导骨髓间质干细胞的死亡,能诱导活化的T细胞的死亡。②阿司匹林抑制去势小鼠成纤维细胞集落单位的生成和诱导骨髓间质干细胞的增殖。③阿司匹林略有提高骨髓间质干细胞端粒酶活性和长度,阿司匹林的这种机制影响骨的新陈代谢似乎与某种成骨基因表达的增加如Runx2有关。Ogata等^[12]认为Runx2是骨重建的最好途径之一,且有很好的运用前景。Chae等^[13]认为Runx2通过刺激BMP2形成而防止骨质疏松。④通过组织切片显示,两组去势小鼠胫骨中,用阿司匹林治疗组的酸性磷酸酶阳性的细胞比没有用阿司匹林治疗组明显减少。Urganus等^[14]发现酸性磷酸酶活性增加会提高破骨细胞的活性。⑤长期服用阿司匹林治疗可改变一些系统血清标志,如它对去势小鼠治疗能减少RANKL和增加OPG的水平。Fonseca^[15]通过实验认为提高OPG/RANKL比率可以抑制破骨细胞的活性。⑥体外阿司匹林治疗可以阻止RANKL诱导的骨质疏松。⑦体外阿司匹林治疗能加速退化磷酸 β -蛋白的降解,因此增加了Wnt信号的水平,这是一个公认的促进成骨途径。

4 应用前景

阿司匹林有对其他细胞类型一样能够上调骨髓基质干细胞端粒酶活性^[16]的能力,能增加骨形成^[17]。但它升高骨髓间质干细胞端粒酶水平远远低于在肿瘤细胞中,这意味着使用阿司匹林来治疗骨质疏松是安全的。抗成骨细胞凋亡或改进成骨细胞功能是一种治疗骨质疏松症有效的方法^[18]。尽管有很多的抑制破骨细胞的药物,如双膦酸盐和锆,已经在骨质疏松症患者治疗上取得了明显的治疗效果^[19,20],但是,抑制破骨细胞的药物提高成骨细胞的功能机制可能是另一个独立的途径^[21,22],如二膦酸盐类药物的作用机制^[23]是与羟基磷灰石紧密结合,抑制胆固醇合成过程中甲羟戊酸合成途径,使细胞内信号传导通路受阻,从而抑制破骨细胞的分化、增殖、成熟及干扰成熟破骨细胞的功能,并促进其凋亡。同时针对破骨细胞和成骨细胞以及不同途径的方法进行治疗骨质疏松症可能是一种更有效的治疗方法。阿司匹林可以预防和治疗多种疾病,副作用较少并且廉价,因此有很好的应用前景。

5 存在问题

虽然规律地使用阿司匹林或非甾体抗炎药能改善绝经后妇女骨密度^[2],但是对随后骨折的风险似乎没有任何临床意义的保护作用^[3]。这种差异是与阿司匹林的多种功能作用有关,还是与内外环境不同有关,还是与用药剂量及方法的差异有关,如甲状腺素不同剂量与给药方式对骨质疏松的作用不同^[24] 现仍不清楚。阿司匹林治疗骨质疏松详细的功能机制还需进一步研究。仍需进一步通过流行病学确定阿司匹林治疗骨质疏松的剂量多少及疗程多长才能达到有佳疗效。此外,阿司匹林或阿司匹林综合其他药物治疗骨质疏松的方案是否优于目前有效的用于治疗骨质疏松症的方案,仍需进一步观察。

【 参 考 文 献 】

- [1] Doggrel SA. Recent important clinical trials of drugs in osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(7):1635-1638.
- [2] Carbone LD, Tylavsky FA, Cauley JA, et al. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(10):1795-1802.
- [3] Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, et al. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(1):29-35.
- [4] Yamaza T, Miura Y, Bi Y, et al. Pharmacologic stem cell based intervention as a new approach to osteoporosis treatment in rodents. *PLoS ONE*, 2008, 3(7): e2615.
- [5] Roggia C, Gao Y, Cenci S, et al. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24):13960-13965.
- [6] Powrie F, Leach MW, Mauze S, et al. Phenotypically distinct subsets of CD4⁺ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol*, 1993, 5(11):1461-1471.
- [7] Morrissey PJ, Charrier K, Braddy S, et al. CD4⁺ T cells that express high levels of CD45RB induce wasting disease when transferred into congenic severe combined immunodeficient mice. Disease development is prevented by cotransfer of purified CD4⁺ T cells. *J Exp Med*, 1993, 178(1):237-244.
- [8] Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+)CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med*, 2000, 192(2):295-302.
- [9] Sylvester FA. IBD and skeletal health: children are not small adults! *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(11):1020-1023.
- [10] Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(30):4819-4831.
- [11] Kataoka T, Shinohara N, Takayama H, et al. Concanamycin A, a powerful tool for characterization and estimation of contribution of perforin- and Fas-based lytic pathways in cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol*, 1996, 156(10):3678-3686.
- [12] Ogata N, Chung UI, Tei Y, et al. Optimization of signaling pathways for bone regeneration. *Clin Calcium*, 2008, 18(12):1707-1712.
- [13] Chae YM, Heo SH, Kim JY, et al. HUpreulation of smxd3 via BMP2 stimulation and Runx2. *M Cho JY. BMB Rep*, 2009, 42(2):86-90.
- [14] Urganus AL, Zhao YD, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis calcifications selectively displayed markers of bone formation. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(4):501-508.
- [15] Fonseca JE. Rebalancing bone turnover in favour of formation with strontium ranelate: implications for bone strength. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(Suppl 4):iv17-iv19.
- [16] Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Töger M, et al. Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4):1226-1232.
- [17] Shi S, Gronthos S, Chen S, et al. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression. *Nat Biotechnol*, 2002, 20(6):587-591.
- [18] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116(5):1202-1209.
- [19] Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(6):633-636.
- [20] Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(4):211-219.
- [21] Pan B, To LB, Farrugia AN, et al. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, increases mineralisation of human bone-derived cells *in vitro*. *Bone*, 2004, 34(1):112-123.
- [22] Bukowski JF, Dascher CC, Das H. Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328(3):746-750.
- [23] Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. *Quintessence Int*, 2006, 37(2):103-107.
- [24] Skripitz R, Aspenberg P. Parathyroid hormone—a drug for orthopedic surgery? *Acta Orthop Scand*, 2004, 73(6):654-662.

(收稿日期:2009-05-12)