

# 甲状旁腺素促成骨作用的研究进展

李宁 王满宜 贺良

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)10-0778-07

**摘要:** 甲状旁腺素(Parathyroid hormone, PTH)能够调节骨骼的合成代谢和分解代谢过程,通过影响包括成骨细胞、破骨细胞、骨骼内衬细胞、骨细胞等众多种类的细胞系,并激活多种信号途径,从而达到促进骨形成的作用。这取决于低剂量及间断性的给药方式。大量动物试验和临床研究,显示甲状旁腺素可有效的治疗骨质疏松。近年来动物实验发现甲状旁腺素也可有效的促进骨折愈合。甲状旁腺素作为骨形成促进剂,将广泛应用于临床治疗。

**关键词:** 甲状旁腺素; 骨质疏松; 骨折愈合; 骨形成

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.10.016

**Advances in research of the anabolism effect of parathyroid hormone** LI Ning, WANG Manyi, HE Liang.

Department of Orthopedics and Traumatology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

**Abstract:** Parathyroid hormone regulates skeletal anabolism and catabolism, and promotes osteogenesis through intervening in various cell lines including osteoblasts, osteoclasts, bone lining cells and osteocytes, and activating multiple signaling pathways. This effect depends on intermittent low-dose administration. Numerous animal and clinical trials indicate parathyroid hormone can treat osteoporosis effectively. Recently, it has been discovered in animal trials that parathyroid hormone could also promote fracture healing effectively. Parathyroid hormone may be widely utilized in clinic as an osteogenetic promoter.

**Key words:** Parathyroid hormone; Osteoporosis; Fracture healing; Osteogenesis

随着当今社会人口老龄化的进程,骨质疏松日益成为危害人类健康的严重疾患,同时骨质疏松性骨折的发病率也随之增加,因此关于骨质疏松及其继发性骨折治疗的研究愈发受人瞩目。但目前临床上骨质疏松的治疗仍以抗骨质吸收药物为主,尚缺乏一种能够增加骨质疏松骨质强度且能够加速其骨折愈合的治疗方法。

甲状旁腺素(Parathyroid hormone, PTH)是调节钙、磷代谢及骨转换最为重要的肽类激素之一,它能够精细调节骨骼的合成代谢和分解代谢过程。早在 80 多年前,就有研究报道 PTH 能够明显的促进成年大鼠的骨骼合成代谢<sup>[1]</sup>。多年来众多学者致力于 PTH 促进骨形成、增加骨量及改善骨生物力学性能方面的动物实验与临床研究,取得了突破性的进展。现将其研究进展简介如下。

## 1 PTH 促进成骨的机制

人体内源性 PTH 是由 84 个氨基酸残基缩合而成的多肽激素,在甲状旁腺的内质网中合成,其在血中存在有 3 种形式:①具有生物活性的全段 PTH,约占 5% ~ 20%;②氨基端 PTH 片段(N-PTH1-34),量甚少,分子量为 3500D,也具有生物活性;③羧基端 PTH 片段(C-PTH),为血循环中的主要部分,约占 75% ~ 95%,但其只有免疫源性,而无生物活性。PTH 的生理作用包括:①对骨的作用:PTH 加强骨细胞溶解骨钙和破骨细胞吸收骨基质的作用,从而使骨钙不断释放入血,维持血钙水平;②对肾的作用:PTH 促进远球小管对钙的重吸收,使尿钙减少,血钙升高,并抑制近球小管对磷的重吸收,增加尿磷的排出,使血磷降低。同时 PTH 激活肾 1 $\alpha$  羟化酶,促进肾脏合成维生素 D 的活性代谢产物 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>),从而间接促进肠源性吸收钙作用,提高血钙的水平。

PTH 对靶器官的作用主要通过腺苷酸环化酶-

环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 通路 (AC-cAMP-PKA) 和  $\beta$ -磷脂酶 C- $\text{Ca}^{2+}$ -蛋白激酶 C 通路 (PLC- $\beta$ - $\text{Ca}^{2+}$ -PKC) 途径发挥作用。目前在 PTH 的靶细胞上发现 3 种甲状旁腺素受体, 其中可与 PTH 和甲状旁腺素相关肽 (Parathyroid hormone related peptide, PTHrP) 结合的 PTH/PTHrP 受体最为重要<sup>[2]</sup>。与 PTH 结合后, PTH 受体通过与其相耦联的  $G_s$  蛋白激活 AC, 使 cAMP 增加; 也可通过  $G_q$  蛋白激活 PLC, 再经 DG 激活 PKC 和 IP<sub>3</sub>, 提高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度, 从而发挥作用。已有实验证明, 全分子 PTH 与 PTH 氨基端 1-34 片段 [PTH(1-34)] 均作用于 PTH-1 受体, PTH(1-34) 具有全分子 PTH 与受体结合的能力及已知的所有生物活性, 并且在骨骼的合成代谢中起主要作用<sup>[3]</sup>。

PTH 促进骨骼合成代谢作用取决于低剂量及间断性的给药方式<sup>[4]</sup>。Wang 等<sup>[5]</sup>于体外培养小鼠成骨细胞的研究发现, 持续性给予 PTH 抑制了成骨细胞的分化, 而间断性给予 PTH 促进成骨细胞的分化, 使碱性磷酸酶活性增高, 矿化小结增多。

PTH 通过影响包括成骨细胞、破骨细胞、骨骼内衬细胞、骨细胞等众多种类的细胞系, 并激活多种信号途径, 从而达到促进骨形成的作用<sup>[6]</sup> (图 1)。有研究表明, PTH 参与调控的基因多达 1000 余种, 并且通过对 PTH(1-34) (同时激活 AC-cAMP-PKA 通路和 PLC- $\beta$ - $\text{Ca}^{2+}$ -PKC 通路)、PTH(1-31) (特异性激活 AC-cAMP-PKA 通路) 及 PTH(3-34) (特异性激活 PLC- $\beta$ - $\text{Ca}^{2+}$ -PKC 通路) 这 3 种 PTH 片段的实验研究, 发现 AC-cAMP-PKA 通路主要发挥 PTH 的成骨作用, 而 PLC- $\beta$ - $\text{Ca}^{2+}$ -PKC 通路并不表现明显的成骨作用, 而是辅助增强 PTH 的破骨作用<sup>[7]</sup>。另有研究发现, PTH 除了通过激活 AC-cAMP-PKA 通路发挥成骨作用, 同时激活 PLC- $\beta$ - $\text{Ca}^{2+}$ -PKC 通路以及 PLC 非依赖性 PKC 通路, 其中 PLC- $\beta$ - $\text{Ca}^{2+}$ -PKC 通路对于 PTH 的成骨作用是非必要的, 而 PLC 非依赖性 PKC 通路-PTH(29-34) 序列特异性的信号通路——具有成骨的部位特异性, 可增加某些承重骨干骺端骨小梁的体积和数量<sup>[8]</sup>。而 PTH 介导 AC-cAMP-PKA 通路发挥成骨作用的过程中, Runx2 是一个关键性转录因子, 且 Runx2 的活性呈 PKA 依赖性增加<sup>[9]</sup>。Kakar 等<sup>[10]</sup>的研究发现, PTH 通过介导部分 WNT 信号通路, 增强骨形成特异性因子——Runx2 和 Osterix 以及软骨形成特异性因子——SOX9 和 SOX5 等的表达, 从而促进骨与软骨的形成。

虽然对 PTH 促进成骨方面的研究已很深入, 但是目前 PTH 的作用机制尚不是完全清楚。

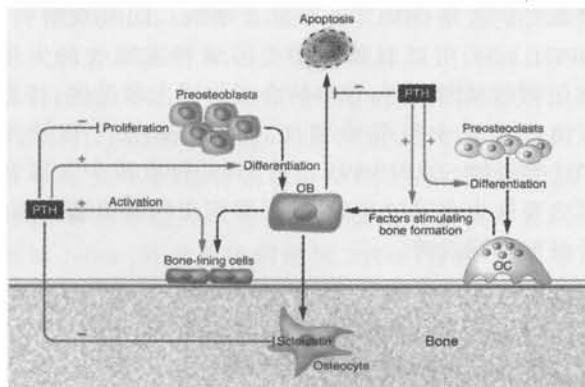


图 1 PTH 促进成骨作用的靶细胞

PTH 作用于多种类型的细胞以介导其成骨作用。其中, PTH 抑制成骨细胞的增殖与凋亡, 同时增加其分化; 激活骨骼内衬细胞 (Bone-lining cells) 分化为功能性成骨细胞; 抑制破骨细胞生成硬化蛋白 (Sclerostin); 刺激破骨细胞生成内因子以活化成骨细胞。图 1 引自参考文献<sup>[6]</sup>

## 2 PTH 治疗骨质疏松方面的研究

目前治疗骨质疏松的药物主要包括以下种类: 钙剂和维生素 D<sub>3</sub>, 性激素替代治疗 (Hormone replacement treatment, HRT), 选择性雌激素受体调节剂 (Selective estrogen receptor modulators, SERMs), 二膦酸盐 (Bisphosphonates, BPs), 降钙素 (Calcitonin, CT), PTH 等。其中大部分是通过抑制骨吸收而发挥作用。而 PTH 作为一种骨形成促进剂, 成为骨质疏松治疗中最有前途的药物。

### 2.1 PTH 治疗骨质疏松的动物实验

在 PTH 应用性研究的动物实验中, Alexander 等<sup>[11]</sup>使用 11 周龄的去卵巢 (OVX) Swiss-Webster 小鼠进行的一项随机、安慰剂对照实验中发现, 相对于安慰剂对照组, PTH 治疗组小鼠的股骨远端干骺端中骨小梁密度 (BV/TV) 的下降可减少 35%, 骨小梁数目 (Tb. N) 和连接性 (Connectivity) 的下降可减少 40%, 并且骨矿沉积率 (MAR) 及骨形成率 (BFR) 也显著增加。同时观察到股骨干皮质骨内膜 MAR 和皮质骨厚度 (Cortical thickness) 的增加与 PTH 也具有高度的相关性。此项实验的数据显示, OVX 骨质疏松小鼠对 PTH 的应答是通过增加成骨细胞的活性及骨小梁系统的后续重建来完成的。

此外, Akiko Iida-Klein 等<sup>[12]</sup>进行的一项在 7 周龄的 C57BL/6J 雌性小鼠上应用重组人甲状旁腺素 (1-34) [rhPTH(1-34)] 的实验中观察到, rhPTH(1-34) 可显著增加小鼠胫骨、股骨和全身的骨密度 (BMD),

胫骨骨矿含量(BMC)也有显著增加。同时观察到, rhPTH(1-34)可以显著增加骨形成和重吸收的生化标记物的基因表达,骨骼的合成作用出现迅速,并且在治疗过程中呈线性增加。Thomsen等<sup>[13]</sup>在使用PTH类似物SDZPTS 893治疗OVX骨量减少大鼠和无生育能力大鼠的实验中,观察到皮质骨骨量增加,骨强度得到改善。

PTH促进骨合成代谢作用在其他种属的动物模型中也被证实。Brommage等<sup>[14]</sup>进行的一项对OVX骨质疏松猴的随机、安慰剂对照研究,使用rhPTH(1-34)1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 及5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 两种剂量治疗12个月,结果显示rhPTH(1-34)对血清游离钙及尿钙水平无明显影响,且相对于对照组, rhPTH(1-34)5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗组的椎体BMD、胫骨近端BMD及全身BMC分别增加14.3%、10.8%、8.6%。此实验结果提示,使用rhPTH(1-34)治疗1年,可增加OVX骨质疏松猴的BMD,而不会导致持续性高钙血症及高尿钙。

另一项由Burr等<sup>[15]</sup>进行的使用rhPTH(1-34)治疗OVX骨质疏松猴的随机、安慰剂对照研究中,发现相对于对照组, rhPTH(1-34)5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗组的胫骨干皮质骨内矿化表面积(Endocortical mineralizing surface)显著增加,导致皮质骨面积(Cortical area)及皮质骨厚度均显著增加。PTH治疗组的皮质骨成孔性呈现出PTH剂量依赖性的增加,但成孔性的增加大部分集中在生物力学效用较小的皮质骨内膜表面附近,对皮质骨的生物力学特性无明显影响,因而不会导致骨折危险性的增加。

## 2.2 PTH治疗骨质疏松的临床研究

间断性注射rhPTH(1-34)能够促进骨形成、增加BMD已为大量动物实验所证实。目前将PTH应用于人体的临床研究也已广泛的开展起来。其中最为著名的是, Neer等<sup>[16]</sup>在来自17个国家,99个研究中心的1637例有椎体骨折史(至少1处中度或两处轻度的创伤性椎体骨折,影像学检查上表现为胸椎或腰椎)并且骨密度低下的绝经5年以上妇女中进行的rhPTH(1-34)随机、安慰剂对照、双盲临床实验。实验随机分为安慰剂对照组、rhPTH(1-34)20  $\mu\text{g}$ 及40  $\mu\text{g}$ 治疗组,治疗组分别皮下注射rhPTH(1-34)20  $\mu\text{g}$ 和40  $\mu\text{g}$ 每天1次,同时3组均加服钙剂(1000 mg/d)及维生素D(400~1200 IU/d),平均疗程18个月。结果显示,治疗后对照组、rhPTH(1-34)20  $\mu\text{g}$ 和40  $\mu\text{g}$ 治疗组的新发椎体骨折率分别为14%、5%、4%, PTH治疗组骨折相对危险度分别为0.35(95% CI, 0.22~0.55)和0.31(95% CI, 0.19~0.50),新发椎

体骨折危险分别下降65%和69% ;3组新发椎体外骨折率分别为6%、3%、3%, PTH治疗组骨折相对危险度分别为0.47(95% CI, 0.25~0.88)和0.46(95% CI, 0.25~0.86),新发椎体外骨折危险分别下降53%和54%,且rhPTH(1-34)对椎体外骨折的预防保护作用于9~12个月时开始表现出显著性。相对于对照组, rhPTH(1-34)20  $\mu\text{g}$ 和40  $\mu\text{g}$ 治疗组的腰椎BMD分别增加9%和13%,股骨颈BMD分别增加3%和6%,全身BMD增加2%~4%,提示BMD的增加与rhPTH(1-34)剂量呈明显的正相关。同时还观察到治疗组的身高下降程度较对照组显著减少,后背痛的症状也显著减轻。但桡骨干BMD在3组中均有所下降,且rhPTH(1-34)40  $\mu\text{g}$ 治疗组的下降程度较对照组差异具有显著性。不良反应主要有恶心、头痛、头晕及下肢痉挛。恶心症状在3组中的出现率分别为8%、8%、18%;头痛症状分别为8%、8%、13%;头晕症状分别为6%、9%、6%;下肢痉挛症状分别为1%、3%、1%。从上述资料可以看出, rhPTH(1-34)可刺激骨骼形成,使BMD增加,可有效的降低再次发生骨折的危险性,并且不良反应较少,患者的依从性、耐受性较好。2002年11月,美国Eli Lilly公司的生产的rhPTH(1-34)已被美国食品和药品委员会(FDA)批准应用于骨质疏松的防治。

后续的Zanchetta等<sup>[17]</sup>从上述Neer等进行的实验样本中抽取101名妇女进行的一项关于rhPTH(1-34)对桡骨远端皮质骨作用的横断面研究发现,相对于对照组, rhPTH(1-34)20  $\mu\text{g}$ 治疗组的总BMC、总骨面积(Total bone area)和皮质骨面积(Cortical bone area)、骨膜周长(Periosteal circumference)以及惯性极动量(Polar moment of inertia)均显著增加; rhPTH(1-34)40  $\mu\text{g}$ 治疗组的总BMC、总骨面积和皮质骨面积、骨膜周长、皮质骨内周长(Endocortical circumference)以及惯性轴动量(Axial moment of inertia)和惯性极动量均显著增加。而总的BMD、皮质骨BMD、皮质骨BMC以及皮质骨厚度均无明显变化。说明rhPTH(1-34)可以在不影响BMD及皮质骨BMC的前提下,改善皮质骨的生物力学结构。

由Hodsman等<sup>[18]</sup>进行的一项为期12个月的2期随机、双盲、安慰剂对照临床实验,在217名骨质疏松绝经后妇女中研究了rhPTH(1-34)每天50、75、100  $\mu\text{g}$ 3种剂量加充分补钙和维生素D的效果。双能X线检查显示,腰椎BMD显著增加,3种剂量下BMD分别增加3.0%、5.1%、7.8%,并且骨面积及BMC均显著增加。同时提示,腰椎BMD与用药时间及药

物剂量呈正相关。髌部及全身 BMD 的改变较小或无显著性。所有 PTH 治疗组的骨转换和重吸收指标均显著增加。但未报道骨折危险度的改变。

另一项由 Orwoll 等<sup>[19]</sup>在 11 个国家、37 个研究中心的 437 名原发性骨质疏松男性中进行的 rhPTH (1-34) 随机、双盲、安慰剂对照临床实验,以晨起睾酮水平随机分为安慰剂对照组、rhPTH (1-34) 20  $\mu\text{g}$  及 40  $\mu\text{g}$  治疗组,同时 3 组均加服钙剂 (1000 mg/d) 及维生素 D (400 ~ 1200 IU/d), 平均疗程 11 个月。结果显示,腰椎 BMD 增加大于等于 5% 的发生率在 3 组中分别为 9.8%、55%、71%, 腰椎 BMD 下降的发生率分别为 40%、7.1%、6.2%。与对照组比较, rhPTH (1-34) 20  $\mu\text{g}$  和 40  $\mu\text{g}$  治疗组的腰椎 BMD、股骨颈 BMD、全身 BMC 均显著增加, 其中腰椎 BMD 和股骨颈 BMD 的增加呈 rhPTH (1-34) 剂量依赖性, 且腰椎 BMD 的增加于治疗 3 个月后开始表现出显著性, 其后持续存在。rhPTH (1-34) 40  $\mu\text{g}$  治疗组的全髌 BMD、股骨粗隆间 BMD 及全身 BMD 均显著增加, 而桡骨远端 BMD 的改变在 3 组间无明显差异。骨形成与重吸收的生化标记物在两个治疗组中均显著增加, 并且与 rhPTH (1-34) 的剂量成正相关。不良反应主要是恶心, 在 3 组中的发生率分别为 3.4%、5.3%、18.7%。此项实验提示, rhPTH (1-34) 同样可有效的增加男性原发性骨质疏松患者的 BMD, 从而降低骨折发生的危险, 且不良反应少见, 具有良好的临床应用价值。

### 3 PTH 促进骨折愈合方面的研究

目前关于应用 PTH 促进骨折愈合方面的研究, 绝大多数仍处于动物实验阶段。Adreassen 等<sup>[20]</sup>使用 3 个月大的雌性 Wistar 大鼠进行的一项实验中, 采用大鼠右侧胫骨骨折髓内针内固定模型, 随机分为安慰剂组、rhPTH (1-34) 60  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  及 200  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  治疗组, 分别观察骨折后 20 d 及 40 d 的愈合情况。结果显示, 骨折后 20 d 时, rhPTH (1-34) 200  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  治疗组大鼠骨折处的极限负荷 (Ultimate load) 较安慰剂组增加 75%, 外骨痂体积 (External callus volume) 较安慰剂组增加 99%; 骨折后 40 天, rhPTH (1-34) 60  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  和 200  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  治疗组大鼠骨折处的极限负荷较安慰剂组分别增加 132% 和 175%, 极限刚度 (Ultimate stiffness) 分别增加 208% 和 253%, 外骨痂体积分别增加 42% 和 72%, 而骨痂 BMC 也较安慰剂组分别增加了 76% 和 108%。且所有 PTH 治疗组大鼠对侧完整胫骨的 BMC 及 BMD 也均显著增加。

而 Adreassen 等<sup>[21]</sup>在另一项实验中, 使用 27 个月大的老年雌性 Wistar 大鼠, 同样采用大鼠右侧胫骨骨折髓内针内固定模型, 随机分为安慰剂组和 rhPTH (1-34) 200  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  治疗组, 分别观察骨折后 21 d 及 56 d 的愈合情况。结果显示, 骨折后 21 d 时, PTH 治疗组大鼠骨折处的极限负荷较安慰剂组增加 160%, 外骨痂体积增加 208%, 骨痂 BMC 增加 190%; 骨折后 56 d, PTH 治疗组大鼠骨折处的极限负荷较安慰剂组增加 270%, 极限刚度增加 130%, 外骨痂体积增加 135%, 骨痂 BMC 增加 388%。以上两组实验说明, rhPTH (1-34) 可增强骨折愈合的生物力学强度, 促进骨痂的形成, 能够有效的促进骨折的正常及延迟愈合过程。

Jahng 等<sup>[22]</sup>应用 3 个月大的 OVX 大鼠构建骨质疏松性胫骨骨折髓内针内固定的动物模型, 分别给予生理盐水、雌激素和 hPTH 治疗, 持续 30 d, 结果显示 PTH 治疗组的新生外骨痂体积及骨痂的机械强度显著优于雌激素组和对照组, 说明 PTH 同样能够促进骨质疏松性骨折愈合过程中骨痂的形成。

Nakajima 等<sup>[23]</sup>在两个月大的雄性 Sprague-Dawley 大鼠股骨骨折后内固定的模型中进行的一项关于 PTH 促进骨折愈合的最佳剂量的实验, 结果提示使用 rhPTH (1-34) 10  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  的治疗剂量, 在骨折后的 28 d 和 42 d, BMC 较安慰剂对照组分别增加 61% 和 119%, BMD 分别增加 46% 和 74%, 骨痂的极限负荷分别增加 32% 和 55%。同时在 PTH 治疗组, 骨痂区域内的成骨相关细胞的增殖、分化和成骨相关基因的表达均显著增加。此实验说明, 10  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  的间断低剂量 rhPTH (1-34) 治疗在骨折早期可显著促进骨痂形成, 增强骨折愈合的生物力学强度。

Nakazawa 等<sup>[24]</sup>在两个月大的雄性 Sprague-Dawley 大鼠股骨骨折后内固定的模型中应用 rhPTH (1-34) 10  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  的实验中, 观察到低剂量的 rhPTH (1-34) 在骨折早期不仅可促进硬骨痂的形成, 同样可有效的促进软骨痂的形成。

Komatsubara 等<sup>[25]</sup>观察到应用 rhPTH (1-34) 能够加快骨折愈合过程中编织骨向板层骨转化的过程。Alkhiary 等<sup>[26]</sup>观察到在骨折术后应用 rhPTH (1-34) 35 d 后停药, 直到术后 84 d, 其促进骨折愈合的作用仍持续存在。这些结果提示 PTH 促进骨折愈合的作用不仅限于骨折愈合早期, 在骨折修复晚期骨重建的过程中同样发挥着作用, 并且在骨折愈合早期就开始应用 PTH 可能会获益更大。

## 4 PTH 应用的讨论及展望

大量的动物实验和临床研究显示,PTH 不仅可以显著的促进皮质骨和松质骨的骨形成及骨折后的软、硬骨痂形成,增加骨密度,而且能够明显改善骨骼的生物力学特性,降低骨折的发生率,有效的促进骨折愈合,且动物及人体的耐受性良好。部分动物实验报道,应用 PTH 可增加皮质骨成孔性,但皮质骨的强度、刚度等生物力学特性并无明显降低<sup>[15]</sup>。在人类临床实验中,尚未发现此类结果<sup>[27]</sup>。因此,PTH 作为新型的骨形成促进剂,具有较为理想的应用价值。

PTH 作为一种治疗骨质疏松的药物已经进入临床应用阶段,而 PTH 与目前临床上广泛应用的治疗骨质疏松的骨吸收抑制剂联合应用的研究,尚处于进展状态。有实验证明,PTH 与雌激素联用可有效增加松质骨量及骨小梁的连接性<sup>[28]</sup>。Cosman 等<sup>[29]</sup>在应用雌激素替代疗法(HRT)的骨质疏松患者中,分别应用 PTH 3 年后停药继续应用 HRT 1 年和单纯应用 HRT 4 年,发现 PTH + HRT 组显著提高了患者的 BMC 和 BMD,同时降低了椎体骨折的危险性,而未发现骨量的丢失,提示雌激素能够维持应用 PTH 所增加的骨量。而贯续使用降钙素(CT)与 PTH,较单独使用 PTH 无明显增加 BMD 及降低骨折危险性的作用<sup>[30]</sup>。双膦酸盐(BPs)与 PTH 联用,较单独使用 PTH 也无法获得更高的骨密度,相反,有研究显示,使用 BPs 与 PTH 联用,有可能降低 PTH 的骨合成代谢作用<sup>[31]</sup>。而另外有实验结果证实<sup>[32]</sup>,贯续应用 PTH 和 BPs 可以显著提高 BMD。在骨质疏松的临床治疗中,PTH 与骨吸收抑制剂如何合理的联合应用,从而能在抑制骨骼重吸收的同时,进一步促进骨形成,将是一个有待深入的研究领域。

PTH 在促进骨折愈合方面的作用是肯定的。其对于各种骨折模型,包括正常的骨折愈合<sup>[20,23-26]</sup>、延迟的骨折愈合<sup>[21-33]</sup>以及骨缺损、骨延长术<sup>[34,35]</sup>等,均表现出促进骨形成的作用。目前的研究结果多集中于大鼠模型的动物实验,已有 PTH 可促进灵长类动物骨折愈合的报道<sup>[36]</sup>,但后续的其他物种的动物实验尚有待进一步开展。PTH 应用于骨折患者的临床实验,将是一个大有裨益的尝试。而 PTH 治疗骨质疏松性骨折方面的基础和临床研究尚有待开展。

目前关于 PTH 加强内固定物稳定性的研究也有一定的进展。Skripitz 等<sup>[37,38]</sup>在大鼠胫骨近端内固定模型中的研究结果显示,应用 rhPTH(1-34)能够

显著提高内固定物的扭力和拔出力,提示应用 PTH 可通过增加内固定物周围 BMD 及内固定与周围骨质的接触面积而加强内固定物的早期稳定性。Skripitz 等<sup>[39,40]</sup>在另一个大鼠胫骨近端内固定模型中的研究结果显示,PTH 治疗组中长入内固定物的骨小梁的 BMD 随时间延长而密度增加,而对照组随时间延长密度下降,同时松质骨 BMD 的增加与 PTH 呈剂量依赖性相关,同样证实了应用 PTH 对增加内固定物的稳定性及促进骨形成的作用。这些实验结果将对临床上骨质疏松性骨折的外科治疗提供帮助。

综上观之,诸多动物实验及临床研究均证实了 PTH 具有肯定的促进成骨的作用,不仅可以应用于骨质疏松的治疗,而且能够有效的促进骨折愈合。但 PTH 应用于临床治疗的最优化的剂量、给药间隔、疗程,以及长期毒副作用的随访等研究还有待进一步深入。

## 【参考文献】

- [1] Bauer W, Aub JC, Albright F. Studies of calcium and phosphorus metabolism. *J Exp Med*, 1929, 49: 145-161.
- [2] Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328: 666-678.
- [3] Armamento-Villareal R, Ziambaras K, Abbasi-Jarhomi SH, et al. An intact N terminus is required for the anabolic action of parathyroid hormone on adult female rats. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 384-392.
- [4] Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*, 2007, 40(6): 1434-1446.
- [5] Wang YH, Liu YL, Buhl K, et al. Comparison of the Action of Transient and Continuous PTH on Primary Osteoblast Cultures Expressing Differentiation Stage-Specific GFP. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 5-14.
- [6] Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *The Journal of Clinical Investigation*, 2008, 118(2): 421-428.
- [7] Li X, Liu H, Qin L, et al. Determination of Dual Effects of Parathyroid Hormone on Skeletal Gene Expression *in Vivo* by Microarray and Network Analysis. *J Bio Chem*, 2007, 282(45): 33086-33097.
- [8] Yang D, Singh R, Divieti P, et al. Contributions of Parathyroid Hormone (PTH)/PTH-Related Peptide Receptor Signaling Pathways to the Anabolic Effect of PTH on Bone. *Bone*, 2007, 40(6): 1453-1461.
- [9] Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. Parathyroid Hormone Bone Anabolic Action Requires Cbfa1/Runx2-Dependent Signaling. *Molecular Endocrinology*, 2003, 17(3): 423-435.
- [10] Kakar S, Einhorn TA, Vora S, et al. Enhanced chondrogenesis and Wnt-signaling in parathyroid hormone treated fractures. *J Bone Miner*

- Res, 2007, 22(12): 1903-1912.
- [11] Alexander JM, Bab I, Fish S, et al. Human Parathyroid Hormone 1-34 Reverses Bone Loss in Ovariectomized Mice. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 1665-1673.
- [12] Iida-Klein A, Zhou H, Lu SS, et al. Anabolic Action of Parathyroid Hormone Is Skeletal Site Specific at the Tissue and Cellular Levels in Mice. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 808-816.
- [13] Thomsen JS, Mosekilde LI, Gasser JA, et al. Long-time Therapy of Ovariectomy-induced Osteopenia With Parathyroid Hormone Analog SDZPIS893 and Bone Maintenance In Retired Breeder Rats. *Bone*, 1999, 25(5): 561-569.
- [14] Brommage R, Hotchkiss CE, Lees CJ, et al. Daily Treatment with Human Recombinant Parathyroid Hormone-(1-34), LY333334, for 1 Year Increases Bone Mass in Ovariectomized Monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 3757-3763.
- [15] Burr DB, Hirano T, Turner CH, et al. Intermittently Administered Human Parathyroid Hormone(1-34) Treatment Increases Intracortical Bone Turnover and Porosity Without Reducing Bone Strength in the Humerus of Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 157-165.
- [16] Neer RM, Arnaud CD. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344: 1434-1441.
- [17] Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone(1-34)] on Cortical Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 539-543.
- [18] Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and Safety of Human Parathyroid Hormone-(1-84) in Increasing Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88(11): 5212-5220.
- [19] Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 9-17.
- [20] Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent Parathyroid Hormone (1-34) Treatment Increases Callus Formation and Mechanical Strength of Healing Rat Fractures. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 960-968.
- [21] Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C, et al. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand*, 2001, 72(3): 304-307.
- [22] Jahng JS, Kim HW. Effect of intermittent administration of parathyroid hormone on fracture healing in ovariectomized rats. *Orthopedics*, 2000, 23: 1089-1094.
- [23] Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, et al. Mechanisms for the Enhancement of Fracture Healing in Rats Treated With Intermittent Low-Dose Human Parathyroid Hormone (1-34). *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 2038-2047.
- [24] Nakazawa T, Nakajima A, Shiomi K, et al. Effects of low-dose, intermittent treatment with recombinant human parathyroid hormone (1-34) on chondrogenesis in a model of experimental fracture healing. *Bone*, 2005, 37(5): 711-719.
- [25] Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. *Bone*, 2005, 36(4): 678-687.
- [26] Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(4): 731-741.
- [27] Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of Daily Treatment with Parathyroid Hormone on Bone Microarchitecture and Turnover in Patients with Osteoporosis: A Paired Biopsy Study. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 1846-1853.
- [28] Shen V, Dempster DW, Birchman R, et al. Loss of Cancellous Bone Mass and Connectivity in Ovariectomized Rats Can Be Restored by Combined Treatment with Parathyroid Hormone and Estradiol. *J Clin In*, 1993, 91: 2479-2487.
- [29] Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 925-931.
- [30] Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, et al. A Randomized Controlled Trial to Compare the Efficacy of Cyclical Parathyroid Hormone Versus Cyclical Parathyroid Hormone and Sequential Calcitonin to Improve Bone Mass in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 620-628.
- [31] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349: 1207-1215.
- [32] Kurland ES, Heller SL, Diamond B, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 992-997.
- [33] Nozaka K, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Intermittent administration of human parathyroid hormone enhances bone formation and union at the site of cancellous bone osteotomy in normal and ovariectomized rats. *Bone*, 2008, 42(1): 90-97.
- [34] Andreassen TT, Cacciafesta V. Intermittent parathyroid hormone treatment enhances guided bone regeneration in rat calvarial bone defects. *J Craniofac Surg*, 2004, 15: 424-429.
- [35] Seebach C, Skripitz R, Andreassen TT, et al. Intermittent parathyroid hormone (1-34) enhances mechanical strength and density of new bone after distraction osteogenesis in rats. *J Orthop Res*, 2004, 22: 472-478.
- [36] Manabe T, Mori S, Mashiba T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone*, 2007, 40(6): 1475-1482.

## (上接第 783 页)

- [37] Skripitz R, Aspenberg P. Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. J Bone Joint Surg Br, 2001, 83 (3) :437-440.
- [38] Skripitz R, Aspenberg P. Early effect of parathyroid hormone (1-34) on implant fixation. Clin Orthop Relat Res, 2001, (392) :427-432.
- [39] Skripitz R, Andreassen TT, Aspenberg P. Strong effect of PTH (1-34)

on regenerating bone :a time sequence study in rats. Acta Orthop Scand, 2000, 71 :619-624.

- [40] Skripitz R, Andreassen TT, Aspenberg P. Parathyroid hormone (1-34) increases the density of rat cancellous bone in a bone chamber :a dose-response study. J Bone Joint Surg Br, 2000, 82 :138-141.

(收稿日期 : 2009-06-02)