

## 他汀类药物在骨质疏松症方面的研究新进展

张越 陈思娇 王海平 周敏 胡悦 综述 宋今丹 审校

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)03-0268-04

**摘要:** 他汀类药物(statin)具有调脂,抗炎,抗氧化,抗血栓等作用,现已广泛用于临床治疗和预防心血管疾病的发生,但是近年来研究发现表明他汀类药物还有除调脂以外的作用,尤其在骨质疏松方面的研究得到了学者的重视。众多研究表明他汀类药物具有促进骨生成和抑制骨吸收的双重作用,还具有改善骨的生物力学状况、增加骨密度、降低骨折发生率等作用,而他汀类药物的给药方式和剂量已成为最新的研究重点,这为临床上治疗骨质疏松疾病提供了新的方向。本文就他汀类药物在骨质疏松方面的研究进展作一综述。

**关键词:** 他汀类药物; 骨质疏松

**New research progress in effects of statins on osteoporosis** ZHANG Yue, CHEN Sijiao, WANG Haiping, et al. Students' Affairs Division of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: CHEN Sijiao, Email: lucy628332@yahoo.com.cn

**Abstract:** Statins, having lipid regulation, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-thrombosis functions, have been widely used in clinic for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. Nevertheless, recent studies demonstrate that statins show new actions besides their lipid regulation function, especially in the aspect of osteoporosis study which attracts attention by many scholars. Studies show that statins exert double effect by promoting bone formation and by inhibiting bone absorption. In addition, statins can improve the biomechanics of bones, increase bone mineral density, and reduce fracture rate. The drug administration method and dosage have been new focus of research, which also provide a new direction for the treatment of osteoporosis. This paper reviews the current research progress of statins in the aspect of osteoporosis.

**Key words:** Statins; Osteoporosis

骨质疏松症(OP)是最常见的代谢性骨病,目前全世界约有超过2亿患者,其所导致的骨折在50岁以上的女性中占33%,男性为20%。传统治疗OP的药物有:抗骨吸收药物双磷酸盐、降钙素、钙维生素D及其代谢产物;促进骨形成的药物——氟化物,近年来有学者在研究中发现,他汀类药物能降低骨量的丢失,预防骨折的发生以及加速骨折的愈合。

他汀类药物是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A的

抑制剂,减少胆固醇的生成,同时能分解白细胞介素产物,减少细胞因子的生成,目前研究发现他汀类药物还可通过促进骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein2, BMP-2)的基因表达,作用于成骨细胞增加骨钙素(OPG)基因的表达等机制来达到增加骨量,改善骨密度的目的。现在国际上常用的他汀类药物包括阿托伐他汀(atorvastatin),氟伐他汀(fluvastatin)洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)等,经过多年的体内外实验,他汀类药物已经成为治疗骨质疏松和预防骨折发生的潜在用药。

### 1 他汀类药物促进骨生成和抑制骨吸收的双重作用

1999年Mundy<sup>[1]</sup>通过将含有BMP-2基因启动子的小鼠荧光素酶标记基因转染鼠成骨细胞的实验

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20062102)、辽宁省教育厅项目(2008818)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院老年医学研究室(学生处93K)(张越、周敏、胡悦);卫生部教育部细胞生物学重点实验室中国医科大学医学分子生物学研究所(宋今丹);中国医科大学附属第一医院干部医疗工作部(陈思娇)

通讯作者:陈思娇,Email:lucy628332@yahoo.com.cn

中,发现他汀类药物可以增加 BMP-2 的基因表达,提示他汀类药物具有刺激骨生成的作用,另外荧光素酶活性增加可被 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的下游代谢物甲羟戊酸所阻滞,说明该作用可能与其抑制 HMG-CoA 还原酶有关。

### 1.1 他汀类药物与促进骨形成

**1.1.1 促进 BMP-2 的基因表达:** BMP-2 为成骨细胞旁分泌-自分泌因子,可诱导成骨细胞分化,他汀类药物能增加 BMP-2 的基因表达。Sugiyama 等<sup>[2]</sup>将人 BMP-2 启动因子基因部分导入人骨肉瘤细胞,经克隆培养,向培养液中加入辛伐他汀可以明显增加 BMP-2 启动因子数量,从而激发生成骨细胞合成 BMP-2。其诱导 BMP-2 机制可能为:①通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的活性来诱导 BMP-2 活性。②他汀类药物通过抑制 Rho (rhodostomin) 相关激酶的活性,增加 BMP-2 和 OPG 的表达<sup>[3]</sup>。③促进核结合因子  $\alpha 1$  (core binding factors alpha 1, Cbfa1) 的表达来诱导 BMP-2 活性。Cbfa1 对成骨细胞的分化及维持其功能持续起作用,是 BMP-2 发挥成骨作用的关键环节,Cbfa1 是在转录水平调控成骨细胞分化的关键因子,剔除 Cbfa1 基因的纯合子 Cbfa1 + P + 小鼠显现骨组织缺乏的表现型,未出生即死亡,进一步观察 Cbfa1 对骨缺损修复能力的影响,在骨缺损处植入含 Cbfa1 cDNA 的 I 型胶原海绵,发现局部使用 Cbfa1 cDNA 可以明显促进骨组织再生,与对照组(不含 Cbfa1 cDNA 的 I 型胶原海绵)有显著差异。而转染 Cbfa1 基因的骨髓间充质细胞可以修复家兔桡骨的骨缺损。

**1.1.2 抑制骨髓基质细胞的成脂分化:** 骨髓基质细胞是一种多能干细胞,可分化为成骨细胞,也可分化为成脂细胞。研究认为他汀类药物通过抑制骨髓基质细胞的成脂分化,促进骨形成,并且在一定范围内呈明显的量效关系。

**1.1.3 激活丝裂原活化蛋白激酶途径,诱导成骨细胞热休克蛋白 27 的表达:** 他汀类药物能上调钙周期蛋白表达,促进成骨细胞增殖和碱性磷酸酶合成,上调成骨细胞血管内皮生长因子表达,诱导成骨细胞分化。还有研究显示多能干细胞在定向分化过程中调节失常可能参与动脉粥样硬化斑块形成过程,他汀类药物可能通过抗动脉硬化和抗炎作用调节动脉与骨之间钙的重新分布。

**1.1.4 增加游离有活性的一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS):** 内皮细胞

eNOS 定位于胞膜窖 (caveolae 细胞膜穴样凹陷处),胞膜窖中含有脂类、窖蛋白 -1、胆固醇等。窖蛋白与 eNOS 结合,制约其活性。当细胞质内 Ca 含量升高时,Ca 蛋白取代窖蛋白与 eNOS 结合,eNOS 活化,合成 NO,eNOS、NO 是小鼠和大鼠颅骨形成所必需的,促进游离的有活性的 eNOS 生成是他汀类药物促进 BMP-2 表达的原因之一。有实验数据表明他汀类药物可作用于小 GTP-包含蛋白顺次增加 eNOS 表达,增强 BMP-2 的活性。他汀类药物可从多路径升高游离 eNOS 水平,eNOS 作为促 BMP-2 的重要因子。

### 1.2 他汀类药物与抑制骨吸收

近年研究认为他汀类药物在促进骨形成的同时,也抑制骨吸收。I 型胶原的碎片如 I 型胶原 N 端肽是在骨吸收过程中形成的,是公认的骨吸收的指标。Kuzuya 等<sup>[4]</sup>对 16 例伴有未治疗的高血脂症的患者用阿托伐他汀进行前瞻性研究,1 年后发现其 I 型胶原 N 端肽 P 肌酐显著下降达 20%。

**1.2.1 抑制破骨细胞生成:** 成骨细胞可释放一些生物活素类如白细胞介素-6 (IL-6),肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及核因子  $\kappa B$  受体活化因子配体而诱导破骨细胞的分化,他汀类可通过抑制以上活素类因子减少破骨细胞的生成。

#### (1) 抑制 IL-6 的生成

IL-6 是有力的骨吸收因子,促进破骨细胞形成,增加骨吸收,是骨丢失的重要原因。IL-6 的抑制物 Madindoline-A (MDL-A) 与分子量为 130kD 的糖蛋白 (gp130,为 IL-6 的功能性受体之一) 结合后,IL-6 的活性受制,从而证明了 IL-6 在骨质疏松症发病中的作用。在辛伐他汀对去卵巢大鼠血清 IL-6 水平及成骨细胞 BMP-2 表达的影响的动物实验研究中发现,辛伐他汀可明显降低去卵巢大鼠血清 IL-6 的水平,进而抑制骨吸收。故认为,他汀类药物抑制 IL-6 的表达水平,可能也是其发挥抗骨质疏松作用的机制之一。

#### (2) 抑制核因子- $\kappa B$ 配体的受体激活剂 (RANKL)

RANKL 已成为通过激活破骨细胞而导致骨质丢失的一个主要调控者。Ahn 等<sup>[5]</sup>实验表明,辛伐他汀通过抑制 RANKL 所诱导的 NF- $\kappa B$  通路的激活,从而抑制了由 RANKL 所诱导的破骨细胞的形成。

#### (3) 抑制 TNF- $\alpha$

Yun mei Yang 等<sup>[6]</sup>人通过研究证明辛伐他汀能

够促进成骨细胞的分化和矿化,减少在大鼠成骨细胞(MC3T3-E1)内TNF表达,提示辛伐他汀可能通过减少TNF- $\alpha$ 的生成而诱导破骨细胞的分化。

**1.2.2 促进破骨细胞凋亡:**Mendoza等<sup>[7]</sup>在实验中用免疫组织化学进行细胞凋亡测定,结果显示普伐他汀20 mgP(kg·d)12周可增加去卵巢大鼠骨质疏松模型破骨细胞的凋亡。

鉴于以上大量研究,表明他汀类药物同时具有促进骨生成和抑制骨吸收的作用。

## 2 他汀类药物改善生物力学状况

他汀类药物除了有促进骨生成和抑制骨吸收的作用外,在改善固定弹性,内在硬度,抗破坏应力等方面也有一定的疗效。刘钰瑜<sup>[8]</sup>等人用10月龄SD大鼠行双侧卵巢切除术,术后随机分成4组:1组(假手术(Sham)组,8只);2组(去卵巢(OVX)组,8只);3组(阳性对照(己烯雌酚)治疗组,100  $\mu$ g/kg·d,8只);4组(辛伐他汀治疗组,2 mg/kg·d,8只),用药两个月后用骨组织形态计量学方法测定大鼠第四腰椎的松质股静态动力参数,大鼠第五腰椎应用骨生物力学方法作椎体压缩试验得出结论:去卵巢组大鼠的骨量丢失,弹性模量,破坏应力明显下降,破坏载荷也下降,内在硬度下降。阳性对照组,己烯雌酚骨量增加,但作用不足以完全对抗明显的骨量丢失,而辛伐他汀治疗骨转换率下降,骨量增加,但也不足以对抗明显的骨量丢失,而其突出的是能改善固定生物力学作用,提示对人可能有降低骨折风险的作用。王建卫<sup>[9]</sup>通过研究骨质疏松对大鼠中晚期骨折愈合的影响及辛伐他汀对大鼠骨质疏松性骨折愈合质量的影响中描绘出载荷-位移曲线得出他汀类药物可以使胫骨的最大载荷量及弯曲刚度增加。Tomohiro等<sup>[10]</sup>在对正常骨量大鼠行胫骨截断术,通过研究股骨的生物力学状况,采取远程单次注射(PLGA(poly lactic-co-glycolic acid)/氟伐他汀微球)新的给药方式得出氟伐他汀可以改善股骨的最大载荷,弹性模量以及骨小梁的微观结构。Yasuko等<sup>[11]</sup>在局部使用氟伐他汀改善移植体骨密度和生物力学特性的实验中得出在适合的剂量下,他汀类药物可能会增强骨的最大载重量。

从近年来的实验研究可知,他汀类药物不仅可以促进骨形成,增加骨量,而且还可以显著改善骨的生物学力度,这成为了他汀类药物的一个新的研究方向。

## 3 他汀类药物给药途径的研究

他汀类药物传统的给药途径有口服、经皮注射、肌肉注射等方式,且需要多次反复注射。临床上会给患者带来很大的负担,并造成诸多不良反应。而且,全身用药时他汀类药物局部的分布量也有一定的差异。其原因可能是:

(1)他汀类药物口服会经过肝脏循环,使得到达局部骨的药量不能达到预期的剂量。

(2)他汀类药物的亲水性或是亲脂性会影响药物的生物利用度,继而影响骨生成的速率。

(3)局部给药会避免首关效应,但是他汀类药物颗粒会在局部粘附,影响药物的吸收。

(4)不同部位骨的药物吸收量的不同,会影响他汀类药物的给药频率。如果给药频率和给药剂量过大,使得他汀类药物的不良反应增加。

因此,现阶段国外的动物实验已开始研究局部使用他汀类药物治疗骨质疏松及骨折愈合的方法。Tomohiro Masuzaki等<sup>[10]</sup>采用新的给药途径即载体(PLGA/氟伐他汀)从大鼠背部经皮注射治疗胫骨骨折,此种方法避免了全身用药和局部给药方法的不足,在排除可能影响因素的条件下,较为科学的探讨了他汀类药物对骨折愈合的影响。研究表明单次远程注射PLGA/氟伐他汀微球能提高大鼠胫骨钛网植入体周围骨的形成和股骨的强度,但血清学指标(谷草转氨酶,谷丙转氨酶,血清总胆固醇)却没有显著的改变。这提示我们可以应用他汀类药物治疗骨质疏松症却不会引起其它的不良反应。他汀类药物有亲脂性和亲水性两种。亲脂性的药物如辛伐他汀易通过细胞膜,而亲水性药物如普伐他汀必需依靠载体才能进入细胞膜内。Alam等<sup>[12]</sup>的研究中应用了ACS(atelocollagen sponge)载体,将普伐他汀/ACS,重组人类骨形态发生蛋白rhBMP/ACS分别注入两组大鼠体内,通过免疫组学监测发现两组大鼠体内骨小梁数目无明显差异。S. Pauly等<sup>[13]</sup>实验研究观察得出使用可降解载体可有效改善局部的辛伐他汀吸收量,并且证明了使用辛伐他汀药物组与rhBMP-2组中骨小梁数目及生物力学指标物无明显差异,同时也进一步证明了他汀类药物可促进BMP-2基因的表达。

近几年国外的研究发现,我们已不再局限于研究他汀类药物的作用机制,而是将目光投向了药物的给药方式上。学者们通过将他们汀类药物放置在可降解的载体中,控制他汀类药物的释放量,从而用一

次或少次的给药方式即可达到预期的疗效,有效的避免了药物的不良反应。

#### 4 他汀类药物在骨质疏松(OP)方面的临床研究

国内外诸多的实验证明,他汀类药物可以刺激BMP-2的基因表达来调节骨形成,也可抑制骨吸收。这为临床上治疗骨质疏松提供了新的方向。Tikiz<sup>[14]</sup>等对38名患有胆固醇血症( $>6.24$  mmol/l)的绝经后妇女进行前瞻性研究发现,口服辛伐他汀3个月的妇女骨生成指标骨源性碱性磷酸酶(BAP)和骨钙素(OPG)显著升高,而骨吸收生化指标I型胶原羧基末端肽和IL-6水平无明显变化。TNF- $\alpha$ 水平明显下降,并且与BAP和OPG呈负相关,这些结果说明辛伐他汀促进了骨形成。Solomon等<sup>[15]</sup>对339名绝经期妇女进行研究发使用了他汀类药物的妇女其骨密度(bone mineral density, BMD)的t-score( $-0.53 \pm 0.17$ )明显高于未使用者t-score( $-0.83 \pm 0.18$ ;  $P=0.02$ )。腰椎的BMD测量时,使用他汀类药物的妇女t-score( $-0.19 \pm 0.24$ )也明显高于未使用者t-score( $-1.21 \pm 0.23$ ;  $P=0.08$ )。

#### 5 问题及展望

综上所述,他汀类药物可以促进骨形成,抑制骨吸收,提高骨密度,降低骨折发生率,这一重大发现,使他汀类药物的应用不再局限于降低低密度脂蛋白(LDL)和血浆胆固醇(CH),而使其在骨质疏松以及骨折方面的研究受到了医学界的高度关注,极大加深了他汀类药物对骨质疏松症的机制及治疗方面的认识。但是,他汀类药物在用于治疗骨质疏松前需要解决许多问题。他汀类药物对骨代谢影响的分子水平具体作用机制尚未明确,今后应着眼于研制对骨骼有高度亲和力的他汀类药物,优化给药剂量及给药方式,减少其不良反应,提高生物利用度,从而最大程度发挥其治疗骨质疏松的潜能。

#### 【参考文献】

- [ 1 ] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 1999, 286(5446):1946-1949.
- [ 2 ] Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatins but not pravastatin induce bone morphogenetic protein-2 in humamosteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271(3):682-692.
- [ 3 ] Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(2):337-342.
- [ 4 ] Kuzuya M, Suzuki Y, Asai T, et al. Atorvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces bone resorption in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51(11):1677-1678.
- [ 5 ] Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, et al. Simvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor-kap-2 paB ligand through modulation of NF-kap-2 paB pathway. *Int J Cancer*, 2008, 123(8):1733-1740.
- [ 6 ] Yun-mei Yang, Wei-dong Huang, Qiang-min Xie, Zhe-rong Xu, et al. Simvastatin attenuates TNF- $\alpha$ -induced growth inhibition and apoptosis in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Inflamm. Res*. 2010, 59:151-157.
- [ 7 ] Mendoza S, Noa M, Mas R, et al. Comparison of the effects of D-003, a mixture of high-molecular-weight aliphatic acids from sugarcane wax, and pravastatin on bones and osteoclast apoptosis of ovariectomized rats. *Drugs Exp Clin Res*, 2005, 31(5-6):181-191.
- [ 8 ] 刘钰瑜, 崔燎. 辛伐他汀对老年去卵巢大鼠骨量丢失的治疗作用. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(2):128-131.
- [ 9 ] 王卫卫. 骨质疏松对大鼠中晚期骨折愈合的影响及辛伐他汀对大鼠骨质疏松性骨折愈合质量的影响(博士论文).
- [ 10 ] Masuzaki T, Ayukawa Y, Moriyama Y, et al. The effect of a single remote injection of statin-impregnated poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres on osteogenesis around titanium implants in rat tibia. *Biomaterials*, 2010, 31:3327-3334.
- [ 11 ] Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, et al. Local application of fluvastatin improves peri-implant bone quantity and mechanical properties: A rodent study. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6:1610-1618.
- [ 12 ] Alam S, Ueki K, Nakagawa K, et al. Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP)-2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 107:22-29.
- [ 13 ] Pauly S, Luttosch F, Morawski M, et al. Simvastatin locally applied from a biodegradable coating of osteosynthetic implants improves fracture healing comparable to BMP-2 application. *bone*, 2009, 45:505-511.
- [ 14 ] Tikiz C, Unlu Z, Tikiz H, et al. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in postmenopausal subjects: negative correlation between TNF $\alpha$  and anabolic bone parameters. *Bone Miner*, 2004, 22(4):365-371.
- [ 15 ] Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, et al. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. *pharmacoeconomics and drug safety*, 2005, 14: 219-226.

(收稿日期: 2010-09-15)