

甲状旁腺激素防治骨质疏松的研究进展

杨国花 综述 王亮 审校

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)12-1119-03

摘要: 甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是一种肽类激素,调节钙磷代谢,是维持机体钙平衡的主要激素,其外周代谢在肾脏、骨及肝脏中进行,并直接作用于骨和肾,靶细胞为成骨细胞及肾小管细胞。PTH通过刺激成骨细胞增生分化、直接抑制成骨细胞凋亡,延长成骨作用时间,促进衬骨细胞向成骨细胞转化及刺激成骨细胞产生IGF-1和转化生长因子发挥其骨合成作用。PTH的促进成骨细胞形成及骨的矿化作用,在骨质疏松的治疗中日益受到关注,本文将有关进展做一介绍。

关键词: 甲状旁腺激素;骨质疏松症

The research progress of parathyroid hormone for the treatment and prevention of osteoporosis

YANG Guohua, WANG Liang. Department of Orthopedics, The 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China
Corresponding author: WANG Liang, Email: wangl309@sina.com

Abstract: Parathyroid hormone (PTH) is a peptide hormone. It can regulate the metabolism of calcium and phosphorus and is the main hormone to maintain the balance of calcium. The peripheral metabolism of PTH is performed in the kidney, liver, and bone, and PTH directly acts on the bone and kidney. The target cells of PTH are osteoblasts and renal tubular cells. PTH stimulates the proliferation and differentiation of osteoblasts, directly inhibits the apoptosis of osteoblasts, extends the duration of bone formation, promotes the transformation of bone lining cell to osteoblasts, and stimulates the formation of IGF-1 and transforming growth factor. The effect of PTH on promoting the formation of osteoblasts and bone mineralization has been gradually concerned for the treatment of osteoporosis. This paper reviews the recent progress of PTH.

Key words: PTH; Osteoporosis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性疾病^[1]。其严重后果是骨折及骨折后难以愈合,严重影响了患者的生活质量。而长期卧床又加重骨质疏松,甚至引起其他心肺疾患,给患者及家庭带来很大压力。全世界骨质疏松症的发病率在慢性病中已上升至第七位,患病人数超过2亿,我国已达9000万,绝经后妇女发生率更高,全球用于骨质疏松症极其相关并发症的治疗费用超过250亿美元^[2]。

目前治疗骨质疏松症常用三个方面的药物:①减少或延缓骨吸收,常用双膦酸盐类、降钙素类、雌激素类等。②活性维生素D、维生素K、钙剂等通过其他途径改善骨量。③骨形成促进剂正在发展中,如氟化物,甲状旁腺激素(PTH)等,氟化物因副作用

较大而骨密度增长不明显,未能广泛应用。PTH类药物是目前最有前途的骨形成促进剂。多年来,PTH对骨的主要作用被认为是通过刺激骨吸收促进钙的释放,但这只是其中一部分作用,实际上,通过任何途径给与PTH既可能促进骨吸收,也可能促进骨形成。以哪种作用为主取决于PTH的剂量及给药途径。

1 PTH及其相关受体

PTH是由甲状旁腺的主细胞和嗜酸性粒细胞合成和分泌的激素,含有84个氨基酸的直链多肽,其N端为PTH的活性端,主要与经典的PTH I型受体结合,影响成骨作用。C端有免疫反应效应,可由甲状旁腺分泌亦可在外周由PTH降解生成。PTH有I型和II型两种受体。PTH-I受体主要分布于骨骼及肾脏,为经典的PTH受体,属于G蛋白偶联受体超家族的成员。PTH-II在脑、胰腺等组织中有

作者单位: 100091 北京,解放军第309医院综合骨科骨内科
通讯作者: 王亮, Email: wangl309@sina.com

表达,可使 CAMP 含量升高。PTH 与受体结合后可激活多种细胞内信息传递途径,转导或放大细胞外信息,调节靶细胞功能,小剂量 PTH 与 PTH-R1 受体结合,通过腺苷酸环化酶系统,产生骨形成大于骨吸收的效应;而大剂量 PTH 通过 PTH-R2 激活磷脂酶 C 系统,加强破骨细胞的骨吸收。

PTH 的主要作用与血钙浓度及相关受体有关,PTH 除了促进钙从骨骼及肾脏向血液转移外,还增加肾脏 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ ——活性维生素 D 的合成,后者作用于肠道增加饮食钙的吸收^[3]。而血钙浓度反过来又可以调节 PTH 的分泌。钙离子敏感受体(Calcium sensing receptor, CaSR)为 G 蛋白偶联受体,是感受细胞外钙水平的细胞表面受体^[4]。JIT-305 是强有效的 CaSR 拮抗剂,可有效刺激内源性 PTH 分泌和骨形成,防止骨丢失^[5]。

特立帕肽(Teriparatide)是利用基因工程重组技术合成的人甲状旁腺素衍生物,其氨基酸结构与天然人甲状旁腺素 N 末端 34 个氨基酸完全相同,二者对 PTH/PTHrP 受体有着相似的亲和力,激活成骨细胞相同的信号通道,对骨产生相同的作用。

2 PTH 对成骨细胞的作用

在体内情况下,PTH 最主要的作用是增加骨形成,这可能是通过一些间接作用,如刺激成骨细胞释放 IGF-1、IGF-2 及双向调节因子等生长因子。还可减少 Wnts 通路的抑制剂,从而增加对成骨细胞的促合成作用^[6]。成骨细胞源自多能间质干细胞,其可分化为软骨细胞、脂肪细胞、成骨细胞及其他可能的细胞类型。在成骨细胞系中,定向的骨原细胞分化为前成骨细胞,之后成为成骨细胞。成骨细胞不再进行分化,为覆盖于新骨表面的立方形细胞。当这些细胞被骨组织包围时,即成为星状的骨细胞。如成骨细胞停止合成基质并停留于骨表面,则成为扁平的骨衬细胞。不是所有的前成骨细胞及成骨细胞均能成熟。骨髓间质干细胞、前成骨细胞和成骨细胞均是骨组织中应答信号的主要细胞^[7]。不同条件下,PTH 通过刺激或抑制细胞增殖改变细胞系中的细胞群;减少前成骨细胞及成骨细胞的凋亡。从而增加骨细胞的数量,并将无活性的骨衬细胞转化为成骨细胞。在细胞水平,PTH 的骨吸收作用,主要影响 RANK 系统,导致破骨细胞形成增加。在骨形成方面的作用,增加成骨细胞的数量和存活时间,通过降低骨细胞的 SOST 表达,增加成骨作用^[8]。PTH/PTHrP 对成骨作用的调节机制,可能主要通过

直接促进成骨祖细胞及未成熟的成骨样细胞增生分化,同时抑制成骨细胞凋亡从而延长其成骨作用时间所致^[9]。

3 PTH 促进骨形成机制

成人的骨骼不断改造,以修复日常生活造成的细微骨折和保持最适宜的负重结构,这依赖于破骨细胞的促骨吸收作用,更依赖于成骨细胞的促骨质形成作用。目前认为 PTH 是最有效的刺激骨形成的药物,但对于它刺激骨生长的机制还不是明确。RayHRixon 等^[10]通过实验证明 PTH 刺激骨生长的机制主要是通过成骨细胞的 PTH 受体的低亲和力和力区结合,激活蛋白激酶 A 信息传递通路而完成。主要途径是刺激成骨细胞分泌胰岛素样生长因子 I (IGF-1)和转移生长因子 B (TGF-B)等促骨形成生长因子;如 PTH 可以通过诱导 IGF-1 与成骨细胞结合达到促骨形成的作用血钙增高^[11]。还可以刺激骨髓中成骨细胞前体增殖分化为成骨细胞,同时增加成骨细胞活力,促进骨形成。PTH 促骨合成作用是破骨细胞介导的,这在一些实验中得到过证实,如用破骨细胞分化抑制因子——护骨素处理后可以阻断 PTH 的促骨形成作用,说明 PTH 发挥促骨形成作用必需破骨细胞参加。另一种破骨细胞缺陷的小鼠模型中,破骨细胞数量正常但功能存在缺陷,用 PTH 处理后表现出促骨形成效应,故认为早期发育阶段的破骨细胞是 PTH 完成促骨作用的关键,而骨吸收活化与否并不重要。所以在骨质疏松治疗时,可采取抑制成熟破骨细胞的药物,而保留分化早期破骨细胞对 PTH 的促骨作用。Karsdal^[12]等则发现阻断破骨细胞的酸化功能,去卵巢大鼠的破骨细胞数量增加,骨吸收减少而骨形成未受影响,似乎成骨细胞的作用与破骨细胞的数量有关而与活化与否关系不大。所以人们认为破骨细胞可能表达了某种因子反作用于成骨细胞,而 PTH 可以加强这种作用。

一般认为长期大剂量的 PTH 能抑制成骨细胞而使大单核细胞转化为破骨细胞而促进骨吸收;而小剂量 PTH 对骨则具有同化作用,可刺激成骨细胞形成新骨,增加骨力学强度。周期性小剂量给予 PTH 可显著增加人小梁骨骨量,而对皮质骨几乎没有作用。

Prank 等发现骨质疏松患者体内 PTH 缺乏正常人分泌的时相性,因此间歇皮下注射 PTH 就可人为地在骨质疏松患者体内造成 PTH 的分泌与正常人相似,从而达到治疗骨质疏松的目的。用药物先抑

制骨吸收,再持续或间断给予 PTH 均能提高实验大鼠的骨钙量和干重,提示持续输注 PTH 之所以不能起到增加骨量作用是由于它所产生的骨形成被同时增加的骨吸收抵消。

4 PHT 的临床应用

PTH 类药物是目前最有前途的骨形成促进剂,已用于原发性骨质疏松症的防治。大量临床试验证明,PTH 既能刺激骨形成,明显提高骨密度,又能改善骨质疏松中的微结构,并能逆转以前曾认为不能逆转的骨退化过程。

临床观察皮下注射 PTH 治疗两年后的绝经后骨质疏松妇女的 BMD 及安全性,无论受试者有没有接受 AR 预处理,PTH 治疗 24 个月可以显著增加腰椎、全髋和股骨颈的 BMD。PTH 不仅能治疗骨质疏松,同时在使用 3 个月时就显著降低背痛,VAS 的可下降 15mm,同时与抗骨吸收药物相比,对躯体疼痛的缓解率高达 59%,PTH 可降低具有正常和异常肾功能妇女的椎体和非椎体骨折风险^[13]。

Eastell 等研究 507 名受试者接受每日一次 PTH 共计 12 个月后,改换如下治疗:PTH(20 μ g/d; 治疗组 1) ($n=305$), 雷诺昔芬(60mg/d; 治疗组 2) ($n=100$); 无处理(治疗组 3) ($n=102$)。无论是否接受预先的 AR 疗法,PTH 治疗 24 个月增加:腰椎 BMD 和全髋关节 BMD。PTH 治疗 1 年后,后续 12 个月的随访期接受雷诺昔芬治疗,导致全髋关节 BMD 进行性增高,股骨颈 BMD 进行性增高,稳定的腰椎 BMD。不同的治疗方案对保持或增加 BMD 作用的优劣性:延长使用 PTH 1 年疗效优于雷诺昔芬,雷诺昔芬优于单独使用钙剂和维生素 D^[14]。

PTH 是第一个新型骨形成药物,能够刺激成骨细胞,帮助构建骨骼,而不是防止骨丢失。PTH 每天通过大腿或腹部皮下注射的方式给药一次。用于治疗有骨质疏松骨折高风险的患者。研究显示治疗 20 个月后停用 PTH,骨折风险还在持续降低,并可维持 50 个月以上,中国 SFDA 批准 PTH 使用 24 个月,目前考虑其安全性与不良反应的因素,常用剂量为 20 μ g/d,一般使用时间不超过两年^[15]。

5 小结

随着世界人口的老龄化,骨质疏松症的患者越来越多,治疗骨质疏松症的药物需求逐年增长。PTH 及其类似物的应用必须每天皮下给药。同时,促进成骨细胞生长,有诱发骨肿瘤的风险,限制了其

在临床的应用。但对于严重骨质疏松症患者,PTH 疗效肯定,为患者带来新的希望。只要临床用药时严格掌握适应证、剂量及疗程,PTH 类药物在治疗骨质疏松方面可发挥巨大作用。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 临床诊疗指南. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 3(4): 2-7.
- [2] Zhang Jun, Ge Ning, Huang Xiaoli, et al. Review of drugs treatment for osteoporosis. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2006, 26(4): 313-315.
- [3] Feng Jiao, Liu Yanhua, Xiao Yun, et al. A novel human parathyroid hormone (1-34) analog for the treatment of osteoporosis. Peptides, 2009, 30(6): 1173-1175.
- [4] 邓广江, 杨刚毅, 朱伟, 等. 重组人甲状旁腺激素(1-34)对骨质疏松患者血清 Cbfa-1 和 MMP-13 水平的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(4): 309-311.
- [5] Martin, Goldbar. Renal bone disease disorders of dilations and nephrolit Hiasis. Neph SAP, 2008(7): 304-317.
- [6] Toulis KA, Anastasilakis AD, Polyzoa SA, et al. Targeting the osteoblast: approved and experimental anabolic agents for the treatment of osteoporosis. Hormones (Athens), 2011, 10(3): 174-195.
- [7] Dat ta NS, Ab ou samara AB. PTH and PTHRP signaling in osteoblasts. Cell Signal, 2009, 21(8): 1245-1254.
- [8] 马尊良, 刑学农. 甲状旁腺激素治疗骨质疏松的新进展. 国际老年医学杂志, 2010, 31(6): 274-276.
- [9] 李玉璞, 季虹, 荣海钦, 等. PTHrP1-34 对荷瘤小鼠骨代谢及骨生物力学作用的观察. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(2): 87-91.
- [10] Rison RH, Whitfield JF, Y Monhegan, et al. Parathyroid hormone may stimulate bone growth in ovariectomized rats by activation adenyl ate cyclase. J of Bone and Mineral Research, 1994, 9: 1179-1189.
- [11] Yamaguchi MN, O gate. Insulin Receptor substrate-1 is required for Bone Anabolic Function of Parathyroid Hormone in Mice. Endocrinology, 2005, 146(6): 2620-2628.
- [12] Kalendar MA, Henrys K, Kerens MC, et al. Acidification of osteoclastic resorption compartment provides insight into the coupling of bone formation to bone resorption. Am J Pathol, 2005, 166: 467-476.
- [13] Miller PD, Schwartz EN, Chen P, et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. Osteopetrosis Int, 2007, (18): 59-68.
- [14] 宋庆明, 盛正妍, 刘皋林. 特立帕肽治疗骨质疏松症的应用进展. 国际药学研究杂志, 2008, 35(6): 415-421.
- [15] Neer RM, Amod CD, Zanchetts JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001, 344(J9): 1434-1441.

(收稿日期: 2011-10-03)

甲状旁腺激素防治骨质疏松的研究进展

作者: [杨国花](#), [WANG Liang](#), [YANG Guohua](#), [WANG Liang](#)
作者单位: [解放军第309医院综合骨科骨内科, 北京, 100091](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112022.aspx