

Sclerostin 单克隆抗体:即将出现的治疗骨质疏松症的新药物

朱晓峰 曹燕明

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)06-0568-06

摘要: 骨质疏松是一种很常见的骨病,主要表现为单位体积内骨量减少、骨密度及骨强度的下降,加大骨折的风险增加。目前骨质疏松的药物治疗方法主要有:(1)激素替代治疗,(2)钙剂及维生素 D,(3)抑制骨吸收,(4)促进骨形成,(5)中药治疗。Sclerostin 是由骨细胞分泌的一种糖蛋白,拮抗性结合到 LRP6 和 LRP6,阻断成骨细胞中 Wnt 信号/ β -catenin 信号,从而抑制成骨细胞分化、活动和生存。其作用机制使得 Sclerostin 成为治疗骨质疏松的一个新的靶点。目前,作用于 Sclerostin 的 Sclerostin 单克隆抗体已经进行了动物实验及临床前实验。实验结果显示 Sclerostin 单克隆抗体能促进骨形成,增加骨密度。目前 Sclerostin 单克隆抗体的安全性仍需进一步研究,但对治疗人类骨质疏松症有广阔的前景。

关键词: Sclerostin; 骨质疏松症; 单克隆抗体; 骨代谢

Sclerostin monoclonal antibody: A future new drug for the treatment of osteoporosis ZHU Xiaofeng, CAO Yanming. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College. Guangzhou 5120182, China
Corresponding author: CAO Yanming, Email: caoyanmingyisheng@126.com

Abstract: Osteoporosis is a common bone disease with main manifestations of bone mass decreasing, bone mineral density and bone strength decreasing, and fracture risk increasing. The drug therapies for the treatment of osteoporosis are mainly hormone substitute therapy, calcium and vitamin, inhibiting bone absorption, promoting bone formation, and traditional Chinese medicine. Sclerostin is a glycoprotein secreted by osteocyte and can bind to LRP6 to block the Wnt signal and β -catenin signal and to inhibit the differentiation, action, and survival of osteoblast. Sclerostin has become a new drug target for the treatment of osteoporosis because of its mechanism. Recently, sclerostin monoclonal antibody has been conducted to the animal experimental and pre-clinical experiment. The results of experiments show that sclerostin monoclonal antibody can promote bone formation to increase bone density. The safety of sclerostin needs to be further researched, however, it bring a new view for the treatment of osteoporosis.

Key words: Sclerostin; Osteoporosis; Monoclonal antibody; Bone metabolism

骨质疏松症是一种常见骨病,主要表现为单位体积内骨量减少,骨密度及骨强度的下降。骨质疏松能加大骨折的风险,而骨折,特别是股骨及脊椎骨的骨折往往会导致患者残疾或某些功能丧失,从而加大患者死亡的风险,提高社会的医疗成本。据统计美国每年有 200 多万人因骨质疏松而导致骨折。我国原发性骨质疏松发生率,50~59 岁年龄组男性为 6.60%,女性为 14.74%。60~69 岁年龄组男性为

21.62%,女性为 51.25%。70~79 岁年龄组男性为 41.36%,女性为 74.42%。80~89 岁年龄组男性为 52.17%,女性为 86.11%^[5]。我国已进入人口老龄化,因此骨质疏松及骨质疏松导致骨折的发病率将继续上升,并对社会产生严重的影响。所以对骨质疏松的治疗及预防对我国人民的健康及社会的利益都有着积极的作用。

目前骨质疏松的药物治疗方法主要有:(1)激素替代治疗,主要用于绝经期的女性;(2)钙剂及维生素 D;(3)抑制骨吸收,主要有双膦酸盐及降钙素类药物;(4)促进骨形成,如特立帕肽,(5)中药治

疗,主要为淫羊藿类植物雌激素中草药。而促进骨形成药物对骨质疏松的治疗目前还应用效少,但却有着非常广阔的前景,因为促进合成药物在抗骨质疏松的同时也能促进骨质疏松并发骨折的愈合。早期的研究主要集中在甲状旁腺激素(PTH)。随着人们对骨代谢分子调节机制的不断认识,使得 Sclerostin 成为治疗骨质疏松的一个新的靶点。Sclerostin 单克隆抗体正是针对这一新的治疗靶点,正在研制的一种全新的治疗骨质疏松的药物。

1 Sclerostin 简介

Sclerostin 是由骨细胞分泌一种的糖蛋白,是骨形态发生蛋白(BMP)的抑制因子,对骨的形成起负性调节作用。骨硬化狭窄症是一种罕见的常染色体隐性障碍病,1950 年代由 Truswell 描述,1967 年由德国人 Hausen,命名。它的特征是骨进行性的增生和硬化,尤其是头骨明显,下颌骨和面骨的增生能引起面部神经麻痹,颅骨增生可导致颅腔减小、颅内压增加而导致神经症状,枕骨等的增生可导致枕骨大孔减小,压迫脑干,可导致突然死亡。Van Buchem 病也是一种常染色体隐性障碍病,多见于荷兰。其骨骼畸形与骨硬化狭窄症相似,但不会出现骨硬化症常见的高大身材和并指。通过长期的研究发现骨硬化狭窄症和 Van Buchem 病都是由于 SOST 基因突变后功能缺失而造成的。SOST 基因位于人类基因组的 17q12-21 染色体中,其编码的蛋白为 Sclerostin。Sclerostin 由 213 个氨基酸序列组成,其分子量为 24kDa,包括一个用于分泌的信号序列和两个可能的 N 糖基化位点。

SOST mRNA 表达于一些非骨骼组织中,尤其是胚胎时期,如肾脏、心脏和肝脏,这将可能影响抗 Sclerostin 治疗效果,并产生副作用。但是,Sclerostin 蛋白质并没有在这些器官发现。

2 Sclerostin 的作用机制

在骨的代谢过程中,主要有骨重塑和骨形成两个方面,使骨骼不断更新。在这个过程中,多细胞基本骨单位(BMU)中的破骨细胞主导骨吸收和成骨细胞主导的骨形成紧密的耦合在一起。Sclerostin 的表达对成骨细胞为负反馈信号,减少骨的形成。Sclerostin 对人类破骨细胞骨吸收的影响的数据很少,在一些 Van Buchem 疾病报道认为其能加快骨吸收。此外,在骨形成过程中,Sclerostin 可能使骨的基质细胞处于静止状态。

Sclerostin 的氨基酸序列含有一个胱氨酸结构,被列为 DAN 家族的一员。这个家族的糖蛋白有拮抗骨形态发生蛋白(BMP)活性的作用。然而,现有的数据表明 Sclerostin 并不是一个经典的 BMP 拮抗剂。Sclerostin 对骨形成的抑制作用可能与经典的 Wnt 信号通道有关。Wnt 蛋白是分泌性的糖蛋白,其结合到有 7 个跨膜区域的 Frizzled 受体上。这些受体受到刺激后,导致细胞内的信号分子 β -catenin 的积累,并转运进入细胞核,启动靶基因的转录与 TCF/Lef1 转录因子复合物的形成。LRP5 是一种受体相关的低密度脂蛋白,其与细胞膜上的 Frizzled 受体相结合启动经典 Wnt 信号通道,在高骨量症(HBM)的患者呈显性,而 LRP5 突变后功能丧失与伴骨质疏松症的甲型神经胶质瘤综合征患者有关。这些均表明 LRP5 介导的 Wnt 信号通道对调节骨形成有重要作用。Sclerostin 被证明能结合于 LRP5 及与之密切相关的辅助受体 LRP6,从而抑制经典 Wnt 信号。不过,虽然 Sclerostin 结合 LRP5/6 拮抗 Wnt 信号通路,但 Sclerostin 和 Wnt 蛋白并不出现竞争情况。可能 Sclerostin 发挥其效果与另一个 Wnt 信号拮抗剂 DKK1 相似,通过结合辅助受体诱导 LRP5/6 的内化的。Sclerostin 结构特征表明,它确实有一个胱氨酸结和三环状结构。其中有一个环状结构是高正电的残基,与 LRP5 带负电的第一个 β 螺旋存在相互作用的可能。此外,以中和抗体与 Sclerostin 相互作用,其结合位点被映射到这个环状结构,说明这一区域与抑制 Wnt 信号通路相关。另外还发现 Sclerostin 有一个潜在的肝素结合位点,可能与介导 Sclerostin 结合到靶细胞的细胞表面有关,辅助抑制 Wnt 信号通道。

因此,认为 Sclerostin 拮抗性地结合于 LRP6 和 LRP6,阻断成骨细胞中 Wnt 信号/ β -catenin 信号,从而抑制成骨细胞分化、活动和生存。

3 Sclerostin 抗体的相关基础研究

在研究了 Sclerostin 的相关作用机制之后。人们开始认为 Sclerostin 可能是治疗骨质疏松症的一个新的靶点。并且开展了各种相关研究。

骨细胞与 Sclerostin 存在力学传感作用而作用于成骨细胞已被证实。SOST 基因敲除小鼠的 sclerosteosis 和 Van Buchem 病动物模型,具有较高的骨量^[16]。有研究证明加重啮齿类动物尺骨的负荷后,Sclerostin 的表达下降,骨形态计量学显示增加骨形成。减小小鼠后肢的负荷后,SOST 转录增

加, Sclerostin 上调, Wnt 信号/ β -catenin 信号减少^[17]。这表明, 废用性骨质疏松症(例如, 在一个瘫痪的脊髓损伤病人的下肢)可能与 Sclerostin 介导的抑制骨形成有关。人类疾病研究和动物实验的表明抑制 Sclerostin 成为治疗骨质疏松症的潜在方法。

人们研制出了抗 Sclerostin 的单克隆抗体——SCL-ABI。SCL-ABI 目前已被证明能刺激 Wnt 信号/ β -catenin 的信号在细胞培养和提高小鼠的骨密度^[33]。SCL - AbII 是另一种抗 Sclerostin 单克隆抗体, 用于治疗去势(OVX)大鼠(绝经后骨质疏松症动物模型), 有促进骨形成的效能, 实验组大鼠骨小梁、骨膜、骨基质及骨表面均有增加, 其骨量和骨强度与未去势对照组相比也有增加。并且, 破骨细胞的表面面积减少, 符合骨吸收和骨形成的解偶联。

人 Sclerostin 单克隆抗体(SCL- AbIV)在非人类灵长类动物中进行了评估。青年、健康、性腺完整的雌性猕猴, 年龄 3~5 年, 分别给予每隔 1 月 2 次皮下注射 SCL-AbIV 3mg/kg($n=2$), 10mg/kg($n=3$), 30mg/kg($n=3$), 空白组。在 61d 后, 对骨骼进行分析^[31]。每剂 SCL-AbIV 注射后骨吸收标志的 C-端肽(CTX)没有明显变化, 骨形成标志物(骨钙素, N-端肽, I 型胶原蛋白[P1NP])有明显的升高, 其后出现下降。股骨颈, 桡骨干骺端和胫骨干骺端的骨矿含量(BMC)和/或骨密度(BMD)均有增加。骨形态计量学显示在骨小梁, 骨膜, 骨内膜和骨皮质表面随着剂量相应出现增加, 表示骨细胞的活性、再形成等的增加。骨生化指标和组织形态学变化的模式表示注射抗体后骨吸收和形成解偶联, 有利于骨的形成, 在骨未被吸收的情况下至少有一些骨表面骨的形成发生。

抗 Sclerostin 治疗也被证明对骨折的治疗是有效的。在啮齿类动物实验研究^[17]中, 治疗能加快骨折愈合和骨修复, 增加骨痂密度、骨折部位的骨骼强度。在双侧腓骨截骨术后的猕猴骨折动物模型中, 通过抗 Sclerostin 治疗能使骨痂面积增加, 增加骨痂 BMC, 并增加了抗扭刚度, 促进骨折的愈合与修复。

4 Sclerostin 单克隆抗体的临床前研究

通过研究抗 Sclerostin 这一促进骨形成疗法的治疗效果的临床前实验, 促使了人们对 Sclerostin 单克隆抗体治疗人类骨质疏松的进一步研究。其中已经公布的是: AMG 785。

人 Sclerostin 单克隆抗体, AMG 785, 首次运用在人类身上。在第一阶段的随机、双盲、安慰剂对照

研究^[32]中, 有 72 名健康男性和绝经后妇女参与实验。该研究评估人 Sclerostin 单克隆抗体的安全性、耐受性、药效学(PD)、药代动力学(PK)及其对骨密度和骨代谢指标的作用。研究对象为 3:1 的比例随机接受注射 AMG 785 或安慰剂, 其中 56 人皮下注射 1 到 6 个剂量的 AMG 785 或安慰剂, 16 人静脉注射(IV)2 种剂量的 AMG 785 或安慰剂。通过 85d 的实验, 按剂量分析研究。实验者按剂量顺序, 最小剂量开始, 在进入到一个更高的剂量时, 受试者至少接受 6d 的安全监测。在 SC 和静脉注射 AMG 785 之后, 可以观察大于剂量比例增加的血药浓度, 随着剂量的增加这一间隙渐渐减小。AMG 785 血药浓度的峰值出现在皮下注射 1w 后。在最高剂量的 SC 和 IV 注射组, AMG 785 的血药浓度下降呈双相模式, β 半衰期为 11~18d, γ 半衰期为 6~7d。虽然没有公布药物分布、代谢、排泄和与其他药物的相互作用的数据, 这些数据可能与其他治疗性单克隆抗体相当。因为单克隆抗体的分子太大, 肾小球滤过困难, 所以肾脏对抗体的排泄很少。

研究中, 骨形成率由血清 P1NP、骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)和骨钙素的浓度进行评估; 骨吸收率由血清 CTX 进行评估。经过注射单剂量 AMG 785, P1NP、BSAP、和骨钙素的血清水平与其基础水平相比呈剂量相关性的增加。与基础水平相比较 P1NP、BSAP、和骨钙素的最大升幅分别为 184%, 126% 和 176%, 在皮下注射 10.0mg/kg 后($P<0.01$, 与安慰剂相比); 在静脉注射 5.0mg/kg 后其最大增幅为 167%, 125%, 和 143% ($P<0.01$, 与安慰剂相比)。血清 CTX 水平下降也呈剂量相关性。与基础水平相比较, 皮下注射 10mg/kg 后, CTX 减少的最大幅度为: 54% ($P<0.01$, 与安慰剂组相比较)。静脉注射 5mg/kg 后其最大降幅为 49% ($P<0.01$, 与安慰剂组相比较)。

骨密度由双能 X 线骨密度仪(DXA)测定。骨密度的基线为除去接收皮下 0.1 和 0.3mg/kg 外, 其他所有受试者第 29d 和 57d 的骨密度。额外测定 5.0 和 10.0mg/kg 组第 85d 的骨密度。测得的平均 T 值范围为, 腰椎: -1.09 ~ -0.17; 髋关节在 -0.57 ~ 0.27。与安慰剂组相比, 所有在 29d(除为 5.0mg/kg 组的髋部骨密度), 57, 85d 的皮下注射单一剂量的 AMG 785 的受试者, 其腰椎和髋骨的骨密度均有增加, 其增加呈近似的剂量相关性。在第 85d 出项最大的增幅, 为皮下注射剂量为 10.0mg/kg 组, 其中腰椎为 5.3%, 髋部为 2.8% ($P<0.01$, 与安慰剂组相

比)。在静脉注射组中,最大增幅同样来自第 85d 的观察,腰椎为 5.2%,髌部为 1.1%,剂量为 5.0mg/kg 组(腰椎 $P < 0.01$,髌部 $P > 0.05$)。

注射 AMG 785 一般耐受性良好。据报道,有 64% 皮下注射安慰剂或 60% AMG 785 的受试者有至少 1 种不良反应(AE)发生,静脉注射安慰剂或 AMG 785,分别有 50% 和 25% 发生不良反应。研究者认为大多数不良反应是轻微的,并不会导致死亡。皮下注射安慰剂或 AMG 785 最常出现的不良反应有注射部位出现红斑、背痛、头痛、便秘,注射部位出血、关节痛、头晕,所有这些都被认为是温和的、不严重。其中一个严重的不良反应为,皮下注射 10mg/kg AMG 785 出现重症非特异性肝炎,在用药 1d 后开始检测肝功能,肝酶可达到正常水平上限的 6~13 倍。药后 6~8d,腹部 B 超检查肝脏无异常,26d 后肝功恢复正常。没有其他更多的资料证明是因为 Sclerostin 在肝脏、肾脏等骨外器官表达而导致肝炎。在静脉注射安慰剂或 AMG 785 的研究对象中,仅有 1 例发生轻微不良反应,没有严重不良反应发生。在皮下注射或静脉注射 AMG 785 后,出现了轻度的、短暂性的无症状平均血清离子钙水平降低,药效基础水平降低约 4%,在随访期间钙离子水平已恢复至正常水平。血清钙水平下降的同时,血清 PTH 分子水平出现短暂性的升高,在研究结束时,PTH 血清浓度又恢复至正常水平。据报道,有研究证明在注射高剂量的 AMG 785 后血清总碱性磷酸酶水平出现增高,这可能是由于骨合成活动的增加而导致 BSAP 增加而造成的。54 人中有 6 人在注射 AMG 785 后用抗 AMG 785 抗体测试后药检呈阳性。这些药检呈阳性的受试者,其中一名受试者在皮下注射 10.0mg/kg AMG 785 后,在研究结束时到第 283d 中和抗体检测呈阳性。另一名受试者在接受 5.0mg/kg AMG 785 静脉注射后,在随访过程中从第 132d 到 252d 中和抗体检测呈阳性。中和抗体与任何的不良反应或其他实验室检查,生命体征,心电图异常无关。在这项研究中无法确定体内中和抗体形成对 AMG 785 的影响,因为抗体形成与血清 AMG 785 血药浓度和骨代谢指标开始回到正常水平的时间有关。

第 2 阶段的研究为随机性的,安慰剂对照,多剂量的评估 AMG 785 对 419 名绝经后的、低骨密度妇女的疗效,及其安全性和耐受性。研究的主要指标是 12 个月内 AMG 785 组和安慰剂组的腰椎的骨密度变动百分率。第二指标是髌部、股骨颈和桡骨远端 BMD 在第 12 个月的变化的百分率和骨代谢指标在

第 1、3、6、9 和 12 月的变化的百分率。这项研究开始于 2009 年 6 月,预计 2012 年 8 月完成。实验分 4 组进行:第 1 组:每月静脉注射 AMG 785 70mg、140mg、210mg,或安慰剂;第 2 组:每 3 月皮下注射 AMG 785 140mg、210mg,或安慰剂;阳性对照组 1:每日注射特立帕肽 20mg;阳性对照组 2:每周口服阿仑膦酸钠 70mg。2011 年 4 月 21 日最初 12 个月的研究结果首次公布,注射 AMG 785 组与安慰剂组比较,研究的主要指标——腰椎骨密度明显增加。AMG 785 组与特立帕肽组和阿仑膦酸钠组相比较亦有积极的结果。不良反应的总发病率在各组之间无明显差别。注射部位的反应在 AMG 785 组中更为常见^[2]。

5 总结

目前美国食品和药物监督局(FDA)批准的治疗骨质疏松症的促进骨合成的药物只有特立帕肽。AMG 785 在促进骨生成方面的疗效与特立帕肽疗效相比较很有意义。在皮下注射单剂量 AMG 785 10mg/kg 3 个月后腰椎和髌部的骨密度变化相似^[32]或大于每天注射特立帕肽 6 个月后的变化^[20]。在第一阶段的临床试验中接受 AMG 785 的受试者其 1 个月后骨形成的标记物的增加^[32]与使用特立帕肽 6 个月后的水平相近^[14]。可见与特立帕肽相比 AMG 785 能更迅速的促进骨的形成。在相同的第一阶段研究中,通过对血清 CTX 浓度下降的持续时间的观察,表明 AMG 785 药效的持续时间可能长于特立帕肽^[13]。但长期使用的 AMG 785 其促进骨形成的效果持续时间尚不清楚。与临床前实验一样,在 SOST 基因敲除的小鼠^[16]、去卵巢的大鼠^[17]及灵长类动物^[31]中,通过抑制 Sclerostin 均出现骨形成标志物的增加和骨吸收标志物的减少。如果 AMG 785 确实能使骨形成和骨吸收解偶联,那么将会导致大量增加骨密度,改善骨质量,增强治疗效果^[12]。特立帕肽已经被证明,可以减少脊椎和非脊椎骨折的风险,但不能减少髌部骨折的风险^[29]。由于它需要每天自我用药带来的不便,需要冷藏,并且成本高,因此它的使用受到很大限制。由于接受高剂量的特立帕肽的大鼠出现骨肉瘤,它的使用时间不能超过 24 个月,这些也限制了它的推广。

如果人 Sclerostin 单克隆抗体——AMG 785 是最终证明可以减少骨折的危险性,特别是在髌部以及其他部位,并且具有良好的安全性,对于存在骨折高风险的患者这将是一个非常有价值的选择。在研

究人骨肉瘤细胞株的研究发现 Wnt 信号通路被激活同时有 Wnt 抑制因子 1 的缺失。此研究提示抑制 Sclerostin 可能会增加骨肉瘤的风险。虽然目前还没有证据证明 AMG 785 有增加骨肉瘤发生的风险,但仍需要进一步的研究,以评估潜在的安全问题。

【 参 考 文 献 】

[1] Agholme F, Li X, Isaksson H, et al. Sclerostin antibody treatment enhances metaphyseal bone healing in rats. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11) : 2412-2418.

[2] Amgen and UCB. Amgen and UCB announce positive phase 2 results of AMG 785/CDP7851 in patients with postmenopausal osteoporosis (PMO). http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=1553039. Accessed Jun. 1, 2011.

[3] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291(14) : 1701-1712.

[4] Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*, 2001, 10(5) : 537-543.

[5] 李亚刚, 张萌萌, 刘颖, 等. 长春市 4133 例正常人骨密度调查及骨质疏松发病率报告. *中国实验诊断学*, 2007, 11(12) : 1695-1702.

[6] Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*, 2007, 148(6) : 2635-2643.

[7] Beighton P, Davidson J, Durr L, Hamersma H. Sclerosteosis - an autosomal recessive disorder. *Clin Genet*, 1977, 11(1) : 1-7.

[8] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356(18) : 1809-1822.

[9] Bonewald LF. Chapter 4. Osteocytes. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. pp. 22-27. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC, USA, 2008.

[10] Brunkow ME, Gardner JC, Van NJ, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(3) : 577-589.

[11] Bueno M, Olivan G, Jimenez A, et al. Sclerosteosis in a Spanish male: first report in a person of Mediterranean origin. *J Med Genet*, 1994, 31(12) : 976-977.

[12] Lewiecki EM. Sclerostin a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. *Discov Med*, 2011, 12(65) : 263-273.

[13] Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 357(9) : 905-916.

[14] Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to

teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(6) : 962-970.

[15] Lewiecki EM. Combination therapy: the Holy Grail for the treatment of postmenopausal osteoporosis? *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(7) : 1493-1497.

[16] Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the Sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6) : 860-869.

[17] Li C, Li X, Xiang J, et al. Systemic treatment with a Sclerostin monoclonal antibody enhances fracture healing in the rat femoral closed fracture model. *J Bone Miner Res*, 2009a, 24.

[18] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2009b, 24(4) : 578-588.

[19] Ominsky M, Samadfan R, Jolette J, et al. Sclerostin monoclonal antibody stimulates bone formation and improves the strength and density of the fracture callus and lumbar spine in a primate fibular osteotomy model. *J Bone Miner Res*, 2009, 24. Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid¼169908cb-ad5c-4ef9-a499-be570135fa1d>. Accessed Sept. 28, 2011.

[20] McClung MR, San MJ, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*, 2005, 165(15) : 1762-1768.

[21] Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*, 2005, 280(20) : 19883-19887.

[22] Lin C, Jiang X, Dai Z, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(10) : 1651-1661.

[23] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007, 357(18) : 1799-1809.

[24] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Reginster J-Y, for the Hip Intervention Program (HIP) Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*, 2001, 344: 333-340.

[25] Li X, Warmington KS, Niu QT, et al. Inhibition of Sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(12) : 2647-2656

[26] 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(5) : 459-468.

[27] Moester MJ, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(2) : 99-107.

[28] National Osteoporosis Foundation, 2002, America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation.

产品，因而常造成碘、钙摄入不足。汉族患者术后饮食多以清淡为主,且传统思想中存在“伤后益补”的理念,多进食动物类骨汤。2、维吾尔女性较汉族女性生育较多，尤其在切实落实计划生育国策之前，维吾尔女性中早育、多育、短间隔生育现象较为普遍，哺乳期长，容易造成骨质惯性流失。3、维吾尔族女性较汉族女性术后不注意身体锻炼,特别是老年人更不愿活动。而适当的术后运动、锻炼对于防止骨密度的迅速降低有重要意义，尤其是术后抗阻运动及锻炼^[4,5]。4、由于维吾尔民族有自己的民族语言,而现有的骨质疏松症的预防知识手册等多为汉语版,一定程度上造成了骨质疏松症的预防知识普及不到位。5、本次入组的维族女性多来自维吾尔民族聚居的新疆南部农村,此处地处西北，冬季气候寒冷、漫长，限制了维族女性术后日照和户外锻炼活动时间,从而严重的阻断了皮肤中的 7-脱氢胆固醇由光化反应形成前维生素 D₃ 这一过程有关，从而导致较汉族女性术后骨密度下降更快^[6]。6、种族差异。Morrison 等^[7]研究认为，基因型可以直接影响骨质疏松与否。我国汉族健康女性 VDR 基因型以 bb 基因型最多,为 91.36%，无 BB 基因型。而我国维吾尔族健康女性 VDR 基因型存在三种不同基因型 bb(60%)，Bb(33.3%)，BB(6.7%)。这种基因多态性的差别也可能是维族 THA 患者术后骨密度下降更快的原因之一^[8]。

THA 术后全身骨量均有下降，但健侧髋部骨密度变化相对较小，这可能与术后行走习惯改变有关，因健侧肢体增加负重，应力增加，避免了 BMD 的进一步丢失，故早期锻炼十分重要。术后全身骨

量降低，直接导致腰椎压缩性骨折及健侧股骨颈骨折的可能性增加，所以在早期锻炼过程中，应避免发生摔伤等情况。另外，本研究还提示，对于欲行 THA 术的患者，术前应常规进行 BMD 检测，以了解是否患有骨质疏松症，对于术前明确确诊为骨质疏松症的病例，应给予改善饮食和进行抗骨质疏松药物治疗，以避免术后骨质的快速丢失。而且应针对不同民族、不同居住环境、不同饮食习惯的患者制定不同的、个性化的抗骨质疏松方案。

【 参 考 文 献 】

[1] 聂四平.我国骨质疏松症诊断标准的制定原则及方法探讨.中国骨质疏松杂志,2008,14(4):270-284.

[2] 刘超群,刘进炼,周青,等.人工关节置换治疗高龄骨质疏松性股骨转子间不稳定骨折.中国老年学杂志,2011,31(6):2093-2095.

[3] 孙国静,赵建宁.全髋关节置换术对男性骨质疏松症骨密度的影响.人民军医,2007,50(4):218-219.

[4] 赵文俐,陈贤志,顾浩玉,等.数字 X 线机骨密度测量的实验和临床应用.中国骨质疏松杂志,2008,14(1):44-46.

[5] 李白艳,贾文霄,张鹏,等,乌鲁木齐市汉族、维吾尔族正常人群骨密度 DXA 测量.中国骨质疏松杂志,2008,14(7):486-491.

[6] 利霞,李白艳,贺晓晖.乌鲁木齐地区健康人群 278 人股骨近端骨密度分析.中国临床康复,2005,9(15):160-161.

[7] Morrison NA,Qi JC,Tokita A,et al. Prediction of bone density form vitamin D receptor alleles. Nature,1994,367:284-288.

[8] 赵圆,李晖,刘文亚,等.新疆汉族、维吾尔族正常男性人群定量 CT 骨密度的差异性,中国医学影像学杂志,2011,19(2):899-902.

(收稿日期:2012-02-10,修回日期:2012-03-08)

(上接第 572 页)

National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, USA, 2002.

[29] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta 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, 344:1434-1441.

[30] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res, 2009c, 24(4):578-588.

[31] Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, et al. Two doses of Sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone

mineral density, and bone strength. J Bone Miner Res, 2010, 25(5):948-959.

[32] Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a Sclerostin monoclonal antibody. J Bone Miner Res, 2011, 26(1):19-26.

[33] Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, et al. Characterization of the structural features and interactions of Sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. J Biol Chem, 2009, 284(16):10890-10900.

(收稿日期:2011-12-16,修回日期:2012-03-14)